

NOVOSTI U VAKCINACIJI

Darko RICHTER

Klinika za pedijatriju,
Klinički bolnički centar
Zagreb,
Republika Hrvatska

Darko Richter
KBC Zagreb
Klinika za pedijatriju
Kišpatićeva 12
HR-10000 Zagreb
e-mail: darkorichter@hotmail.com
Tel.: + 385 1 2367 603

Primljeno: 11. 11. 2009.
Prihvaćeno: 29. 12. 2009.

Pedijatrija danas 2010;6(1):1-8

Novosti u vakcinaciji odnose se na nova cjepiva i neke nove postupke. S obzirom na veliki broj novih cjepiva, u ovom pregledu ograničili smo se na cjepiva protiv varicele, rotavirusa i influence. Varicela je već uhodano cjepivo koje ostaje kandidatom za univerzalno cijepljenje. Cjepivo protiv rotavirusa je razmjerno novo cjepivo koje je, gdje god za to ima sredstava, već uvršteno u program univerzalnog cijepjenja. Pandemija influence novim H1N1 virusom postavlja pitanje odvage koristi od cijepjenja (sprečavanje bolesti i širenja bolesti) prema sekundarnim učincima (u prvom redu izostanak heterosubtipske križne imunosti u cijepljene djece), na što će možda dati odgovor naknadna analiza oboljelih. Napokon, u pogledu općih mjera koje se često primjenjuju uz cijepljenje, u budućnosti će trebati biti daleko restriktivniji u davanju antipiretskih lijekova uz cjepivo, jer se pokazalo da paracetamol značajno umanjuje imunogenost mnogih cjepiva koja se univerzalno daju u prve dvije godine života.

Ključne riječi: Vakcinacija ▪ Varicela ▪ Rotavirus ▪ Influenca ▪ Antipiretici

Uvod

U Bosni i Hercegovini (BiH), slično kao u Hrvatskoj, djeca se od novorođenačke do školske dobi kontinuirano procjepljuju protiv 10 bolesti: hepatitisa B, tuberkuloze, difterije, tetanusa, pertusisa, hemofilusa tipa b, poliomijelitisa, te protiv morbila, rubeole i parotitisa. Međutim, postoje još i mnoga druga cjepiva koja se, u našem podneblju, mogu uključiti u program kontinuiranog cijepjenja. Dovoljno je pogledati u program preporučenih cijepjenja u SAD: osim navedenih bolesti, tamo se preporučuje djecu cijepiti još protiv 7 invazivnih sojeva pneumokoka, varicela, rotavirusa, hepatitisa A

i influence (1). Osim ovih preporuka sa snagom obvezatnog cijepljenja, postoji i niz opcijских cijepljenja, ili cijepljenja preporučenih određenim rizičnim skupinama.

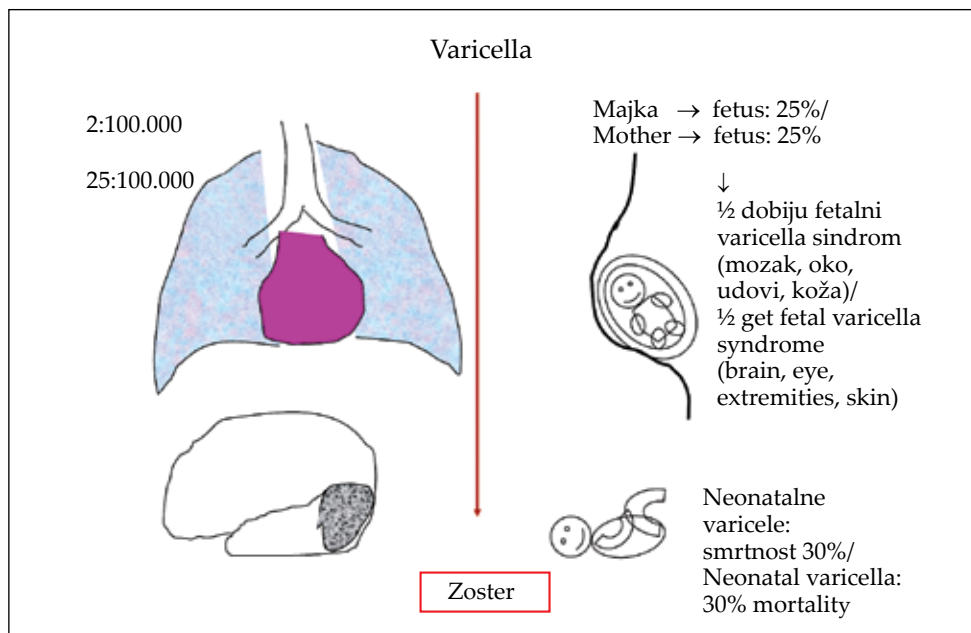
U ovom članku osvrnut ćemo se na neka stara i nova cjepiva, koja sada nisu u obvezatnom programu cijepljenja u BiH niti u Hrvatskoj, ali su dostupna i kao mogućnost predstavljaju dilemu za roditelje i liječnike, a s vremenom bi neka od njih mogla biti uključena u obvezatni program. To su: cijepljenje protiv varicela (Var), cijepljenje protiv Rotavirusa (Rv), i, određena pitanja cijepljenja djece protiv influence. Osim toga, razmotrit ćemo neke iznenađujuće novosti po pitanju rutinske uporabe antipiretika u sprječavanju febrilnih reakcija nakon cijepljenja.

