

# Cijepljenje djece s autoinflamatornim i autoimunskim reumatskim bolestima na imunosupresivnoj terapiji

---

Đurašin, Tajana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:084143>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tajana Đurašin**

**Cijepljenje djece s autoinflamatornim i  
autoimunskim reumatskim bolestima na  
imunosupresivnoj terapiji**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom prof. dr. sc. Marije Jelušić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## KRATICE

ANA-TE	cjepivo protiv tetanusa
ARDS	akutni respiratorni distres sindrom
AZA	azatioprin
BCG	cjepivo protiv tuberkuloze (engl. <i>bacil Calmette-Guéri</i> )
CDC	Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. <i>Centre for disease control and prevention</i> )
COVID-19	koronavirusna bolest (20)19
DIRA	sindrom deficijencije antagonista IL-1 receptora (eng. <i>deficiency of IL-1 receptor antagonist</i> )
DI-TE pro adultis	difterija, tetanus, formulacija za starije od 6 godina
DI-TE-PER	difterija, tetanus, pertusis (acelularni)
DMARD	antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. <i>disease-modifying antirheumatic drug</i> )
bDMARD	biološki DMARD
csDMARD	ciljani sintetski DMARD
ksDMARD	konvencionalni sintetski DMARD
DTaP-IPV-Hib-hep B	kombinirano cjepivo protiv difterije, tetanusa, pertusisa (acelularno), dječje paralize (inaktivirano), H. influenzae tipa B i hepatitisa B
H	hemaglutinin
HBsAg	površinski antigen hepatitis B virusa
HBV	cjepivo protiv hepatitisa B
Hib	Haemophilus influenzae tipa B
IFN	interferon
IL	interleukin
IPV	inaktivirano cjepivo protiv dječje paralize

JDM	juvenilni dermatomiozitis
JIA	juvenilni idiopatski artritis
kg	kilogram
m <sup>2</sup>	kvadratni metar
mg	miligram
MIS-C	multisistemski inflamatorni sindrom u djece (engl. <i>multisystem inflammatory syndrome in children</i> )
MK	mikofenolatna kiselina
MMF	mikofenolat mofetil
MPR	cjepivo protiv ospice, parotitis i rubeola
MTX	metotreksat
N	nuraminidaza
NF-AT	nuklearni faktor aktivacije T limfocita
NK	prirodnoubilačke stanice (engl. <i>natural killer cells</i> )
NLRC4	sindrom aktivacije makrofaga povezan s inflamatomom (engl. <i>NLR family CARD domain containing 4</i> )
NSAID	nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. <i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</i> )
Pn	cjepivo protiv <i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumokok)
PRAAS	autoinflamatorni sindrom povezan s poremećajem funkcije proteasoma (engl. <i>proteasome-associated autoinflammatory syndromes</i> )
PRES	Europsko društvo za pedijatrijsku reumatologiju (engl. <i>Paediatric rheumatology european association group</i> )
RA	reumatoidni artritis
RB	reumatske bolesti
RF	reumatoidni faktor
SARS-CoV-2	teški akutni respiratorni sindrom koronavirusa 2 (eng. <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> )

SLE	sistemiški eritemski lupus (engl. <i>systemic lupus erythematosus</i> )
TGF- $\beta$	transformirajući čimbenik rasta beta
TNF- $\alpha$	čimbenik tumorske nekroze alfa (eng. <i>tumor necrosis factor alpha</i> )
VGFE	vaskularni endotelni čimbenik rasta
VZV	varicella zoster virus

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. Autoimunosne reumatske bolesti.....	1
1.2. Autoinflamatorne bolesti.....	2
2. CIJEPLJENJE.....	4
2.1. Vrste cjepiva.....	4
2.2. Kalendar cijepljenja u Hrvatskoj.....	5
3. CIJEPLJENJE OVISNO O IMUNOSUPRESIVNOJ TERAPIJI.....	7
3.1. Glukokortikoidi.....	7
3.2. Antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti .....	8
3.2.1. Metotreksat.....	8
3.2.1. Azatioprin, mikofenolat mofetil, ciklosporin.....	8
3.2.3. Ciklofosamid.....	9
3.3. Biološki lijekovi.....	10
3.3.1. Anticitokinski lijekovi.....	10
3.3.2. Biološki lijekovi usmjereni na limfocite B .....	11
4. CIJEPLJENJE PROTIV GRIPE.....	13
5. CIJEPLJENJE PROTIV COVID-19.....	15
5.1. Kliničke manifestacije COVID-19 u djece.....	15
5.2. Kliničke manifestacije COVID-19 u djece oboljele od reumatske bolesti.....	16
5.3. Cijepljenje djece oboljele od reumatskih bolesti protiv COVID-19.....	16
5.4. Sažetak preporuka Europskog društva za pedijatrijsku reumatologiju.....	17
ZAKLJUČAK.....	19
ZAHVALE.....	20
LITERATURA .....	21
ŽIVOTOPIS.....	26

## SAŽETAK

### CIJEPLJENJE DJECE S AUTOINFLAMATORNIM I AUTOIMUNOSNIM REUMATSKIM BOLESTIMA NA IMUNOSUPRESIVNOJ TERAPIJI

Tajana Đurašin

Djeca s autoimunskim reumatskim bolestima i autoinflamatornim bolestima imaju povećan rizik od infekcija zbog same podloge njihove bolesti ali i korištenja dugotrajne imunosupresivne terapije. U takve djece najčešće su infekcije dišnog sustava i teže kliničke slike gripe, koje je moguće prevenirati cijepljenjem. Upravo zbog toga, bitno ih je zaštititi od zaraznih bolesti putem cjepiva i voditi računa o pravovremenom i kontinuiranom cijepljenju takve djece. Primjena obaveznih cjepiva provodi se prema najnovijem kalendaru cijepljenja u Hrvatskoj. Cjepiva mogu biti živa atenuirana ili mrtva/neživa, a ovisno o imunosupresivnoj terapiji i dozama u kojima se primjenjuju lijekovi, cijepljenje se obavlja u različito vrijeme. Cijepljenje imunokompromitirane djece je sigurno sa neživim cjepivima, a ponekad i sa živim atenuiranim. Sukladno novim smjernicama, prikazane su preporuke cijepljenja za djecu sa autoimunskim reumatskim i autoinflamatornim bolestima na terapiji imunosupresivnim lijekovima.

Među najčešće bolesti respiratornog sustava koje je moguće spriječiti neobaveznim cjepivima ubrajaju se cjepiva protiv gripe i COVID-19. Cijepljenje protiv COVID-19 i influence posebno je bitno u reumatskih bolesnika jer su takva djeca sklonija razvoju komplikacija. Cijepljenje protiv gripe preporuča se u sve djece obolje od reumatskih bolesti kao i njihovih ukućana i kontakata. Preporuča se cijepljenje protiv COVID-19 za sve starije od 5 godina zbog mogućih ozbiljnih komplikacija same bolesti.

Ključne riječi: Autoimunosne reumatske bolesti; Autoinflamatorne bolesti; Cijepljenje; Kalendar cijepljenja u Hrvatskoj; Imunosupresivna terapija; Cijepljenje protiv gripe; Cijepljenje protiv COVID-19



## **SUMMARY**

### **VACCINATION IN CHILDREN WITH AUTOINFLAMMATORY AND AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES TREATED WITH IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY**

Tajana Đurašin

Children with autoimmune rheumatic and autoinflammatory diseases have a higher risk of infections due to their underlying disease and the long-term immunosuppressive treatment. The most common infections of these children are respiratory infections and a more severe clinical picture of influenza, which can all be prevented by vaccination. That is why it is important to protect them from vaccine-preventable diseases and to take care of continuous and timely vaccination of such children. The application of mandatory vaccines is carried out according to the latest vaccination calendar in Croatia. Vaccines can be live attenuated or dead / non-living. Depending on the immunosuppressive therapy and the doses at which the drugs are administered, vaccination is given at different times. Vaccination of immunocompromised children is safe with non-live vaccines, and sometimes with live attenuated ones. According to the new guidelines, vaccination recommendations for children with autoimmune rheumatic and autoinflammatory diseases on immunosuppressive therapy are presented.

Optional influenza and COVID-19 vaccines are among the most common preventable respiratory diseases. Vaccination against COVID-19 and influenza is especially important in rheumatological patients because such children are more prone to develop complications. Influenza vaccination is recommended in all children suffering from rheumatic diseases as well as their household and contacts. Vaccination against COVID-19 is recommended for all children over the age of 5 due to serious complications of the disease itself.

