

## Cijepljenje djece protiv influence

### *Vaccinating Children against Influenza*

**Darko Richter**

Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

**Sažetak** Djeca znatno češće od odraslih obolijevaju i bivaju hospitalizirana zbog influence, iako je u njih smrtni ishod mnogo rjeđi. Najteži ishod u 2/3 slučajeva povezan je s nekom preegzistentnom kroničnom osnovnom bolesti, u prvom redu neurorazvojnim poremećajem, kroničnom plućnom bolesti i srčanom greškom. Međutim rizična je i sama dob ispod 5 godina. Stoga se preporučuje cijepljenje sve djece od 6 mj. do 5 god. te sve djece s rizičnim osnovnim bolestima. Zaštitnost sezonskih cjepiva, bilo inaktiviranih bilo atenuiranih, kreće se između 50-70%. U djece se primjenjuju inaktivirana fragmentirana ili podjedinična cjepiva, koja mogu biti adjuvantirana ili neadjuvantirana, najranije u dobi od 6 mjeseci. Neka adjuvantirana cjepiva pokazala su znatniju stopu lokalnih i febrilnih reakcija u djece. Cjelostanična se cjepiva djeci u načelu ne daju, i to zbog bojazni od težih nuspojava, a u slučaju suvremenih cjelostaničnih cjepiva propagiranih na kulturi humanih stanica zbog slabije imunogenosti. Živo atenuirano cjepivo daje se tek od navršene 2 godine. Karakteristična mu je nuspojava bronhopneumonija, što je razlogom da se ne primjenjuje u djece do 2 godine, kao ni u astmatičara ili djece s recidivnim bronhopneumonijama u cijeloj predškolskoj dobi.

**Ključne riječi:** influenza, djeca, trovalentno inaktivirano cjepivo, živo atenuirano cjepivo, kronična osnovna bolest

**Summary** Influenza infection is significantly more common in children, as are the influenza caused hospital admissions, although the mortality is clearly smaller than in adults. Death from influenza in children is associated in 2/3 of cases with preexistent chronic comorbidity, primarily neurodevelopmental conditions, asthma and congenital heart disease. Moreover, the very age below 5 years represents a risk factor for complications of influenza. Vaccination of all children 6 months-5 years and of all children with comorbidities predisposing to severe outcomes is recommended. Vaccine effectiveness of both trivalent inactivated or live attenuated vaccines ranges from 50-70%. Children can receive inactivated split-virus and subunit vaccines which can be adjuvanted or nonadjuvanted, not earlier than 6 months of age. Some adjuvanted vaccines have manifested significant local and febrile reactogenicity in children. Whole-cell vaccines are generally not given to children for fear of severe side-effects, or, with modern human cell culture propagated vaccines, relatively low immunogenicity. Live attenuated influenza vaccine can be given from 2 years on. The characteristic side-effect is wheezing, especially under the age of 2. It should not be given to asthmatics or wheezers during the preschool age.

**Key words:** influenza, children, trivalent inactivated vaccine, live attenuated influenza vaccine, comorbidity

U vezi s potrebom cijepljenja djece protiv influence postoje nejasnoće, i na strani onih koji je promiču i na strani onih koji joj se protive. Cilj je ovog članka da iznese činjenice o influenci i cijepljenju protiv nje u djece i na temelju njih pruži obrazloženi stav u svezi s tim pitanjem. Nedavna pandemija virusom influence A H1N1/2009. omogućila je svjež uvid u epidemiološka kretanja nove zaraze influencom u neimune populacije kakvu ponajprije čine djeca.

### *Epidemiološki podatci: pobol, hospitalizacije i letalitet*

Malo je koje epidemiološko područje u kojem postoji toliko raznovrsnih podataka kao što je to kod influence. Centers

for Disease Control And Prevention u jednoj te istoj tablici procjenjuju ukupni broj slučajeva pandemijske influence H1N1/2009. u SAD-u od travnja 2009. do ožujka 2010. godine na 43-89 milijuna, hospitalizacija na 192.000-398.000 i broj umrlih na 8.720-18.050 (1). Novi Zeland navodi da je prosječna incidencija pandemijske influence iznosila 75/100.000, a po dobnim skupinama na 100.000 osoba te dobi pandemijska je influenza najčešće prijavljena u dojenčadi (218), zatim u adolescenata i mladih odraslih od 15 do 29 godina (125), dok s većom starosti broj slučajeva opada i najmanji je: 15 za starije od 70 godina (2).

