

AKTIVNA IMUNIZACIJA U HRVATSKOJ - ŠTO I KAKO MIJENJATI?

GORAN TEŠOVIĆ*

Hrvatska je zemlja s centraliziranim sustavom provedbe i kontrole provođenja programa aktivne imunizacije. Promjene u hrvatskom programu obveznih cijepljenja su, kao i u drugim centraliziranim sustavima spore, a kalendar je u usporedbi s većinom razvijenih zemalja kompliciran i zastario. Programu obveznih cijepljenja u Hrvatskoj potrebne su izmjene u cilju pojednostavljenja provođenja aktivne imunizacije, uz očuvanje imunosti protiv bolesti koje se cijepljenjem preveniraju i istovremeno smanjenje reaktogenosti aktualno postojećih cjepiva. Za najispravniju provedbu promjena potreban je konsenzus brojnih struka koje se bave problemom aktivne imunizacije u Hrvatskoj. Uvođenje kombiniranih cjepiva, kao i zamjena reaktogenih virusnih cjepiva prioriteta su u Hrvatskoj u 2005. godini.

Deskriptori: AKTIVNA IMUNIZACIJA, IMUNIZACIJSKI PROGRAM, KOMBINIRANA CJEPIVA

Uvod

Problemom aktivne imunizacije u Hrvatskoj dugi niz godina bavili su se isključivo epidemiolozi. Hrvatski su epidemiolozi bili (i jesu) zaduženi za kreiranje nacionalnog programa obveznih cijepljenja i za implementiranje i provedbu svih promjena u programu (1). Pedijatri i ostali liječnici koji u primarnoj zdravstvenoj zaštiti provode aktivnu imunizaciju, a često se zbog te djelatnosti nazivaju i cjepliteljima, bili su sve do pred nekoliko godina vrijedni, požrtvovalni i bespogovorni provoditelji programa.

Krajem devedesetih godina prošloga stoljeća javljaju se prve, pojedinačne i neorganizirane intervencije u važeći obvezni program cijepljenja; tada pojedini pedijatri, svjesni da obvezni program cijepljenja kasni s uvođenjem novih cjepiva, počinju propagirati cijepljenje protiv invazivne bolesti izazvane *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), a nekoliko godina

potom, nakon registriranja suvremenih kombiniranih cjepiva, počinje se propagirati i uporaba tih cjepiva. Ukupno uzevši, međutim, svi su ti naponi počivali tek na entuzijazmu pojedinaca. Sustavnoga pristupa problemu nije bilo, pa su i razlike u implementaciji obveznih cijepljenja bile sve veće. Potreba za revizijom, osobito osuvremenjenjem programa obveznih cijepljenja u Hrvatskoj bila je sve jasnija, a povećavala se i želja pripadnika drugih medicinskih struka, osobito pedijataru i infektologu, da u provođenju promjena aktivno učestvuju. Rad na ovome problemu osobito je intenziviran krajem 2003. i u 2004. godini.

Konačno, u svibnju 2004. godine, Hrvatsko društvo za socijalnu i preventivnu pedijatriju (HDSPP) osnovalo je Povjerenstvo za aktivnu imunizaciju, koje je svoje stavove jasno iznijelo na 6. kongresu hrvatskog pedijatrijskog društva koji je u lipnju 2004. godine održan u Zagrebu. Tom je prilikom ponovno izražena potreba da se pedijatri i pripadnici drugih medicinskih struka aktivno uključe u sve buduće promjene u programu obveznih cijepljenja u Hrvatskoj, kao i da promjene u "kalendaru" budu brže nego što su bile do tada. Najvažnijim ciljevima Povjerenstva ocijenjeni su:

- promocija uvođenja suvremenih kombiniranih cjepiva u program obveznih cijepljenja;
- promocija uporabe cjepiva protiv gripe i vodenih kozica te njihovo precizno pozicioniranje u "kalendaru";
- uvođenje novih, manje reaktogenih; virusnih cjepiva;
- uvođenje cjepiva protiv hepatitisa B u dojenačku dob.

