

### Cjepiva u Programu redovnog cijepljenja:

U Programu cijepljenja se trenutno nalaze slijedeća cjepiva (navedeni su i proizvođači):

BCG: Statens Serum Institut, Danska

DTPa-IPV-Hib: Pentaxim, Sanofi Pasteur

DTPa: Tripacel, Sanofi Pasteur

IPV: Imovax polio, Sanofi Pasteur

MoPaRu: 1. Priorix: Cjepivo protiv morbila, rubele i patotitisa, živo, liofilizirano, Schwarz, PF ; Wistar RA 27/3, HDS; RIT 4385, PF, GlaxoSmithKline; 2. M-M-RVAXPro: sojevi Enders' Edmonston, Jeryl Lynn, Wistar RA 27/3, MSD.

Ana – Te: Cjepivo protiv tetanusa, adsorbirano, Imunološki zavod, Zagreb

PPD: Statens Serum Institut

Hepatitis B : Engerix B, dosis pediatrica, rekombinantno cjepivo, GlaxoSmithKline

Td: Cjepivo protiv difterije i tetanusa za djecu iznad 7 godina i odrasle, adsorbirano, Imunološki zavod, Zagreb

Za popis serija koje su trenutno u opticaju, molimo obratiti se Agenciji za lijekove i medicinske proizvode, koja izdaje odobrenja za puštanje svake serije cjepiva u promet.

Za sva cjepiva koja se koriste u Programu cijepljenja postoje podaci o sigurnosti iz razvijenih i nerazvijenih zemalja.

U Hrvatskoj se provodi kontrola svake serije cjepiva koja se pušta u promet. Klinička ispitivanja se ne provode od strane zdravstvenih institucija RH za svako cjepivo prije uvoza i puštanja u promet, jer se uvoze i puštaju u promet samo ona cjepiva kod kojih su već provedena potrebna klinička ispitivanja.

Popis dijela referenci koje se odnose na provedena testiranja cjepiva koja se koriste u Programu cjepiva, nalazi se zbog opširnosti pod naslovom Popis referenci.

P: Tko i na temelju čega donosi Program obveznog cijepljenja?

O: Ministar zdravlja donosi Program cijepljenja na temelju prijedloga Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

P: Da li je analiza/studija za potrebu donošenja programa cijepljenja, odnosno provođenja obveznog cijepljenja protiv određenih bolesti javno dostupna (ako da, gdje)?

O: Cijela analiza koja prethodi prijedlogu Programa cijepljenja nije javno dostupna jer se Program nadzire i evaluira kontinuirano. Dostupni su dijelovi, poput Godišnjeg izvješća o nuspojavama cijepljenja, koje je javno dostupno na mrežnim stranicama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

P: Iz kojeg razloga je broj novih cjepiva u stalnom porastu?

O: Razvojem novih cjepiva protiv bolesti koje predstavljaju ozbiljan javnozdravstveni problem i ugrozu zdravlja i/ili života oboljelih osoba, omogućava se sprečavanje tih bolesti putem cijepljenja. Broj cjepiva je kontinuirano u blagom porastu jer nemamo pravo uskratiti našem stanovništvu prevenciju bolesti, odnosno poboljšanje zdravstvenog statusa ako postoje za to alat (cjepivo) i sredstva (financijska). Zadnji antigen dodan u Program cijepljenja u RH je Hib cjepivo, uvedeno 2002. godine.

P: Ako je argument da bi se bez cijepljenja određene bolesti vratile, zašto se ne provodi cijepljenje protiv kuge, kolere, velikih i malih boginja?

O: Kuga i kolera se mogu uspješno spriječiti i suzbiti drugim postupcima, a cijepljenju se pristupa samo ako drugi postupci zakažu. Protiv velikih boginja se više ne cijepi jer je bolest cijepljenjem eradicirana - nema u prirodi uzročnika bolesti. Male boginje je srpski naziv za

ospice. Protiv ospica se cijepi upravo zbog toga što se obavezno vraćaju u stanovništvo i uzrokuju epidemije ako padnu cijepni obuhvati.

