

IMUNIZACIJA NEDONOŠČADI

VESNA BENJAK, DOROTEA NINKOVIĆ, ANDREA DASOVIĆ BULJEVIĆ, ANA PETROVIĆ*

Prijevremeno rođena djeca imaju veći rizik morbiditeta i mortaliteta uslijed bolesti koje se mogu prevenirati cijepljenjem. S druge strane, neopravdan strah od povećanog rizika komplikacija cijepljenja u nedonoščadi, kao i sumnja u sposobnost njihovog imunološkog odgovora za postizanje dovoljne zaštite od bolesti, često dovodi do odgođenog procijepljivanja ove djece i ostavlja ih nezaštićenima. Do sada je učinjeno mnoštvo studija o imunogenosti, učinkovitosti i sigurnosti primjene cjepiva u nedonošene djece, i na temelju dobivenih spoznaja preporučuje se cijepljenje nedonoščadi u istoj kronološkoj dobi i istom dozom cjepiva kao i donošene djece. Naime, usprkos nezrelosti pojedinih dijelova imunološkog sustava, nedonoščad razvija dostatan odgovor na cjepiva; komplikacije cijepljenja u nedonoščadi podjednake su kao i u donošene djece.

Deskriptori: IMUNIZACIJA, CIJEPLJENJE, NEDONOŠČAD

UVOD

U Hrvatskoj se godišnje rađa oko 2200 nedonoščadi. Razvoj neonatologije omogućio je preživljavanje sve većeg broja prijevremeno rođene djece, čak i one izrazito niske rodne mase <1000 g, što je rezultiralo sve značajnijim udjelom nedonošene djece u ukupnom broju novorođenčadi (1). Nedonoščad ima manje transplacentarno prenesenih majčinih protutijela, ima kvantitativno i kvalitativno nezreliji imunološki sustav od donošene djece, a često pati i od kroničnih bolesti kao sekvela prematuriteta (kronična plućna bolest, neurološko oštećenje), što ih sve čini osobito osjetljivima na bolesti koje se mogu prevenirati cijepljenjem.

S druge strane, premda nedostaju studije koje bi kvantificirale opseg i rasvijetlile razloge odgađanja cijepljenja nedonoščadi u Hrvatskoj, u svakodnevnom smo radu često svjedoci neredovitom i zakašnjelom procijepljivanju prijevremeno rođene djece. Slična su iskustva

i u drugim zemljama. Jedna velika američka studija iz 2001. godine pokazala je statistički značajno kašnjenje za redovitim cijepljenjem djece vrlo male rodne mase (RM) u dobi od 12, 24 pa čak i 36 mjeseci (2). Novije američke studije pokazuju slične rezultate: u jednoj velikoj populacijskoj studiji provedenoj u južnoj Kaliforniji provedeno je praćenje kašnjenja cijepljenja prijevremeno rođene djece i djece male rodne mase u odnosu na djecu normalne rodne mase tijekom prve godine života, za cjepiva protiv hepatitisa B, difterije, tetanusa, pertusisa i poliomijelitisa. Rezultati ove studije su pokazali statistički značajno kašnjenje u djece male rodne mase (LBW, 1500-2449 g RM): 3-15% manje cijepljenih, ovisno o cjepivu. U skupini djece izrazito niske rodne mase (ELBW, <1000 g RM) odstupanje je još i veće - 17-33% manje redovito cijepljenih nego u skupini djece normalne rodne mase. (3).

Djeca izrazito niske rodne mase pokazala su statistički značajan zaostatak u procijepljenosti i u dobi od 12 mjeseci (87%, u odnosu prema 91-92% u djece normalne rodne mase) (3). Recentna francuska studija promatrala je postotak redovito procijepljene nedonoščadi u dobi 5 i 24 mjeseca i ukazala na jednako poražavajuće rezultate: protiv difterije

tetanusa pertusisa, poliomijelitisa i Hemofilusa influenzae tip B svega 39% njih bilo je redovito procijepljeno u dobi od 5 mjeseci, a do dobi 24 mjeseca samo 67% njih je primilo sve predviđene doze tog cjepiva. Međutim, ova je studija utvrdila i statistički značajno bolju procijepljenost ovim cjepivom u nedonoščadi kod koje je imunizacija započela u bolnici (4). Također novija, jedna njemačka studija evaluirala je procijepljenost djece rodne mase <1500 g u dobi 2 godine. Premda je postotak djece cijepljene sa 3 doze peterovalentnog cjepiva bio visok (97,5%), zamijećen je nešto niži postotak djece koja su docijepljena booster dozom (89%), no, što je još važnije - većina doza primijenjenog cjepiva bile su dane sa zakašnjenjem, što je rezultiralo zaključkom da većina djece RM <1500 g dobije sve predviđene doze peterovalentnog cjepiva u prve dvije godine života, ali ih dobije prekasno (5).

Iz navedenih primjera razvidno je da kašnjenje u cijepljenju nedonoščadi predstavlja ubikvitaran problem, pa je ova skupina djece, paradoksalno, osim što je podložnija pobolu i smrtnosti od bolesti koje se mogu prevenirati cijepljenjem, i slabije zaštićena od njih. Kao što je ranije navedeno, za sada nema studija koje bi adresirale razloge zbog kojih je nedono-

*Klinika za pedijatriju
KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Prim. mr. sc. Vesna Benjak
KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12
E-mail: vesna.benjak@yahoo.com

šćad u nas neadekvatno procijepljena, pa možemo samo pretpostaviti, na osnovi opservacija iz svakodnevne prakse, da uzroke treba tražiti u nedostatku spoznaje o učinkovitosti cjepiva u ove djece, strahu od povećane učestalosti nuspojava, nedovoljno detaljnim naputcima u vezi s nedonošćadi u provedbenom programu cijepjenja, produljenoj hospitalizaciji u prvim mjesecima života uz čestu primjenu derivata krvi, imunoglobulina i kortikosteroida koji odlažu primjenu nekih cjepiva, nesigurnosti u svezi doziranja cjepiva u vrlo male nedonošćadi te nesigurnosti u svezi kontraindikacija primjene cjepiva kod neurorizične djece kakvih je puno među nedonošenom djetetom.

Nedonošćad su više od donošene djece ugrožena i bolestima protiv kojih postoji aktivna ili pasivna imunizacija koja nije u redovitom kalendaru cijepjenja, a dostupna je pojedinim ugroženim skupinama djece. Mogućnosti zaštite od tih bolesti su konjugirano cjepivo protiv pneumokoka, cjepivo protiv influence, cjepivo protiv rotavirusa, te pasivna profilaksa specifičnim protutijelima na respiratorni sincicijski virus (RSV). Cilj je ovog pregleda rasvijetliti problematiku vezanu uz imunogenost, učinkovitost i sigurnost primjene cjepiva u nedonošćadi, te ponuditi odgovore na pitanja koga, kada, kako i čime cijepiti kako bismo optimalno i pravodobno zaštitili nedonošćad barem od onih bolesti od kojih to možemo.