Svi ovi stavovi naknadno su predstavljani i na 4. hrvatskom kongresu o infektivnim bolestima koji je u listopadu 2004. godine održan u Opatiji (2).

Promjene u programima obveznih cijepljenja, osobito uvođenje novih cjepiva predstavljaju veliki javnozdravstveni događaj i zahtijevaju usku suradnju mnogih struka kako bi bile pripremljene i izvedene na najbolji mogući način. Promjene moraju biti temeljene na osobitostima lokalne zajednice, a njihove posljedice moraju se brižno i aktivno pratiti (3). Dakako, da osim konsenzusa stručne zajednice, pomnoga planiranja promjena i brižnog nadzora nad provođenjem promjena i eventualnim nuspojavama novih cjepiva, mora postojati i politička volja koja će promjene podržati (4).

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

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

Ispravno informiranje i percepcija potrebe za cijepljenjem

Značajnu prepreku uspješnome provođenju programa cijepljenja u nekoj sredini, pa i uvođenju promjena u program i novih cjepiva predstavljaju loše razumijevanje i pogrešne interpretacije, u stručnoj literaturi, dostupnih informacija (4-7). Senzacionalistički pristup informacijama, osobito neučinkovitosti i potencijalnoj škodljivosti cjepiva, kao i navijački stav među medicinskim profesionalcima najveća su opasnost po sustav cijepljenja (4, 8). Suvremeno je društvo osobito senzibilizirano na medicinske pogreške, pa i one koje proizlaze iz primjene aktivne imunizacije. Pristup informacijama sve je lakši, pa je tim više potrebno da one budu proizvod pravilno tumačenih stručnih i znanstvenih činjenica.

Stručna javnost mora biti svjesna činjenice da svako cjepivo posjeduje dvije osnovne osobine; imunogenost i reaktogenost. Postoji čitav niz primjera u nedavnoj prošlosti kako su pogrešna tumačenja ovih dviju osobina cjepiva, bazirana najčešće na stručnim radovima manjkave metodologije dovela do odluka koje su imale dalekosežne posljedice. Jedan od najboljih primjera koji ilustrira upravo iznesenu tvrdnju je značajna redukcija procijepljenosti, odnosno ukidanje cijepljenja protiv hripavca u nekim zemljama nakon što su neke dojenačke smrti dovedene u vezu s cijepljenjem cjelostaničnim cjepivom protiv pertusisa (6, 9, 10). Sustava primjena cjelostaničnoga cjepiva protiv hripavca (eng. whole cell pertussis vaccine, wP) u Švedskoj dovela je do značajne redukcije morbiditeta protiv ove bolesti, pa je incidencija bolesti pala s 271 oboljelog na 100000 stanovnika u 1957. godini na 9 oboljelih na 100000 stanovnika 1972. godine (6). Istovremeno u razdoblju od 1971. do 1979. godine u Švedskoj nije bilo smrtnog slučaja uzrokovanoga hripavcem (6).

Ukidanje cijepljenja unatoč ovakvim postignutim rezultatima rezultiralo je ubrzo povratom epidemijskoga hripavca, od kojega je u razdoblju od 1980. do 1985. oboljelo 36729 bolesnika. Istovremeno je zbog komplikacija bolesti, 11 bolesnika bilo strojno prodisavano, 4%

oboljelih imalo je neurološke komplikacije bolesti, a tri su bolesnika umrla (6). Slična se situacija dogodila i u Velikoj Britaniji i Japanu (11). Naknadno provedene velike epidemiološke studije krajem 70-ih i 80-ih godina prošlog stoljeća nisu uspjele pronaći nikakvu povezanost između primjene wP i sindroma iznenadne dojenačke smrti ili pak razvoja trajnog cerebralnog oštećenja u cijepljenih (9, 11). No kako je "svako zlo za neko dobro", upravo su spomenuti događaji pokrenuli ponovni interes za cjepivo protiv hripavca; nedvojbeno učinkovito cjepivo pokazalo se ipak i značajno reaktogenim (iako ne izaziva naglu smrt i mozgovno oštećenje), što je rezultiralo naporima za pronalaženjem novoga cjepiva (12). Pronalaženje bestaničnog cjepiva protiv hripavca (eng. acellular pertussis vaccine, aP), tako je pokrenulo novu eru u vakcinologiji (11, 12).