**Keyword:** Autoimmune rheumatic diseases; Autoinflammatory diseases; Vaccination; Vaccination calendar in Croatia; Immunosuppressive therapy; Influenza vaccination; Vaccination against COVID-19

# 1. UVOD

## 1.1. AUTOIMUNOSNE REUMATSKE BOLESTI

Autoimunosne reumatske bolesti (RB) su skupina multisistemskih bolesti koje najčešće zahvaćaju zglobove i mišiće (1). Njihovo zajedničko obilježje je upala vezivnog tkiva koja zahvaća jedan ili više organskih sustava od kojih najčešće lokomotorni sustav i kožu, a tek onda srce, krvožilni sustav, bubrege, probavni sustav, živčani sustav i pluća. Mogu se javiti kao akutne bolesti praćene općim simptomima ili kao kronične poteškoće koje se potpuno očituju tek nakon nekoliko tjedana ili mjeseci (2). U gotovo 50% pacijenata sa simptomima autoimunosne RB ne može se postaviti jasna dijagnoza bolesti u prvih godinu dana jer im se klinička slika bolesti ne razvije odmah u potpunosti (1).

Dijagnoza i liječenje djece s RB zahtjeva multidisciplinarni pristup u koji su, osim pedijatrijskom reumatologa, uključeni radiolog, oftalmolog, ortoped, fizioterapeut i ostale specijalnosti koje se u određenom trenutku smatraju potrebnima (2).

Nastaju kada se u genetski predisponiranih pojedinaca pojave određeni okolišni faktori i ta kombinacija utječe na prirođenu i stečenu imunost koja dovodi do proizvodnje citokina koji posljedično vode prema autoimunom odgovoru i upali (3). U podlozi autoimunosnih bolesti je specifična imunosna reakcija na vlastite antigene praćena visokim titrom specifičnih antitijela ili autoreaktivnim klonovima T limfocita. Mehanizmi autoimunoreakcije mogu biti humoralni ili stanični. Humoralni mehanizmi su obilježja reakcije preosjetljivosti tipa II, koji nastaju zbog vezanja protutijela na antigen stanice nakon čega dolazi do razaranja stanice, sprječavanja njezinog normalnog funkcioniranja i pretjerane stimulacije stanica, ili zbog reakcije preosjetljivosti tipa III u čijoj su podlozi novonastalih kompleksi antigena i protutijela koji se talože u tkivima te aktiviraju komplement i fagocite kojima oštećuju tkiva. Stanična autoimuna reakcija, kakvu vidamo u reakcijama preosjetljivosti tipa IV, uzrokuje oštećenja tkiva citokinima, aktiviranjem makrofaga i upalne reakcije ili izravnim citotoksičnim djelovanjem limfocita T na stanice sa autoantigenom. Bolest će uzrokovati međudjelovanje izvršnih mehanizama autoimunoreakcije i ciljnih antigena, a klinička slika se razvija ovisno o tkivu ili organu gdje se nalazi napadnuti antigen. Klinička slika može biti specifična samo za jedan organ ili može imati sistemske simptome (4). Iako svaka bolest iz skupine autoimunosnih RB ima svoje kriterije postavljanja dijagnoze, u određenim slučajevima dijagnoza je otežana zbog preklapanja simptoma i znakova iz različitih bolesti. Tako RB dijele mnoge zajedničke značajke poput sistemskih simptoma, artralgijske i artritisne, mialgijske, simptoma vezanih uz plućni, bubrežni i neurološki sustav te simptoma sicca sindroma (1).

Najčešće RB bolesti u pedijatrijskoj populaciji su juvenilni idiopatski artritis (JIA) (koji se dijeli na perzistentni i prošireni oligoartikularni tip, reumatoidni faktor (RF) pozitivan i RF negativan

poliartikularni tip, sistemski tip, psorijatični artritis, artritis pridružen entezitisu i druge artritise) i sistemske bolesti vezivnog tkiva, ponajprije sistemski eritemski lupus (SLE) i vaskulitisi (2).

## 1.2. AUTOINFLAMATORNE BOLESTI

Autoinflamatorne bolesti nastaju radi poremećaja ili nedostatka regulacije prirodene imunosti. Karakteriziraju ih stalne ili ponavljajuće upale (povećani su reaktanti akutne faze) i nedostatak primarne patogenetske uloge stečene imunosti, koju karakteriziraju autoreaktivni limfociti T ili proizvodnja antitijela (5). Nastaju bez jasnog uzroka ali okidač može biti trauma, infekcija, cijepljenje, stres i drugi (6). Većina ih ima jasnu gensku podlogu (4) koja može biti monogenska, multifaktorska ili nekvalificirana koja trenutno nema otkrivenu gensku podlogu (6).

Glavnu ulogu u nastanku ima prekomjerna aktivacija inflamatornih stanica koji pogoduje nastanku interleukina (IL)-1 $\beta$  i IL-18. Novonastali IL su odgovorni za pokretanje opće upalne reakcije, povišene tjelesne temperature i aktivacije interferon (IFN)- $\gamma$  i prirodno ubilačkih (NK) stanica (4). Skupine autoinflamatornih bolesti koje nastaju zbog prekomjerne aktivacije inflamatornih stanica nazivaju se inflamatornim bolestima te se klinički manifestiraju vrućicom, serozitisom, osipom, limfadenopatijom i hepatosplenomegalijom. Upravo zbog povećanog nastanka IL-1, terapija inflamatornih bolesti temelji se na inhibitorima IL-1. Ipak, potrebno je naglasiti da prekomjerna aktivacija inflamatornih stanica nije jedini mehanizam nastanka autoinflamatornih bolesti. Kao uzročnici autoinflamatorne bolesti još se navode i prekomjerna aktivacija IFN- $\gamma$  (interferonopatije), poremećena ubikvitinacija (ubikvitinopatije) i neprimjerena aktivacija komplementa (komplementopatije). Bolest se najčešće prvi put pojavljuje u dječjoj dobi, no može se pojaviti i u adolescenciji ili odrasloj dobi. Klinički znakovi koji upućuju na autoinflamatornu bolest su periodične rekurentne vrućice, teška upalna zahvaćenost kože i osteoartikularnog sustava, vaskulopatije, panikulitis ili lipoatrofija, upale probavne cijevi, amiloidoza i povećani upalni parametri za vrijeme epizode bolesti. S obzirom na širok raspon simptoma i znakova, pri postavljanju dijagnoze bitno je isključiti infekcije, imunodeficijencije, zloćudne bolesti i RB (6). Dijagnozu je posebno teško postaviti u bolesnika koji nemaju do kraja razvijenu ili imaju atipičnu kliničku sliku te u onih kojima se klinički simptomi i znakovi preklapaju među više bolesti. Takvi pacijenti kao opciju za postavljanje dijagnoze imaju genetsko testiranje, za koje danas postoji više od 800 genetskih varijanti povezanih s autoinflamatornim bolestima (7).

Spektar sustavnih autoinflamatornih bolesti prelazi preko 30 do danas identificiranih bolesti koje možemo podijeliti po skupinama. Inflamatorne bolesti, interferonopatije i ubikvitinopatije pripadaju monogenim bolestima. Skupinu inflamatornih bolesti čine nasljedne periodične vrućice (obiteljska mediteranska vrućica, periodična vrućica vezana uz TNF- $\alpha$  receptor,

manjak mevalonat kinaze i kriopirinski sindromi periodične vrućice), Sindrom deficijencije antagonista IL-1 receptora (DIRA), Majeedov sindrom i rezistentne inflamatomopatije (sindrom PAPA i sindrom aktivacije makrofaga povezan s inflamatomom (NLRC4). U skupinu interferonopatija ubrajamo Aicardi-Goutieresin sindrom, autoinflamatorni sindrom povezan s poremećajem funkcije proteasoma (PRAAS) i teški vaskulitis s početkom u dojenačkoj dobi zbog mutacije u genu STING. Ubikvinopatije su poremećaji koji nastaju zbog poremećenog signalnog puta nuklearnog čimbenika kapa B, a jedan od češćih je Blauov sindrom. Najčešće multifaktorske autoinflamatorne bolesti su sistemski oblik JIA i autoinflamatorne bolesti kostiju (6).