Preporuke za cijepjenje nedonošćadi

Čini se kako postoji konsenzus da se sva zdrava nedonošćad gestacijske dobi više od 35 tjedana i rodne mase preko 2000 g cijepi prema istom programu kao i donošena novorođenčad (1). Problem predstavlja pronalaženje optimalnog programa imunizacije za nedonošćad izrazito niske rodne mase, kako zbog prirodne nezrelosti njihovog imunološkog sustava (humoralnog i celularnog odgovora), tako i zbog činjenice da nedonešenost često za sobom povlači dugotrajnu hospitalizaciju koja sama za sebe odgađa početak cijepjenja, te čestu primjenu kortikosteroida, derivata krvi

i imunoglobulina koji dodatno modificiraju imunološki sustav nedonošćeta te nakon kojih je potrebno odgoditi primjenu nekih cjepiva. Dodatnu nesigurnost u primjenu cjepiva u nedonošćadi unosi i strah liječnika da su nuspojave cijepjenja u te djece češće ili opasnije nego u donošene djece.

Neupitno je da je imunološki sustav nedonošćeta nezreliji od imunološkog sustava donošenog novorođenčeta. Nedonošena dojenčad postnatalne dobi 8 tjedana (tj. u vrijeme primjene prve doze cjepiva protiv difterije, tetanusa, pertusisa, poliomijelitisa i hemofilusa influenzae tip B) ima manji broj limfocita (limfocita B, T, pomagačkih T limfocita, te manji CD4/CD8 omjer) (6). Osim toga, spektar antigena prepoznatih od strane B limfocita može također biti smanjen, budući da se intenzivan razvoj repertoara B staničnih receptora odvija upravo u trećem trimestru gestacije (6). U nedonošene dojenčadi postnatalne dobi 7 mjeseci (tj. u vrijeme kad bi trebala biti dovršena primarna imunizacija protiv difterije, tetanusa, poliomijelitisa, Hemofilusa influenzae tip B i hepatitisa B) broj limfocita B dostigne broj tih stanica koji bi trebao postojati u terminu poroda, međutim ukupan broj limfocita, ukupan broj T limfocita i broj pomagačkih T stanica ostaju niski (6).

Međutim, unatoč svojoj nezrelosti, brojne učinjene studije pokazuju kako nedonošćad, uspijeva stvoriti dovoljno zaštićen odgovor na većinu cjepiva. U jednom velikom pregledu imunogenosti, učinkovitosti i tolerabilnosti cjepiva u nedonošćadi D'Angio zaključuje kako su imunološki odgovori na cijepjenje protiv difterije, tetanusa, i poliomijelitisa dovoljno slični u nedonošćadi kao i u donošene djece, te da su stoga kliničke reperkusije razlika malo vjerojatne; s druge strane na odgovor na cijepjenje protiv H. Influenzae tip B može varirati ovisno o tipu proteina na koji je antigen konjugiran, o tome da li se radi o kombiniranom cjepivu ili ne, te o općem stanju djeteta (7). Cjepivo protiv hepatitisa B pokazalo je slabu imunogenost u nedonošćadi tjelesne mase <1500 do 2000 g (7). Konjugirano pneumokokno cjepivo bilo je učinkovito u veće nedonošćadi, dok za njegovu učinkovitost kod manje

djece nedostaje studija koje bi to potkrijepile (7). BCG cjepivo bilo je učinkovitije ako se cijepjenje odgodi do 34-35 tjedana postmenstrualne dobi (7).

Unatoč nižim titrovima protutijela protiv hepatitisa B i Hemofilusa influenzae tip B, čini se kako nedonošćad uspijeva stvoriti dovoljno protutijela za adekvatnu zaštitu od bolesti. Kirmani i sur., u studiji učinjenoj u istom centru kao ova upravo spomenuta, pratili su titrove zaštitnih protutijela nakon cijepjenja protiv difterije, tetanusa, pertusisa, poliomijelitisa, Hemofilusa influenzae tip B, te hepatitisa B u cijepljene nedonošćadi nakon 7 godina, te utvrdili da, iako su bivša nedonošćad imala nešto niže titrove protutijela na mnoge od cijepnih antigena, titar protutijela na sve antigene bio je veći od titra za koji se očekuje da je dovoljan za zaštitu od bolesti (8). Saliou i sur., nakon revizije nekoliko studija o učinkovitosti i podnošljivosti cjepiva u nedonošćadi, zaključili su kako cijepjenje (s izuzetkom BCG-iranja), treba provesti u nedonošene djece u kronološkoj dobi u kojoj je cijepjenje predviđeno, s obzirom da imunološka zrelost ovisi prije svega o kronološkoj, a ne o gestacijskoj dobi (9).

Sličan je i zaključak studije D'Angia i sur. koji su evaluirali odgovor na cijepjenje protiv parotitisa, ospica i rubeole, te cjepiva protiv vodenih kozica u nedonošćadi <29 tjedana gestacije u dobi od 15 mjeseci postnatalno, te zaključili kako je antigeni odgovor na sve tri komponente MoPaRu cjepiva i na cjepivo protiv varicelle sličan odgovoru donošene djece iste dobi na ova cjepiva (10). Zaključci ovih studija govore protiv odgađanja cijepjenja nedonošćadi.

Kada je riječ o sigurnosti primjene cjepiva u nedonošćadi, neki autori čak teoretiziraju da je za pretpostaviti kako će učestalost nuspojava u nedonošćadi biti manja nego u donošene djece, zbog nezrelosti njihovog imunološkog sustava (1). Međutim, postoje izvješća o pojavi apneja, u periodu 72 sata nakon primjene DTwP cjepiva u nedonošćadi gestacijske dobi <31 tj. (što je bilo rjeđe ili manje izraženo prilikom primjene cjepiva sa acelularnom komponentom pertusisa) (1, 6). Opservacijska studija objavljena

2004. godine, učinjena na 78 nedonošćadi gestacijske dobi 28 ± 2 tj., i rodne mase 1045 ± 375 g zabilježila je učestaliju pojavu kardiorespiratornih smetnji (apneja, bradikardija i pad saturacije) u 47% ispitanika nakon cijepjenja DtaP-IPV-Hib cjepivom. Cijepjenje je provedeno prije otpusta iz bolnice. Smetnje su bile prolazne, nisu utjecale na ukupni ishod bolesti, a djeca su se oporavljala na blagu stimulaciju (11). Studija je također utvrdila $5-8 \times$ veći relativni rizik neželjenih događaja u one djece koja su do tada imala teži klinički tijek bolesti i kardiorespiratorne smetnje u podlozi (11). Za napomenuti je da ova studija nije imala kontrolnu grupu pacijenata. Lee i suradnici, u retrospektivnoj studiji objavljenju 2006., analizirali su učestalost neželjenih kardiorespiratornih događaja (apneja, bradikardija, pad saturacije) u nedonošćadi nakon primjene cjepiva DTwP-IPV-Hib i DtaP-IPV-Hib. Za razliku od prethodne studije, postojala je i kontrolna skupina necijepljene djece za svaku od ove dvije grupe. Autori su uspoređivali učestalost neželjenih kardiorespiratornih događaja prije i nakon primjene cjepiva i našli da je u cijepjenih, bez obzira da li se radilo o cjelostaničnoj (wP) ili acelularnoj (aP) komponenti pertusisa, povećana učestalost neželjenih kardiorespiratornih događaja u periodu 72 sata nakon cijepjenja (12).