Sličnih primjera prethodnome, dođuše s manje tragičnim posljedicama, bilo je i u kasnijim godinama. Cjepivo protiv zaušnjaka povezivalo se s nastankom upalne bolesti crijeva u djece te psihičkog poremećaja - autizma (8, 13). Veza između cjepiva protiv zaušnjaka i autizma bazira se na kronološkoj povezanosti ovih činjenica, a proistekla je iz prijave 12 slučajeva oboljenja od autizma u cijepljena djece (8). Činjenica da je članak u kojem se ova pojava opisuje objavljen u jednom od najprestižnijih medicinskih časopisa, "otkriću" je donio dodatnu težinu. Iako su se uskoro pojavila ozbiljna istraživanja koja su zaniijekala povezanost cijepljenja protiv zaušnjaka i pojavu upalne bolesti crijeva i autizma, šteta jednom značajnom javnozdravstvenom projektu je nanesena (15, 16). Nemalu zabrinutost donijela su i otkrića navodne povezanosti cijepljenja protiv hepatitisa B i povećane incidencije multiple skleroze (14). Povezanost, i to na temelju činjenice da virus influence tipa A sadrži protein sličan humanome mijelin bazičnom proteinu, pokušala se pronaći i između cijepljenja protiv gripe i učestalijih egzacerbacija multiple skleroze (17). I jedna i druga povezanost, kasnijim su studijama opovrgnute (18, 19).

Dapače, pokazalo se da je bolesnike s multiplom sklerozom opravdano cijepiti svake sezone protiv influence, jer se

time smanjuje vjerojatnost infekcije dišnjim virusom, za kojega je, pak, nedvojbeno dokazano da uzrokuje egzacerbaciju bolesti (17). Sličnu zabunu uvele su u stručnu i svekoliku javnost i studija koja je dokazivala povezanost cijepljenja protiv bolesti uzrokovane Hib-om i pojave šećerne bolesti tipa I, kao i nagađanja o povezanosti cijepljenja protiv hripavca i pojave alergijskih bolesti (17, 20). Ne treba, vjerojatno, posebno elaborirati kako su i jedna i druga hipoteza kasnije odbacene (21, 22).

S druge strane postoje podaci koji nedvojbeno povezuju cijepljenje protiv određenih bolesti s određenim događajima. Najbolji su primjer za to pojava paraličnog poliomielitisa (eng. vaccine associated paralytic poliomyelitis, VAPP) nakon cijepljenja oralnim cjepivom protiv poliomielitisa (eng. oral polio vaccine, OPV), te pojava aseptičkog meningitisa (AM) nakon cijepljenja nekim cjepivima protiv zaušnjaka (23-28). Pojava imune trombocitopenije nakon cijepljenja protiv ospica, rubeole i hepatitisa B također je višekratno opisana i čini se, bez ikakve dvojbe, da su ove činjenice međusobno uzročnopsljedično povezane (29-31). Istovremeno, višekratno je dokazano da su neka cjepiva reaktogenija od drugih. Tako se primjerice znade da su cjepiva koja sadrže wP reaktogenija od cjepiva koja sadrže aP. Pri tome se razlika u reaktogenosti očituje i na lokalnom i na sustavnom nivou (32-34). Slične razlike postoje i među virusnim cjepivima, kao što su kombinirana cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubeole (35-37). Cjepni soj mumpsa L-Zagreb reaktogeniji je od soja Jeryl Lynn i Urabe Am9, barem što se tiče učestalosti postvaccinalnoga parotitisa (37). Istovremeno je Urabe Am9 reaktogeniji od Jeryl Lynna, dok su reaktogenosti Jeryl Lynna i soja RIT 4385 podjednake (38, 39).