U razmatranju epidemioloških brojeva valja voditi računa da u razvijenim zemljama djeca od 0 do 17 godina čine najviše 20% ukupnog stanovništva. Zato podatak da više

od 90% (3), a prema nekima i 95-99% (4) smrti od influence pogađa odrasle, govori u prilog uvjerenju da su djeca otpornija ili manje rizična skupina za najgori ishod bolesti. Ipak, uvid u hospitalne statistike pokazuje da se djeca zbog influence hospitaliziraju mnogo češće nego odrasli. Tijekom pandemije H1N1/2009. u SAD-u stopa hospitalizacija izražena na 100.000 osoba iste dobne skupine izgledala je ovako: 0-4 godine: 72; 5-17 godina: 29; 18-49 godina: 12; 50-64 godina: 12; > 65 godina: 11 (5). Apolutni brojevi pokazali su da je udio hospitalizirane djece, u odnosu prema odraslima, bio gotovo 45% : 55% (6), a podatci iz Australije govore da je u dobi do 4 godine bilo na 100.000 osoba te dobi jednako hospitaliziranih, kao i u dobi > 85 godina (50/100.000) (7). Podatci za Novi Zeland, iz već navedenog izvora (2), izgledaju ovako (približno očitavanje iz grafikona): od dojenčadi, hospitalizirano je okruglo 150 od 225/100.000 prijavljenih s influencom, od djece u dobi od 1 do 4 godine okruglo 50 od oko 100/100.000 prijavljene djece te među starijima od 60 godina otprilike 10 od prijavljenih 15/100.000. Između tih dobnih krajnosti stopa hospitalizacije bila je između 20-25% (približno 15-20/100.000) u odnosu prema broju prijavljenih (75-150/100.000). Visoka stopa hospitalizacija dojenčadi i djece u Novom Zelandu, u odnosu prema broju prijavljene dojenčadi i djece s influencom, vjerojatno je posljedica činjenice da se dojenče ili dijete, ako se klinički prepoznaju, ujedno u velikom postotku hospitaliziraju. Ostali, vjerojatno, promaknu s kliničkom slikom akutne dišne infekcije. Razlike u podacima počivaju i na različitim navikama i propisima prijavljivanja influence ili influenci slične bolesti (*influenza like illness*, kr. ILI) u različitim zemljama.

Smrtnost od influence u djece je niska. Pandemijska influenza H1N1/2009. rezultirala je u SAD-u s 317-ero umrle djece od travnja 2009. do siječnja 2010. (8) i 70-ero umrle djece od lipnja 2009. do ožujka 2010. u Ujedinjenom Kraljevstvu (9), a u jednom i drugom slučaju to je oko 6 na milijun djece iste dobi. Također, 68% (SAD), odnosno 64% (UK) umrle djece imalo je komorbidno stanje, tj. prethodnu tešku kroničnu bolest: najčešće kroničnu neurološku bolest, a tek potom kroničnu plućnu bolest, srčanu grešku i dr. (*ibidem*). U slučaju sezonske influence, u SAD-u se od sezone 2003/04-2006/07. bilježilo od 46-ero do 153-je umrle djece, pretežito < 5 godina, među kojom je udio kroničnih osnovnih bolesti bio od 35 do 55% (10).

Sveukupno, ovi podatci pokazuju da se influenza svugdje prijavljuje razmjerno puno više u djece nego u odraslih i da se djeca s influencom razmjerno puno više hospitaliziraju nego odrasli, ali da je, istodobno, smrtni ishod u djece znatno rjeđi nego u odraslih i da je glavni rizični čimbenik kronična neurološka bolest.