Kao čimbenik rizika identificirana je mala tjelesna masa u vrijeme cijepjenja (12). Kao rezultat ovakvih zapažanja, donedavno su brojni autori savjetovali monitoring djece tijekom 48 do 72 sata nakon cijepjenja (9, 12-14). Međutim, upravo težeći za objektivizacijom stvarnog rizika primjene cjepiva koja sadrže pertusis, kako bi se zbog straha od apneje spriječilo kašnjenje s cijepljenjem nedonošćadi, u SAD-u je 2008. godine učinjena prospektivna, multicentrična, kontrolirana, randomizirana, slijepa studija na 191 nedonošćetu cijepljenom DtaP cjepivom, koja nije našla povećanu učestalost neželjenih kardiorespiratornih događaja u cijepljene nedonošćadi, te zaključila kako nema razloga za nepridržavanje dosadašnjih jasnih uputa Američke pedijatrijske akademije da nedonošćad bez straha treba cijepiti cjepivom koje sadrži pertusis u istoj kronološkoj dobi kao i donošenu djecu (15).

Također, autori ne spominju potrebu za monitoringom nakon cijepjenja (15). Kanadske preporuke o cijepjenju nedonošćadi, iako bez detaljiziranja o studijama koje ih podupiru, jednoznačno upućuju svoje liječnike da zdrava prijevremeno rođena dojenčad dobro tolerira cijepjenja, uključujući DtaP-IPV-Hib, cjepivo protiv hepatitisa B, te konjugirano cjepivo protiv pneumokoka i meningokoka, da nuspojave nisu učestalije nego u donošene djece, te da ne treba odgađati cijepjenja u nedonošćadi (16).

S obzirom na iznesene spoznaje, većina preporuka se slaže da se klinički stabilna nedonošćad trebaju cijepiti u istoj kronološkoj dobi i istom dozom cjepiva kao i donošena novorođenčad (1, 6, 16, 17), što je u nas predviđeno programom imunizacije (tj. "kalendarom cijepjenja"), koji je objavljen u Provedbenom programu obveznog cijepjenja u Hrvatskoj. Izuzetak su cijepjenje protiv hepatitisa B, koje ovisi o HbSAg statusu majke (v. Cijepjenje protiv hepatitisa B), te cijepjenje protiv tuberkuloze koju većina programa cijepjenja ipak prakticira dati djeci težoj od 2 kg ili u vrijeme predmnijevanog termina poroda (v. Cijepjenje protiv tuberkuloze).

Preporuke su, dakle, jasne, a pridržavanje preporuka od dobiti je za pacijenta. Međutim postoji nekoliko čimbenika koji će ipak dovesti do odgađanja cijepjenja u neke nedonošćadi. Poznavanje tih čimbenika spriječit će odgađanje cijepjenja u one djece u koje to nije neophodno. Među ove čimbenike ubrajamo produljeni boravak nedonošćeta u bolnici, primjenu kortikosteroida, derivata krvi te imunoglobulina.

Dugotrajni boravak nedonošćeta u bolnici sam po sebi odgađa početak cijepjenja, budući da je cijepjenje u nas organizirano uglavnom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Izuzetak je cijepjenje protiv hepatitisa B koje se od 2007. godine provodi i u rodilištima, i u bolničkim jedinicama intenzivne skrbi novorođenčadi u kojima nedonošćad dobije prvu, a ukoliko tamo dulje borave i drugu dozu ovog cjepiva. Problem je što su često ova djeca i u dobi 2 mjeseca kada treba započeti cijepjenje protiv difterije, tetanusa, pertusisa, poliomijelitisa i

Hemofilusa influenzae tip B, još uvijek u bolnici. Neke studije stoga podupiru ideju započinjanja cijepjenja ovim cjepivom u bolnicama, što kod nas, barem za sada nije praksa, pa je nužno rano započinjanje cijepjenja po otpustu iz bolnice (4, 9).

U slučaju da se kortikosteroidi primjenjuju u dozi koja odgovara 2 mg/kg/dan prednizona tijekom 14 dana ili duže, treba odgoditi cijepjenje živim cjepivima za mjesec dana (18). Steroidi se u dovoljnoj dozi u nedonošćadi vrlo rijetko koriste: samo u liječenju kronične plućne bolesti i to ne u svim terapijskim shemama, i to samo u rijetkih bolesnika, pa bi primjena kortikosteroida vrlo rijetko trebala biti razlogom odgađanja cijepjenja u nedonošćadi (19). Ova preporuka, osim toga, zapravo ima upliva jedino na odluku o cijepjenju BCG-om i cjepivom protiv rotavirusa, jer se ostala živa cjepiva (MPR, cjepivo protiv varicella) primjenjuju nakon dobi od 1 g, kad je preporučeno vrijeme odgode odavno proteklo. Za cjepivo protiv rotavirusa, koje je isto živo cjepivo, prema zaključcima Američke pedijatrijske akademije, za sada još nije utvrđeno da je primjena u djece liječene kortikosteroidima sigurna, pa je razumno - premda to može odgoditi primjenu ovog cjepiva do dobi nakon koje se više ne preporučuje davati prvu dozu - odgoditi primjenu za 1 mjesec (20).

Primjena imunoglobulina i krvnih derivata koji sadrže protutijela može smanjiti odgovor na cijepjenje nekim parenteralno primijenjenim živim cjepivima (MPR, cjepivo protiv varicelle) jer dolazi do inhibicije antigena iz cjepiva (18). Stoga, ukoliko je dijete primilo imunoglobuline ili derivate krvi koji sadrže protutijela, potrebno je odgoditi davanje navedenih cjepiva ovisno o primljenom pripravku (interval zapravo ovisi o količini protutijela u pripravku) (prema Tablici 1) (21, 22).