Cijepljenje protiv varicela (vodene kozice, pljuskavice, krzamak)

Varicella-zoster virus jest humani herpesvirus koji uzrokuje vodene kozice i latentnu

infekciju osjetnih ganglija koja reaktivacijom uzrokuje zoster. Epidemijski se javlja u svim dobima, iako ljeti znatno manje. Zaraznost u obiteljskoj i školskoj okolini premašuje 90%. Virus se širi kapljično i izravno iz kožnih vezikula do 5 dana od nastanka lezije. Varicela je bolest koja je izuzetno teška u novorođenčadi i odraslih osoba, a samo u dobi predškolskog djeteta može se smatrati pretežito blagom. Na Slici 1 prikazane su najčešće komplikacije.

Najozbiljnija komplikacija je pneumonija, koja se javlja u 2:100.000 oboljele djece, ali čak u 25:100.000 oboljelih adolescenata i odraslih. Čini se da je vrlo čest meningoencefalitis koji često protječe minimalno simptomatski ili asimptomatski, a kada se manifestira, često se javi ekstrapiramidni sindrom pa se za to uvriježio naziv cerebellitis. U trudnoći, osobito prvoj polovici, virus prelazi na fetus u oko 25% slučajeva, no svega u 3% inficiranih plodova rezultira fetalnim varicella sindromom: kožnim ožiljcima, atrofijom



Slika 1 Najčešće komplikacije infekcije varicelom

Figure 1 Common complications of varicella infection

udova, oštećenjima mozga i oka. Perinatalna infekcija prenesena s majke opasna je ako novorođenče dobije osip od 5. do 10. dana života (smrtnost 30%), a protiče relativno blago ako se osip pojavi u prva 4 dana po porodu (vjerojatno zato jer je infekcija nastala dovoljno rano da se već stvore i transplacentno prenesu majčina protutijela) (2). Zbog potrebe da se u slučaju rizika od teških oblika bolesti provede zaštita, osim aciklovira, efikasno se daje pasivna imunizacija. Pravila postekspozicijske profilakse navedena su u Tablici 1 (3).

Sva postojeća cjepiva protiv varicele (Var) sadržavaju atenuirani Oka soj. Razlikuju se samo po načinu čuvanja, smrzavanju, odnosno čuvanju na temperaturi običnog hladnjaka. Serokonverzija nastupa u roku od 6 tjedana u > 98% cijepljenih, dok je opća zaštićenost od bolesti 86%, a od teških oblika 100% (4). S vremenom, i bez docjepljivanja, titar protutijela kao i indeks in vitro blastične transformacije limfocita T na varicela-zoster virus raste, vjerojatno zbog inaparentnih prirodnih reinfekcija. Godišnje otprilike 2-3% cijepljenih dobije modificirane blage vodene kozice. Pojava zostera u cijepljene djece jest izuzetna, ograničena uglavnom na djecu s leukemijama i najčešće prouzročena divljim sojem.