Činjenica da djeca obolijevaju češće od odraslih i da su češće hospitalizirana, premda ta obolijevanja rezultiraju s manje najtežih ishoda, objašnjava se time da su djeca ponajprije aglomerirana u kolektivima poput vrtića i škola, u bliskome međusobnom dodiru bez higijenskih navika koje se stječu u kasnijem životu. Zatim je točno i da su pretežito neprokužena i neimuna. Imamo lokalne podatke (Hong Kong) da je 43% djece u dobi od 5 do 14 godina tijekom pandemije H1N1/2009. serokonvertiralo, a to znači da se

prokužilo *de novo*, jer je virus te serološke specifičnosti mogao prokužiti samo naraštaje rođene prije 1959. godine, dok se isto dogodilo u nepunih 5% osoba od 30 do 59 godina, koje nisu mogle biti znatnije izložene antigenom sličnom virusu koji je kružio do kraja 1950-ih godina (11, 12). To govori u prilog važnosti širenja influence među neprokuženom djecom, više nego među neprokuženim odraslima, zbog aglomeriranog smještaja djece u školama i vrtićima. Glede težih oblika bolesti, kada se svi podatci ujednače na, u nazivniku, isti broj inficiranih, ispada da svaki odrasli koji se inficira, u usporedbi s djetetom, ima 66 puta veći rizik od smrti i 9,5 puta veći rizik da će završiti na intenzivnom liječenju (11).

Zaključno, valja istaknuti da su djeca podložnija infekciji influencom zbog neprokuženosti i zbog visoke stope kolektivizacije, da zdravstvene vlasti dobivaju razmjerno znatno više prijava bolesti u toj dobi i da su znatno češće hospitalizacije u odnosu prema odraslima. Međutim rizik od teških oblika influence ili smrti, iako ti ishodi nisu izuzetni, osobito u rizičnim skupinama i u dobi do 5 godina, općenito je značajno manji nego u odraslih.

## Cjepiva protiv influence

Tijekom proteklih 50-ak godina vakcinalna zaštita od influence počivala je na trovalentnom inaktiviranom cjepivu, uzgojenom na pilećim embrijima. U početku je cjepivo bilo cjelovirionsko, inaktivirano formalinom. Zbog razmjerno čestih pirogenih reakcija, a nerijetko i reakcija sličnih kratkotrajnoj gripi, razvijena su fragmentirana cjepiva (*split-virus vaccine*), tj. takva koja su sadržavala ne cijeli virion već dijelove viriona s antigenima hemaglutinina (H) i neuraminidaze (N) te kasnije i podjedinjena cjepiva (*subunit vaccine*) koja se sastoje od jednoobraznih djelića viriona na kojima se nalaze samo H i N-antigeni. Reaktogenost ovih cjepiva bitno je manja od cjelovirionskog, ali je manja i imunogenost. Zbog toga se u ta cjepiva često dodaju adjuvansi. Najzadnje, i ne najmanje važno, komercijalizirana su živa, atenuirana cjepiva protiv influence (*live attenuated influenza vaccine*, LAIV), koja su u Rusiji bila u pedijatrijskoj uporabi znatno prije nego na Zapadu (13) i koja pokazuju odličnu imunogenost i zaštitnost (14). U SAD-u je registrirano cjepivo *FluMist* o kojem imamo najviše podataka.

## Inaktivirana cjepiva

Iako virus influence ima ukupno 8 antigena, fragmentirana i podjedinjena cjepiva sadržavaju samo 2 cjelovita antigena, H i N, koji pripadaju trima prevalentnim tipovima influence: tip A (H1N1), tip A (H3N2) i tip B. Virus influence mijenja se tijekom replikacije tako da se kumuliraju točkaste mutacije u H i N-antigenima (antigenski *drift*) ili se mijesaju čitavi segmenti RNK koji kodiraju cijele H i N-antigene različitih virusa s posljedičnim krupnim antigenskim promjenama (antigenski *shift*). Zbog *drifta* se svake 2-3 godine javljaju epidemije, a zbog *shifta* u većim, nepravilnim vremenskim razmacima nastupaju pandemije. Cjepivo mora svake sezone "predviđati", tj. po serotipskom sasta-