## 2. CIJEPLJENJE

Cijepljenje je jedna od najboljih metoda povećanja preživljenja djece, smanjenja morbiditeta od zaraznih bolesti i predstavlja najisplativiju i najjednostavniju intervenciju za zaštitu od epidemija (8). Cijepljenje je posebno bitno u djece s autoinflamatornim i autoimunim RB. Prvo, jer su ona podložnija infekcijama zbog same prirode njihove bolesti koja interferira sa imunološkim sustavom i utječe na njihovu prirodnu obranu protiv stranih agensa te zbog uzimanja immunosupresivne terapije vrlo brzo nakon postavljanja dijagnoze koja tada predstavlja prepreku u kontinuiranom cijepljenju takve djece. Kao najčešće infekcije navode se infekcije gornjeg respiratornog trakta i teži oblici varičele, koje se mogu prevenirati cijepljenjem (9).

### 2.1. VRSTE CJEPIVA

Sva cjepiva se ugrubo mogu podijeliti u 2 velike skupine: živa atenuirana i mrtva/neživa, inaktivirana, cjepiva. Ove dvije grupe razlikuju se u načinu stimuliranja imunološkog sustava. Mrtva cjepiva se mogu koristiti protiv bakterija i virusa koji se ne mogu atenuirati, pa su tako potpuno sigurna za pacijente, uključujući imunokompromitirane (9). Sastavom su različita, pa tako mogu sadržavati cijele inaktivirane bakterije i viruse, dijelove uzročnika poput pročišćenih polisaharidnih ili proteinskih antigena, modificirane bakterijske toksine, a mogu biti i rekombinantna cjepiva nastala genetskim inženjeringom (10). Negativna strana je što zahtijevaju česte booster doze. Živa atenuirana cjepiva sadrže manje virulentne mutante divljeg tipa virusa ili viruse ostalih vrsta koje dijele iste antigenske determinante (9). Patogenost virusa se smanjuje različitim postupcima, poput genetičkog inženjerstva ili ponavljanim uzgojem u kulturi stanica. Primjenom živih cjepiva dolazi do imunoreakcije koja je gotovo jednaka kao kod prirodne infekcije (10). Negativna strana živih atenuiranih cjepiva jest da zahtijevaju niske temperature za skladištenje i transport te se ne mogu primijeniti u imunokompromitiranih pacijenta zbog opasnosti od bolesti uzrokovane cjepivom (9).

Postoji još jedan način proizvodnje cjepiva smanjenjem virulencije i to korištenjem genetskog inženjeringa. Molekularnim metodama dolazi do delecije ili inaktivacije gena koji kodiraju faktore virulencije i time nastaje novo živo atenuirano cjepivo. Ovaj princip koristi se u proizvodnji cjepiva protiv SARS-CoV-2 virusa. Smatra se da će daljnji razvoj ovakvih cjepiva omogućiti cijepljenje populacije koja zbog godina ili imunokompromitiranosti nisu u mogućnosti primiti klasična živa atenuirana cjepiva (9).

Postoji nekoliko vrsta cjepiva koja se koriste kao obavezna u Hrvatskoj. Živo atenuirano cjepivo koristi se u cjepivu protiv tuberkuloze (BCG), protiv ospica, zaušnjaka i rubele (MPR) te kao oralna poliovakcina koju je danas zamijenilo cjepivo s mrtvim inaktiviranim

poliovirusom. Cjepivo protiv Hepatitisa B (HBV) je monoantigeno rekombinantno cjepivo koje sadrži čisti virusni protein (HBsAg). Protiv difterije i tetanusa cijepi se cjepivima koja sadrže toksioide, čijom se modifikacijom egzotoksina postiglo da zadrže svoja antigenska ali izgube toksična svojstva. Za razliku od povijesnog cjelostaničnog, danas je cjepivo protiv hripavca acelularno i sadrži 2, 3 ili 5 antigena. Konjugirana cjepiva koriste se u cjepivima protiv Haemophilus influenzae tipa B (Hib) i Pneumokoka (Pn) (2).

## 2.2. KALENDAR CIJEPLJENJA U HRVATSKOJ

Prema najnovijem kalendaru cijepljenja u Hrvatskoj iz 2021.godine, cijepljenje novorođenčadi počinje BCG cjepivom u rodilištima. Ukoliko nisu rođena u rodilištu cijepit će se BCG cjepivom do navršenih 2 mjeseca života. Djeca koja nisu cijepljena u rodilištu i do 2 mjeseca starosti, moraju se cijepiti BCG cjepivom do navršene prve godine života. Novorođenčad HBsAg pozitivnih majki moraju se cijepiti protiv hepatitisa B uz primjenu imunoglobulina po postekspozicijskoj shemi odmah po rođenju. S navršenih 2 mjeseca života cijepi se šesterovalentnim kombiniranim cjepivom DTaP-IPV-Hib-hepB + Pn. Nakon 2 mjeseca (8 tjedana) ponovno se cijepi kombiniranim cjepivom DTaP-IPV-Hib-hepB ili DTaP-IPVHib +Pn, a nakon dodatnih 2 mjeseca (8 tjedana) cijepi se kombiniranim cjepivom DTaP-IPV-Hib-hepB ili DTaP-IPVHib ovisno o tome koje je cjepivo dijete dobilo u dobi od 4 mjeseca.

U drugoj godini života, s navršenih 12 mjeseci života cijepi se MPR +Pn i kombiniranim cjepivom DTaP-IPV-Hib-hepB 6-12 mjeseci nakon treće doze DTaP-IPVHib-hepB/ DTaP-IPV-Hib. S navršenih 5 godina života cijepi se DI-TE-PER acelularno (DTaP) ili dTap ovisno o dostupnosti. U prvom razredu osnovne škole, ili prilikom upisa, cijepi se MPR + POLIO (IPV) te se prema potrebi provodi provjera cjepnog statusa i nadoknada propuštenih cijepljenja. Tijekom šestog razreda osnovne škole provjerava se cjepni statusa za hepatitis B i nadoknađuje propušteno HepB cijepljenje prema potrebi.

U osmom razredu osnovne škole cijepi se Td (DI-TE pro adultis)+ POLIO (IPV) ili kombinirano dTIPV cjepivo. Tijekom završnog razreda srednjih škola provjerava se cjepni statusa i nadoknađuju propuštena cijepljenja prema potrebi. S 24 godine starosti provjerava se cjepni status i nadoknada propuštenog Td cijepljenja prema potrebi, a nakon navršenih 60 godina života ponovno cijepimo Td (11). Tablica 1. prikazuje tablični prikaz najnovijeg kalendar obaveznog cijepljenja prilagođeno prema referenci 11.

**Tablica 1.** Tablični prikaz kalendara cijepljenja u Republici Hrvatskoj za 2021. godinu (prilagođeno prema referenci 11)

NAVRŠENA DOB  CJEPIVO	MJESECI				GODINE		RAZRED OSNOVNE ŠKOLE			GODINE		
	0	2	4	6	1	5	I.	VI.	VIII.	19	24	60
BCG												
Hib												
Di-Te-Per							*					
Polio										*		
Di-Te							*			*	*	
MPR												
Hepatitis B			**	**			*	*				
Pn												
ANA-TE												

\*Provjera cjepnog statusa i nadoknada propuštenog cijepljenja, prema potrebi

\*\*Kombinirano cjepivo prema shemi „šesterovalentno/šesterovalentno/peterovalentno“ ili „šesterovalentno/peterovalentno/šesterovalentno“

### 3. CIJEPLJENJE OVISNO O IMUNOSUPRESIVNOJ TERAPIJI

Djeca sa autoinflamatornim i autoimunskim RB farmakološki se liječe imunosupresivnom terapijom koja uključuje nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID), antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMARD), glukokortikoide i biološke lijekove (12).

Zbog same bolesti i imunosupresivne terapije takva djeca imaju povećan rizik od infekcija, stoga ih je bitno zaštititi od zaraznih bolesti putem cjepiva. Po postavljanju dijagnoze i planiranja terapije potrebno je utvrditi cjepni status djeteta i cijepiti sukladno terapiji koja se planira provesti. Najčešće se preporuča ne cijepiti tijekom aktivne faze bolesti već pričekati da se bolest stabilizira lijekovima. Cijepljenje se razlikuje prema vrsti cjepiva, živa atenuirana ili neživa, te prema dozama i kombinacijama imunosupresivnih lijekova (9).