Kao što je vidljivo iz Tablice 1, nije potrebno odgađati cijepjenje ako je dijete dobilo monoklonsko protutijelo na RSV (palivizumab). Ukoliko je dijete dobilo živo cjepivo prije imunoglobulina, potrebno je odgoditi primjenu imunoglobulina, ukoliko to okolnosti dopuštaju, za barem 2 tjedna (21). Cjepivo protiv

Tablica 1.
Preporučeno vrijeme odgode cjepiva koja sadrže žive viruse (MPR, varicella)
Table 1
Recommended delay time for vaccines with live viruses (MPR, varicella)

Preparat	Doza	Minimalno preporučeno vrijeme odgode Minimal recommended delay time
Hepatitis B humani imunoglobulin (HBIG) Hepatitis B human immunoglobulin	12 i.j./kg i.m.	3 mjeseca / months
Humani antitetanus imunoglobulin (HTIG) Human antitetanus immunoglobulin	250 i.j. i.m.	3 mjeseca / months
Varicella-zoster imunoglobulin (VZIG) Varicella-zoster immunoglobulin	125 i.j./10 kg i.m.	5 mjeseci / months
Humani normalni imunoglobulin za intramuskularnu upotrebu Human immunoglobulin for intramuscular application	Doziranje ovisno o indikaciji Indication dependent dosage	Do 12 mjeseci / Up to 12 months
Imunoglobulin ljudski za intravensku primjenu Human immunoglobulin for intravenous application	Doziranje ovisno o indikaciji Indication dependent dosage	Do 12 mjeseci / Up to 12 months
Palivizumab - monoklonska protutijela na RSV Palivizumab - monoclonal antibody for RSV	15 mg/kg i.m.	Nije potreban razmak Delay not needed
Koncentrat eritrocita / Concentrate of erythrocytes	10 mL/kg	6 mjeseci / months
Koncentrat eritrocita, opranih / Washed erythrocytes	10 mL/kg	Nije potreban razmak / Delay not needed
Plazma ili trombociti / Plazma or thrombocytes	10 mL/kg	7 mjeseci / months

Prilagodeno prema Provedbenom programu obveznog cijepljenja u Hrvatskoj u 2010. G i ACIP. General Recommendations on Immunization, Morbidity and Mortality Weekly Report, Jan 28, 2011/60(RR02); 1-60.

rotavirusa, koje je također živo cjepivo, ali za peroralnu primjenu, nije potrebno odgađati zbog primjene derivata krvi ili imunoglobulina, niti je potrebno odgoditi primjenu imunoglobulina nakon cijepljenja (20). Inaktivirana cjepiva se mogu primjenjivati istovremeno ili u bilo kojem intervalu u odnosu na davanje imunoglobulina ili derivata krvi (21).

Primjena derivata krvi u nedonoščadi je česta, ali imunoglobulini, koji su krajem prošlog stoljeća bili jako popularni u prevenciji teških bakterijskih infekcija u nedonoščadi, sada se više ne primjenjuju rutinski nego samo kao potporna terapija u nedonoščadi s neutropenijom i teškim infekcijama, pa je njihova primjena vrlo rijetka (23).

Cijepljenje protiv tuberkuloze

Cjepivo protiv tuberkuloze, tzv. Bacillus Calmette-Guerin (BCG), u uporabi je već 90 godina i najšire je korišteno cjepivo u svijetu, pa je stoga neobično da studija koje ocjenjuju učinkovitost ovog cjepiva u nedonoščadi nema više, osobito onih koje kao izlazni parametar ima-

ju stupanj zaštite djeteta od bolesti (24). Jedna starija indijska studija utvrdila je da nedonoščad mogu biti učinkovito procijepljena ako se cijepi u postkonceptivskoj dobi 34-35 tjedana (25). Meksička studija objavljena 2007. g. utvrdila je da u nedonoščadi koja su u vrijeme cijepljenja bila u dobi od 31,4 do 34,6 tjedana postkonceptivski odgovor na cijepljenje procijenjen postotkom stvorenog ožiljka, veličinom ožiljka, pozitivnim tuberkulinskim testom i veličinom induracije nije bila statistički značajno različita u odnosu na donošenu novorođenčad cijepljenu po porodu (26). Od preglednih radova za spomenuti je onaj Salioua i sur. koji zagovaraju cijepljenje nakon 33 tjedna, te onaj D'Angia u kojem se navodi da je cjepivo učinkovitije ako se primijeni u dobi 34-35 tjedana (1, 9).

U Republici Hrvatskoj nedonoščad se procjepljuje kad dosegne tjelesnu masu 2500 g. Ukoliko se nedonoščad nisu cijepila u bolnici/rodilištu, potrebno ih je cijepiti do navršena 2 mjeseca starosti, a ukoliko iz nekog razloga nisu cijepljena niti tada, najkasnije do navršene 1 godine života. Prethodno nije potrebno tuberkulinsko testiranje (21). Nakon dobi

od 1 godine, ukoliko nisu cijepljeni, potrebno je učiniti tuberkulinsko testiranje i cijepiti samo nereaktore (21). Cijepi se intrakutano, u gornju 1/3 nadlaktice, u području deltoidnog mišića, dozom od 0,05 mL za djecu do 1 g, a dozom od 0,1 mL za djecu iznad 1 g starosti (21). Kontraindikacija je oštećenje staničnog imuniteta HIV-om, poznata imunodeficijencija, ili imunosupresija zbog primjene lijekova (24) (v. raspravu o kortikosteroidima). Mogu se bez odgađanja cijepiti i ona djeca koja su po porodu dobila HBIG (21).

Slična praksa je i širom svijeta, bez obzira da li se vrši rutinska imunizacija, ili samo imunizacija ugroženih skupina. Tako primjerice u Brazilu se preporučuje cijepljenje djece teže od 2000 g, u Australiji se cijepi djeca teža od 2,5 kg, a u Novom Zelandu se cijepi prema kriteriju gestacijske dobi, a ne tjelesne mase, i to u vrijeme kada dosegnu terminsku dob (1, 27, 28). Iako se čini da je praksa primjene cjepiva konzervativna u odnosu prema spoznajama koje iznose studije, činjenica je da su nedonoščad riziku obolijevanja izložena nakon otpusta iz bolnice, pa nije neophodno žuriti s cijepljenjem malog nedonoščeta od, pri-

mjerice, 32 tjedna koje je još u jedinici intenzivnog liječenja novorođenčadi, ali ga je zato razumno cijepiti prije otpusta kući, ili čim ranije nakon toga.