Konačno, od cjepiva se ne smije očekivati previše. Pretjerana očekivanja podloga su za neuspjeh implementiranja novih cjepiva. Ova se tvrdnja može ilustrirati s nekoliko primjera. Uvođenjem cijepljenja protiv vodenih kozica prevenira se nastanak teške bolesti praćene primarnim i sekundarnim komplikacijama (40). Rijetki slučajevi bolesti koji nastanu unatoč cijepljenju uvijek su blagi, a

komplikacija bolesti nema (40). Ukoliko se, međutim, očekuje da niti jedna cijepljena osoba neće dobiti osipnu bolest izazvanu divljim varicella zoster virusom čija cirkulacija u populaciji i dalje postoji, tada se cijepljenje protiv vodenih kozica percipira kao neučinkovito. Sličan se scenarij može primijeniti i na cijepljenje protiv gripe. Navodni neuspjeh cijepljenja, obeshrabit će cijepljenje u idućoj sezoni (41). Ispravno tumačenje kliničkih studija i kritički pristup informacijama nužan je za donošenje ispravnih zaključaka. Ispravni su zaključci, pak, neophodni pri donošenju odluka o promjenama u programu cijepljenja.

Što, kako i kada mijenjati u programu obveznih cijepljenja?

Hrvatska je zemlja koja ima centralizirani sustav provedbe i kontrole nad cijepljenjem (1). Centralizirani sustavi imaju neke značajne prednosti pred decentraliziranim sustavima: sustav financira vlada i preporučena su cjepiva za svu djecu besplatna; cjepiva se nabavljaju "na veliko" pa su jeftinija nego kada se kupuju pojedinačno, na recept; postoji centralizirani sustav prijave nuspojava (4). S druge, pak, strane, centralizirani su sustavi rigidni, program cjepiva je u pravilu oktroiran, a cijepljenje je obveza. Promjene u takovim sustavima sporije su i teže ih je provesti (4). Decentralizirani sustavi, pak, iako rijetko postižu cijepne obuhvate kakve postižu centralizirani, imaju i svojih prednosti (4). Činjenica da je cijepljenje u tim sustavima dobrovoljno, implicira potrebu privole roditelja da cijepi svoje dijete s jedne strane i garanciju da će dijete dobiti najbolje moguće cjepivo, s druge strane (4). Naravno da su ovakvi sustavi podložniji promjenama i bržoj implementaciji novih cjepiva, pa je i vjerojatnost pogreške, možda, veća. No nadzor javnosti i postojanje mogućnosti materijalnog obeštećenja u slučaju neželjenoga događaja, dodatna su garancija sigurnosti pri uvođenju novih cjepiva u ove sustave.

Kao što smo već rekli, svaki sustav ima svojih prednosti i nedostataka. Iznoseći svoje prijedloge za poboljšanje programa obveznih cijepljenja u Hrvatskoj, Povjerenstvo za aktivnu imunizaciju

HDSPP istaknulo je prednosti centraliziranog sustava i naglasilo želju da se sustav doktrinarno ne mijenja (2). Ono što, međutim, u sustavu valja svakako promijeniti, jest sastav tima stručnjaka koji donosi odluke o promjenama obveznoga programa cijepljenja (2). Neophodan je, dakle, značajniji utpliv stručnjaka iz drugih struka, a osobito pedijatrijske (2). Uloga stručnjaka koji se bave problemima aktivne imunizacije u Hrvatskoj je i ispravno informiranje, kako stručne javnosti, tako i roditelja. Stručna društva kao što su Hrvatsko pedijatrijsko društvo, HDSPP, Hrvatsko društvo infektologa, Hrvatsko epidemiološko društvo imaju obvezu zajedničkog djelovanja kako bi analiza dostupnih informacija bila što ispravnija pa i odluke o izmjenama programa stručno opravdane.

