

Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2006. godini

Hrvatski zavod za javno zdravstvo

**Agencija za lijekove i medicinske
proizvode**

**Služba za epidemiologiju
zaraznih bolesti**

Odsjek za farmakovigilanciju

Registar nuspojava cijepljenja

Zagreb, 2007.

Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2006. godini

Uredili: Mr. sc. Bernard Kačić¹⁾, dr. med. i mr.sc. Viola Macolić Šarinić, dr.med.²⁾

Suradnici: Prof. dr. sc. Ira Gjenero-Margan, dr. med¹⁾
Mr. sc. Borislav Aleraj, dr. med¹⁾.
Prof.dr.sc. Mate Ljubičić, dr.med¹⁾
Tatjana Nemeth-Blažić, dr. med¹⁾.
Aleksandar Šimunović, dr. med¹⁾.
Branko Kolarić, dr. med¹⁾.
Iva Pem-Novosel, dr. med. ¹⁾
Jasmina pavlić, prof. ¹⁾
Ivan Radić, dipl. ing. ¹⁾
Martina Lacković¹⁾
Anka Radić¹⁾
Ivanka Hotko¹⁾
Mara Glamočanin¹⁾

Darko Krnić, dr.med. ²⁾
Nikica Mirošević, mr. pharm²⁾.
Maja Lovrek, mr. pharm²⁾.
Tamara Herceg Bojković²⁾

Voditelj: Prof. dr. sc. Ira Gjenero-Margan, dr. med. ¹⁾

¹⁾ Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti
Registar nuspojava cijepljenja

²⁾ Republika Hrvatska
Agencija za lijekove i medicinske proizvode

Zagreb, svibanj 2007.

U Kalendaru obveznog cijepljenja za 2006. godinu u Republici Hrvatskoj korištena su navedena cjepiva:

BCG : Statens Serum Institut, Danska

Hib : Hiberix, GlaxoSmithKline, Belgija, Act-Hib, Aventis Pasteur, Francuska

DTPa : Infanrix, GlaxoSmithKline

DTPw : Imunološki zavod, Zagreb

IPV : Imovax polio, Aventis Pasteur

OPV : GlaxoSmithKline

MoPaRu : cjepivo protiv morbila, rubele i patotitisa, živo, liofilizirano, Edmonston –Zagreb, HDS ; RA 27/3, HDS; L-Zagreb, PF, Imunološki zavod, Zagreb

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

PPD : Statens Serum Institut

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

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

Tumač kratica:

BCG: Cjepivo protiv tuberkuloze

Hib: Cjepivo protiv Haemophilus influenzae tip B infekcije

DTPa: Cjepivo protiv difterije, tetanusa i hripavca (acelularno)

DTPw: Cjepivo protiv difterije, tetanusa i hripavca (cjelostanično)

MoPaRu: Cjepivo protiv ospica, mumpsa i rubeole

IPV: Inaktivirano cjepivo protiv dječje paralize

OPV: Oralno cjepivo protiv dječje paralize

Td: Cjepivo protiv tetanusa i difterije za djecu iznad 7 godina i odrasle

Ana -Te: Cjepivo protiv tetanusa

Program cijepljenja za 2006. godinu se provodio prema slijedećem rasporedu:

Novorođenčad: BCG vakcinacija
Novorođenčad HBsAg-pozitivnih majki (sve trudnice se obvezno testiraju): hepatitis B imunizacija uz primjenu imunoglobulina, u rodilištu odmah po rođenju prema postekspozicijskoj shemi (0, 1, 2, 12).

S navršena dva mjeseca života: Hib cjevivo

Nakon 1 mjeseca: DTPa + IPV.
Nakon 4 tjedna: DTPw + OPV + Hib
Nakon 6 tjedana: DTPw + OPV + Hib

2. godina života:

- po navršenih 12 mjeseci života MoPaRu
- DTPw + OPV + Hib

4. godina života: DTPw

I. razred osnovne škole :

MoPaRu (pri upisu)
Td + OPV

II. razred osnovne škole: tuberkulinsko testiranje (bez docjepljivanja nereaktora)

VI. razred osnovne škole: Hepatitis B: 2 puta s razmakom od mjesec dana i treći puta pet mjeseci nakon druge doze

VII. razred osnovne škole: tuberkulinsko testiranje i BCG docjepljivanje nereaktora

VIII razred osnovne škole: Td + OPV

Završni razred srednjih škola: Td
(19. godina života)

Nakon navršenih 60 godina života: Ana-Te
Nakon četiri tjedna: Ana-Te
Nakon jedanaest mjeseci: Ana-Te

Za provedbu obveznog programa cijepljenja, tijekom 2006. godine primijenjeno je 50 000 doza BCG cjeviva, 40 000 doza DTPa, 150 000 doza DTPw, 40 000 doza IPV, 180 000 doza OPV, 120 000 doza Td, 135 000 doza hepatitis B, 80 000 doza MoPaRu, 155 000 doza Hib, te 70 000 doza Ana-Te cjeviva

U okviru poslova nadzora nad provedbom Programa obveznih cijepljenja, Hrvatski zavod za javno zdravstvo provodi praćenje nuspojava cjepiva putem Registra nuspojava cijepljenja, sa svrhom evaluacije cjepiva koja se koriste u Republici Hrvatskoj i ukoliko se ukaže potreba, intervencije.

Nuspojavu cijepljenja je dužan prijaviti zdravstveni djelatnik koji utvrdi nuspojavu, na propisanom obrascu.