Cijepljenje protiv hepatitisa B

Za razliku od tuberkuloze, od koje je bitno zaštititi dijete prije nego ode iz bolnice, protiv hepatitisa B je nedonošče potrebno zaštititi čim prije, dok je još u bolnici. Naime nedonoščad je zbog čestih potreba za transfuzijama derivata krvi izložena većem riziku zaraze virusom hepatitisa B. Osim toga, potrebno je zaštititi i djecu HBs antigen pozitivnih majki.

U proteklih 20-ak godina učinjen je velik broj studija koje su pokušale utvrditi imunoreaktivnost cjepiva hepatitisa B primijenjenog u nedonoščadi. Neke od ovih studija, i pregledni radovi, dovodile su u pitanje imunoreaktivnost ukoliko su nedonoščad u vrijeme početka cijepljenja imala tjelesnu masu manju od 2000 g. Osobito je uvjerljiva bila studija iz Hong Konga iz 1992. godine koju su proveli Lau i suradnici, na 99 nedonoščadi RM <1750 g, zaključili su da je odgovor na cijepljenje bolji u one djece u koje je početak cijepljenja odgođen dok nisu dosegli tjelesnu masu od 2000 g (29). Ova i slične studije naveli su Američku pedijatrijsku akademiju da 1994. a kasnije i 1998. godine preporuča odgađanje cijepljenja nedonoščadi dok ne dosegnu tjelesnu masu 2000 g (30). U jednoj kasnijoj prospektivnoj studiji, objavljenoj 1999. Losonski i sur. analizirali su odgovor na cijepljenje u nedonoščadi cijepljene prvom dozom cjepiva u prvom tjednu života, drugom u dobi 1-2 mjeseca, te trećom u dobi 6-7 mjeseci (dakle prema shemi sličnoj onoj u donošene djece, op.a.), s obzirom na rodnu masu. Ispitanike su podijelili u grupe s obzirom na rodnu masu (<1000 g, 1000-1500 g i >1500 g), te analizirali titar protutijela nakon 2 i 3. doze cjepiva.

Postotak postizanja protektivnog titra nakon prve dvije doze bio je nizak u sve tri skupine, ali nakon treće doze postotak postizanja protektivnog titra u ispitanika >1500 g RM nije bio statistički značajan u odnosu na onaj u donošene djece, dok je nedonoščadi RM <1500

g bio značajno niži; osim toga, od sve nedonoščadi koja nisu stvorila protektivni titar protutijela 96% je imalo RM <1700 g (31). Ova je studija dodatno učvrstila stav o odgađanju cijepljenja nedonoščadi, osobito do dostizanja mase od 1700 g (31). Osim toga, studija je identificirala i slabo napredovanje na tjelesnoj masi kao čimbenik povezan s nedovoljnim odgovorom na cijepljenje, a s obzirom na nizak postotak zaštitnog titra nakon primjene 2. doze implicira i nedovoljnu zaštićenost nedonoščadi u vrijeme kad su najviše izložena infekciji, za vrijeme liječenja u bolnici (31). Međutim, nekoliko studija učinjenih 90-ih godina otvori- le su pitanje postnatalne dobi i imunogenosti cjepiva protiv hepatitisa B (30).

Tako primjerice Patel i sur. u studiji iz 1997. ispitali su učinak cijepljenja nedonoščadi rodne mase ispod 1000 g i onih rodne mase 1000 do 2000 g, s obzirom na to cijepi li ih nakon poroda ili u dobi od mjesec dana, i zaključili su kako je odgađanje cijepljenja do dobi od 1 mjesec rezultiralo zaštitnim titrom protutijela u 96% cijepljenih, bez značajne razlike s obzirom na rodnu masu (32). S druge strane, nekoliko je studija ipak impliciralo da nedonoščad postiže zaštitni titar protutijela ako se imunizacija započne u prvim danima života, ali je otvorila pitanje testiranja statusa u dobi od 12 do 24 mjeseca, te primjenu četvrte doze cjepiva. Blondheim i sur. u studiji iz 1998. analizirali su odgovor na cijepljenje 176 nedonoščadi GD 25-35 tj., i 46 donošene novorođenčadi. Cijepljenje je započeto u prvim danima života. Zaključili su kako nedonoščad nakon primijenjene 3 doze cjepiva postiže zaštitni titar protutijela u sličnom postotku kao i donošena djeca, ali je taj titar manji u odnosu na donošene, pa sugeriraju reevaluaciju titra protutijela u dobi 12 do 14 mjeseci, te ukoliko je potrebno, primjenu 4. doze cjepiva (33). S ovog aspekta je zanimljiva i studija koju su učinili Sadeck i Ramos, 2004. godine, kada su analizirali su postizanje zaštitnog titra protutijela nakon 3 doze cjepiva, kada je cijepljenje bilo započeto u prvim danima života, te utvrdili kako nakon primijenjene tri doze cjepiva nedonoščad RM <1500 g postižu protektivni titar protutijela u 75%, a nedonoščad >1500 g RM u 100% ispita-

nika (34). Osim toga, ispitali su i titar u dobi 9 mjeseci, te ispitanike koji nisu imali zaštitni titar docijepili 4. dozom. Sva docijepljena djeca imala su protektivni titar protutijela nakon 4. doze cjepiva (34). Studija sugerira testiranje i primjenu 4 doze kod nereaktora, ili samo imunizacijsku shemu nedonoščadi sa 4 doze cjepiva (34).

U nas se cijepljenje provodi u nedonoščadi RM >2000 g kao i u donošene djece. Nedonoščad RM manje od 2000 g cijepi se, ako je novorođenče stabilno, u postnatalnoj dobi 30 dana, ili prilikom otpusta iz bolnice (ukoliko se otpušta prije navršenih 30 dana). Imunizacija obuhvaća tri doze cjepiva - prva dakle u dobi 1 mjesec, druga u dobi 2-4 mjeseca, te treća u dobi 6-18 mjeseci. Za doze koje se primjenjuju nakon dobi 6-8 tjedana kronološke dobi, ukoliko je to poželjno, može se koristiti i kombinirano cjepivo koje sadrži komponentu protiv hepatitisa B. Cijepljenje se provodi intramuskularnom primjenom 0,5 mL cjepiva u anterolateralnu stranu bedra, u m. vastus lateralis.

Iznimka su nedonoščad čije su majke HbsAg pozitivne ili je HbsAg status majke nepoznat. U slučaju da je majka HbsAg pozitivna, dijete se cijepi unutar 12 sati po porodu, a istovremeno se u drugo bedro aplicira 250 i.j. HBIG (hepatitis B imunoglobulin). Dalje se vrši procjepljivanje s još 3 doze: u dobi 1, 2-3 i 6-7 mjeseci. U dobi 9 do 15 mjeseci provjerava se anti HbsAg i anti-Hbs; ukoliko je dijete negativno, potrebna je imunizacija s još tri doze cjepiva u intervalima od 2 mjeseca, i nakon toga ponovno retestiranje. U slučaju da je HbsAg status majke nepoznat, majku treba odmah testirati a unutar 12 sati primijeniti jednu dozu cjepiva protiv hepatitisa B i HBIG, bez obzira na to da li je rezultat poznat ili ne. U donošene djece može se pričekati na rezultat 7 dana i tada primijeniti HBIG.