#### 3.1. GLUKOKORTIKOIDI

Glukokortikoidi su izrazito jaki protuupalni lijekovi koji se često koriste kao terapija RB. Neki glukokortikoidi koji se upotrebljavaju su prednizolon, hidrokortizon, deksametazon, parametazon i drugi. Njihovo protuupalno i imunosupresivno djelovanje pripisuje se inhibiciji specifične funkcije leukocita, prostaglandina, leukotriena i ostalih faktora upale, a inhibiraju i rane i kasne znakove upale. Kratkotrajnom primjenom i manjim dozama ne izazivaju velik broj nuspojava koje su zabilježene pri primjeni visokih doza ili dugotrajne terapije. Bolesnici na dugotrajnoj terapiji ili terapiji visokim dozama imaju smanjenu mogućnost svladavanja infekcija, podložni su osteoporozi, Cushingovom sindromu, supresiji u rastu, netoleranciji glukoze, hipertenziji, hiperlipidemiji, katarakti, glaukomu, psihozama, policitemiji, pseudotumoru mozga i poremećajima menstrualnog ciklusa (4, 13).

Terapija glukokortikoidima daje se u niskim ili visokim dozama. Ukoliko se glukokortikoidi primjenjuju manje od 14 dana, manje od 0.2 do 0.5 miligrama (mg)/kilogramu (kg)/dan, manje od 10 mg/dan prednizolona ili se primjenjuje supstitucijsko liječenje, govorimo o terapiji niskim dozama. Primjena prednizolona duže od 14 dana, više od 2 mg/kg/dan ili davanje pulsnihi doza označava terapiju visokim dozama (9).

Djeca na terapiji glukokortikoidima mogu primiti neživa cjepiva bilo kada, a najbolje 2 do 4 tjedna prije početka primjene glukokortikoida. Živa cjepiva primaju ovisno o dozi. U slučaju liječenja visokim dozama cijepljenje živim cjepivima je kontraindicirano, stoga je optimalno cijepiti 4 tjedna prije početka terapije ili najmanje 1 do 2 mjeseca nakon prekida terapije. U slučaju liječenja niskim dozama dijete može primiti booster doze MPR/VZV (9).



### 3.2. ANTIREUMATSKI LIJEKOVI KOJI MODIFICIRAJU TIJEK BOLESTI

Ovi lijekovi utječu na sam prirodan tijek bolesti tako da inhibiraju zglobno oštećenje, suprimiraju odgovor akutne faze, smanjuju razinu protutijela i djeluju na dugoročni funkcionalni ishod, a ne samo na simptome i znakove bolesti, kao u slučaju terapije simptomatskim lijekovima. Za razliku od simptomatskih lijekova, potrebno je nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, ponekad čak i dulje da bi imali maksimalan učinak (14). Trenutno se DMARDovi dijele na konvencionalne sintetske (ksDMARD), biološke (bDMARD) i ciljane sintetske (csDMARD) (12, 14).

#### 3.2.1. METOTREKSAT

Metotreksat (MTX) je lijek koji pripada skupini ksDMARD (14) i najčešće primjenjivani DMARD. Djeluje kao antagonist folne kiseline inhibirajući enzim dihidrofolat-reduktazu, što posljedično onemogućuje sintezu DNA i RNA te diobu stanica. Osim antimetabolitskog, MTX ima i protuupalni i imunomodulatorni učinak na način da utječe na djelovanje stanica uključenih u proces upale te smanjuje proizvodnju citokina. Uz to, ima direktan učinak na zglobove zahvaćene upalom na način da inhibira proliferaciju sinovijalnih stanica. Nuspojave su većinom blage, poput mučnina i bolova u truhu, i liječe se simptomatski. Rjeđe su zabilježeni stomatitis, ulkusi u usnoj šupljini, akutna i kronična toksičnost i hematološke nuspojave. MTX može uzrokovati i pojačan rizik za nastanak bakterijskih infekcija, limfoproliferativnih bolesti i tumora, a istovremenom primjenom folne kiseline toksičnost MTX se može smanjiti (4).

MTX se može primjenjivati u visokim ili niskim dozama. Niske doze MTX su manje od 15 mg/kvadratni metar (m<sup>2</sup>)/tjedan, a visoke veće od 15 mg/m<sup>2</sup>/tjedan. Djecu na terapiji MTX može se cijepiti neživim cjepivima bilo kad, a najbolje 2 do 4 tjedana prije početka primjene lijeka. U slučaju liječenja visokim dozama, cijepljenje živim atenuiranim cjepivima je kontraindicirano, stoga je optimalno cijepiti dijete 4 tjedana prije početka terapije ili najmanje 2 do 3 mjeseca nakon prekida terapije. U slučaju liječenja niskim dozama MTX moguće je cijepiti booster dozu MPR/VZV cjepiva (9).

#### 3.2.2. AZATIOPRIN, MIKOFENOLAT MOFETIL, CIKLOSPORIN

Azatioprin (AZA), mikofenolat mofetil (MMF) i ciklosporin također pripadaju skupini ksDMARD koji se često koriste u terapiji RB (14).

AZA je citotoksičan lijek čiji učinak počiva na inhibiciji sinteze purina. Uzima se oralno, a apsorbira se 50% primijenjenog lijeka (4). Apsorbira se kroz cijeli intestinalni sustav gdje se metabolizira u merkaptopurin koji daljnjim reakcijama smanjuje proliferaciju leukocita, utječe na sintezu DNA i smanjuje proliferaciju limfocita T (15). Moguće nuspojave su najčešće

mučnina, povraćanje, proljev, bolovi u epigastriju, povećanje jetrenih enzima i oštećenje jetre, dok su hematološke nuspojave poput leukopenije, trombocitopenije i anemije ovisne o dozi (4).

AZA se može primjenjivati u visokim dozama većim od 3 mg/dan ili niskim dozama manjim od 3 mg/dan (9).

MMF je imunosupresivni lijek koji se često primjenjuje u liječenju autoimunih bolesti. Prilikom ingestije se gotovo potpuno apsorbira u tankom crijevu i metabolizira u mikofenolatnu kiselinu (MK) koja se u visokom postotku veže za proteine plazme. MMF inhibira sintezu gvanina, purinske nukleobaze, čime se smanjuje sinteza DNA, proliferacija limfocita, produkcija protutijela i ekspresija microRNA. MK smanjuje proliferaciju fibroblasta i reverzibilno inhibira proliferaciju limfocita B i T čime ne djeluje mijelotoksično (15). Nuspojave su najčešće gastrointestinalne, hematološke i sklonost oportunističkim infekcijama. Lijek se prekida na 1 tjedan ukoliko dođe do hematoloških nuspojava (4).

Niske doze MMF su manje, a visoke veće od 1200 mg/ m<sup>2</sup> (9).

Ciklosporin je predijek koji postaje aktivan tek nakon vezanja sa unutarstaničnim proteinom ciklofilinom. Kompleks ciklosporin-ciklofilin inhibiraju kalcineurin koji u normalnom slučaju indicira translokaciju nuklearnog faktora aktivacije T limfocita (NF-AT) u jezgru koji djeluje kao transkripcijski faktor za mnoge proupalne citokine. Blokirajući kalcineruin, dolazi do inhibicije aktivacije limfocita T i citokina kao što su IL-2, IL-2 receptor, IL-4, IFN- $\gamma$  i transformirajući faktor rasta beta (TGF- $\beta$ ) (16). Lijek se uzima oralno, metabolizira se u jetri, a izlučuje najviše putem žuči. Nuspojave koje se najčešće javljaju su mučnina, povraćanje i vrtoglavica, a može uzrokovati i oštećenje jetre, bubrežne funkcije, hipertenziju i lezije mukoznih membrana. Upravo zbog svoje nefrotoksičnosti potrebno je redovito kontrolirati krvni tlak i laboratorijske parametre ureje, kreatinina, jetrenih enzima i kompletne krvne slike (4). Daje se u niskim dozama koje su manje ili u visokim koje su veće od 2,5 mg/kg/dan (9).

Cijepljenje neživim cjepivima moguće je bilo kad, a najbolje 2 do 4 tjedana prije početka primjene lijeka. Primjenom visokih doza ovih lijekova, cijepljenje živim atenuiranim cjepivima je kontraindicirano, stoga je djecu na takvoj terapiji optimalno cijepiti 4 tjedana prije početka terapije ili najmanje 1 do 3 mjeseca (za AZA 3 mjeseca) nakon prekida terapije. U slučaju liječenja niskim dozama moguć je primitak booster doze MPR/VZV cjepiva (9).