vu pratiti jednu i drugu promjenu. Za to se brinu referentni laboratoriji Svjetske zdravstvene organizacije koja, na temelju njihovih izvješća o identifikaciji serotipova i njihovoj prevalenciji, izdaje uputu o serotipskom sastavu cjepiva. Svi proizvođači cjepiva slijede propisani serotipski sastav za sljedeću sezonu. Predviđanje točnog serotipa daleko je od 100%-tne točnosti pa je prosječna zaštitnost trovalentnih cjepiva u djece > 24 mj. (za mlađu nema podataka), gledano tijekom niza godina, 59% (15). Zaštitnost u pojedinoj sezoni ovisi o serotipskom slaganju antigena u cjepivu s antigenima divljeg virusa – uzročnika influence. Poznat je nesklad antigenskog sastava cjepiva u odnosu prema divljim virusima u sezoni 2007-08, kada su serotipovi A/H3N2 i B bili različiti od više od 2/3 izoliranih virusa te sezone pa je zaštitnost iznosila svega 44% (16). Posljedično tomu u SAD-u je te sezone zabilježeno povećanje broja umrle djece, s prosječnih 50-ak po sezoni na 83 (prosječne dobi 6,4 godina) (17). Međutim zaštitnost od influence koja odgovara serotipu sadržanom u cjepivu obično je 70-90% (16). Redovitim cijepljenjem postiže se u cjepljenika, tijekom godina, kumulativna imunost i mreža protutijela različite specifičnosti, koja je dovoljno "sitna", odnosno, dostatno križno zaštitna da zaustavi širenje infekcije (18).

Primjena trovalentnih cjelovirionskih cjepiva u načelu je kontraindicirana u djece zbog visoke stope lokalnih i sistemskih (febrilnih) nuspojava. Pojavila su se pandemijska cjepiva od raznih proizvođača, u rasponu od cjelostaničnoga do podjediničnoga, dok su suvremena mrtva trovalentna (sezonska) cjepiva fragmentirana ili podjedinična, a jedna i druga mogu biti neadjuvantirana i adjuvantirana. Primjeri cjepiva koja smo upoznali zadnjih godina i u Hrvatskoj, bilo da su bila besplatno distribuirana po ordinacijama na teret HZZO-a, registrirana i dobavljiva na recept ili dobavljena iz inozemstva na ime pacijenta, navedeni su u tablici 1.

Adjuvansima se postiže jači imunogeni odgovor pa je po dozi moguće smanjiti količinu unesenog antigena. Međutim adjuvansi pridonose većoj stopi nuspojava (lokalne, febrilne), i to upravo u djece < 6 godina (19, 20). *Celvapan* i *Pandemrix*, dva monovalentna pandemijska cjepiva, registrirana su u Europskoj zajednici bez prethodnih kliničkih studija na djeci. Naknadno istraživanje pokazalo je da je *Pandemrix* znatno imunogeniji, ali i znatno reaktogeniji: stopa serokonverzije u djece do 3 godine iznosila je 98,2%

(*Celvapan* 80,1%), dok je stopa febrilnih reakcija > 38 °C iznosila 8,9% nakon prve doze i 22,4% nakon druge doze u djece < 5 godina (*Celvapan* 1,1% i 0%) (21). Osim toga, pojavila se sumnja da je *Pandemrix* povezan s narkolepsijom, tako da se ona javljala jedanput na 12.000 djece cijepljene u dobi od 4 do 19 godina (22). U Australiji je, nakon široke primjene trovalentnoga sezonskog cjepiva *Fluvax* (fragmentirano neadjuvantirano cjepivo) u odrasloj populaciji, prigodom davanja djeci počevši od dobi od 6 mj. nadalje, došlo do gotovo masovne pojave febrilnih konvulzija, tako da je ispalo kako na svaku preveniranu hospitalizaciju djeteta zbog influence troje druge djece dobije febrilne konvulzije pa je indikacija za dječju dob ograničena na dob > 5 godina (23). Oba ova primjera pokazuju da djeca mogu izraziti neočekivane reakcije unatoč tomu što je cjepivo vrlo sigurno u odraslih osoba. Osim toga, registracija za dječju dob ne bi u budućnosti više smjela počivati na analognim prečacima i teorijskom predviđanju ekvivalencije s nekim ranijim cjepivom, kao što je bio slučaj u povodu žurnih postupaka registracije pandemijskog cjepiva (24).