Cijepljenje protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa, Hemophilusa influenzae tip b

Za razliku od cijepljenja protiv hepatitisa B, za kojeg iznalaženje optimalnog rasporeda tj. sheme cijepljenja nedonoščadi zadaje probleme uglavnom liječni-

cima u bolnicama i jedinicama intenzivnog liječenja djece, cijepjenje nedonoščadi protiv difterije, tetanusa, hripavca i hemofilusa influenzae tip b često stavlja u nedoumicu liječnike u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Iz ranije rasprave o sigurnosti primjene cjepiva i imunoreaktivnosti kod nedonoščadi razvidno je da je ovo cjepivo i sigurno, i zaštitno za nedonoščad, te da se može i treba u te djece primjenjivati u istoj kronološkoj dobi i u istoj dozi kao i u donošene djece. Osobito je važno ne odgađati cijepjenje ovim cjepivom, s obzirom da se u tom slučaju produljuje vrijeme u kojem su ta djeca izložena obolijevanju od ovih bolesti, osobito od hripavca koji u njih može imati vrlo težak tijek bolesti, pa čak i rezultirati smrtnim ishodom.

Uputno se na ovom mjestu osvrtno na pitanje cijepjenja neurorizične djece ovim cjepivom, s obzirom da velik broj nedonoščadi spada u ovu skupinu. Poznato je da cijepjenje cjepivima koja sadrže pertusis u slučaju progresivne neurološke bolesti- progresivne encefalopatije, infantilnih spazama, nekontrolirane epilepsije - može odgoditi dok se stanje ne stavi pod kontrolu ili dok se ne utvrdi narav i prognoza bolesti (35). Međutim, kašnjenje u neuromotornom razvoju, cerebralna paraliza, stabilna epilepsija s dobro kontroliranim napadima ili podatak o ranijim konvulzijama (primjerice kao posljedica perinatalnog zbivanja) nisu razlog za odgađanje cijepjenja (35). Isto tako razlog nije niti podatak o ranijem intrakranijalnom krvarenju niti drugi patološki nalaz ultrazvuka mozga koji ukazuje na promjene koje su posljedica zbivanja u novorođenačkoj dobi. U nadskim uputama za cijepjenje, štoviše, navodi se kako neurološka bolest čija pojava jasno prethodi cijepjenju nije razlog za necijepjenje djeteta (16).

Iznimka od primjene ovog cjepiva prema kalendaru cijepjenja je novorođenče u kojega je nesterilno podvezan pupak, kada treba odmah primijeniti monovalentno cjepivo protiv tetanusa (Ana-Te), 0,5 mL u jedno bedro i istovremeno antitetanusni imunoglobulin u dozi 250 i.j. u drugo bedro.

Cijepjenje protiv pneumokoka

U SAD-u i Kanadi, kao i u nekim zemljama Europske unije konjugirano cjepivo protiv pneumokoka dio je redovnog programa cijepjenja. U nas je dostupno sedmerovalentno konjugirano pneumokokno cjepivo, djeci mlađoj od dvije godine koja spadaju u neku od rizičnih skupina (prirođene srčane greške, kronične bolesti pluća, jetre i bubrega, metaboličke bolesti, dijabetes, djeca s ugrađenom umjetnom pužnicom ili sustavom za odvodnju likvora). Primjena ovog cjepiva u nedonoščadi svakako je preporučljiva, s obzirom da se u njih invazivna pneumokokna bolest javlja s većom učestalošću nego kod donošene djece. Idealno je cijepiti svu nedonoščad konjugiranim pneumokoknim cjepivom, a ukoliko to nije moguće, barem onu s kroničnom plućnom bolešću (1). Pneumokokno konjugirano cjepivo u više studija do sada pokazalo je sigurnost i imunogenost pri primjeni u nedonoščadi, u nekoliko predloženih shema doziranja i primjene, među kojima je i ona koja se preporučuje u nas (6). Promatrajući seroepidemiološku situaciju u nas, serotipovi sadržani u sedmerovalentnom cjepivu uzrokuju 72,7% invazivne pneumokokne bolesti (36). Preporučena shema imunizacije kod nas je primjena u 4 doze u dobi 2, 4, 6, i 12-15 mjeseci.

Cjepivo protiv gripe

Nedonoščad i djeca male rodne mase imaju rizik ozbiljnog morbiditeta od infekcije virusom influence, a osobito ukoliko imaju kronične plućne, srčane, bubrežne bolesti kao sekvele prematuriteta, kada mortalitet od influence doseže i 10% (30). Iako su neke studije pokazale slabije stanično posredovane odgovore na cijepjenje trovalentnim cjepivom protiv gripe u nedonoščadi s težom kroničnom plućnom bolešću, pokazalo se da svi postižu titar protutijela koji je zaštićen (30). U nas cijepjenje protiv gripe nije u kalendaru cijepjenja, ali se djeca mogu cijepiti selektivno. Cijepjenje nedonoščadi svakako je preporučeno, zbog ranije navedene opasnosti koju bolest za njih predstavlja. Cijepe se djeca starija od 6 mjeseci, prije sezone bolesti, prve sezone sa dvije doze koje se daju u ra-

zmaku 4 tjedna, kasnijih sezona dovoljna je jedna doza. Cijepjenje se provodi cjepivom prilagođenim djeci od 6 mjeseci do 3 godine. Za djecu mlađu od 6 mjeseci preporučuje se cijepiti ukućane, a također se trebaju cijepiti i zdravstveni djelatnici koji skrbe o ovoj djeci.

Cijepjenje protiv rotavirusa

Preporuka je meritornih američkih i europskih institucija (Američke pedijatrijske akademije, Američke akademije obiteljskih liječnika, Centra za kontrolu bolesti i prevenciju, Europskog društva za dječje zarazne bolesti (ESPID) i Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN)) cijepjenje sve dojenčadi protiv rotavirusa kako bi se smanjila mogućnost javljanja teških oblika gastroenteritisa (37). U nedonoščadi tijekom prvoj godini života postoji značajno veća vjerojatnost hospitalizacije zbog potrebe za parenteralnom rehidracijom zbog rotavirusnog gastroenteritisa nego kod donošene djece, pa ih treba cijepiti protiv rotavirusa (20). U vezi s cijepljenjem nedonoščadi postavljalo se pitanje sigurnosti cjepiva, zbog manjeg transplacentarnog prijenosa protutijela od majke, ali se za sada primjena cjepiva u nedonoščadi pokazala sigurnom (20). Glede sigurnosti primjene cjepiva bitno je spomenuti mogućnost intususcepcije kao neželjene pojave cijepjenja, koja je zabilježena kod nekih vrsta cjepiva protiv rotavirusa.

