

ХИПОСЕНЗИБИЛИЗАЦИЈА ВАКЦИНОМ ПРОТИВ ДИФТЕРИЈЕ, ТЕТАНУСА И ПЕРТУСИСА

Марина АТАНАСКОВИЋ-МАРКОВИЋ, Бранимир НЕСТОРОВИЋ

Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Вакцинација против дифтерије, тетануса и пертусиса (ДТП) налази се у Календару обавезне имунизације деце. Јављају се, додуше, нежељене алергијске реакције – од минималне уртикаријске реакције до анафилактике, која угрожава живот – које обично прекидају календар вакцинације, међутим, вакцинација деце требало би да се обави. На Универзитетској дечјој клиници у Београду у последњих шест година испитивали смо групу од 137 деце која су имала неку од нежељених алергијских реакција на ДТП, ДТ, ТТ или монопертусис вакцину. Коже прик (*prick*) и интрадермне тестове радили смо са одговарајућим вакцинама. Децу са негативним резултатом на кожним тестовима одмах смо вакцинисали одговарајућом дозом вакцине од 0,5 ml, а децу са позитивним кожним пробама поделили смо на две подгрупе од по 52 деце. Затим смо једну подгрупу подвргли методи скраћене хипосензибилизације по протоколу Керија (*Carey*) и Мелцера (*Meltzer*), а другу подгрупу скраћеној хипосензибилизацији са премедикацијом три дана антихистамиником. У групи деце вакцинисане скраћеном хипосензибилизацијом са премедикацијом код двоје деце (3,8%) јавио се само оток, код 50 деце (96,2%) била је уобичајена поствакцинална реакција (*b.o.*), док ниједно дете није развило генерализовану поствакциналну реакцију (0%). Скраћена хипосензибилизација са премедикацијом јесте метода избора за поступак са децом која имају алергију на ДТП вакцине.

Кључне речи: алергија, ДТП вакцина, хипосензибилизација.

УВОД

„Вакцине су сигурне и ефикасне, али не у потпуности.” Ово тврђење се цитира деценијама да би се оправдало коришћење вакцина [1]. Ризици због примене вакцине далеко су мањи него корист која се постиже, мада код одређеног броја деце давање вакцине може довести до настајања нежељених алергијских реакција. Вакцина против дифтерије, тетануса и пертусиса (ДТП) налази се у Календару обавезне имунизације деце и даје се у три дозе у првој години старости (од навршена два месеца) у размацима који не смеју бити краћи од месец дана, нити дужи од три месеца. У другој години даје се једна доза ДТП вакцине (прва ревакцинација), у седмој години врши се друга ревакцинација дозом вакцине против дифтерије и тетануса (ДТ), у четрнаестој години трећа ревакцинација дозом вакцине против дифтерије и тетануса *pro adultis* (ТД) и у осамнаестој години четврта ревакцинација дозом вакцине против тетанусног токсоида (ТТ) [2].

Веома је тешко одвојити алергијске реакције на поједине састојке ове вакцине, тако да се оне обично описују заједно. Препарати адсорбовани са алуминијум-хидроксидом чести су узрочници локалних реакција (2,6%), које се испољавају у виду бола и осетљивости (50-85%), црвенила и отока (20-30%) на месту убризгавања, а веома ретко (2%) са инфилтратом у облику чворића, који се може задржати и више недеља после давања вакцине. Анафилактичке реакције су екстремно ретке (1:1.000.000 вакцинисаних) [3-5].

Нежељена дејства која се јављају током вакцинације су у директној вези са бројем вакцинација и титром заштитних антитела и обично се јављају код тзв. хиперимунизованих особа. Неколико студија је

показало да постоји директна веза између циркулишућих ТТ IgG и степена локалне реакције [5-7].

С обзиром на то да до сада сви објављени радови углавном описују нежељене алергијске реакције које настају после вакцинације ДТП [8-11], још нема препоруке шта би требало радити са децом која имају алергију на дату вакцину, будући да се ради о вакцини која се мора поновљено давати током живота.