### 3.2.3. CIKLOFOSFAMID

Ciklofosfamid je najčešće primjenjivan lijek koji djeluje kao alkilirajući agens. Aktivan je tek kada se u jetri aktivira pomoći citokroma P-450, a u aktivnoj formi može djelovati na gotovo sve stanice, uključujući i one koje su u trenutku njegove primjene u inaktivnoj fazi mitoze. Njegov protuupalni učinak nastaje zbog djelovanja na mononuklearne stanice i na stanice

stanične imunosti, a kao i ostali alkilirajući agensi, uzrokuje B i T-staničnu limfopeniju. Najčešće zabilježene nuspojave su mučnina, povraćanje, alopecija, depresija koštane srži i hemoragijski cistitis, koji se može spriječiti pojačanom hidracijom djeteta. Moguć je nastanak leukopenije i trombocitopenije. Daje se peroralno u dozi od 0,5 do 2 mg/kg/dan ili intravenskim bolusom svaka 2 do 4 tjedna u dozi od 500 do 1000 mg/m<sup>2</sup>. Kako bi se smanjila visoka kumulativna doza pri peroralnoj primjeni lijeka, metoda izbora primjene ciklofosfamida je intravenski način primjene. Potrebno je smanjiti dozu oko 20% do 30% u bolesnika čija je bubrežna funkcija oštećena jer se ciklofosfamid izlučuje bubregom (4).

Cijepljenje neživim cjepivima je moguće bilo kad, a najbolje 2 do 4 tjedana prije početka primjene ciklofosfamida. Ukoliko se cijepljenje obavlja tijekom liječenja, najbolje je cijepiti točno između dviju doza. Kontraindicirana je primjena živih atenuiranih cjepiva, stoga se preporuča cijepiti minimalno 4 tjedana prije početka ili najmanje 1 do 3 mjeseca nakon prekida terapije ciklofosfamidom (9).

### 3.3. BIOLOŠKI LIJEKOVI

Biolška terapija se odnosi na široku grupu lijekova koji utječu direktno na imunološki sustav. Dobiveni su novim ili izmijenjenim verzijama prirodnih supstancija koje moduliraju, povećavaju ili blokiraju unutarstanične puteve i staničnu funkciju. Unatoč njihovom djelovanju na specifične komponente imunološkog sustava, povezuje se više signalnih puteva čime dolazi do složenog učinka na imunološki sustav, a posljedično nastaju nuspojave (17). U liječenju RB, biološkim lijekovima postiže se bolji odgovor, usporava se destrukcija kosti i veći broj bolesnika ulazi u remisiju. Ugrubo se biološki lijekovi mogu podijeliti na anticitokinsku terapiju, lijekove usmjerene na limfocite B i intravenske imunoglobuline (4).

#### 3.3.1. ANTICITOKINSKA TERAPIJA

Citokini su glikoproteini čija je glavna funkcija regulacija imunološkog sustava. Sudjeluju u obrani domaćina od mikroorganizama potičući lokalnu upalu koja na akutnoj razini može imati sistemski utjecaj (18). Pojačano se izlučuju tijekom fiziološkog stresa koji se javlja u infekciji, te psihičkog stresa kao što je depresija. Ključni prouupalni citokin je čimbenik nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ) koji je važan u patologiji kronične upalne i autoimune bolesti poput reumatoidnog artritisa (RA), Chronove bolesti, astme i psorijaze. Proizvodi se najviše u makrofazima, a imunološki sustav regulira tako što utječe na rast tumora, apoptozu i proliferaciju virusa (17). U RA i JIA TNF- $\alpha$  izaziva upalu i degenerativne promjene u zglobovima pa se njegovim blokiranjem može postići smanjenje aktivnosti bolesti, poboljšanje funkcije i usporenje strukturnih oštećenja. Sve češćom primjenom anti-TNF lijekova, zabilježen je povećan rizik za razvoj tuberkuloze, kada se liječenje anti-TNF pripravcima prekida, i gljivičnih infekcija kada se uvodi antigljivična terapija. Liječenje se

prekida i u slučaju razvitka težih infekcija ili sepse. Iako povećan rizik od razvoja malignih bolesti (limfomi, leukemije) uobičajeno postoji u bolesnika s RA, zabilježen je i kod terapije anti-TNF pripravcima. Neki od pripravaka TNF inhibitora koji se danas koriste u liječenju upalnih RB su adalimumab, infliksimab, etanercept, golimumab i certolizumab-pegol (4).

Anticitokinska terapija u reumatologiji usmjerena je i na IL. Mnogi IL, kao što su IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 i IL-14, uključeni su u staničnu proliferaciju i diferencijaciju koja je bitna u razvoju JIA, RA i psorijaze. IL-1 $\beta$  utječe na mnoge patološke odgovore poput aktivacije limfocita T i B, povećane proizvodnje ciklooksigenaze 2, vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VGFE) i kortizola, stoga ni ne čudi da je zaslužan za mnoge upalne bolesti među koje spada i RA (17). Anti-IL-1 lijekovi koji se upotrebljavaju u terapiji upalnih RB i autoinflamatornih bolesti su anakinra i riloncept, anti-IL-1 $\beta$  je canakinumab, a anti-IL-6 je tocilizumab. Kod većine ovih lijekova nema dokaza za reaktivaciju tuberkuloze niti oportunističkih infekcija (4).

Cijepljenje je neovisno o dozi. Neživim cjepivima moguće je cijepiti djecu na terapiji biološkim lijekovima bilo kad, a najbolje 2 do 4 tjedna prije početka primjene lijeka. Ukoliko se odluči na cijepljenje tijekom liječenja najbolje je cijepiti između dviju doza. Živim atenuiranim cjepivima najbolje je cijepiti 4 tjedana prije početka liječenja ili 3 mjeseca nakon zadnje doza, s time da je za etanercept dovoljno 1 mjesec, a za anakinru 2 do 4 tjedana nakon zadnje doze (9).

### 3.3.2. BIOLOŠKI LIJEKOVI USMJERENI NA LIMFOCITE B

Terapija usmjerena na limfocite B temelji se na monoklonskim protutijelima i fuzijskim proteinima koji djeluju na antigene koji se nalaze na površini limfocita B, takozvanim CD proteinima. Takav način djelovanja ima rituksimab. Rituksimab je kimerično humano/mišje monoklonsko protutijelo imunoglobulin G1 klase sa selektivnim afinitetom prema molekuli CD20 koja se nalazi na pre-B limfocitima i zrelim B limfocitima. Lijek smanjuje broj limfocita B tako što ih uklanja iz cirkulacije uz pomoć protutijela, citotoksičnosti ovisne o komplementu i stimulacijom apoptoze. S obzirom da selektivno djeluje na CD-20 koji se ne nalaze na plazma stanicama, proizvodnja imunoglobulina nije zahvaćena pa nema ni povećanog rizika od infekcija. Nuspojave koje se pojavljuju su lokalna reakcija poput svrbeža, krvarenja, otekline, crvenila, hematoma i boli, a moguć je nastanak leukopenije, trombocitopenije, infekcija, sepse, hipotenzije i porasta tjelesne temperature. Dugotrajnije smanjenje imunoglobulina je češće zabilježeno u djece pa je ponekad potrebno nadomjestiti imunoglobuline. Rituksimab se u pedijatrijskoj populaciji može primjenjivati na dva načina. Intravenski u dozi od 375 mg/m<sup>2</sup> jednom tjedno do ukupno četiri infuzije ili u dvije infuzije u dozi od 750 mg/m<sup>2</sup> svaki drugi tjedan. Kako bi se smanjila učestalost i reakcija na infuziju potrebno je 30 minuta prije infuzije dati premedikaciju antihistaminikom i paracetamolom te

neposredno prije infuzije dati metilprednizolon. Normalizacija broja limfocita B dolazi unutar 6 do 9 mjeseci po prestanku terapije rituksimabom (4).

Neživim cjepivima potrebno je cijepiti 2 do 4 tjedana prije početka primjene rituksimaba ili 6 mjeseci nakon zadnje doze. Cijepljenje živim atenuiranim cjepivima moguće je minimalno 6 tjedana prije početka liječenja ili 12 mjeseci nakon zadnje doze uz prethodnu provjeru funkcije i broja limfocita B (9).

## 4. CIJEPLJENJE PROTIV GRIPE

Gripa (influenca) je akutna infektivna bolest dišnog sustava u kojoj su kod djece, već na početku bolesti, izraženi simptomi respiratornog sustava, poput grlobolje, rinitisa, laringitisa i kašlja. Uz to, javljaju se i opći simptomi poput visoke vrućice, glavobolje, mialgije i artralgijske (2). Kod djece s RB i drugim imunološki posredovanim bolestima gripa može imati puno teži klinički tijek s većim rizikom od komplikacija, neovisno o tome jesu li liječena imunosupresivnim lijekovima ili nisu (19). Komplikacije koje se javljaju mogu biti primarne, odnosno direktna posljedica virusa, ili sekundarne koje nastaju zbog bakterijske superinfekcije. Najčešća sekundarna komplikacija je akutna upala srednjeg uha, sinusitis i pneumonija. Zabilježene su i neurološke komplikacije među kojima su epileptički napadaji najčešći, a akutni nekrotizirajući encefalitis najteža komplikacija (2). Upravo iz tog razloga, cijepljenje protiv gripe preporuča se u sve djece oboljele od RB (19).

