



Učinci i sigurnosni profil dječjih cjepiva u svijetlu bioloških temelja imunološke reakcije

Effects and safety profile of childhood vaccines in the light of the biological basis of the immune response

Luka Čičin-Šain^{1,2}✉

¹Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig

²Centre for Individualized Infection Medicine, a joint venture of the Helmholtz Centre for Infection Research and the Medical School Hannover

Ključne riječi

CIJEPLJENJE, CJEPIVO, KALENDAR CIJEPLJENJA, IMUNI ODGOVOR, IMUNOLOŠKA ZAŠTITA, INFEKCIJA

SAŽETAK. Da bi liječničke preporuke o cjepivima bile kvalitetne, moraju biti temeljene na znanstvenim spoznajama koje liječnik detaljno razumije, jer tek onda može rastumačiti rizike i prednosti cijepljenja medicinskim laicima, razbistriti mitove i djelovati u interesu svojih pacijenata i javnog zdravlja. Ovaj kratki pregled će razmotriti fiziologiju imunog odgovora na cjepiva, razlike u učincima cjepiva i infekcija na organizam i imuni odgovor te pojasniti neke od rizika kojima su izložena cijepljena i necijepljena djeca, kako bi se liječnicima praktičarima olakšala komunikacija s pacijentima i laicima.

Uvod

Drastičan pad dječje smrtnosti tijekom proteklog stoljeća spada u najpozitivnije tekovine moderne civilizacije. Razvoj dječjih cjepiva te uspostava kalendara cijepljenja su značajno doprinijeli ovom uspjehu i gotovo u potpunosti eliminirala brojne zarazne bolesti u našim krajevima, od ospica do hripavca i rubeole (1).

Kalendar cijepljenja se kroz protekla e desetljeća postepeno popunjavao novim cjepivima i dodatnim docjepljenjima kojima je cjepna zaštita postajala učinkovitija. Nakon hemofilusa influence su uvedena cjepiva protiv hepatitisa B, pneumokoka i papiloma virusa. Brojne Evropske zemlje su uvele i dodatna cjepiva koja u Hrvatskoj (još) nisu u kalendaru, od rotavirusa i meningokoka do vodenih kozica (2).

Sve ove promjene su dovele do postepene promjene u poimanju cjepiva. Tek najstariji liječnici se sjećaju epidemija ospica iz doba prije cjepiva, a većina liječnika praktičara se tek vrlo sporadično susrela s nekom od infekcija iz kalendara cjepiva. S druge strane, brojna djeca, a i njihovi roditelji, se susreću s nuspojavama cijepljenja, koje mogu uključivati bolnost na mjestu cijepljenja ili prolazne sistemske simptome poput povišene temperature ili razdražljivosti. Premda su te nuspojave skoro bez iznimke blage i prolazne, brojni se roditelji (a i poneki zdravstveni djelatnik) pitaju postoji li potreba za cijepljenjem u svjetlu tako niske incidencije infekcija iz kalendara cijepljenja?

Postoje presedani za ukidanje cjepiva, ako za njima više nema potrebe. Cjepivo protiv velikih boginja je ukinuto širom svijeta nekoliko godina nakon što je ovaj virus iskorijenjen. No vrijede li slična promišljanja i za cjepiva protiv bolesti koje su postale iznimno

rijetke ili bi nas njihovo ukidanje izložilo neopravdanim rizicima? Zbog ograničenog prostora, osvrnuti ću se ovdje tek na nekoliko najbitnijih pitanja koje liječnici praktičari trebaju dobro razumjeti da bi ih prenijeli pacijentima.

Koja je svrha cijepljenja, ako bolesti više nema u optičaju?

Postoji velika razlika između globalnog iskorjenjivanja i regionalne eliminacije neke zaraze. U doba interkontinentalnih letova se infekcije mogu vrlo brzo širiti iz endemskih krajeva i vratiti u područja gdje je infekcija već niz godina bila sasvim eliminirana. Kada stopa imunizacije padne ispod određenog praga, onda se zaraze uslijed migracija mogu opet širiti kroz slabo procijepljenu populaciju (slika 1), što se već dogodilo u Berlinu (3). Ospica više nema u našim krajevima jer je stopa procijepljenosti visoka, ali ako prestanemo cijepiti, ospice će se vratiti.