Како је наведено у литератури, поступак са оваквом децом је веома дискутабилан – неки аутори сматрају да се вакцине у тим случајевима уопште не дају, док други говоре о хипосензибилизацији [12].

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да се утврди већа ефикасност примене скраћене хипосензибилизације са премедикацијом у односу на скраћену хипосензибилизацију без премедикације, у циљу избегавања нежељених алергијских реакција приликом давања вакцина.

МЕТОД РАДА

На Универзитетској дечјој клиници у Београду у последњих пет година испитивали смо групу од 137 деце – 84 дечака (61,3%) и 53 девојчице (38,7%) узраста од 2,4 месеца до 14 година (са просеком година 4,28±4,15) – која су имала неку од нежељених алергијских локалних реакција (оток, црвенило, односно бол на месту убода) и анафилактичких реакција (уртикарија, ангиоедем, визинг – *wheezing*) или је претходно већ рађена хипосензибилизација на ДТП, ДТ, ТТ, односно монопертусис вакцину, а упућена су ради испитивања и евентуалне даље вакцинације.

ТАБЕЛА 1. Карактеристике подгрупа деце по полу.

TABLE 1. Characteristics of children's group by sex.

ВРСТА ХИПОСЕНЗИБИЛИЗАЦИЈЕ TYPE OF DESENSITIZATION	БРОЈ ДЕЦЕ ПО ПОЛУ (Ж/М) NUMBER OF PATIENTS (F/M)	УКУПНО TOTAL
Скраћена хипосензибилизација <i>Rush desensitization</i>	18/34	52
Скраћена хипосензибилизација са премедикацијом <i>Rush desensitization with premedication</i>	24/28	52
Укупно <i>Total</i>	42/62	104

Ж – девојчице, М – дечаки; F – girls, M – boys

ТАБЕЛА 2. Карактеристике подгрупа деце у односу на претходну реакцију.

TABLE 2. Characteristics of children's group by previous reaction.

ВРСТА ХИПОСЕНЗИБИЛИЗАЦИЈЕ TYPE OF DESENSITIZATION	ВРСТА ПРЕТХОДНЕ РЕАКЦИЈЕ TYPE OF PREVIOUS REACTION			УКУПНО TOTAL
	Генерализована <i>Systemic</i>	Локална <i>Local</i>	Хипосензибилизација <i>Desensitization</i>	
Скраћена хипосензибилизација <i>Rush desensitization</i>	38	11	3	52
Скраћена хипосензибилизација са премедикацијом <i>Rush desensitization with premedication</i>	26	5	21	52
Укупно <i>Total</i>	64	16	24	104

Сто двадесет и троје деце је имало позитивну анамнезу о претходној вакцинацији ДТП вакцином, а 14 деце ДТ вакцином. Радили смо кожане тестове вакцинама, и то код 78 деце ДТП вакцином, код 42 деце ДТ вакцином, код 14 деце ТТ, а код троје деце монопертусис вакцином. Прик и интрадермне кожане тестове радили смо на воларној страни подлактице, а резултате теста читали након 15-20 минута. Резултате смо проглашавали позитивним када је била присутна папула већа од 3 mm у дијаметру за прик тест, односно већа од 5 mm у дијаметру за интрадермни тест. Да би тестове правилније интерпретирали, радили смо и контролне пробе са хистамином (позитивна контрола) и са физиолошким раствором (негативна контрола) и на тај начин избегли грешке услед дермографизма. Децу са негативним кожним пробама на вакцину одмах смо вакцинисали одговарајућом вакцином у дози од 0,5 ml i. m.

Сву децу са позитивним кожним пробама на вакцину подвргли смо даљем испитивању. Прво смо их поделили на две подгрупе од по 52 деце, затим смо

једну подгрупу подвргнули методи скраћене хипосензибилизације вакцином, а другу скраћеној хипосензибилизацији са премедикацијом, тј. антихистамиником (*Loratadine/Claritine*) три дана.

Карактеристике подгрупа деце по полу приказане су у табели 1, а у односу на претходне реакције (тј. пре хипосензибилизације) у табели 2.