Glavni sastojci cjepiva protiv influence su antigeni hemaglutinina (H) i neuraminidaze (N). H i N su glikoproteini koji se nalaze u dvoslojnoj lipidnoj ovojnici koja obavija nukleokapsidu virusa. Prema razlikama u građi ovih glikoproteina postoje različiti podtipovi virusa. Tijekom replikacije virusa dolazi do točkastih mutacija u H i N antigenima ili do većih antigenskih promjena zbog miješanja čitavih segmenata RNA koji kodiraju kompletne N i H antigene zbog čega nastaju novi serotipovi koji svakih 2-3 godine uzrokuju epidemije ili pandemije. Zbog toga točan serotip koji uzrokuje epidemiju u određenoj sezoni ne odgovara uvijek serotipovima u cjepivima. Ipak, zbog kumulativne i križne imunosti između serotipova iz prošlih i aktualnih cjepiva, korisno je procijepljivati svake godine (2).

Inaktivno cjepivo indicirano je u djece starije od 6 mjeseci u jednoj dozi intramuskularno prije sezone (2). U djece s RB dvije doze neadjuvantnog cjepiva protiv gripe su imunogenična i sigurna neovisno o imunosupresivnoj terapiji. Djeca mlađa od 9 godina koja nisu ranije cijepljena protiv gripe trebala bi se cijepiti dvijema dozama u razmaku od mjesec dana, a preporuka bi se mogla odnositi i na stariju djecu koja su imunosuprimirana. Preporuka je da se jednom godišnje protiv gripe cijepi svi članovi obitelji i kontakti. (20).

2021. provedena je multicentrična presječna studija u 9 zemalja/14 centara o procjeni stope cijepljenja protiv gripe u djece s JIA-om i o utjecaju pandemije koronavirusne bolesti (COVID-19) na odluku roditelja/skrbnika o cijepljenju djece protiv gripe. Rezultati su pokazali da je najveća stopa procijepljenosti u Grčkoj (79,3%), a najmanja u Turskoj (1,1%). Djecu su protiv gripe češće cijepili roditelji koji su zaposleni i koji imaju fakultetsko obrazovanje od onih koji su nezaposleni i sa završenom samo osnovnom školom. Najčešće su cijepljena djeca sa psorijatičnim i poliartikularnim JIA (oboje 30%), a sama stopa cijepljenja u sezoni 2020/2021 je porasla u odnosu na sezonu 2019/2020. 52% roditelja koji nisu cijepili svoju djecu, nisu bili

u mogućnosti prodiskutirati razloge necijepljenja. Glavni razlozi necijepljenja bili su neznanje o postojanju potrebe za cijepljenjem (36%) i savjet liječnika da ne cijepi dijete protiv gripe (13%). 67% roditelja smatra da bi informacije prije cijepljenja mogle poboljšati procijepljenost. Više od 50% roditelja (51,3%) bi cijepilo svoju djecu protiv COVID-19, a oni koji su već cijepili svoju djecu protiv gripe, češće bi se odlučili cijepiti djecu i protiv COVID-19 (21).

## 5. CIJEPLJENJE PROTIV COVID-19

Početak 2020. započela je pandemija novim sojem koronavirusa nazvanog teški akutni respiratorni sindrom koronavirusa 2 (SARS-CoV-2) koji uzrokuje COVID-19. Ova pandemija dovela je do značajnog gubitka ljudskih života i predstavlja velik izazov javnom zdravstvu i zdravstvenom sustavu u cijelom svijetu. U cilju smanjenja morbiditeta i mortaliteta COVID-19, razvijena su cjepiva (22).

### 5.1. KLINIČKE MANIFESTACIJE COVID-19 U DJECE

Smatra se da SARS-CoV-2 kod djece ne izaziva toliko tešku kliničku sliku niti čest smrtni ishod u usporedbi s odraslima. Glavne kliničke manifestacije COVID-19 u djece su blagi respiratorni simptomi koji uključuju povišenu tjelesnu temperaturu, koja najčešće ne prijelazi 39°C (23), kašalj i rinoreju, ali mogu biti i asimptomatski. Dispneja je češća u novorođenčadi, dok su gastrointestinalni simptomi, koji uključuju proljev i povraćanje, češći u starije djece (24). Manji broj djece razvije teški COVID-19 koji uključuje zatajenje disanja, akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), neurološke simptome, koagulopatiju i šok. To su prvenstveno djeca s podležecim bolestima. Kao najčešći komorbiditeti među djecom i novorođenčadi navode se astma i kronična plućna bolest, kongenitalna bolest srca, djeca na imunosupresivnoj terapiji i djeca sa hemato-onkološkom bolesti (23), dok u hospitaliziranih adolescenata u Sjedinjenim Američkim Državama kao najvažniji komorbiditet navodi se pretilost iza kojeg slijede kronične plućne bolesti i neurološke bolesti (25).

U djece kao komplikacija COVID-19 javlja se multisistemski inflamatorni sindrom (MIS-C) koji ima sličnu prezentaciju Kawasakijskoj bolesti (26), a najčešće zahvaća srce sa multisistemskom inflamacijom, šokom i multiorganskim zatajenjem. MIS-C se češće javlja kod djece bez komorbiditeta dobne skupine između 6 i 12 godina (27). Glavni simptomi MIS-C su povišena tjelesna temperatura, gastrointestinalni simptomi, osip i konjuktivitis koji se prezentiraju i u Kawasakijskoj bolesti (28), a glavna razlika jest da djeca s teškim MIS-C imaju značajno povišene upalne parametre, zahvaćenost više organa i zahtijevaju hospitalizaciju (29).

Iako su djeca manje sklona razvoju teškog oblika COVID-19, zatvaranje škola i vrtića, rjeđe socijalne interakcije i smanjenje svakodnevnih aktivnosti, zajedno sa strahom, anksioznošću i nepredvidljivošću koje dolaze s pandemijom, povećavaju rizik za razvitak psihičkih poremećaja u budućnosti (30).

U djece su opisani slučajevi kroničnog post-COVID sindroma slično kao u odraslih. Prema podacima iz talijanskog registra u više od polovice djece zaostao je barem jedan simptom dulje od 120 dana, a kao glavni zaostali simptomi navode se umor, muskuloskeletna bol,



glavobolja, nesаница, otežano disanje i palpitacije (31). Švedsko istraživanje navodi kako se u ispitivane djece umor zadržao dulje od 6 mjeseci što je djecu ograničavalo u njihovim svakodnevnim školskim aktivnostima (32).

## 5.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE COVID-19 U DJECE OBOLJELE OD REUMATSKIH BOLESTI

Kliničke manifestacije COVID-19 u općoj odrasloj populaciji ne razlikuju se od onih oboljelih od RB (33). Istraživanja su pokazala da, u odraslih oboljelih od RB, povećan rizik za hospitalizacijom (46%) i smrtni ishod (9%) imaju osobe oboljele od SLE i vaskulitisa. Glavni rizični čimbenici za hospitalizaciju bili su starija dob, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, plućne bolesti, dijabetes, kronična insuficijencija bubrega i doza prednizona veća od 10 mg/dan, dok su inhibitori TNF-alfa i/ili sintetski DMARD-ovi imali protektivni učinak (34). Prema podacima iz registra Europskog saveza udruga za reumatologiju, najveći broj pedijatrijskih bolesnika s RB koji su imali COVID-19 bolovali su od JIA (35), a sama klinička slika ne razlikuje se od one u općoj pedijatrijskoj populaciji. Povećana potreba za hospitalizacijom u pedijatrijskoj populaciji oboljelih od RB povezana je sa Afričko-Američkom rasom, kardiovaskularnim bolestima, akutnom RB, visokim dozama prednizona, mikofenolata i rituksimaba te izrazitom imunosupresijom. Vrućica, bol u prsima, dispneja, osip i mialgija su najčešći simptomi koji povećavaju rizik za hospitalizacijom pa bi djecu oboljelu od RB koja se prezentiraju ovakvom kliničkom slikom trebalo intenzivnije pratiti (36).