- P: Program obveznog cijepjenja sadrži cijepjenje protiv ospica, koliko je osoba u RH umrlo u 2013. od infekcije ospicama?
- O: Niti jedna osoba nije umrla u Hrvatskoj od ospica, niti smo imali oboljelih od ospica (osim jednog stranca koji je zaražen u svojoj domovini a obolio u Hrvatskoj), upravo zahvaljujući tome što smo visokim cjepnim obuhvatima eliminirali ospice iz Hrvatske.
- P: Zašto se novorođenčad cijepi protiv hepatitisa B kada neće doći u dodir s tim virusom do puberteta?
- O: Dijete može doći u kontakt s virusom hepatitisa B već u prvim satima života te tijekom cijelog djetinjstva (a ne mora doći u kontakt s virusom cijeli život, pa niti u pubertetu).
- P: Iz kojeg je razloga cijepjenje obvezno u RH dok u razvijenim zemljama EU-a (Njemačka, Velika Britanija, Nizozemska...) cijepjenje nije obvezno? Da li te zemlje imaju manju stopu zaraženosti stanovništva bolestima protiv kojih se provodi cijepjenje?
- O: Ne raspoložemo podacima zašto cijepjenje nije obvezno u Njemačkoj, zašto su neka cjepiva obavezna u Francuskoj, a sva obavezna u Mađarskoj. U Hrvatskoj je cijepjenje obavezno jer je tako odredio zakonodavac.
- "Stopa zaraženosti stanovništva" bolestima protiv kojih se cijepi ne ovisi o tome je li cijepjenje obavezno ili neobavezno, već o cjepnim obuhvatima. Većina zemalja koje nemaju obvezno cijepjenje imaju nešto niže cjepne obuhvate od Hrvatske i većine zemalja u kojima je cijepjenje obavezno. Zbog toga zemlje poput Njemačke, Velike Britanije i Nizozemske imaju epidemije bolesti koje su kod nas praktički eliminirane ili se javljaju tek sporadično.

#### Praćenje učinaka i nuspojava cjepiva

- P: Na koji način se prati sigurnost pojedine vrste cjepiva odnosno da li se statistički prate nuspojave za svaku seriju cjepiva? Ako da, da li je statistička vjerojatnost jednaka onoj koju navodi proizvođač u uputstvima za upotrebu (za sva obvezna cjepiva)?
- O: Sigurnost svakog cjepiva u upotrebi i za svaku seriju cjepiva se prati putem sustava farmakovigilancije. "Statistička vjerojatnost" je jednaka onoj koju navodi proizvođač u uputstvima.
- P: Koja cjepiva (serije) i kojih proizvođača su rezultirala najvećim brojem ozbiljnih nuspojava?
- O: Najveći broj ozbiljnih nuspojava cjepiva je u zadnjih desetak godina uzrokovano cjepivom protiv ospica, rubele i mumpsa, proizvođača Imunološki zavod d. d. Zagreb, koje više nije u upotrebi u Programu obveznih cijepjenja. Najviše je nuspojava prijavljeno nakon primjene serija 720 i 722.
- P: Na koji način se kontrolira korištenje cjepiva u dozvoljenom roku trajanja?
- O: Primjena cjepiva nakon isteka roka trajanja nije dozvoljena. Kod svakog upisa cijepjenja u karton cijepljene osobe i u iskaznicu imunizacije se upisuje datum cijepjenja i serija cjepiva. Na taj način se kontrolira korištenje cjepiva u dozvoljenom roku trajanja jer je za svaku seriju cjepiva poznat tok trajanja i dokumentira se datum primjene cjepiva.
- P: Kojim serijama obveznog cjepiva je istekao rok trajanja u 2013.?