Smiju se cijepiti djeca od navršениh 12 mjeseci života. Cjepivo se daje supkutano. Potrebne su dvije doze. Uobičajeno je cijepiti u drugoj godini života, te s 4-6 godina, no razmak može biti i manji, ali nikako ispod 3 mjeseca. Adolescente ≥ 13 godina i odrasle koji nisu preboljeli vodene kozice cijepi se dvjema dozama u razmaku ne manjem od 6 tjedana, a niukom slučaju ispod 4 tjedna. Nuspojave mogu uključiti rijetku preosjetljivost, blage lokalne reakcije, blagu osipnu bolest (4%) s ne više od 10 do 30 papula/papulovezikula do 3 tjedna od cijepljenja i subfebrilitet. Kontraindikacije uključuju anafilaksiju na sastojke, maligne bolesti, imunodefijenciju i imunosupresiju, aktivnu nekontroliranu tuberkulozu, bilo koju febrilnu bolest i trudnoću. Trudnoću treba izbjegavati barem 3 mjeseca nakon cijepljenja. Također, cijepljenje majke tijekom dojenja kontraindicirano je, zbog teorijske mogućnosti prijenosa virusa na, očito, seronegativno dojenče. Iako se cijepljenje imunokompromitiranih bolesnika ne preporučuje, određene visokorizične skupine bolesnika (leukemija, transplantirani, radioterapija, citostatska, imunosupresivna i kortikosteroidna terapija) mogu se elektivno cijepiti u potpunoj remisiji, nakon prekida imunosupresivne terapije i uz najmanje

Tablica 1 Postekspozicijski hiperimuni imunoglobulina za varicelu-zoster*

Table 1 Postexposure prophylaxis with varicella-zoster immune globulin*

Vrsta ekspozicije: kuća, igra, bolnički odjel, majka koja je dobila vodene kozice unutar 5 dana do ili 2 dana iza poroda/Type of exposure: home, playground, hospital, mother who developed varicella within 5 days before, or 2 days following delivery

Stanje: ranije preboljele vodene kozice nepoznate/Status: no known varicella history

Dob: < 15 godina, stariji - prema procjeni/Age: < 15 years, older persons – individual consideration

Vrijeme: unutar 96 h od ekspozicije, najbolje unutar 48 sati/Time: within 96 h of exposure, best within 48 h

Doza: 125 i.j. i.m. (novorođenče), 125 i.j./10 kg i.m. (max. 625 i.j.) (ostali); ponavlja se svakih 14 dana ako ekspozicija potraje/Dose: 124 IU i.m. (neonate), 125 IU/10kg i.m. (max. 625 IU) (others) to be repeated every 14 days if exposure persists

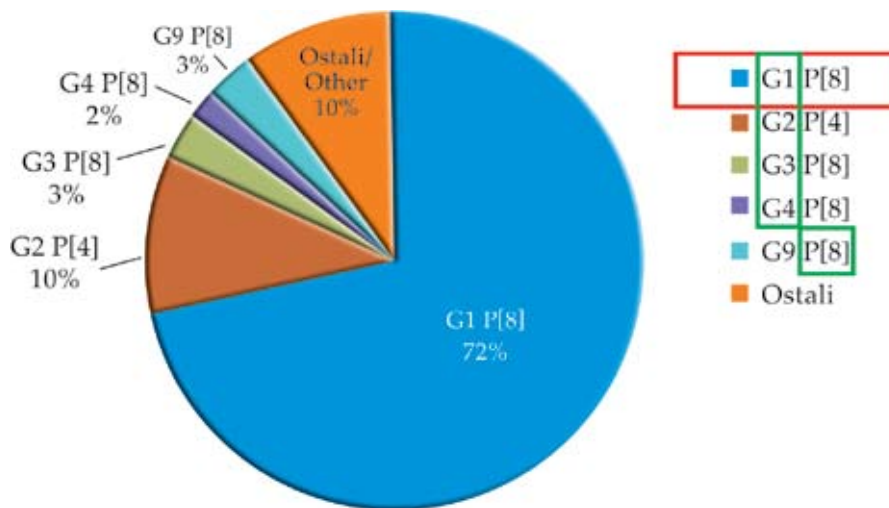
* Preporučeno samo za novorođenčad, dijete s leukemijom, limfomom, imunosupresivnom terapijom i prirodnom ili stečenom imunodefijencijom/Recommended for neonates, children with leukemia, lymphoma, immunosuppressive therapy and primary or acquired immunodeficiency, only.