### Atenuirana cjepiva

Atenuirano, intranazalno cjepivo opisuje se još i engl. kraticom CAV - *cold adapted vaccine* - zbog toga što je virus prilagođen razmnožavanju na nižoj temperaturi koja vlada u nosnim hodnicima, a nije sposoban propagirati se na centralnoj temperaturi ljudskog tijela. Sadržava iste serotipske sojeve kao sezonsko trovalentno inaktivirano cjepivo. Primjenjuje se intranazalnim raspršivačem.

Atenuirano cjepivo učinkovitije je od mrtvoga. U djece starije od 2 godine doseže zaštitnost od 79% u usporedbi sa 65%-tnom zaštitnosti inaktiviranog cjepiva (25). To se objašnjava imunogeničnošću živog virusa koji snažnije stimulira diferencijaciju memorijskih limfocita i staničnu reakciju na virus. Stanična se reakcija na inaktivirano cjepivo dobije tek onda ako prije cijepljenja već postoje mjerljiva specifična protutijela (26). Živo se cjepivo ne smije dati djeci mlađoj od 24 mj. jer se unutar 6 tjedana od primjene nerazmjerno učestalo javlja bronhoopstrukcija (3,8% prema 2,1% uz inaktivirano cjepivo), a unutar 6 mj. djeca su, u usporedbi s inaktiviranim cjepivom, bila značajno češće hospitalizirana zbog raznih dijagnoza, no opet najčešće (50%) respiratornih (6,1% prema 2,6%) (27); na-

Tablica 1. Cjepiva protiv influence

Cjepivo	Vrsta	Sastav i sezona	Doza hemaglutinina	Uzgoj	Adjuvans
<i>Celvapan</i> (Baxter)	cjelostanično	H1N1/2009.	15 µg	Vero stanice	nema
<i>Pandemrix</i> (GSK)	fragmentirano	H1N1/2009.	3,75 µg	pileći ebmrij	skvalen ASO3
<i>Focetria</i> (Novartis)	podjedinično	H1N1/2009.	7,5 µg	pileći embrij	skvalen MF59
<i>Vaxigrip</i> (Sanofi Aventis)	fragmentirano	trovalentno 2010/11.	15+15+15 µg	pileći embrij	nema
<i>Fluimun</i> * † (Novartis)	podjedinično	trovalentno 2010/11.	15+15+15 µg	pileći embrij	nema
<i>Fluad</i> * † (Novartis)	podjedinično	trovalentno 2010/11.	15+15+15 µg	pileći embrij	skvalen MF59

\* Proizvođač je nominalno Imunološki zavod Zagreb, ali je cjepivo, kao "bulk" kupljeno od Novartisa.

† *Fluimun* je namijenjen osobama od 6 mj. do 5 godina, a *Fluad* je namijenjen osobama > 65 godina pa je adjuvantiran unatoč uobičajenoj količini hemaglutinina po dozi.

dalje, ne smije se dati ni djeci od 2 do 5 godina s astmom ili recidivnim bronhoosprukcijama; bez obzira na dob, ne smije se dati imunodeficientnim osobama, osobama s Guillain-Barréovim sindromom uz bilo koje prethodno cijepljenje protiv influence i osobama s rizičnim osnovnim bolestima za komplikacije od influence.

## Cijepljenje protiv influence

Mrtva cjepiva primjenjuju se intramuskularno u standardnom volumenu od 0,5 ml. Odraslima i djeci od navršene 3 godine naviše daje se jednaka doza kao za odrasle. Mlađoj se djeci, od 6 do 36 mj., daje polovica doze za odrasle (0,25 ml). Ako se dijete mlađe od 9 godina cijepi prvi put, daju se dvije doze u razmaku od 4 tjedna.

Jedino registrirano živo cjepivo jest *Flumist*<sup>®</sup>; rabi se u Sjevernoj Americi, a u Europi nije registrirano. Indicirano je u dobi od 2 do 49 godina u zdravih osoba, a žene ne smiju biti trudne.