Što u Hrvatskom programu obveznog cijepljenja treba mijenjati? Na početku teksta istaknuti su prioriteti kako ih navodi Povjerenstvo za aktivnu imunizaciju HDSPP. Jedan od prioriteta jest uvođenje novih, kombiniranih cjepiva za svu djecu u Hrvatskoj. S ovim prioritetom povezan je još jedan cilj, a to je uvođenje manje reaktogenih cjepiva.

Hrvatska je jedna od posljednjih zemalja u Europi koja koristi wP cjepivo protiv hripavca. Imunogenost ovoga cjepiva nije dvojbena, ona je čak nešto viša od aP, no istovremeno je nedvojbena viša i reaktogenost ovog cjepiva (12, 32-34). Pri tome je trajanje specifične imunosti potaknuto i wP i aP podjednako dugo, ili možda bolje rečeno kratko (42). Uvođenjem cjepiva koje sadrži aP, minimalna razlika u imunogenosti između cjepiva neće značajno utjecati na povećanje pobola od hripavca u Hrvatskoj, a broj nepoželjnih reakcija na cjepivo mogao bi se znatno smanjiti (12, 42, 43). Postavlja se pitanje da li je pri donošenju ovakve odluke, dakle zamjene wP s aP, prethodno provesti vlastito istraživanje, i tko ga treba provesti? Ili je, jednostavnije, jeftinije i racionalnije kritički razmotriti rezultate svih dosada objavljenih studija te na osnovu takove analize donijeti konačnu odluku. Uostalom, barem što se reaktogenosti tiče, istraživanje provedeno u Hrvatskoj već postoji, a rezultati su sukladni onima iz opservacijskih studija objavljenih u inozemstvu (44).

Uvođenje aP umjesto wP spojeno je s još jednom promjenom koja bi hrvatskome "kalendaru" donijela kvalitativno unapređenje, a to je uvođenje kombiniranog cjepiva koje bi uz aP sadržavalo i IPV i Hib konjugat. Dakako da postoje i druga rješenja koja također nisu lošija, kao što je uvođenje kombiniranoga DTap/IPV cjepiva, uz istovremeno zadržavanje zasebnog cjepiva protiv Hib bolesti. No, postavlja se pitanje, osobito u svjetlu najnovijih podataka o učinkovitosti kombiniranih cjepiva, da li je ova potonja opcija opravdana, osobito ima li se na umu svugdje u suvremenome svijetu prisutna tendencija smanjenja broja uboda injekcijom (45, 46). Opravdanost uvođenja IPV-a u hrvatski program obveznih cijepljenja, mislim da ne iziskuje dodatnih iscrpnih objašnjenja. Činjenica da je IPV učinkovito, a manje reaktogeno cjepivo od OPV-a te da Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) za sve zemlje u kojima je poliomijelitis eradiciran, a nalaze se izvan tropskoga pojasa, preporuča cijepljenje upravo IPV-om, dostatna su preporuka za implementaciju IPV-a u naš "kalendar" (47, 48).

Uvođenje cjepiva protiv hepatitisa B u dojenačku dob također je jedan od prioriteta Povjerenstva za aktivnu imunizaciju HDSPP. O opravdanosti ovakvoga zahvata iscrpno se govori na drugome mjestu u ovome zborniku (49). Ostvarenje primarnih ciljeva cijepljenja protiv hepatitisa B, a to su prevencija razvoja kronične jetrene bolesti i hepatocelularnog karcinoma, sigurno je lakše dosegnuti pomicanjem cijepljenja u mlađu dob (49). Dostupnost novih, kombiniranih, šesterovaljanih cjepiva, koja sadrže i cjepivo protiv hepatitisa B, dodatno olakšava primjenu i smanjuje broj injekcija, što u suvremenom svijetu nikako nije od male važnosti (45).