## 5.3. CIJEPLJENJE DJECE OBOLJELIH OD REUMATSKIH BOLESTI PROTIV COVID-19

U odraslih oboljelih od RB koji su cijepljeni protiv COVID-19 većina nuspojava bila je ista kao i u općoj populaciji. Najčešće nuspojave bile su kratkotrajni i bezopasni lokalni i opći simptomi, a samo u 0,1% bolesnika zabilježene su ozbiljne nuspojave. Iako je većina bolesnika cjepivo dobro tolerirala, u 5% bolesnika zabilježeni su relapsi RB, od toga su 1,2% ozbiljni relapsi (37). Multicentrična studija o imunogenosti i sigurnosti cjepiva protiv COVID-19 na 686 odraslih bolesnika s RB i 121 kontrola pokazala je adekvatni imunogeni odgovor kao i dobar sigurnosni profil cjepiva u većine bolesnika s RB. Imunogeničnost je bila narušena u bolesnika liječenih rituksimabom, a djelomično i u onih liječenih MTX. Većina DMARD-ova može se sigurno nastaviti primjenjivati tijekom cijepljenja uz razmatranje odgode liječenja MMF i abataceptom, osobito u kombinaciji s MTX. Odgoda liječenja glukokortikoidima i rituksimabom također se može razmatrati (38). Podaci iz kliničkih studija (39) kao i podaci nakon cijepljenja u Izraelu pokazuju da je cijepljenje djece u dobi i starije od 16 godina sigurno i da ima učinkovitost od oko 95% u prevenciji bolesti (40).

Provedbom multinacionalne placebo kontrolirane studiji sa 2 260 adolescenata pokazalo se da su učinkovitost, imunogenost i sigurnosni profil u dobi od 12 do 15 godina bili slični kao u mlađih odraslih osoba. Nuspojave cjepiva bile su blage, većinom lokalne reakcije poput boli na mjestu injekcije, dok su većinu sistemskih nuspojava činile glavobolje, umor i zimice koje su bile blage i trajale maksimalno 48 sati. Teže nuspojave nisu bile zabilježene (41).

U literaturi se navodi pojava miokarditisa u inače zdravih, najčešće, muških adolescenata i mlađih odraslih, češće nakon 2. doze i nekoliko dana poslije cijepjenja protiv COVID-19 primjenom mRNA cjepiva. Simptomi su najčešće bili blagi te se primjenom terapije i odmorom postigao adekvatan ishod (42, 43).

Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) nastavlja preporučivati cijepjenje protiv COVID-19 za sve s navršenih 5 godina i starije zbog mogućih ozbiljnih komplikacija same bolesti (43).

Na temelju kliničkih studija nekoliko je regulatornih agencija odobrilo primjenu cjepiva koje su razvili Pfizer (BNTb262) i Moderna (mRNA-1273) u djece od navršenih 12 godina, uključujući Kanadu, Sjedinjene Američke Države, Ujedinjeno Kraljevstvo i agenciju Europske unije (44-46).

#### 5.4. SAŽETAK PREPORUKA EUROPSKOG DRUŠTVA ZA PEDIJATRIJSKU REUMATOLOGIJU

Europsko društvo za pedijatrijsku reumatologiju (PRES) navodi niz preporuka za cijepjenje protiv COVID-19 koje su navedene u nastavku.

Sukladno trenutno prikupljenim podacima, čini se da je rizik i morbiditet obolijevanja od COVID-19 relativno jednak kod zdrave djece i one oboljele od RB. Nova cjepiva protiv COVID-19 odobrena su od nekoliko različitih zdravstvenih organizacija za pacijente starije od 5 godina, što vrijedi i za djecu oboljelu od RB.

Preporučaju da se sva djeca oboljela od RB cijepe odobrenim cjepivom protiv COVID-19 u toj dobnoj skupini. Potrebno je konzultirati se sa reumatologom ukoliko je dijete na terapiji prednizonom u dozi većoj od 20 mg/dan ili iznad 0.5mg/kg/dan.

Savjetuje se, prije odluke o cijepjenju, konzultirati sa pedijatrijskim reumatologom kako bi se procijenila aktivnost bolesti i trenutna terapija.

Važno je uspostaviti registre o učinkovitosti, imunogenosti i sigurnosti cjepiva protiv COVID-19 za pacijente s dječjim RB.

PRES-ova grupa za ispitivanje cijepjenja provodi tekuću studiju registra koji za cilj ima procijeniti sigurnost i imunogenost cjepiva protiv COVID-19 među djecom oboljelom od RB u djetinjstvu. Prema trenutno dostupnim podacima na oko 100 pacijenata, za sad nema opasnosti za sigurnost.

Savjetuje se da se provede i godišnje cijepljenje protiv gripe, ali ne zajedno sa cjepivom protiv COVID-19 već sa razmakom od 2 tjedna.

Cjepivo će najvjerojatnije zaštititi pacijenta od ozbiljnih komplikacija COVID-19, ali je moguće da takav pacijent i dalje prenosi virus i da je zarazan za okolinu. Sukladno tome, cijepljeni bi i dalje trebali nositi maske i držati primjeren razmak sukladno lokalnim zdravstvenim smjernicama.

Dijete koje se oporavilo od COVID-19 može primiti cjepivo najmanje 2 mjeseca nakon potpunog oporavka, što vrijedi i za prvu ali i za drugu dozu. U situacijama gdje je dijete oboljelo od COVID-19 nakon primitka prve doze druga doza se može dati minimalno 3 mjeseca nakon potpunog oporavka.

Prema lokalnim zdravstvenim smjernicama, preporuča se treća, booster, doza cjepiva.

Nakon MIS-C preporuča se cijepiti nakon 6 mjeseci od dana potpunog oporavka i normalne srčane funkcije. Ukoliko se nisu dali intravenski imunoglobulini kao terapija za MIS-C, može se razmotriti cijepljenje nakon 3 mjeseca.

Za djecu koja su imala MIS-C nakon cijepljenja protiv COVID-19, preporuča se pričekati s daljnjim cijepljenjem (47).

## ZAKLJUČAK

Cijepljenje je jedna od najboljih metoda zaštite od zaraznih bolesti posebno kod djece koja boluju od autoimunskih reumatskih bolesti i autoinflamatornih bolesti. Takva djeca podložnija su infekcijama zbog uzimanja immunosupresivne terapije i zbog same prirode njihove bolesti koja interferira sa imunološkim sustavom i utječe na njihovu prirodnu obranu protiv stranih agensa. Cijepljenje se razlikuje prema vrsti cjepiva, koja mogu biti živa atenuirana ili neživa, a različite su preporuke cijepljenja ovisno o dozama i kombinacijama immunosupresivnih lijekova. Cijepljenje neživim cjepivima sigurno je u djece na immunosupresivnoj terapiji, dok se cijepljenje živim cjepivima razlikuje među lijekovima pa bi se cijepljenje trebalo planirati prema prestanku terapije ili prekinuti terapiju na određeno vrijeme. Cijepljenje živim cjepivima ovisi i o dozi. U slučaju liječenja visokim dozama glukokortikoida, metotreksata, azatioprina, mikofenolat mofetila i ciklosporina te ciklofosfamida i bioloških lijekova neovisno o dozi cijepljenje živim atenuiranim cjepivima je kontraindicirano. Stoga je djecu na takvoj terapiji optimalno cijepiti 4 tjedana prije početka terapije ili 1 do 3 mjeseca (ovisno o vrsti terapije) nakon prekida terapije. U slučaju liječenja niskim dozama glukokortikoida, metotreksata, azatioprina, mikofenolat mofetila i ciklosporina, moguće je cijepiti booster dozu MPR/VZV cjepiva. Za rituksimab neživim cjepivima potrebno je cijepiti 2 do 4 tjedana prije početka primjene rituksimaba ili 6 mjeseci nakon zadnje doze, a živim atenuiranim cjepivima minimalno 6 tjedana prije početka liječenja ili 12 mjeseci nakon zadnje doze uz prethodnu provjeru funkcije i broja limfocita B.

Protiv gripe, infektivne bolesti koja ima teži tijek u djece s reumatskim bolestima, preporuka je cijepiti svu djecu koja boluju od reumatskih bolesti. Dvije doze neadjuvantnog cjepiva protiv gripe su imunogenična i sigurna neovisno o immunosupresivnoj terapiji. Preporuka je da se jednom godišnje protiv gripe cijepi svi članovi obitelji i kontakti.