- O: Za serije cjepiva kojima je istekao rok trajanja u 2013. godini molimo obratiti se Agenciji za lijekove i medicinske proizvode, koja izdaje odobrenja za puštanje svake serije cjepiva u promet a rok trajanja je sastavni dio odobrenja.
- P: Kolike su količine i kojeg cjepiva povučene iz pedijatrijskih ordinacija zbog proteka roka trajanja u 2013.?
- O: Cjepiva kojima istekne rok trajanja u pedijatrijskim ambulantomama se ne povlače, nego ih pedijatri neškodljivo zbrinu u skladu s propisima o neškodljivom zbrinjavanju medicinskog otpada.
- P: Koliko se dugo prate (i povezuju) nuspojave nakon primljenog cjepiva?
- O: Nije definiran rok za praćenje (i povezivanje) nuspojava nakon primljenog cjepiva, što znači da se neodređeno dugo nakon cijepjenja može nuspojava povezati s cijepljenjem, ako je povezanost plauzibilna. Vrijeme od cijepjenja do nastanka oštećenja zdravlja nije jedini kriterij za procjenu povezanosti cijepjenja s događajem.
- P: U razvijenim zemljama postoji sindrom „iznenadne smrti dojenčeta“ (SINS Sudden infant death syndrom) nakon provedenog cijepjenja. Da li je taj sindrom prepoznat u Hrvatskoj i da li se statistički prati?
- O: Sindrom nagle smrti dojenčeta je prepoznat u RH i statistički se prati.
- P: Ako dijete razvije poremećaj iz spektra autizma par mjeseci nakon primljenog cjepiva da li se to i kako povezuje s primljenim cjepivom?
- O: Za svako dijete koje razvije bolest autističnog spektra, a cijepi se prema Programu cijepjenja, može se reći da je razvilo bolest par mjeseci nakon primljenog cjepiva, jer se te bolesti javljaju u dobi kada se djeca rutinski cijepi. Djeca koja se iz nekog razloga ne cijepi, obolijevaju od bolesti autističnog spektra u istoj dobi kao i djeca koja se cijepi i jednakom učestalosti. Znanstvenim istraživanjima je opovrgnuta hipoteza o uzročno-posljedičnoj povezanosti bilo kojeg cijepjenja s autizmom.
- P: Koliko je djece predškolske dobi u RH umrlo unutar tjedan dana nakon provedenog obveznog cijepjenja u 2013.?
- O: Niti jedno dijete predškolske dobi nije umrlo unutar tjedan dana od cijepjenja u 2013. godini od stanja koje bi se moglo povezati s cijepljenjem.
- P: Koliko je djece predškolske dobi u RH hospitalizirano ili imalo teške nuspojave unutar tjedan dana nakon provedenog obveznog cijepjenja u 2013.?
- O: Podaci za 2013. godinu su još nepotpuni jer još uvijek primamo prijave nuspojave cijepjenja za 2013. godinu. U 2012. godini je prijavljeno 39 nuspojave koje su klasificirane kao teške u širem smislu (npr. opsežna lokalna reakcija - veća od 5 cm u promjeru, te postvakcinalne ospice i rubela se klasificiraju kao teške nuspojave). Ozbiljnih reakcija u smislu ugroze života (npr. anafilaktička reakcija) ili koje zahtijevaju hospitalizaciju (npr. konvulzije, neuritisi) je prijavljeno pet.
- P: Kod koje serije cjepiva je to najčešće bio slučaj?
- O: Serija 36/2 je najčešće izazvala ozbiljnu nuspojavu (opsežnu lokalnu reakciju).
- P: Koliko se dugo prate (i povezuju) nuspojave nakon primljenog cjepiva?
- O: Nije definiran rok za praćenje (i povezivanje) nuspojave nakon primljenog cjepiva, što znači da se neodređeno dugo nakon cijepjenja može nuspojava povezati s cijepljenjem, ako je povezanost plauzibilna. Vrijeme od cijepjenja do nastanka oštećenja zdravlja nije jedini niti najvažniji kriterij za procjenu povezanosti cijepjenja s događajem.

P: Da li je točno da se tipovi i količina obveznih cjeviva povećava u proteklih 20 godina?

O: Točno je.

P: Da li raspolazete znanstvenim studijama/istraživanjima koji dokazuju da porast autizma, autoimunih bolesti, teškoća u razvoju djece nisu povezani s porastom količine cijepljenja? Navedite reference tih studija/istraživanja?

O: Raspolazemo.

Ovdje je dio istraživanja koja pokazuju da porast autizma, autoimunih bolesti i teškoća u razvoju djece nema veze s porastom količine cijepljenja:

DeStefano F, Bhasin TK, Thompson WW, Yeargin-Allsopp M, Boyle C (2004) Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta. *Pediatrics* 113: 259–266.