Promocija uvođenja manje reaktogenih cjepiva u hrvatski program obveznih cijepljenja još je jedna od zadaća povjerenstva za aktivnu imunizaciju HDSPP (2). Pri tome je zamjena postojećeg reaktogenog cjepnog soja zaušnjaka L-Zagreb još jedna potreba (26, 49). Nesumnjivu imunogenost ovoga soja, sasvim sigurno kviri dokazana reaktogenost (neurovirulencija) (27). Primjeri iz nedavne prošlosti pokazuju kako su

druge zemlje postupile s jednim visoko imunogenim, ali jednako reaktogenim sojem (28, 38).

Konačno, kao posebnu zadaću Povjerenstvo ističe i potrebu promocije cijepljenja protiv gripe i vodenih kozica (2). Pri tome su članovi povjerenstva svjesni da ni u svijetu ne postoji jedinstvena doktrina kada je u pitanju primjena ovih cjevica u dječjoj dobi. Stoga se ističe potreba šire uporabe cjevica i definiranje populacija koje bi valjalo zaštititi cijepljenjem. Kritička analiza dostupnih podataka iz literature pri tome bi ponovno trebala biti odlučujuća. U zemlji s centraliziranim sustavom provođenja cijepljenja, uvođenje ovih dvaju cijepljenja nikako ne bi smjelo biti prepušteno voluntarizmu; ponovno je potreban konsenzus stručnih društava.

Kada treba unijeti promjene u program obveznih cijepljenja u Hrvatskoj? Što prije, dakako! Najbolje bi bilo već u Provedbeni program obveznih cijepljenja za iduću, 2006. godinu. Da li je ovo nadanje realnost ili utopija? Odgovor slijedi ubrzo.

Zaključak

Promjene u hrvatskom "kalendaru" aktivne imunizacije su potrebne. Određenih pomaka postoji već u Provedbenome programu obveznoga cijepljenja u Hrvatskoj za 2005. godinu, no one nisu od odlučujućeg značaja (50). Osuvremenjenje "kalendara" i harmonizacija sa suvremenim kretanjima u razvijenim zemljama tek predstoji. Za uspješnu provedbu promjena u "kalendaru" potreban je konsenzus nekoliko medicinskih stručnjaka kako bi konačni učinak bio optimalan. Povjerenstvo za aktivnu imunizaciju HDSPP zalaže se za to da sva djeca u Hrvatskoj budu jednako i najkvalitetnije moguće cijepljena. Naša nastojanja nikako nisu eksperiment na hrvatskoj populaciji. Sve promjene koje predlažemo smatramo racionalnima, gotovo bi se moglo reći nužnim minimumom.

LITERATURA

1. Borčić B, Dobrovšak-Šourek V. Utjecaj obveznog cijepljenja na pobol od određenih zaraznih bolesti. *Pediatr Croat* 1998; 42 (Supl 1): 1-3.