Kod monovalentnog cjepiva protiv rotavirusa koje je jedino registrirano kod nas za sada se nije pokazao veći rizik od intususcepcije od onog u općoj populaciji, ali se svejedno preporučuje oprez pri primjeni cjepiva, pa u nedonoščadi preporučujemo strogo držanje dobi od 6 tjedana za primjenu prve doze cjepiva (37). Također je potreban oprez pri primjeni cjepiva kod djece koja imaju anomalije probavnog sustava koje bi mogle biti predispozicija za razvoj intususcepcije, međutim djeca sa drugim kroničnim stanjima probavnog sustava kao što je recimo sindrom kratkog crijeva (u nedonoščadi čest zbog resekcije zbog nekrotizirajućeg enterokolitisa), zapravo nemaju povećan rizik, a njima cijepjenje može donijeti više koristi nego kod druge djece (37).

U nas se djeca cijepe s dvije doze peroralnog cjepiva, u razmaku od 4 tjedna, s tim da se prva doza primjenjuje nakon dobi od 6 tjedana, a najkasnije u dobi 12 tjedana, te da cijepjenje treba završiti do dobi od 24 tjedna (iako je preporučljivo završiti ga do dobi 16 tjedana) (38). Nove preporuke Američke pedijatrijske akademije, za razliku od Europskih postavljaju granicu od 14 tjedana i 6 dana kao krajnju dob kada treba primijeniti prvu dozu (20).

Cjepivo se može primijeniti istovremeno s drugim cjepivima koja se daju u toj dobi, bez obzira na to da li je dijete dobivalo imunoglobuline ili derivate krvi, a jednako je učinkovito i u dojene djece (37). S obzirom da se radi o živom cjepivu mogući horizontalni prijenos cijepnog soja virusa, pa se cjepivo uglavnom ne primjenjuje u jedinicama intenzivnog liječenja djece, a ako je potreban ponovni prijem u jedinicu intenzivnog liječenja, unutar 2 tjedna nakon primjene cjepiva, potrebno je primijeniti mjere sprječavanja širenja infekcije (20).

Cijepjenje i pasivna imunizacija - vodene kozice

Nedonoščad koja su bila u kontaktu s vodenim kozicama nije moguće cijepiti, s obzirom da se cijepjenje provodi tek od navršenih godinu dana. Zbog toga se u nedonoščadi čije majke obole od vodenih kozica 5 dana prije i 2 dana nakon poroda te nedonoščadi koja su bila u kontaktu s vodenim kozicama ukoliko su GD više od 28 tjedana, a majka nije prebolila vodene kozice ili GD 28 tjedana ili manje i RM jednake ili manje od 1000 g nezavisno o imunološkom statusu majke treba provesti pasivnu imunoprofilaksu (39). Primjenjuje se anti-varicella-zoster imunoglobulin (HIGAVZ) u dozi od 125 IJ (1,25 ml), intramuskularno, u anterolateralnu stranu bedra. Cijepjenje s cjepivom protiv vodenih kozica se provodi u istoj kronološkoj dobi kao u donošene novorođenčadi.

Pasivna imunizacija - respiratorni sincicijski virus (RSV)

Akutna infekcija dišnog sustava RSV virusom u nedonoščadi tijekom prve dvije godine života često ima izu-

zetno teške komplikacije, uključujući respiratornu insuficijenciju i potrebu za mehaničkom ventilacijom. Stoga je u nedonoščadi, kao i djece s kongenitalnim srčanim greškama, imunodeficijencijom i kroničnom plućnom bolešću indicirana pasivna imunizacija. Njezina primjena je značajno smanjila broj RSV infekcija među nedonoščadi i duljinu njihovog boravka u NICU, kao i broj respiratornih infekcija izazvanih ostalim patogenima (40, 41). Na tržištu postoje intravenski anti-RSV imunoglobulin (RSV-IGIV) i palivizumab - pedeset do sto puta potentnije humanizirano monoklonsko protutijelo protiv F glukoproteina RSV-a. Primjenjuje se intramuskularno, u dozi od 15 mg/kg, u 5 mjesečnih doza tijekom sezone RSV-a. Prema najnovijoj listi lijekova palivuzimab se u RH primjenjuje u nedonoščadi GD manje od 32 tjedna ako su mlađa od 6 mjeseci na početku RSV sezone, odnosno u djece mlađe od 2 godine s kroničnom plućnom bolešću koja su liječena u bolničkoj ustanovi kisikom/lijekovima tijekom 6 mjeseci prije početka RSV sezone.

Zaključak

Cilj ovog pregleda bio je sumarizirati dosadašnje spoznaje o potrebama za cijepljenjem, te sigurnosti i učinkovitosti primjene cjepiva u nedonoščadi, u svrhu nalaženja optimalnog načina imunizacije nedonoščadi kako bismo ovu vulnerabilnu grupu skupinu djece u budućnosti pravodobno zaštitili barem od onih bolesti od kojih to možemo. Općeniti je stav da nedonoščad treba cijepiti u istoj kronološkoj dobi i s istom dozom cjepiva kao i donošenu djecu, te da uz izuzetak nekih stanja raspravljenih ponaosob u odgovarajućim dijelovima teksta, razloga za necijepjenje nedonoščadi sa sekvelama prematuriteta (neurološkim ili gastrointestinalnim) općenito gledano nema.

LITERATURA

- Tavares EC, Ribeiro JG, Oliveira LA. Active and passive immunization in the extremely preterm infant. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81 (1): 89-94.
- Langkamp DL, Hoshaw-Woodard S, Boye ME, Lernesow S. Deleys in receipt of immunization in low-birth-weight children: a nationally representative sample. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155: 167-72.