Djeca s akutnom reumatskim bolesti, ona liječena visokim dozama prednizona, mikofenolata i rituksimaba te izrazitom immunosupresijom imaju povećan rizik za hospitalizacijom pri infekciji COVID-19 stoga bi ih trebalo intenzivnije pratiti. Većina DMARD-ova može se sigurno nastaviti primjenjivati tijekom cijepljenja uz razmatranje odgode liječenja mikofenolat mofetilom i abataceptom, osobito u kombinaciji s metotreksatom. Odgoda liječenja glukokortikoidima i rituksimabom također se može razmatrati. Preporučeno je cijepljenje protiv COVID-19 za sve s navršениh 5 godina i starijih zbog mogućih ozbiljnih komplikacija bolesti.

## **ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Mariji Jelušić na pomoći i mentorstvu tijekom pisanja diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi i podršci.

Hvala mojim prijateljima i mojem Luki koji su vjerovali u mene kada ni sama nisam.

## LITERATURA

1. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013;31;382(9894):797-808.
2. Madrešić D, i sur. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016
3. Liu E, Perl A. Pathogenesis and treatment of autoimmune rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(3):307-315
4. Jelušić M, Malčić I, i sur. *Pedijatrijska reumatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014
5. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Touitou I, i sur. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the AIDs Delphi study participants. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1558-1565.
6. Šestan M, Jelušić M. Kada posumnjati na autoinflamatornu bolest?. *Reumatizam*; 2020; 67(1):36-55.
7. Rowczenio DM, Lachmann HJ. How to prescribe a genetic test for the diagnosis of autoinflammatory diseases? *Presse Med*. 2019;48(1 Pt 2):e49-e59.
8. Shukla VV, Shah RC. Vaccinations in Primary Care. *Indian J Pediatr*. 2018;85(12):1118-1127.
9. Blanchard-Rohner G. Vaccination in Children With Autoimmune Disorders and Treated With Various Immunosuppressive Regimens: A Comprehensive Review and Practical Guide. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:3021
10. Begovac J, i sur. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska Naklada; 2019.
11. Provedbeni program obveznog cijepljenja u republici hrvatskoj u 2021. godini protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubele, tuberkuloze, hepatitisa b, bolesti izazvanih s haemophilus infl. tipa b i pneumokokne bolesti [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020 [pristupljeno 14.01.2022.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/12/Provedbeni\\_program\\_obveznog\\_cijepljenja\\_u\\_2021.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/12/Provedbeni_program_obveznog_cijepljenja_u_2021.pdf)
12. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, i sur. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52.

13. Katzun BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija, 11.izdanje, Medicinska naklada, Zagreb 2011.
14. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:3-5.
15. Broen JCA, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):167-178.
16. Chighizola CB, Ong VH, Meroni PL. The Use of Cyclosporine A in Rheumatology: a 2016 Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52(3):401-423
17. Eisenberg S. Biologic therapy. *J Infus Nurs.* 2012;35(5):301-13.
18. Holdsworth SR, Gan PY. Cytokines: Names and Numbers You Should Care About. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(12):2243-2254.
19. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, i sur. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2011;70:1704-1712.
20. Aikawa NE, Trudes G, Campos LM, Pereira RM, Moraes JC, Ribeiro AC, i sur. Immunogenicity and safety of two doses of a non-adjuvanted influenza A H1N1/2009 vaccine in young autoimmune rheumatic diseases patients. *Lupus.* 2013;22(13):1394-8.
21. Dasuola F, Maritsi D, Alpert N, Bizjak M, Heshin-Bakenstein M, Ziv A, i sur. Influenza vaccine uptake among JIA patients in COVID-19 era: a multi-centre cross-sectional study. *Proceedings of the 27th European Paediatric Rheumatology Congress (PReS 2021).* *Pediatr Rheumatol* 19, 155 (2021). doi: 10.1186/s12969-021-00632-z
22. Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB, Prado EO. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *NPJ Vaccines.* 2021;22;6(1):28.
23. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, i sur. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(7):1029-104
24. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(10):2565-2575.
25. Havers FP, Whitaker M, Self JL, Chai SJ, Kirley PD, Alden NB, i sur. Hospitalization of Adolescents Aged 12-17 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1, 2020-April 24, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;11;70(23):851-857.

26. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, i sur. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med.* 2021;1;385(1):23-34.
27. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H i sur. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA.* 2021;16;325(11):1074–1087.
28. Siebach MK, Piedimonte G, Ley SH. COVID-19 in childhood: Transmission, clinical presentation, complications and risk factors. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(6):1342-1356.
29. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Internet] Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: HAN00432; 2020 [Pristupljeno: 08.01.2022.]. Dostupno na: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
30. de Figueiredo CS, Sandre PC, Portugal LCL, Mázala-de-Oliveira T, da Silva Chagas L, Raony Í, i sur. COVID-19 pandemic impact on children and adolescents' mental health: Biological, environmental, and social factors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;2;106:110171.
31. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, i sur. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr.* 2021;110(7):2208-2211.
32. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021;110(3):914-921.
33. Gianfrancesco M, Yazdany J, Robinson PC. Epidemiology and outcomes of novel coronavirus 2019 in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol United States;* 2020;32:434-40
34. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, i sur. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 global rheumatology alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:859–66.
35. EULAR COVID-19 Registries [Internet]. European Alliance of Associations for Rheumatology; 2021 [Pristupljeno: 08.01.2022.]. Dostupno na: [https://www.eular.org/eular\\_covid19\\_registries.cfm](https://www.eular.org/eular_covid19_registries.cfm)



36. Villacis-Nunez DS, Rostad CA, Rouster-Stevens K, Khosroshahi A, Chandrakasan S, Prahalad S. Outcomes of COVID-19 in a cohort of pediatric patients with rheumatic diseases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;21;19(1):94.
37. Machado PM, Lawson-Tovey S, Hyrich K, Carmona L, Gossec L, Mateus E, i sur. Covid-19 vaccine safety in patients with rheumatic and musculoskeletal disease. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:199-200.
38. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, i sur. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1330-1338.
39. Pfizer-Biontech Covid-19 Vaccine (BNT162, PF-07302048) Vaccines and related biological products advisory committee briefing document [Internet]. 2020. [Pristupljeno: 08.01.2022.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/144246/download>
40. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, i sur. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1412-1423
41. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, i sur. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021;27;
42. Abu Mouch S, Roguin A, Hellou E, Ishai A, Shoshan U, Mahamid L, i sur. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine*. 2021; 29;39(29):3790-3793.
43. Myocarditis and Pericarditis After mRNA COVID-19 Vaccination. [Internet] Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [Pristupljeno: 08.01.2022.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html>
44. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Adolescents in Another Important Action in Fight Against Pandemic. [Internet] FDA; 2021 [Pristupljeno: 08.01.2022.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use>
45. The MHRA concludes positive safety profile for Pfizer/BioNTech vaccine in 12- to 15-year-olds. [Internet] GOV.UK; 2021 [Pristupljeno: 08.01.2022.]. Dostupno na: <https://www.gov.uk/government/news/the-mhra-concludes-positive-safety-profile-for-pfizerbiontech-vaccine-in-12-to-15-year-olds>

46. First COVID-19 vaccine approved for children aged 12 to 15 in EU. [Internet] European Medicines Agency; 2021 [Pristupljeno: 08.01.2022.]. Dostupno na:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu>

47. Guidelines and Recommendations: PRES update regarding COVID-19 vaccination in children with rheumatic diseases. [Internet] Paediatric Rheumatology European Society; 2021 [Pristupljeno: 09.02.2022.]. Dostupno na: [https://www.pres.eu/clinical-](https://www.pres.eu/clinical-affairs/guidelines.html)

[affairs/guidelines.html](https://www.pres.eu/clinical-affairs/guidelines.html)

## **ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 29.8.1996. u Čakovcu. Završila sam Osnovnu školu Donji Kraljevec, a 2011. upisala sam Gimnaziju Josipa Slavenskog Čakovec, opći smjer.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2015.godine.

Od 2018. aktivna sam članica Studentske sekcije za ortopediju i traumatologiju, a predsjednica vodstva sekcije postajem 2021.godine, u sklopu čega organiziram i vodim radionice i predavanja. 2019. prošla sam edukaciju i postala edukator u projektu „Pogled u sebe“, čije radionice sam vodila do 2020.godine. Tijekom studija, od 2019. do 2022. sudjelovala sam u istraživanjima i pisanju radova na Katedri za Farmakologiju. 2020. završila sam online tečaj i stekla FIFA diplomu u nogometnoj medicini.