1200 limfocita/mm³ periferne krvi. Bolesnici s presađenom koštanom srži mogu se cijepiti najranije 1 godinu nakon transplantacije, ako imaju najmanje 5 g/L vlastitog IgG, 1200 limfocita/mm³, dokazanu funkcionalnu specifičnu staničnu imunost (npr. pozitivan odgođeni kožni test na kandidin, tuberkulin ili tetanus), prekinutu imunosupresiju unazad najmanje 3 mjeseca i odsutnost infekcija i febriliteta unazad 4 tjedna (5). Inače, necijepljeni bolesnici s presađenom koštanom srži dobivaju vodene kozice u > 25% slučajeva.

Unatoč činjenici da za infekciju virusom varicela-zoster postoji pasivna imunoprolifaksa hiperimunim imunoglobulinom, farmakoprolifaksa i farmakoterapija (aciklovir u različitim dozama), cijepjenje omogućuje zaštitu osoba koje nisu preboljele vodene kozice, a s dobi postaju sve podložnije teškim kliničkim slikama i komplikacijama. Cjepivo protiv vodenih kozica kandidat je za univerzalno procjepljivanje sve djece s navršениh 12 mjeseci života, što se u nekim zemljama već savjetuje (SAD).

Cijepljenje protiv rotavirusa

Svako dijete od rođenja do dobi od 5 godina susretne se i preboli barem jednu rotavirusnu infekciju bez obzira na lokalne običaje ili društveno-ekonomski status. Prirodna infekcija rotavirusom uzrokuje akutni, obično febrilni gastroenteritis s povraćanjem i proljevom od 4-5 dana. Prvi gastroenteritis obično je i najteži, jer stečena imunost križno štiti ili ublažava kliničku težinu većine kasnijih infekcija drugim antigenskim sojevima. Inkubacija rotavirusne infekcije je kratka i iznosi 1-2 dana. Za vrijeme infekcije izlučuju se enormni broj od >10¹¹ viriona/g fecesa. Rotavirusi ispoljavaju površinske G i P proteine, koji svaki imaju više antigenski različitih podtipova, a dolaze u međusobnim brojnim kombinacijama. Neutralizirajuća protutijela na jedan i/ili drugi antigenski podtip zaštitna su. Na Slici 2 prikazani su najvažniji sojevi rotavirusa prema podtipovima G i P proteina koji ih karakteriziraju.



Slika 2 Najčešći serotipovi rotavirusa koji uzrokuju gastroenteritis. Antigeni u RV1 cjeviku zaokruženi su crveno, a u RV5 cjeviku, zeleno

Figure 2 Prevalence of various rotavirus serotypes incasing gastroenteritis. The RV1 vaccine contains antigens encircled in red, and RV5 those encircled in green

Najčešći uzročnik gastroenteritisa jest soj G1P[8]. Većina ostalih sojeva koji uzrokuju infekciju u čovjeka sadrži ili G1 ili P[8] antigen, pa je infekcija s G1P[8] zaštitna od većine ostalih rotavirusnih sojeva. Nepodudaran je jedino drugi po učestalosti soj, G2P[4]. Međutim, neutralizirajuća protutijela prema G1P[8] križno su zaštitna i od G2P[4] infekcije u čak 50% slučajeva.

Cjepivo (RV) je živo i polučuje neutralizirajuća protutijela protiv najčešćih G i P proteina iz virusne kapside. Dva su živa cjepiva: jednovalentno atenuirano (RV1), koje sadrži atenuirani soj G1P[8], i peterovalentno (RV5), tzv. reasortno, koje je napravljeno tako da je, od goveđeg rotavirusa, koji nije patogen za ljude, umetanjem dijelova humanog rotavirusa s genima za G1, G2, G3, G4, P[8] proizvedeno 5 umjetnih sojeva (reasortirani sojevi). Prednost RV1 jest da se dobro razmnožava u crijevu, izlučujući se fecesom prosječno 2-3 tjedna od cijepljenja, čime se pojačava imunogenost te su za maksimalnu zaštitu dostatne 2 doze. RV5 sadrži antigene G2 i P4, kojih nema u jednovalentnom, ali je slabije imunogeno, te su potrebne 3 doze, i prema tome, duže vrijeme za postizanje pune zaštite.