Hornig M, Briese T, Buie T, Bauman ML, Lauwers G, et al. (2008) Lack of Association between Measles Virus Vaccine and Autism with Enteropathy: A Case-Control Study. *PLoS ONE* 3(9): e3140. doi:10.1371/journal.pone.0003140

Mandell DS, Thompson WW, Weintraub ES, Destefano F, Blank MB. Trends in diagnosis rates for autism and ADHD at hospital discharge in the context of other psychiatric diagnoses. *Psychiatr Serv.* 2005 Jan;56(1):56-62.

McMahon AW, Iskander JK, Haber P, Braun MM, Ball R. Inactivated influenza vaccine (IIV) in children < 2 years of age: Examination of selected adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) after thimerosal-free or thimerosal-containing vaccine. *Vaccine* 2008;26(3):427–429.

Price CS, Thompson WW, Goodson B, Weintraub ES, Croen LA, Hinrichsen VL, Marcy M, Robertson A, Eriksen E, Lewis E, Bernal P, Shay D, Davis RL, DeStefano F (2010) Prenatal and Infant Exposure to Thimerosal from Vaccines and Immunoglobins and Risk of Autism. *Pediatrics* 126(4): 656-664.

Frank DeStefano, Cristofer S. Price, Eric S. Weintraub. Increasing Exposure to Antibody-Stimulating Proteins and Polysaccharides in Vaccines Is Not Associated with Risk of Autism. *J Pediatr.* 2013 Aug;163(2):561-7.

De Martino M, Chiappini E, Galli L. Vaccines and autoimmunity. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013 Apr-Jun;26(2):283-90.

Stratton K, Ford A, Rusch E, Wright Clayton E, Editors Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. ; Committee to Review Adverse Effects of Vaccines. Institute of Medicine. The National Academies Press, 2012.

Silverstein J et al. (A statement of the American Diabetes Association). Care of Children and adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28: 186-212.

P: Da li HZJZ snosi odgovornost za naknadu štete osobama koje su doživjele dugotrajne zdravstvene poremećaje zbog cijepljenja?

O: Odgovornost za naknadu štete osobama koje su doživjele dugotrajne zdravstvene poremećaje zbog cijepljenja snosi Republika Hrvatska, ako je cijepljenje provedeno u skladu s Programom cijepljenja.