- Marcy, JI. Ward and for the Vaccine Safety Datalink, Batra JS, Eriksen EM, Zangwill KM, Lee M, Michael S. Evaluation of Vaccine Coverage for Low Birth Weight Infants During the First Year of Life in a Large Managed Care Population. *Pediatrics* 2009; 123: 951-8.
- Denizot S, Fleury J, Caillaux G, Rouger V, Rozé JC, Gras-Le Guen C. Hospital initiation of a vaccinal schedule improves the long-term vaccinal coverage of ex-preterm children. *Vaccine*. 2011; 29 (3): 382-6.
- Ziegler B, Strassburg HM. Vaccination status in very and extremely preterm infants at the age of 2 years - a nationwide pilot analysis. *Klin Padiatr*. 2010; 222 (4): 243-7.
- Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child* 2006; 91: 929-5.
- D'Angio CT. Active immunization of premature and low birth-weight infants: a review of immunogenicity, efficacy, and tolerability. *Paediatr Drugs*. 2007; 9 (1): 17-32.
- Kirmani KI, Lofthus G, Pichichero ME, Voloshen T, D'Angio CT. Seven-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics*. 2002; 18: 824-5.
- Saliou P, Ajjan N, Guerin N. Efficacy and tolerance of vaccination in premature infants. *Arch Pediatr*. 2002; 9: 629-37.
- D'Angio CT, Boohene PA, Mowrer A, Audet S, Menegus MA, Schmid DS, Beeler JA. Measles-mumps-rubella and varicella vaccine responses in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2007; 119 (3): 574-9.
- Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber W, Martin BC, Siegrist CA. Safety of DtaP based combined immunization in very low birth weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory event. *J Pediatr*. 2004; 145: 58-66.
- Lee J, Robinson JL, Spady DW. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatr*. 2006; 6: 20.
- Pourcyrous M, Korones SB, Arheart KL, Bada HS. Primary immunization of premature infants with gestational age <35 weeks: cardiorespiratory complications and C-reactive protein responses associated with administration of single and multiple separate vaccines simultaneously. *J Pediatr*. 2007; 151 (2): 167-72.
- Saliou P, Ajjan N, Guérin N. Efficacy and tolerance of vaccinations in premature infants. *Arch Pediatr*. 2002; 9 (6): 629-37.
- Carbone T, McEntire B, Kissin D, Kelly D, Steinschneider A, Violaris K, Karamchandani N. Absence of an Increase in Cardiorespiratory Events After Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis Immunization in Preterm Infants: A Randomized, Multicenter Study. *Pediatrics* 2008; 121: 1085-90.

16. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide, 7th edition. Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada, 2006.
17. Stewart J. Care of the neonatal intensive care graduate. UpToDate, last updated: October 7, www.uptodate.com 2010.
18. Drutz JE. Standard Childhood immunizations. UpToDate, last updated October 14, www.uptodate.com 2010.
19. Watterberg KL and Committee on Fetus and Newborn. Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatrics 2010; 126; 800-8.
20. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious diseases. Policy statement. Prevention of Rotavirus Disease: Updated Guidelines for use of Rotavirus Vaccine. www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-0466.
21. Republika Hrvatska, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Provedbeni program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj u 2010. godini. Zagreb, 19. Listopada 2009.
22. CDC, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). General Recommendations on Immunization. Morbidity and Mortality Weekly Report, Jan 28, 2011; 2: 1-60.
23. Jenson HB, Pollock BH. The role of intravenous immunoglobulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. Semin Perinatol. 1998; 22: 50-63.
24. Fordham von Reyn C, MD. BCG vaccination. UpToDate. Last updated: July 6, www.uptodate.com 2009.
25. Thayyil-Sudham S, Kumar A, Singh M, Paul UK, Deorari AK. Safety and effectiveness of BCG vaccinations in preterm babies. Arc Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999; 81 (1): 64-6.
26. Negrete-Esqueda L, Vargas-Origel A. Response to Bacillus Calmette-Guerin vaccine in full term and preterm infants. Am J Perinatol 2007; 24 (3): 183-9.
27. Australian Technical Advisory Group on Immunization. The Australian Immunization Handbook, 9th edition. 2008.
28. New Zeland Ministry of Health. Immunization Handbook. Wellington 2006.
29. Lau YL, Tam AY, Ng KW, Tsoi NS, Lam B, Lam P, Yeung CY. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. Pediatr. 1992; 121 (6): 962-5.
30. Saari TN, American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Immunization of Preterm and Low Birth Weight Infants. Pediatrics. 2003; 112: 193-8.
31. Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, Mahoney F, Amstrong P, Gumper P et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: reassessment of current recommendation for delayed immunization. Pediatrics. 1999; 103: 4.
32. Patel DM, Butler J, Feldman S, Graves GR, Rhodes PG. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy low-birthweight infants. J Pediatr 1997; 131 (4): 641-3.
33. Blondheim O, Bader D, Abend M, Peniakov M, Reich D, Potesman I, Handsher R, Gidoni H, Linder N. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998; 79: 206-8.
34. Sadeck LSR, Ramos JLA. Immune response of preterm infants to hepatitis B vaccine administered within 24 hours after birth. Jornal de Pediatria - Vol. 80, N°2, 2004.
35. Drutz JE. Diphtheria, tetanus, and pertussis immunization in infants and children 0 through 6 years of age. UpToDate. Last updated: September www.uptodate.com 2010.
36. Tešović G. Invazivna pneumokokna bolest u djece-mogućnost prevencije cijepljenjem. Medix. Prosinac 2008; 79: 154-7.
37. Matson DO. Rotavirus vaccines. UpToDate. Last updated: October 5 www.uptodate.com 2010.
38. ALMP. Uputa o lijeku: Rotarix, oralna suspenzija, živo. Odobreno 13. 5. 2010. Dostupno na: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-09-01-265.pdf>
39. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Varicella-zoster infection. U. Pickering LK. Red Book: 2003 Report of Committee on Infectious Disease. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2003; 672-86.
40. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn. Policy Statement. Revised indications for the use of Palivizumab and respiratory syncycial virus immune globulin intravenous for prevention of respiratory syncycial virus infection. Pediatrics. 2003; 112: 1442-6.
41. The Impact-RSV study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncycial virus monoclonal antibody; reduces hospitalization from respiratory syncycial virus infection in high risk infants. Pediatrics. 1998; 102: 531-7.

Summary

IMMUNIZATION OF PRETERM INFANTS

V. Benjak, D. Ninković, A. Dasović Buljević, A. Petrović

Preterm infants are at greater risk of morbidity and mortality associated with vaccine preventable diseases. Yet the vaccination of these children is often delayed, due to the misconception that it carries greater risk of complications, or, as a result of the immature immune response, yields insufficient protection against the disease. Furthermore, prematurity is often mistakenly presumed to be the reason for administration of reduced doses of vaccines. Such practice leaves this particularly vulnerable group unprotected from vaccine preventable diseases. Numerous studies were conducted in order to evaluate immunogenicity, efficacy and safety of vaccines in premature infants, the conclusions of which gave rise to the common recommendation that premature infants should receive all routinely recommended vaccines, at the same chronological age as term infants, and in full dose. Although there are indisputably parts of the immune system of the premature child which are not fully functional, preterm infants are nevertheless capable of producing sufficient immune response to warrant them protection against these diseases. The studies also show that preterm infants suffer from no more vaccine associated adverse effects than do the term infants.

Descriptors: IMMUNISATION, VACCINE, PRETERM