Zaštitnost oba cjepiva protiv teškog rotavirusnog gastroenteritisa jest >95%, a od bilo kojeg stupnja težine oko 74% (RV5) do 87% (RV1) (6, 7). Jednovalentno atenuirano cjepivo pruža značajnu zaštitu (do 80%) od drugog najčešćeg serotipa G2P[4], zahvaljujući križnoj imunosti (7).

Oba su cjepiva živa, atenuirana i primjenjuju se peroralno. Osim što se RV1 daje u 2 doze (idealno s 2 i 4 mjeseca), a RV5 u tri (idealno s 2, 4 i 6 mjeseci), režim primjene, modifikacije rasporeda, kao i mjere opreza, slični su: prva doza ne prije od dobi 6 tjedana, niti nakon dobi od 14 tjedana, minimalni razmak između doza 4 tjedna, i zadnja doza ne kasnije od dobi 8 mjeseci 0 dana. Mjere su to koje maksimalno smanjuju rizik intu-

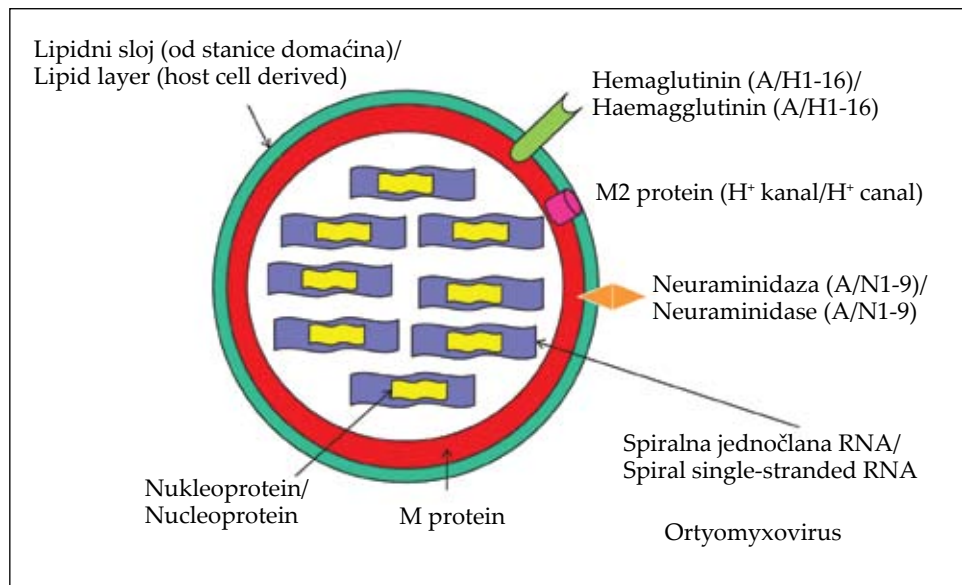
susceptije kojim je bilo opterećeno povijesno prvo četverovalentno reasortno cjepivo protiv rotavirusa i koje je zbog povećanog broja intususceptija na kraju povučeno (koncem prošlog stoljeća). RV1 i RV5 do sada, već u širokoj upotrebi, nisu zabilježila taj povećani rizik. Cjepivo se smije dati i s različitim krvnim derivatima, svim ostalim predviđenim cjepivima u programu, kao i uz dojenje (nema interferencije s imunogenosti) (8).

Cijepljenje protiv influence, ili prirodno prebolijevanje?