2. Tešović G. Active immunization at the beginning of the 21st century. 4th Croatian Congress on infectious diseases, Opatija, Croatia, October 2-6, Abstract Book, 2004; 92.
3. Barberi I. Assessing the impact of live viral vaccines: The varicella experience in Sicily. 22nd Annual meeting of the European society for pediatric infectious diseases, Tampere, Finland, May 26-28, Book of abstracts, 2004; (Supl 1): 4.
4. Schmidt H-J, Booy R, Weil-Olivier C, Van Damme P, Cohen R, Peltola H. Child vaccination policies in Europe: a report from the Summits of Independent European Vaccination Experts. *Lancet Inf Dis* 2003; 3: 103-8.
5. Ehrengut W. Adverse effects of pertussis vaccination in West Germany (1970-1978). *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110: 974-5.
6. Romanus V, Jonsell R, Bergquist SO. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 364-71.
7. Bedford H, Elliman D. Misconceptions about the new combination vaccine. *BMJ* 2004; 329: 411-2.
8. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351: 637-41.
9. Cherry JD. "Pertussis vaccine encephalopathy"; it is time to recognize it as the myth that it is. *JAMA* 1990; 263: 1679-80.
10. Pollock TM, Miller E, Lobb J. Severity of whooping cough in England before and after the decline in pertussis immunization. *Arch Dis Child* 1984; 59: 162-5.
11. Cherry JD. Update in pertussis and diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccination: New strategies for clinicians (Introduction). *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16 (4): 76-7.
12. Cherry JD, Heininger U, Pertussis U, Feigin RD, Cherry JD (ur.). *Textbook of pediatric infectious disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1998; 1423-40.
13. Wakefield AJ, Puleston JM, Montgomery SM, Anthony A, O'Leary JJ, Murch SH. The concept of entero-colonic encephalopathy, autism and opioid receptor ligands. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 663-74.
14. Touze E, Fourier A, Rue-Fenouche C, et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiol* 2002; 21: 180-6.
15. Farrington CP, Miller E, Taylor B. MMR and autism: further evidence against a causal association. *Vaccine* 2001; 19: 3632-5.
16. Halsey NA, Hyman SL. Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: report from the New Challenges in Childhood Immunisation Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000. *Pediatrics* 2001; 107: 84.
17. Offit PA, Hackett CJ. Addressing parents concerns: Do vaccines cause allergic or autoimmune diseases? *Pediatrics* 2003; 111: 653-9.
18. De Keyser J, Zwanikken C, Boon M. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1998; 159: 51-3.
19. Confavreux C, Suissa S, Sessler P, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2001; 344: 319-26.
20. Institute for Vaccine safety diabetes workshop panel. Childhood immunizations and type I diabetes: summary of an Institute for vaccine safety workshop. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 217-22.
21. Black SB, Lewis E, Shinefield H, et al. Lack of association between receipt of conjugate Haemophilus influenzae type b vaccine (HbOC) in infancy and risk of type 1 (juvenile onset) diabetes: long term follow-up of the HbOC efficacy trial cohort. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 568-9.
22. De Stefano F, Gu D, Kramarz P, et al. Childhood vaccinations and the risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 498-504.
23. Strebel PM, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 568-79.
24. Beale AJ. Polio vaccines: time for a change in immunisation policy? *Lancet* 1990; 335: 839-42.
25. Tešović G, Božinović D, Vokić Ž, Knezović I, Vukelić D, Kružić V. Vaccine associated paralytic poliomyelitis in a hypogammaglobulinemic child. *Neurol Croat* 1996; 45 (1): 23-8.
26. Tešović G, Begovac J, Baće A. Aseptic meningitis after measles, mumps and rubella vaccine. *Lancet* 1993; 341: 1541.
27. Košutić Gulija T, Šantak M, Kružić V, Tešović G, Forčić D, Zgorelec R, Mažuran R. Aseptic meningitis after routine vaccination with MMR vaccine using L-Zagreb mumps strain. 3rd World Congress on Vaccines and Immunization, Opatija, Croatia, June 4-9, Abstract Book, 2002; 14.
28. Sugiura A, Yamada A. Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 209-13.
29. Nieminen U, Peltola H, Syrjala MT, Makiperna A, Kekomaki R. Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. *Acta Paediatr* 1993; 82: 267-70.
30. Ronchi F, Cecchi P, Falcioni F, et al. Thrombocytopenic purpura as adverse reaction to