Postoji li razlika između prirodne imunosti i imunosti cijepljenjem i koja je bolja?

Imunost po infekciji se često kolokvijalno naziva prirodna imunost, čime se implicira da je ta imunost na neki način bolja. To je međutim pogrešno, jer i cijepljenje i infekcija izazivaju iste prirodne imune reakcije našeg organizma. I cijepljenje i infekcije će dostaviti antigene dendritičkim stanicama koje će ih

✉ Adresa za dopisivanje:

Luka Čičin-Šain, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Centre for Individualized Infection Medicine, a joint venture of the Helmholtz Centre for Infection Research and the Medical School Hannover

POPULACIJSKI IMUNITET

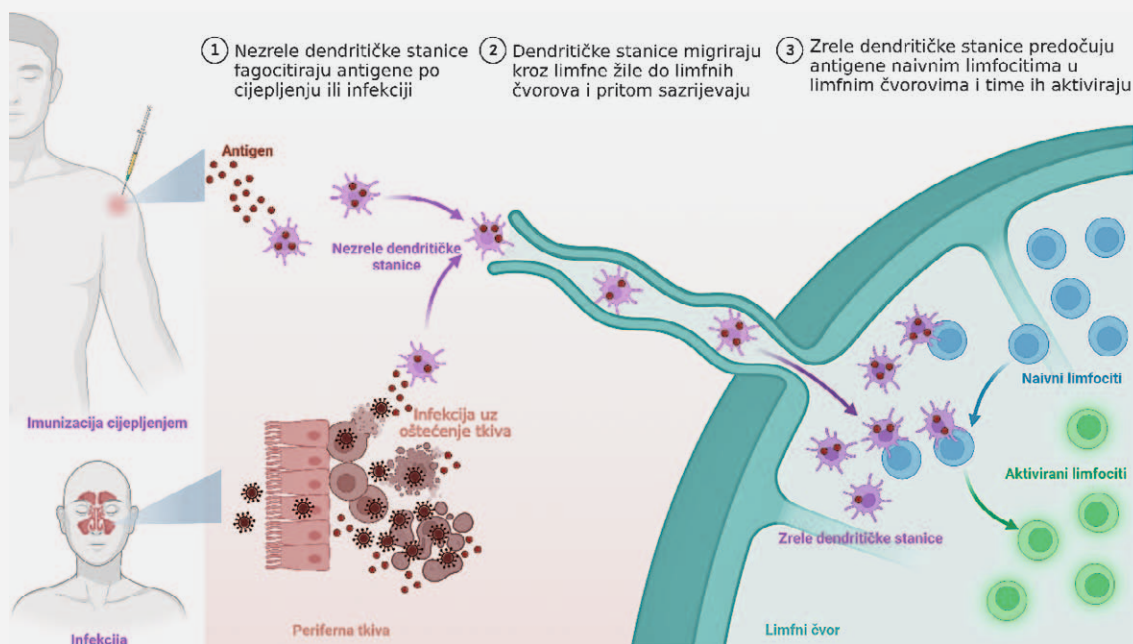
NISKA PROCIEPLJENOST, NEDOVOLJNI IMUNITET POPULACIJE



VISOKA PROCIEPLJENOST, ZADOVOLJAVAJUĆI IMUNITET POPULACIJE



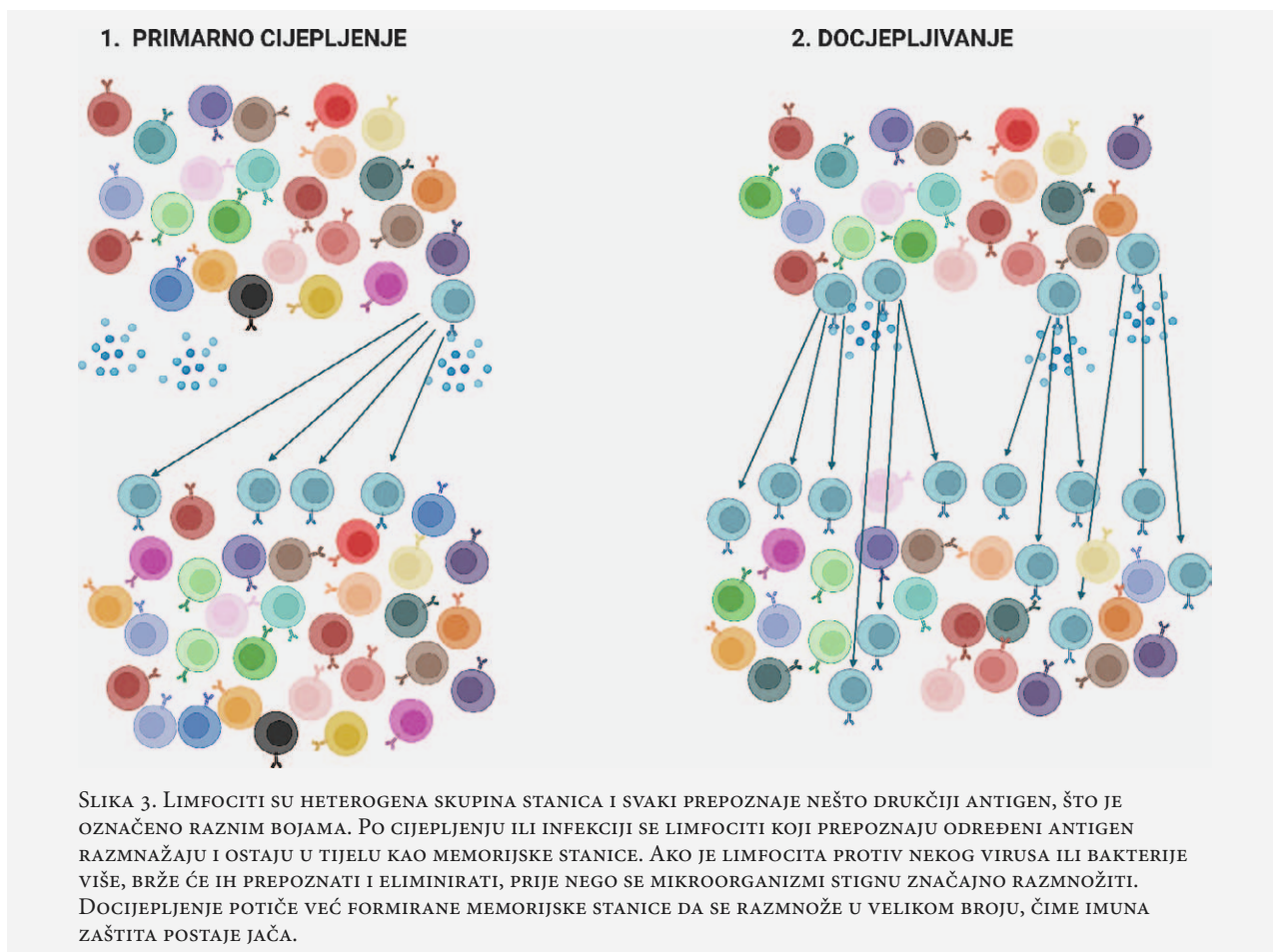
SLIKA 1. PRINCIP IMUNITETA POPULACIJE (KREIRANO U BIOENDERU, PRILAGOĐENO OD A. IWASAKI).