Velike epidemije ili pandemije uvijek su izazov za vakcinologiju, pa je tako bilo i prigodom pandemije prouzročene novim (pandemjskim) H1N1 virusom influence. U času pojave i prepoznavanja nove influence, cjepivo za tri predviđena soja sezonske influence već je bilo proizvedeno. Stoga je valjalo hitnim postupkom proizvesti novo, monovalentno cjepivo protiv pandemjskog H1N1 soja. Mnogi proizvođači tome su izazovu odgovorili, te se, npr. u SAD, pandemjskim cjepivom cijepilo već početkom listopada (10. mjesec), a sa sezonskim se počelo još u kolovozu (8. mjeseca). Ovom prigodom su primijenjene i prečice kod regulatornih agencija za registraciju i puštanje cjepiva u promet, jer, uistinu, proizvodni proces u svemu je bio jednak kao za sezonske sojeve, osim u novom antigenu uključenom u cjepivo.

Virus influence ima segmentirani genom koji se sastoji od 8 zasebnih segmenata jednolančane RNK (Slika 3).

Svaki segment kodira poznati protein: hemaglutinin (H), neuraminidazu (N), M-protein (ovojnica), M2 protein (protonski kanal kroz koji se virus otvara kad uđe u unutrašnjost stanice), nukleoprotein vezan za segmentiranu RNK i 3 enzima (polimeraze). Potpuni odgovor na infekciju jest i humoralni i stanični, i to ne samo na površinske, već i na konzervirane, unutrašnje manje promje-



Slika 3 Građa virusa influence
Figure 3 The structure of the influenza virus

njive virusne proteine, poput nukleoproteina. Protutijela na te antigene nazivaju se heterosubtipskim protutijelima.

Cjepivo sadrži samo 2 antigena: hemaglutinin (H) i neuraminidazu (N). Zaštitnost se mjeri serološkim titrom protiv hemaglutinina. Vrijednost 1:40 smatra se zaštitnom. Hemaglutin 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 imuna reakcija na ostale proteine virusa, koji su, za razliku od hemaglutinina i neuraminidaze, stalniji, manje promjenjivi, tj. više konzervirani od soja do soja. Oni, doduše, ne izazivaju imunost koja abortira infekciju, ali, čini se da imunost na te, heterosubtipske, konzervirane antigene virusa, 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 ih se štiti od cirkulirajućih sezon-

skih sojeva, kao i od pandemijskog soja, ali im se onemogućuje stvaranje šire imunosti protiv heterosubtipskih 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.

Ovu je zabrinutost potaknulo istraživanje na pokusnim miševima koje se inficiralo pandemijskim H1N1 sojem influence. Oni miševi koji su prethodno preboljeli H3N2 influencu, imali su blažu sliku influence izazvanu pandemijskim sojem. Ako nisu prethodno preboljeli H3N2, miševi bi od pandemijskog soja ugibali. Međutim, zaprepaštenje je izazvala i činjenica da su od infekcije pandemijskim sojem jednako loše prošli i oni miševi koji su bili cijepljeni protiv H3N2 soja (9). Dakle, na pokusnim životinjama potvrdile su se sumnje u neupitnu korisnost redovitog cijepljenja djece protiv influence. Naravno da su pokusne životinje jedno, a ljudski organizam drugo, i da izravne ekstrapolacije nisu moguće. Međutim, sadašnja pandemija mož-

da će, pomnim praćenjem i analizom tijeka bolesti i ishoda infekcije u djece, od kojih će neka, koja budu oboljela od pandemijskog soja, već biti prethodno cijepljena od sadašnjih i prošlogodišnjih H3N2 sojeva, a neka neće, dati odgovor da li nalaze iz životinjskog pokusa možemo primijeniti na situaciju u čovjeka. Ipak, postoji suglasje da se preko ovih rezultata ne može olako prijeći i da je potrebno raditi na boljim vakcinalnim rješenjima. Jedno, koje je već zaživjelo u praksi, jest živo atenuirano cjepivo za intranazalnu primjenu, tzv. cold-adapted influenza vaccine (CAIV), i koje je za sada registrirano u zdrave djece > 2 godine i odraslih < 50 godina (10). Većina cjepiva protiv influence uzgojena su na pilećim embrijima, te se djeci s izrazitom preosjetljivošću na sastojke kokošjeg jaja (bjelanjak) ne savjetuje primjena tog cjepiva.