U SAD-u preporučuje se cijepljenje sve djece počevši od navršene 6 mj. Osobe s povišenim rizikom jesu sve one starije od 65 godina, djeca mlađa od 5 godina, djeca s neurorazvojnim poremećajima i trudnice (osobito u trećem tromjesečju) (28).

Hrvatski zavod za javno zdravstvo preporučuje cijepljenje svih osoba s povećanim rizikom od razvoja komplikacija gripe: osoba starijih od 65 godina ili osoba bez obzira na dob s osnovnom bolesti koja je rizični čimbenik (vidi na [http://www.hzjz.hr/epidemiologija/gripa\\_cijep02.htm](http://www.hzjz.hr/epidemiologija/gripa_cijep02.htm)). To su mahom kronične bolesti: kronične bolesti pluća (uključujući astmu), srčane bolesti (osim hipertonije), kronične bubrezne bolesti, kronične bolesti jetre, hematološke, neurološke, neuromuskularne i metaboličke bolesti (uključujući šećernu bolest), smanjena imunost (imunodefijencija) zbog bolesti ili zbog uzimanja lijekova, osobe mlađe od 19 godina na trajnoj terapiji salicilatima, radi izbjegavanja mogućeg nastanka Reyova sindroma, osobito (bolesno) pretile osobe, trudnice u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (kada je oblikovanje čeda već završeno), ukućani djece mlađe od 6 mjeseci s nekom kroničnom bolešću ili osoba s teško oštećenom imunošću. Zbog velike ekspozicije, redovito se cijepljenje preporučuje zdravstvenim radnicima.

Preporuka u smislu univerzalnog cijepljenja ili cijepljenja ograničenog na rizične skupine odraz je različitog tumačenja stanja i potreba stanovništva pojedine zemlje. Vrijedno je iznijeti japansko iskustvo jer je poučno, makar specifično za tu zemlju (29). Ondje je, nakon pandemije azijske gripe 1957. godine, uvedeno od 1962. do 1994. cijepljenje sve školske djece. Obuhvat se kretao od 50 do 85%, a učinak na influencu, u ciljnoj skupini kao i u ukupnom stanovništvu, bio je dojmljiv. Poboljšanje djece smanjen je za 50-80%, ali je istodobno zbirna smrtnost od pneumonije i influence, u općoj populaciji, pala s oko 15/100.000 na 5/100.000 na godinu. Za stanovništvo Japana to je značilo smanjenje broja umrlih od influence i njezinih komplikacija za 37.000-49.000 na godišnjoj razini. No cijepljenje

je prekinuto 1994. zbog medijske antivakcacijske kampanje. Zanimljivo je da su u roku od 7 godina svi epidemiološki pokazatelji pogoršani na razine slične onima prije početka cijepljenja. U istom razdoblju u Japanu je pokrivenost cijepljenjem ostalog stanovništva bila ispod 5 doza na 1.000. Međutim u SAD-u gdje je 1964. također uvedeno cijepljenje, ali pretežito starijih osoba, unatoč tomu što su odgovarajući epidemiološki parametri bili 3-4 puta bolji nego u Japanu, ti parametri nisu se bitnije mijenjali. Broj podijeljenih doza cjepiva u SAD-u bio je u prva tri desetljeća oko 80/1.000 stanovnika, da bi u 90-im godinama skočio na 250-280/1.000 pa ipak, učinak na zbirnu smrtnost od pneumonije i influence nije zabilježen (29). Zaključno, sustavno cijepljenje školske djece bitno smanjuje smrtnost starijih osoba od influence prekidom prijenosa virusa u stanovništvu, dok povećanje obuhvata cijepljenjem starijih osoba nema očitoga neposrednog učinka na zbirni mortalitet od pneumonije i influence (29).