- combinant hepatitis B vaccine. Arch Dis Child 1998; 78: 273-4.
31. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, Majewski D. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella-summary of a report from the Institute of medicine. JAMA 1994; 271: 1602-5.
 32. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. N Eng J Med 1996; 334: 341-8.
 33. Gustafsson L, Hollander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. N Eng J Med 1996; 334: 349-55.
 34. Cherry JD. Comparative efficacy of acellular pertussis vaccines: an analysis of recent trials. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 90-6.
 35. Usonis V, Bakasenas V, Kaufhold A, Chitour K, Clemens R. Reactogenicity and immunogenicity of a new live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine in healthy children. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 42-8.
 36. Arguedas A, Riccheimer R, Rocha C, Cervantes Y. A randomized comparative study of a new measles, mumps and rubella (MMR) vaccine with a widely used MMR vaccine administered as a second dose at 4-6 years of age. 18th Annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Disease, Noordwijk, The Netherlands, May 3-5, Abstract Book, 2000; 37.
 37. Ranier TMS, Santos B, Bercini MA et al. Safety and reactogenicity of three measles, mumps and rubella vaccines: A comparative trial. 2nd World Congress of Pediatric Infectious Diseases, Manila, Philippines, November 2-6, Abstract Book, 1999.
 38. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review. Bulletin WHO 1999; 77: 3-14.
 39. Crovari P, Gabutti G, Giammanco G, et al. reactogenicity and immunogenicity of a new combined measles-mumps-rubella vaccine results of a multicenter trial. Vaccine 2000; 18: 2796-803.
 40. Clements DA. Varicella vaccination in children. Biodrugs 2000; 14: 49-60.
 41. Principi N, Esposito S. Are we ready for universal influenza vaccination in paediatrics? Lancet Infect Dis 2004; 4: 75-83.
 42. Lugauer S, Heininger U, Cherry JD. Long-term clinical effectiveness of an acellular pertussis vaccine and a whole cell pertussis component vaccine. Eur J Pediatr 2002; 161: 142-6.
 43. Olin P, Gustafsson L, Barreto L, et al. Declining pertussis incidence in Sweden following introduction of acellular pertussis vaccine. Vaccine 2003; 21: 2015-21.
 44. Bela Klancir S, Sabol Z, Kipke-Sabol Lj, Gazdić-Kvakanić D, Bohnec V, Šakić D. Croatian experience with reactogenicity of combined diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine and combined diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis vaccine in primary vaccination schedule. 22nd Annual meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Tampere, Finland, May 26-28, Book of abstracts, 2004; 15.
 45. Kalies H, Verstraeten T, Grote V, et al. Four and one-half year follow-up of the effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/Haemophilus influenzae type b and diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-inactivated poliovirus/Haemophilus influenzae type b combination vaccines in Germany. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 944-50.
 46. Dobson R. UK health officials launch "five in one" vaccine for babies. BMJ 2004; 329: 365.
 47. Sutter RW. OPV and/or IPV for routine immunization: recent trends. Vaccines: Children & Practice 2004; 7 (1): 14-16.
 48. World Health Organization. Report of the interim meeting of the Technical Consultative Group (TCG) on the global eradication of poliomyelitis, Geneva, 13-14 November 2002. Geneva: WHO, 2003.
 49. Tešović G. Virusna cjepiva - stanje u Hrvatskoj početkom 2005. godine. Paediatr Croat 2005; (Supl 1).
 50. Provedbeni program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospice, zaušnjaka, rubeole, tuberkuloze, hepatitisa B i bolesti izazvanih s Haemophilus ifl. tipa b u 2005. godini. Ministarstvo zdravstva, Zagreb 2004.

Summary

ACTIVE IMMUNIZATION IN CROATIA - WHAT AND HOW TO CHANGE?

G. Tešović

Croatia has a centralized system of active immunization implementation and control. Changes in the Croatian obligatory immunization schedule are slow, as in other centralized systems, and compared to most developed countries Croatian immunization schedule is quite complicated and out of date. Croatian obligatory vaccination programme is in great need of changes regarding simplification of active immunization implementation, retaining protective immunity to vaccine preventable diseases and at the same time introduction of less reactogenic vaccines compared to those currently in use. A consensus among numerous professions dealing with active immunization issues is needed in order to conduct the right changes. Introduction of combined vaccines and replacement of reactogenic viral ones is a Croatian immunization programme priority in 2005.

Descriptors: ACTIVE IMMUNIZATION, VACCINATION PROGRAMME, COMBINED VACCINES