Скраћену хипосензибилизацију смо радили по протоколу који су дали Кери и Мелцер 1992. године [13] (Табела 3). Дозе се дају у интервалима од 20 минута.

Затим смо статистички обрадили разлике између група, користећи Колмогоров-Смирновљев или Ман-Витнијев тест.

РЕЗУЛТАТИ

Од 137 деце које смо испитивали на ДТП, ДТ, ТТ и монопертусис вакцину, двадесет петоро деце (18,2%) имало је претходну локалну реакцију (оток и црвенило) на месту убода, 72 деце (52,6%) имало је претходну генерализовану реакцију, а код 40 деце (29,2%) претходно је већ рађена хипосензибилизација (Графикон 1).

Тридесет и троје деце имало је негативне кожане пробе на вакцину (24,1%) – 20 деце на ДТП (60,6%), 11 деце на ДТ (33,4%), а по једно дете на ТТ и монопертусис (3%). Сто четворо деце (75,9%) имало је позитивне пробе на вакцину, и то на ДТП 58 деце (55,8%), на ДТ 31 дете (29,8%), на ТТ 13 деце (12,5%), а на монопертусис вакцину двоје деце (1,9%).

Добијени резултати кожних тестирања по вакцинама приказани су у табели 4.

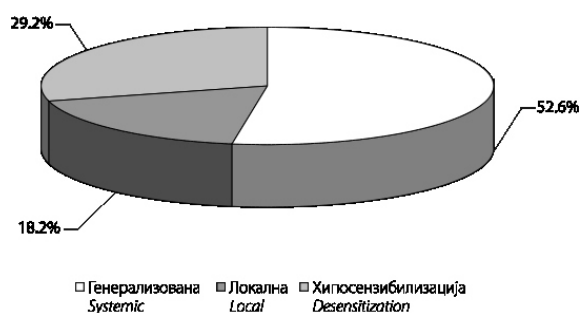
ТАБЕЛА 3. Протокол скраћене хипосензибилизације.

TABLE 3. Values of positive and negative skin tests by vaccine

ДОЗА DOSE	ВОЛУМЕН (ml) VOLUME (ml)	РАЗБЛАЖЕЊЕ DILUTION	НАЧИН ДАВАЊА ROUTE
1.	0.02	1:1000	id
2.	0.02	1:100	id
3.	0.02	1:10	sc
4.	0.05	1:1	sc
5.	0.10	1:1	sc
6.	0.15	1:1	sc
7.	0.20	1:1	sc

id – интрадермно, sc – супкутано; id – intradermal, sc – subcutaneous

ГРАФИКОН 1. Процентуална заступљеност претходне реакције.
FIGURE 1. Percentages of previous reaction.



ТАБЕЛА 4. Вредности позитивних и негативних кожных проба по вакцинама.

TABLE 4. Values of positive and negative skin tests by vaccine.

ВРСТА ВАКЦИНЕ TYPE OF VACCINE	ПОЗИТИВНЕ ПРОБЕ POSITIVE SKIN TEST	НЕГАТИВНЕ ПРОБЕ NEGATIVE SKIN TEST	УКУПНО TOTAL
DTP	58	20	78
DT	31	11	42
TT	13	1	14
Monopertusis	2	1	3
Укупно Total	104	33	137

На графикону 2 приказана је заступљеност поствакциналних реакција (генерализована, локална, уобичајена поствакцинална реакција – *b.o.*) независно од тога коју смо врсту хипосензибилизације радили.

У групи од 52 деце вакцинисане скраћеном хипосензибилизацијом било је 34 дечака (65,4%) и 18 девојчица (34,6%), са просеком година $4,41 \pm 3,97$. Код 28 деце радили смо хипосензибилизацију ДТП, код 19 деце ДТ, код четворо деце ТТ, а код једног детета монопертусис вакцином. Од поствакциналних реакција код 44 деце (84,6%) јавио се оток, код четворо деце индурација (7,7%), а уртикарија такође код њих четворо (7,7%). Није било ниједног детета без поствакциналне реакције (0%).