Zaštitnost dobro korelira sa serološkim titrom na hemaglutinin. Vrijednost 1:40 smatra se zaštitnom. Hemaglutinin je virusni receptor za molekulu sijalinske kiseline na površini stanica respiratornog epitela. Zaštitni titar protiv hemaglutinina onemogućuje invaziju virusa u unutrašnjost stanice. Samim time onemogućena je potpuna imunostna reakcija na ostale proteine virusa (tzv. heterosuptipska imunost), a koji su, za razliku od hemaglutinina i neuraminidaze, stalni i manje promjenljivi, tj. više konzervirani od soja do soja. Oni ne izazivaju imunost koja bi bila u stanju spriječiti infekciju, ali imunost na heterosuptipske, konzervirane antigene osigurava blažu sliku bolesti protiv mnogih sojeva koji se značajno razlikuju samo u H i N-antigenima. Stoga se postavlja pitanje cijepljenja djece protiv influence. Cijepljenjem se zaštićuju od cirkulirajućih sezonskih sojeva, kao i od pandemijskog soja, ali im se onemogućuje stvaranje šire imunosti protiv heterosuptipskih antigena koji opstaju nepromijenjeni tijekom mnogih godina i osiguravaju blažu kliničku sliku ako dođe do epidemije virusima koji antigenskim driftom promijene specifičnost H i N-antigena (30). Ondje gdje su na snazi preporuke da se cijepi sva djeca od navršene 6 mj. dalje (npr. SAD), ovakve spoznaje razlog su za preispitivanje sadašnje prakse i intenzivnije razmišljanje o drugim vrstama cjepiva, npr. široj primjeni atenuiranog cjepiva (31).

## Zaključak

Možda suprotno uvriježenom mišljenju da je cijepljenje protiv influence najbitnije za osobe starije od 65 godina, najdojmljivije rezultate daje procjepljivanje ukupne populacije školske djece (primjer Japana), i to kako u smislu smanjenja pobola cijepljene populacije tako i u smislu prekida prijenosa bolesti i posljedičnom upadljivu padu smrtnosti od pneumonije i influence u starije populacije. I mrtva i živa cjepiva podjednako su učinkovita u prevenciji influence (50-70%), uz stanovitu prednost u imunogenosti živog cjepiva, dok uspjeh najviše ovisi o točnom predviđanju seroprevalencije glavnih sojeva virusa influence u sezoni za koju se pravi cjepivo. Valjalo bi ubuduće izbjegavati ekstra-

polaciju sigurnosnog profila pojedinog cjepiva na djecu, bez provjere u kliničkom pokusu, jer su iskustva s pojedinim cjepivima još jedanput pokazala (narkolepsija, febrilne konvulzije) kako djeca nisu samo "mali odrasli". Koga će se cijepiti i čime ovisi o procjeni lokalnog stanja i potreba. U tom smislu valjalo bi u nas slijediti preporuke Hrvatskog

zavoda za javno zdravstvo uz fleksibilnost u pogledu proširenja indikacija u skladu s argumentima koje valja razumjeti i provjeriti u svakoj pojedinoj situaciji ili slučaju, a koji u vrijeme široko otvorene globalne komunikacije ne trpe paternalističko povlađivanje ili odbijanje.