- P: Da li je primjereno u novorođenčad koja nema do kraja razvijenu jetru te krvno-moždanu barijeru često ubrizgavati značajne količine stranih supstanci?
- O: U većini slučajeva nije primjereno u novorođenčad ubrizgavati značajne količine stranih supstanci. Niti često niti povremeno. Ako je neophodno, npr. ako dijete ima tuberkulozni meningitis (jer mu je roditelj uskratio zaštitu odbijanjem cijepljenja), ubrizgavanje značajnih količina stranih supstanci u novorođenče je neophodno.
- P: Da li se autizam, alergije, astma, artritis, lupus pojavljuju kada B stanice imunološkog sustava produciraju antitijela koja napadaju normalne stanice ljudskog organizma?
- O: Za autizam, astmu i alergije, postoje prikazi slučajeva koji ukazuju na postojanje autoantitijela kod bolesnika, ali nije utvrđena uloga autoantitijela u patofiziologiji ovih stanja te se ove bolesti na temelju postojećeg medicinskog znanja ne smatraju autoimunim bolestima. Neki oblici artritisa jesu povezani s autoantitijelima, neki nisu. Lupus (ako pod time mislite na SLE) je autoimuna bolest i u patogenezi bolesti bitnu ulogu imaju autoantitijela.
- P: Da li često provođenje cijepljenja može aktivirati imunološki sustav mozga (mikroglije)?
- O: Ne zna se. Ta mogućnost postoji, ali nije potvrđena.
- P: Da li je točno da autistična djeca imaju povećanu razinu citokina? Možete li navesti istraživanja koja dokazuju suprotno?
- O: Ne zna se. Neka istraživanja ukazuju na povećanu razinu nekih citokina ili ukupnih citokina kod autistične djece, a neka ne.  
Suprotno od hipoteze da djeca imaju povećanu razinu citokina govore rezultati ovog istraživanja: Manzardo AM, Henkhaus R, Dhillon S, Butler MG. Plasma cytokine levels in children with autistic disorder and unrelated siblings. *Int J Dev Neurosci.* 2012 Apr;30(2):121-7. Suprotno od toga da djeca nemaju povećanu razinu citokina (u prilog hipotezi da djeca s autizmom imaju povećanu razinu citokina) govore rezultati ovog istraživanja: Wei H, Alberts I, Li X. Brain IL-6 and autism. *Neuroscience.* 2013 Nov 12;252:320-5.
- P: Koja cjepiva u Programu obveznog cijepljenja sadrže proteinsku podlogu ljudskog porijekla odnosno gdje su za kultivaciju virusa korišteni dijelovi ljudskih fetusa?
- O: Virusi za cjepiva protiv rubele (monovakcina i većina kombiniranih MPR cjepiva - dakle, oba MPR cjepiva koja se trenutno koriste u Hrvatskoj, Priorix i M-M-RVAXPRO), protiv ospica (monovakcina i kombinirano MoRu cjepivo Imunološkog zavoda ) su uzgojeni na MRC-5 staničnim kulturama. Neka cjepiva mogu sadržavati u tragovima rekombinantni humani albumin (M-M-RVAXPRO).
- P: Da li je formaldehid kancerogen?
- O: Da. Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC) smatra formaldehid karcinogenom. Dugotrajna izloženost visokim razinama formaldehida se smatra rizičnim faktorom za neke maligne bolesti.
- P: Da li i koja cjepiva u Programu obveznog cijepljenja sadrže formaldehid?
- O: Neka cjepiva u Programu cijepljenja mogu sadržavati formaldehid u tragovima (cjepivo protiv dječje paralize - monovalentno Imovax polio i kombinacije poput Pentaxima, te cjepivo protiv difterije i tetanusa) .
- P: Da li su aluminij i njegovi derivati povezani s neurološkim oštećenjima (mijelinske ovojnice)?
- O: Aluminij i njegove soli su povezani s neurološkim oštećenjima kod dugotrajne izloženosti visokim razinama (npr. kod profesionalne izloženosti, parenteralnom prehranom ili dugotrajnom ingestijom). Opisani su i slučajevi akutnog neurološkog oštećenja zbog kratkotrajne izloženosti velikim količinama aluminija (ingestijom).

- P: Da li i koja cjepiva u Programu obveznog cijepljenja sadrže aluminij?  
O: Aluminij sadrže cjepiva protiv hepatitisa B, difterije, tetanusa, hripavca i njihove kombinacije.
- P: Da li je živa povezana s neurološkim oštećenjima (mijelinske ovojnice)?  
O: Živa je povezana s neurološkim oštećenjima kod dugotrajne izloženosti visokim razinama (npr. kod profesionalne izloženosti, dugotrajnom ingesijom ili inhalacijom). Moguće je i akutno trovanje živom i živinim spojevima, najčešće ingestijom ili inhalacijom.
- P: Da li i koja cjepiva u Programu obveznog cijepljenja sadrže živu?  
O: Živu (živin spoj tiomersal) sadrži cjepivo protiv difterije i tetanusa Imunološkog zavoda, koje se koristi u školskoj dobi.
- P: Da li medicinska intervencija kao npr. cijepljenje zdravih organizama spada u sferu znanstvenog istraživanja?  
O: Sva cjepiva koja se koriste u Programu cijepljenja su prošla klinička ispitivanja prije puštanja u promet i godinama su bila u masovnoj upotrebi u drugim zemljama prije nego što su uvrštena u naš Program cijepljenja. Prema tome, cijepljenje djece cjepivima u okviru Programa cijepljenja nije znanstveno istraživanje.