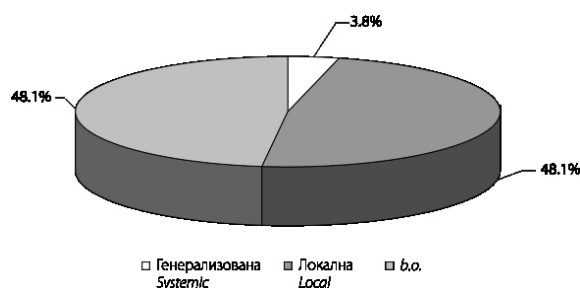
ТАБЕЛА 5. Вредности добијене упоређивањем поствакциналних реакција по групама.

TABLE 5. Values on comparison of reactions after vaccination by group.

РЕАКЦИЈА REACTION	СКРАЋЕНА ХИПОСЕНЗИБИЛИЗАЦИЈА RUSH DESENSITIZATION	СКРАЋЕНА ХИПОСЕНЗИБИЛИЗАЦИЈА СА ПРЕМЕДИКАЦИЈОМ RUSH DESENSITIZATION WITH PREMEDICATION	УКУПНО TOTAL
Локална Local	48	2	50
Генерализована Systemic	4	0	4
<i>b.o.</i> <i>b.o.</i>	0	50*	50
Укупно Total	52	52	104

* $p < 0,001$ у односу на *b.o.* реакцију; * $p < 0,001$ to *b.o.* reaction

ГРАФИКОН 2. Процентуална заступљеност поствакциналних реакција.
FIGURE 2. Percentages of reactions after vaccination.



У другој групи од 52 деце вакцинисане скраћеном хипосензибилизацијом са премедикацијом било је 28 дечака (53,8%) и 24 девојчице (46,2%), са просеком година $4,67 \pm 4,70$. Код 30 деце радили смо хипосензибилизацију ДТП, код 12 деце ДТ, код деветоро деце ТТ, а код једног детета монопертусис вакцином. Код двоје деце (3,8%) од поствакциналних реакција јавио се само оток, а код 50 деце (96,2%) била је уобичајена поствакцинална реакција (*b.o.*). Ниједно дете није развило генерализовану поствакциналну реакцију (0%). Поређењем варијабли (пол, године, врста вакцине), између група није утврђена статистички значајна разлика ($p > 0,05$).

Упоређивањем варијабли поствакциналних реакција (локална, генерализована, *b.o.*) између група добили смо да постоји веома велика значајност разлика, тј. $p < 0,001$, што значи да је у групи деце подвргнуте методи скраћене хипосензибилизације са премедикацијом добијено много више уобичајених поствакциналних реакција (Табела 5).

ДИСКУСИЈА

Иако бројни радови описују нежељене алергијске реакције које настају после вакцинације ДТП [8-11] или ТТ вакцином [5-7], дефинитивних препорука шта радити са децом која имају алергију на дату вак-

цину нема, без обзира на то што је у питању вакцина која се мора понављано давати током живота.

Од 33 деце која су имала негативне кожне пробе на вакцину, осморо је имало претходну генерализовану поствакциналну реакцију, деветоро локалну, а код 16 деце претходно је већ рађена хипосензибилизација. Из анамнезе смо сазнали да је петоро од осморо деце са претходном генерализованом поствакционалном реакцијом узимало антипиретике (бруфен или андол) због хиперпирексије и бола на месту убода који су се јавили после вакцинације. Уртикарија и ангиоедем највероватније су били „коинцидентална реакција”, тј. више манифестација нежељене алергијске реакције на антипиретике, него алергијска реакција на дату вакцину. С обзиром на то да се провокативни тестови на антипиретике не раде код деце, анамнезни подаци су нам били довољни за постављање коначне дијагнозе. Код деце са већ претходно рађеном хипосензибилизацијом највероватније је дошло до стварања блокирајућих антитела, тј. успешно је урађена имунотерапија.

Независно од тога коју смо врсту хипосензибилизације радили, добили смо да је 50 деце имало лаку локалну, четворо деце генерализовану, а 50 деце уобичајену поствакционалну реакцију. Наше резултате веома је тешко упоредити са подацима из литературе, јер ти подаци недостају.