Rutinsko davanje antipiretika prije cijepljenja

Do 40% dojenčadi nakon pojedinih doza primarnog cijepljenja protiv difterije, tetanusa i pertusisa, samih, ili u kombinaciji s inaktiviranim poliomijelitisom, hapatitisom B i hemofilusom tipa b dobivaju, u prva dva dana, značajan porast tjelesne temperature (>38°C), a nakon docijepljivanja i do 55%. Stoga ne čudi da mnogi pedijatri rutinski propisuju paracetamol na dan cijepljenja, dajući ga obično već uz cjepivo, i preporučujući roditeljima da

ga istog dana ponove još dvaput u razmacima od 6 h. Pokazalo se da takva praksa značajno smanjuje pojavu vrućice prvog dana po cijepljenju, ali se ona javi drugog dana, kada se antipiretik više ne produžuje. Ne bi bilo nikakvog problema da se antipiretik nastavi i drugog dana, kada ne bi bilo iznenađujuće interferencije antipiretika paracetamola s imunogenim odgovorom na mnoga cjepiva. Pokazalo se da je imunogeni odgovor bitno slabiji, i to, nakon primovakcinacije u dojenčadi, na sljedeća cjepiva: difteriju, tetanus, pertaktin pertusisa, konjungirani hemofilus tipa b i konjungirane sojeve pneumokoka, bez obzira da li su konjungirani na protein CRM ili protein D, a nakon revakcinacije u drugoj godini života na: difteriju, tetanus i većinu konjungiranih pneumokoknih sojeva (11). Zaostajanje u imunogenom odgovoru može iznositi do 50% smanjenja postignute koncentracije protutijela iako se ističe da su i tako smanjene koncentracije još uvijek iznad potrebnog praga zaštitnosti. Ovi podaci, iako za sada bez farmakodinamskog objašnjenja, jasno ukazuju da rutinske antipiretike u vrijeme cijepljenja u dojenčadi i male djece valja izbjegavati.

Sukob interesa: autor se izjasnio da nije u sukobu interesa. Studija nije bila sponzorirana od neke vanjske institucije.

Conflict of Interest: The author declare that he have no conflict of interest. This study was not sponsored by any external organisation.

Literatura

1. Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0 Through 6 Years. http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/child/2009/09_0-6yrs_schedule_pr.pdf
2. Sauerbrei A, Wutzler P. Neonatal Varicella. *Journal of Perinatology* 2001;21:545–49.
3. Richter D. Indikacije za primjenu humanog imunoglobulina u dječjoj dobi. *Hrvatska proljetna pedijatrijska škola, Split, 14-18. 4. 1997. Paediatr Croat.* 1997; 41 (suppl 1): 49-53.
4. Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1997;100:761-66.
5. Sauerbrei A, Prager J, Hengst U, Zintl F, Wutzler P. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20: 381-3.
6. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2006;354:23-33.

7. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370:1757-63.
8. Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. Prevention of rotavirus disease: updated guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics*. 2009;123:1412-120.
9. Bodewes R, Kreijtz JHCM, Rimmelzwaan GF. Yearly influenza vaccinations: a double-edged sword? *Lancet Infect Dis* [Epub ahead of print] Published online October 30, 2009 DOI:10.1016/S1473-3099(09)70263-4
10. Heikkinen T, Peltola V. Influenza vaccination of children. *Lancet Infect Dis*. [Epub ahead of print] Published online October 30, 2009 DOI:10.1016/S1473-3099(09)70266-X
11. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009; 17;374(9698):1339-50.

Summary

ADVANCES IN VACCINATION

Darko RICHTER

Department of Pediatrics, University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Advances in vaccination include new vaccines and new vaccination practices. This review will focus on the varicella vaccine which, despite its long presence, remains but a candidate for childhood universal vaccination. The rotavirus vaccine, both monovalent and pentavalent, has become part of standard vaccination practice wherever resources permit. The new H1N1 flu vaccination has raised the question of deficient heterosubtypic cross-reactive immunity in children vaccinated with split or subunit vaccines. Finally, routine antipyretic prophylaxis at the time of vaccination will need to be reexamined, since recent data show that paracetamol given with the routine vaccines in the first two years of life significantly reduces the immunogenic response.

Key words: Vaccination ■ Varicella ■ Rotavirus ■ Influenza ■ Antipyretics

Received: November 11, 2009

Accepted: December 29, 2009