SLIKA 2. MEHANIZMI IMMUNE REAKCIJE PO CIEPLJENJU ILI INFEKCIJI. OBRATITE POZORNOST DA SU UČINCI ISTI NAKON ŠTO SE ANTIGEN PRENESE NA DENDRITIČKE STANICE (KREIRANO U BIOENDERU, PRILAGOĐENO OD A. IWASAKI).

fagocitirati, pri tome se aktivirati i migrirati do limfnih čvorova, gdje će prezentirati antigene naivnim limfocitima i tako potaknuti specifični imuni odgovor protiv molekula koje su prisutne u bakterijama ili virusima (slika 2). Glavne razlike između infekcije i cijepljenja se odvijaju prije nego se imuna reakcija pokrene, jer infekcije dovode do oštećenja tkiva i organa uslijed širenja mikroorganizma kroz naše tijelo, dok to cjepiva ne čine. Druga razlika je u količini antigena, jer mikroorganizmi koji se repliciraju stvaraju veće količine antigena od cjepiva, gdje je njihova doza definirana u

formulaciji cjepiva i stoga uvijek ista. To ujedno znači da se antigen kraće zadržava u tijelu po cijepljenju nego po infekcije, pa je za stvaranje jake memorije potrebno docijepljenje (slika 3). S druge strane, količina mikroorganizama kod infekcije može varirati u rasponu od stotina do milijardi infektivnih čestica, što onda dovodi i do ogromnih razlika u ekspoziciji antigenu. Imunost po blagim infekcijama, koje je tijelo brzo i dobro kontroliralo, će biti nalik cijepljenju bez docijepljivanja, gdje je imunost slaba i kratkotrajna, a mogućnost reinfekcija prilično visoka. Teške infekcije



dovode do akutne bolesti koja može ugroziti život, a ponekad i dugoročnih posljedica, koje kroz imunizaciju i želimo spriječiti. Premda teške infekcije pružaju dugotrajnu imunost, za nju je onda već prekasno.

Koliko dugoročno djeluju cjepiva?

Cjepiva iz kalendara cjepiva djeluju u pravilu relativno dugo i titar protutijela je onda dovoljan za zaštitu godinama i desetljećima (4-7), premda kod mnogih cjepiva ne onoliko dugo kao imunost po infekciji, koja kod nekih virusa može trajati doživotno (7). Ipak, treba napomenuti da oslabljena cjepiva, gdje se virus može ograničeno razmnožiti (poput MMR-a ili cjepiva protiv žute groznice) djeluju uz manje docjepljenja i dulje nego umrtvljena cjepiva (npr. inaktiviran polio virus). Tako na primjer cjepivo protiv rubeole održava zaštitni titar preko 20 godina, ospice oko 15, a zaušnjaci oko desetak godina u većini cijepljenih (6). S druge strane, bjelančevinska cjepiva (npr. tetanus ili hepatitis B) su kratkoročna (1) i zahtijevaju docjepljivanja kako bi potaknula imunost (slika 3), ali su stoga i sigurnija. Spomenimo još mRNA cjepiva protiv COVIDa, koja su pokazala izvrsnu učinkovitost po uvođenju, ali čiji je titar opadao u roku od nekoliko

mjeseci, naročito s evolucijom omikrona i njegovih subvarijanti (8). U ovom trenutku je nemoguće procijeniti je li to osobina mRNA cjepiva općenito ili proteina šiljka kao ciljnog antigena, jer su iskustva s mRNA cjepivima protiv drugih antigena oskudna, a imunost protiv COVIDA je brzo opadala i kod umrtvljenih cjepiva ili onih zasnovanih na bjelančevinama ili adenovirusnim vektorima (8). Međutim, važno je naglasiti da je zaštita cjepivima iz redovnog kalendara daleko dulja od one koju pružaju cjepiva protiv sezonalne gripe ili COVIDA.

Koje rizike možemo očekivati kod cjepiva, a što je mit?