### Moguće alternative cijepljenju

- P: Postoji li alternativa cjepivima u obliku tableta, napitaka...? Ako da, jesu li manje štetni?  
O: Nažalost, ne postoji alternativa cjepivima u obliku tableta ili napitaka. Jedini način za stjecanje specifičnog imuniteta prema zaraznim bolestima protiv kojih se cijepi je preboljenje bolesti ili cijepljenje.
- P: Postoji li više vrsta cjepiva (od različitih proizvođača, sa različitim sastavom) za određene bolesti tako da postoji mogućnost odabira?  
O: Postoje cjepiva različitih proizvođača i donekle različitih sastava. Cjepiva koja se trenutno nalaze u Programu cjepiva su jedna od najmanje reaktogenih cjepiva. To znači da izazivaju najmanje nuspojava u usporedbi s cjepivima drugih proizvođača. Odabir nekog cjepiva sa svjetskog tržišta za primjenu umjesto cjepiva koja koristimo u Programu ne bi smanjio rizik od nuspojava.
- P: Jesu li bolja monovalentna cjepiva i zašto, mogu li se nabaviti u Hrvatskoj ili u blizini?  
O: Monovalentna cjepiva nisu bolja od kombiniranih niti u smislu imunogenosti niti sigurnosti primjene. Neka se cjepiva mogu nabaviti monovalentna (ospice; rubela; tetanus; Hib, polio) ili u kombinacijama s manje komponenti (DTP, Td, DTP-IPV, Mo-Ru), ali doista nemaju nikakvu prednost pred kombiniranim.
- P: Postoji li neka vrsta bio ili organskih cjepiva (kao pandan bio organskoj hrani, kozmetici i sl)?  
O: Ne postoje cjepiva uzgojena na način koji bi bio pandan biouzgoju hrane. Sva monovalentna i kombinirana su proizvedena na isti način.
- P: Ukoliko necijepljeno dijete oboli od neke zarazne bolesti (npr. mumps, ospice, rubeola, difterija, hib, ...), može li se tada cijepiti?  
O: Dijete se može cijepiti i ako je preboljelo neke od tih bolesti. Na primjer, preboljenje hripavca ili tetanusa ne pruža trajnu zaštitu te se preporučuje cijepljenje i nakon preboljenja, radi sprečavanja ponovnog obolijevanja. A preboljenje kliničke slike ospica, rubele i mumpsa nije

prepreka cijepljenju protiv tih bolesti jer vrlo često neka druga bolest može ličiti na ove bolesti, pa je dijete i nakon takvog "preboljenja" osjetljivo i treba ga zaštititi cijepljenjem.

- P: Postoje li podaci o tome koliko je oboljelih od bolesti protiv kojih se cijepi u RH u npr. posljednjih 40 godina?
- O: Postoje. Kratki sažetak broja oboljelih od bolesti protiv kojih se cijepi od vremena kad su se počele prijavljivati do današnjeg vremena možete naći u Izvješću o nuspojavama cijepljenja u Republici Hrvatskoj u 2012. godini (<http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/nuspojave2012.pdf>).
- P: Jesu li sve bolesti protiv kojih se cijepi smrtonosne ili ima kojih koje se prebole uz kućnu njegu?
- O: Dio bolesti se u većini slučajeva preboli uz kućnu njegu bez posljedica (ospice, mumps, rubela), ali kod malog broja oboljelih mogu izazvati teške komplikacije i vrlo rijetko - smrt. Težina i tijek nekih bolesti (hepatitis B, hripavac, Hib bolest) ovise u prvenstveno o dobi djeteta kad se razboli, a najteže su u najmlađoj dobi, a neke (Tbc, tetanus, difterija) su u pravilu vrlo teške i zahtjevaju vrlo intenzivnu terapiju zbog vrlo visoke učestalosti komplikacija i smrtnog ishoda u slučaju neliječenja.
- P: Mora li se početi cijepiti u 2.mj života (zašto se forsira tako rano), može li i nakon prve godine ili je tada kasno za imunizaciju i da li tada djeca bolje podnose cijepljenje (s manje neuro-oštećenja)?
- O: Može se cijepiti u bilo kojoj dobi, ali cilj je programa cijepljenja u svim zemljama svijeta zaštititi djecu što ranije, tj. najranije moguće radi zaštite upravo u najmlađoj dobi kad su najskloniji komplikacijama bolesti. Nema nikakvih dokaza da djeca koja se u starijoj dobi počinju cijepiti, imaju manje nuspojave nego djeca koja se cijepi u dobi koja je preporučena.