## Literatura

1. CDC Estimates of 2009 H1N1 Influenza Cases, Hospitalizations and Deaths in the United States, April 2009-March 13, 2010. [http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates/April\\_March\\_13.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates/April_March_13.htm)
2. BAKER MG, WILSON N, HUANG QS i sur. Pandemic influenza A(H1N1)v in New Zealand: the experience from April to August 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(34):pii=19319. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19319>
3. THOMPSON WW, SHAY DK, WEINTRAUB E i sur. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-86.
4. FOWLKES AL, ARGUIN P, BIGGERSTAFF MS i sur. Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) deaths in the United States, April-July 2009. *Clin. Infect. Dis.* 2011;52(Suppl. 1):S60-S68.
5. BARTLETT JG. 2009 H1N1 Influenza - Just the Facts: Clinical Features and Epidemiology: *Epidemiology and Impact.* [http://www.medscape.com/viewarticle/709540\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/709540_2)
6. JAIN S, KAMIMOTO L, BRAMLEY AM i sur. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:70.
7. BROTHERTON J, McINTYRE P, PUECH M i sur. Vaccine preventable diseases and vaccination coverage in Australia 2001 to 2002. *Commun Dis Intell* 2004;28(Suppl. 2), VII-S116.
8. COX CM, BLANTON L, DHARA R, BRAMMER L, FINELLI L. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) deaths among children - United States, 2009-2010. *Clin Infect Dis.* 2011;52(Suppl 1):S69-S74.
9. SACHEDINA N, DONALDSON LJ. Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study. *The Lancet* 2010;376:1846-52.
10. FINELLI L, FIORE A, DHARA R i sur. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics* 2009;122:805-11.
11. WU JT, MA ES, LEE CK i sur. The infection attack rate and severity of 2009 pandemic H1N1 influenza in Hong Kong. *Clin. Infect. Dis.* 2010;51:1184-91.
12. HANCOCK K, VEGUILLA V, LU X i sur. M-Cross-Reactive Antibody Responses to the 2009. Pandemic H1N1 Influenza Virus. *N Engl J Med* 2009;361:1945-52.
13. KENDAL AP. Cold-adapted live attenuated influenza vaccines developed in Russia: can they contribute to meeting the needs for influenza control in other countries? *Eur J Epidemiol* 1997;13:591-609.
14. AMBROSE CS, WU X, BELSHE RB. The efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children as a function of time postvaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:806-11.
15. JEFFERSON T, RIVETTI A, HARNDEN A, DI PIETRANTONJ C, DEMICHELI V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst. Rev* (2), 2008;CD004879.
16. BELONGIA E, KIEKE B, COLEMAN L i sur. Interim within-season estimate of the effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine: Marshfield, Wisconsin, 2007-08 influenza season. *MMWR* 2008;57:393-8.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza activity: United States and worldwide, 2007-2008 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:692-7.
18. BEKKER A, CHOU C, BERNSTEIN HH. Update on universal annual influenza immunization recommendations for children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:122-6.
19. VESIKARI T, PELLEGRINI M, KARVONEN A i sur. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:563-71.
20. WALKER WT, FAUST SN. Monovalent inactivated split-virion AS03-adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) vaccine. *Expert Rev. Vaccines* 2010;9:1385-98.
21. WADDINGTON CS, WALKER WT, OESER C. i sur. Safety and immunogenicity of AS03B adjuvanted split virion versus non-adjuvanted whole virion H1N1 influenza vaccine in UK children aged 6 months-12 years: open label, randomised, parallel group, multicentre study. *BMJ* 2010;340: c2649.
22. MONTASTRUC JL, DURRIEU G, RASCOL O. Pandemrix degrees, (H1N1)v influenza and reported cases of narcolepsy. *Vaccine* 2011;3:29.

23. KELLY H, CARCIONE D, DOWSE G, EFFLER P. Quantifying benefits and risks of vaccinating Australian children aged six months to four years with trivalent inactivated seasonal influenza vaccine in 2010. *Euro Surveill* 2010;15:19661.
24. PETROVSKYN, SAJKOV D. Pediatric Influenza Immunization. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10:567-70.
25. JEFFERSON T, SMITH S, DEMICHELI V i sur. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005; 365:773-80.
26. GUTHRIE T, HOBBS CGL, DAVENPORT V i sur. Parenteral influenza vaccination influences mucosal and systemic T cell-mediated immunity in healthy adults. *J Infect Dis* 2004; 190:1927-35.
27. BELSHE RB, EDWARDS KM, VESIKARI T i sur. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007;356:685-96.
28. Center for Disease Control (CDC). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-59.
29. REICHERT TA, SUGAYA N, FEDSON DS, GLEZEN WP, SIMONSEN L, TASHIRO M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl. J Med* 2001;344: 889-96.
30. BODEWES R, KREIJTZ JHCM, RIMMELZWAAN GF. Yearly influenza vaccinations: a double-edged sword? *Lancet Infect Dis* 2009;9:784-8.
31. HEIKKINEN T, PELTOLA V. Influenza vaccination of children. *Lancet Infect Dis* 2009;9:784-8.

**Adresa za dopisivanje:**

*Prim. dr. sc. Darko Richter, dr. med.*  
 Voditelj Polikliničkog odjela  
 Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta  
 Sveučilišta u Zagrebu  
 KBC Zagreb  
 10000 Zagreb, Kišpatićeva 12  
 e-mail: darkorichter@hotmail.com

**Primljeno/Received:**

21. 7. 2011.  
 July 21, 2011

**Prihvaćeno/Accepted:**

24. 8. 2011.  
 August 24, 2011