Кери и Мелцер [13] објављују успешно урађену десензибилизацију ТТ код петогодишњег дечака који је у 18. месецу имао анафилактичку реакцију на ДТП вакцину.

Рубира (*Rubira*) и сарадници [5] су добили да је позитивне кожне пробе на вакцину имало 73,3% пацијената са претходно локалном поствакционалном реакцијом, а 23,1% пацијената са претходно генерализованом поствакционалном реакцијом. Ми смо добили да је позитивне кожне пробе на вакцину имало 64% деце са претходно локалном поствакционалном реакцијом, а 86,1% деце са претходно генерализованом поствакционалном реакцијом.

Рубира и сарадници [5] су такође успешно урадили десензибилизацију код троје од шесторо пацијената са претходно локалном поствакционалном реакцијом, тј. без нежељених генерализованих алергијских реакција, и хипосензибилизацију код једног од троје пацијената (двоје су одбили хипосензибилизацију) са претходно генерализованом поствакционалном реакцијом, али током хипосензибилизације развили су се генерализовани пруритус и кашаљ, тако да су хипосензибилизацију прекинули. Такође смо и ми успешно урадили хипосензибилизацију код 16 од 25 деце са претходно локалном поствакционалном реакцијом – 12 деце имало је благ оток на месту убризгавања, а троје је имало уобичајену поствакционалну реакцију (*b.o.*). Урадили смо и хипосензибилизацију код 62 деце са претходно генерализованом поствакционалном реакцијом и код њих троје јавила се уртикарија као поствакционална реакција (код једног детета након 10 минута од убризгавања последње дозе, код другог након 30 минута, а код трећег након 60 минута).

Коц (*Cots*) и сарадници [6] су код четворо од 13 деце са сумњом на системску алергијску реакцију после вакцинације ТТ урадили успешно десензибилизацију ТТ, а код једног детета хипосензибилизација је прекинута због изузетно јаке локалне реакције на самом почетку процедуре. Ми смо од 104 урађене хипосензибилизације имали четворо деце са генерализованом уртикаријом као поствакционалном реакцијом. Од тога троје деце је имало претходно генерализовану поствакционалну реакцију, а код једног детета је претходно већ рађена хипосензибилизација.

Да би се смањиле или у потпуности избегле нежељене алергијске реакције после хипосензибилизације, покушали смо да једној групи деце дајемо премедикацију, тј. антихистаминик, три дана пре хипосензибилизације (нешто слично као премедикација која се даје, у случају алергијских реакција, код јодних контрастних средстава). Процењивали смо локалне (оток и индурација) и системске реакције након хипосензибилизације. Добили смо да је у случају скраћене хипосензибилизације четворо деце имало генерализовану уртикарију, 44 деце оток, а четворо деце индурацију на месту апликације вакцине. Ниједно дете није имало уобичајену поствакционалну реакцију (*b.o.*). За разлику од скраћене хипосензибилизације, код скраћене хипосензибилизације са премедикацијом само двоје деце имало је благ оток на месту апликације вакцине, а 50 деце имало је уобичајену поствакционалну реакцију (*b.o.*). Ниједно дете није добило генерализовану поствакционалну реакцију анафилактичког типа. Давање антихистаминика (*Loratidine*) у премедикацији утиче на механизам алергијске реакције на вакцине, јер он није само класичан антихистаминик већ стабилизује и мембрану мастоцита.

Поређењем варијабли поствакционалних реакција (локална, генерализована, *b.o.*) између група, добили смо да постоји велика значајна разлика ($p < 0,001$), што значи да је у групи деце подвргнуте методи скраћене хипосензибилизације са премедикацијом добијено много више уобичајених поствакционалних реакција (*b.o.*). Упоређивањем варијабли (пол, године, врста вакцине) између група, нисмо нашли да постоје значајне разлике ($p > 0,05$), што значи да смо направили добар одабир група.