Nuspojave cjepiva su obično rezultat lokalnog imunog odgovora i upalnih procesa koji su potrebni da za aktiviranje naivnih limfocita. Kako je antigen prisutan tek kraće vrijeme u organizmu prije nego se razgradi ili izluči, i te nuspojave su u pravilu prolazne i kratkotrajne. One uključuju lokalnu upalu na mjestu injekcije (crvenilo, otek, bol), ali može doći i do generalizirane temperature i klonulosti uslijed interferenskog odgovora, koja onda kroz dan-dva prolazi. Rijetko (oko 1:1000), može doći do febrilnih konvulzija po MMR

cjepivu (9) koje mogu uznemiriti roditelje, ali ne ostavljaju trajne posljedice (9). Još rjeđe su alergijske reakcije na cjepivo, koje u pravilu nastupaju brzo po cijepljenju i koje mogu zahtijevati hitnu medicinsku reakciju. Sasvim je isključeno da cjepiva dovode do autizma, na temelju brojnih studija koje su ukupno uključile oko milijun djece i gdje učestalost autizma među necijepljenom djecom nije bila ništa niža nego među cijepljenima (10). Taj mit potiče iz studije koju je Lancet u međuvremenu povukao zbog ozbiljnih etičkih propusta glavnog autora Andrew Wakefielda, koji nije bio prijavio kao konflikt interesa da ga je odvjetnik Richard Barr u to doba platio oko 435 tisuća funti da traži vezu između cijepljenja i raznih bolesti, od autizma do ileitisa, radi tužbi koje je Barr planirao protiv proizvođača cjepiva (11). Premda je Wakefield u međuvremenu izgubio liječničku licencu, ova ideja se i danas tvrdokorno prenosi među zabrinutim roditeljima.

Još jedan mit bez pokrića jest da je kalendar cjepiva prepunjen. Naš imuni sustav je izložen desecima prehlada i blagih crijevnih infekcija godišnje. Ogrebotine omogućuju bakterijama iz okoline da prodru kroz kožu, i stimuliraju limfocite u regionalnim limfnim čvorovima, a djeca koja se igraju van kuće se susreću s nebrojenim antigenima i infekcijama kao dio normalnog odrastanja. Stoga je 11 antigena iz prve godine kalendara cjepiva (i tri cjepiva koja se preporučaju, ali nisu obavezna) tek kap u moru uobičajene antigenske izloženosti kojom je svatko bombardiran, ako ne živi pod staklenim zvonom.

Zahvala

Zahvaljujem se Prof. Dr. Aidi Mujkić na kritičkom čitanju i sugestijama koje su članak učinile preciznijim i boljim.

LITERATURA

1. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(2):83-100.
2. European Centre for Disease Prevention and Control; [Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>].
3. Werber D, Hoffmann A, Santibanez S, Mankertz A, Sagebiel D. Large measles outbreak introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population, Berlin, October 2014 to August 2015. *Euro Surveill*. 2017;22(34).
4. Bitzegeio J, Majowicz S, Matysiak-Klose D, Sagebiel D, Werber D. Estimating age-specific vaccine effectiveness using data from a large measles outbreak in Berlin, Germany, 2014/15: evidence for waning immunity. *Euro Surveill*. 2019;24(17).
5. Crooke SN, Rigganbach MM, Ovsyannikova IG, Warner ND, Chen MH, Hao L, et al. Durability of humoral immune responses to rubella following MMR vaccination. *Vaccine*. 2020;38(51):8185-93.
6. Seagle EE, Bednarczyk RA, Hill T, Fiebelkorn AP, Hickman CJ, Icenogle JP, et al. Measles, mumps, and rubella antibody patterns of persistence and rate of decline following the second dose of the MMR vaccine. *Vaccine*. 2018;36(6):818-26.
7. Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of Humoral Immunity to Common Viral and Vaccine Antigens. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(19):1903-15.
8. Jacobsen H, Strengert M, Maaß H, Ynga Durand MA, Katzmarzyk M, Kessel B, et al. Diminished neutralization responses towards SARS-CoV-2 Omicron VoC after mRNA or vector-based COVID-19 vaccinations. *Scientific reports*. 2022; 12(1):19858.
9. Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM, Wohlfahrt J, Thorsen P, Schendel D, et al. MMR Vaccination and Febrile Seizures Evaluation of Susceptible Subgroups and Long-term Prognosis. *Jama*. 2004;292(3):351-7.
10. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*. 2014;32(29):3623-9.
11. Deer B. How the case against the MMR vaccine was fixed. *BMJ*. 2011;342:c5347.