У случају поновљене хипосензибилизације, методом скраћене хипосензибилизације са премедикацијом добили смо да 20 деце није имало никакву поствакционалну реакцију, а да је једно дете имало само благ оток на месту апликовања вакцине, док методом скраћене хипосензибилизације ниједно дете није имало уобичајену поствакционалну реакцију.

ЗАКЉУЧАК

На основу добијених резултата закључили смо да је скраћена хипосензибилизација са премедикацијом, уз минимална нежељена дејства, метода избора за поступак са децом која имају алергију на вакцине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fulginiti V. Adverse Reactions to Vaccines: The Complexity of Vaccine Safety. In Allergy, Asthma, and Immunology from Infancy to Adulthood. Bierman C W. Ed. 384-390. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.
2. Bilten gradskog zavoda za zaštitu zdravlja, Beograd 1996.
3. Batalla J, Urbiztondo L. Tetanus vaccination. *Alergol Inmunol Clin* 1999;14: 45-47.
4. Deswarte R. Drug Allergy. In Allergic diseases: diagnosis and management. Patterson R. Ed. 527-530. J.B. Lippincott Company., Philadelphia, 1993.
5. Rubira N, Baltasar A, Dordal MT, et al. Adverse reaction to tetanus toxoid. *Alergol Inmunol Clin* 1999;14:66-70.
6. Cots P, Marin A, Juste C, et al. Adverse reactions to tetanus toxoid. Pattern, desensitization and clinical-immunological follow-up. *Alergol Inmunol Clin* 1999;14:73-78.
7. Piletta PA, Pasche-Koo F, Saurat JH, et al. Immediate local reaction to tetanus toxoid booster. *Allergy* 1997;52:676-677.
8. Baraff LJ, Cody CL, Cherry JD. DTP-associated reactions: an analysis by injection site, manufacturer, prior reactions, and dose. *Pediatr* 1984;73(1):31-36.
9. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, et al. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatr* 1981;68(5):650-660.
10. Long SS, Deforest A, Smith DG, et al. Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infancy. *Pediatr* 1990;85(3):294-302.
11. Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Cases of systemic immediate-type urticaria associated with acellular diphtheria-tetanus-pertussis vaccination. *Vaccine* 1998;16(11-12):1138-40.
12. Atanasković M. Alergijske reakcije izazvane vakcinama u dečjem uzrastu. Doktorska teza, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, 2001.
13. Carey AB, Meltzer EO. Diagnosis and "desensitization" in tetanus vaccine hypersensitivity. *Ann Allergy* 1992;69(4):336-8.

DESENSITIZATION WITH DTP (DIPHTHERIA, TETANUS AND PERTUSSIS) VACCINE

Marina ATANASKOVIĆ-MARKOVIĆ, Branimir NESTOROVIC

University Children's Hospital, Belgrade

ABSTRACT

Immunization with DTP vaccine (diphtheria, tetanus and pertussis) is a part of the vaccination calendar offered in childhood. Adverse allergic reactions vary from minimal urticarial reactions to life-threatening anaphylaxis. In infancy these reactions usually interrupt the vaccination calendar, but immunization in these children should be done. At the University Children's Hospital of Belgrade, a group of 137 children with suspected allergic anaphylactic reaction to DTP, DT, TT and monopertussis vaccine was studied for the last six years. Skin (prick and intradermal) tests were performed with corresponding vaccine. If both tests were negative, the vaccine could be given as a single dose of 0.5 ml. If one of these tests were positive desensitization with vaccine could be done (according to the protocol described by Carey and Meltzer). In one group of 52 children three days before desensiti-

zation, premedication with antihistamines, was done, whereas in the other group of 52 children premedication was not done. Two (3.8%) children in a group of 52 children with premedication had a minor (local) reaction after vaccination and 50 children (96.2%) had no reaction after vaccination, whereas no children (0%) had systemic reaction after desensitization.

Key words: allergy, DTP vaccine, desensitization.

Marina ATANASKOVIĆ-MARKOVIĆ
 Visokog Stevana 8, 11000 Beograd
 Tel: 011 187 157
 E-mail: marinaa@eunet.yu