Obveza prijavljivanja je, kao i obveza praćenja nuspojava od strane Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, regulirana Zakonom o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 60/92, 26/93), Pravilnikom o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se podvrgavaju toj obvezi (NN 164/04, 4/07), te godišnjim Programom obveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj, prema odluci Ministra zdravstva i socijalne skrbi.

Osnovna svrha Registra nuspojava nije ustanoviti točan broj uobičajenih nuspojava. Svjesni činjenice da se nigdje u svijetu, pa tako ni kod nas ne prijavljuje svaka uobičajena nuspojava, poput lokalne reakcije ili blago povišene tjelesne temperature, broj prijava blagih nuspojava treba uzeti sa zadržkom.

Međutim, eventualne veće promjene u učestalosti uobičajenih nuspojava mogu ukazivati na potrebu da se temeljitije ispita neka pojava ili cjepivo, pod uvjetom da promjena učestalosti prijave nije posljedica promjene sustava prijavljivanja ili senzibilizacije zdravstvenih djelatnika.

Kada se radi o ozbiljnijim nuspojavama, koje zahtijevaju hitnu intervenciju ili hospitalizaciju, znatno je veći obuhvat prijavljivanja.

U usporedbi sa sustavima praćenja nuspojava u drugim Europskim zemljama, možemo slobodno konstatirati da je prijavljivanje nuspojava cijepljenja u Hrvatskoj redovitije, tj. viši je obuhvat prijavljivanja od većine zemalja u Europi.

Zahvaljujući svijesti zdravstvenih djelatnika o važnosti prijavljivanja nuspojava cijepljenja, kontinuirano analiziranje prijave služi kao generator signala ako se događa nešto neočekivano u provedbi programa cijepljenja, bilo po učestalosti, bilo po vrsti nuspojava.

Svaka teža nuspojava cijepljenja i svako grupiranje nuspojava se dodatno ispituje radi procjene rizika za stanovništvo i potrebe za intervencijom.

Praćenje nuspojava cijepljenja, uz provedbu kontrole svake serije cjepiva u upotrebi, te uz zalaganje cjepitelja koje već desetljećima rezultira visokim cjepnim obuhvatom, rezultirali su uspješnom provedbom Programa obveznih cijepljenja, što je dovelo do značajne redukcije bolesti protiv kojih se cijepi.

Od 2005. godine Agencija za lijekove i medicinske proizvode je prema Zakonu o lijekovima i medicinskim proizvodima (NN 121/03), odgovorna za post-marketinško praćenje nuspojava lijekova, koje uključuje i nuspojave cijepljenja.

Dok je obveza Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, vezano uz nuspojave cijepljenja prvenstveno operativna i usmjerena djelovanju na terenu i intervencijama u Programu cijepljenja, obveza Agencije za lijekove i medicinske proizvode je prvenstveno regulatorna i vezana uz komunikaciju sa proizvođačima cjepiva i Europskom agencijom za lijekove. Da bi svaka ustanova bila u mogućnosti obavljati svoje zakonom određene obveze, Hrvatski zavod za javno zdravstvo primljene prijave nuspojava cijepljenja nakon unosa u Registar prosljeđuje Agenciji za lijekove i medicinske proizvode, uz komentar i s uklonjenim imenom i prezimenom cijepljene osobe.

Ove godine u izradi godišnjeg izvješća o nuspojavama cijepljenja u Republici Hrvatskoj, sudjelovala je Agencija za lijekove s analizom prijave iz regulatornog aspekta.

Tijekom 2006. godine prijavljeno je Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti 182 nuspojave nakon cijepljenja. Broj prijavljenih nuspojava nakon cijepljenja prikazan je u slijedećoj tablici:

Broj prijavljenih nuspojava nakon cijepljenja tijekom 2006. godine, prema cjepivu

CJEPIVO

5u1	1
AnaTe	3
BCG	1
DTPa (+ Hib, + IPV/OPV)	10
DTPw (+ OPV, + Hib)	34
Hepatitis A	1
Hepatitis B	19
Hib	21
Meningokokno	1
MoPaRu	70
Morbili	1
Parotitis	2
Rabipur (cj. protiv bjesnoće)	2
Td (+ OPV)	12
Vaxigrip (cj. protiv gripe)	1
Fluad (cj. protiv gripe)	2
Pneumo 23	1

Ukupno	182

Slijedi raščlamba nuspojave nakon primjene određenih cjepiva iz Programa, tj. onih cjepiva nakon kojih je zabilježen najveći broj nuspojava.

Nuspojave nakon primjene MoPaRu cjepiva

Parotitis postvacc.	45
Meningitis serosa postvacc.	12
Toksoalergijski egzantem	5
Generalizirana urtikarija	3
Febrilno stanje	2
Rubella postvacc.	2
Morbilli postvacc.	1

Ukupno	70

Postvakcinalni parotitisi su najčešće jednostrani, u manjem broju prijave praćeni bolnošću i toplinom lokalno. U četiri prijave parotitis je bio praćen porastom tjelesne temperature, dok su ostali bili afebrilni. Svi su prošli uz simptomatsku terapiju ili spontano.

Serozni meningitisi su kao i uvijek do sada bili blagih kliničkih slika i djeca su se uz simptomatsku terapiju oporavila bez posljedica. Javili su se 15 do 25 dana nakon cijepljenja. Klinički su se očitovali povišenom tjelesnom temperaturom, povraćanjem i/ili klonulošću u trajanju od nekoliko dana. Jedno dijete je razvilo meningitis nakon druge doze MoPaRu

cjepiva, dok su svi ostali nastali nakon prve doze. Jedno je dijete uz porast temperature imalo febrilne konvulzije. Jedno dijete je uz aseptički meningitis imalo i parotitis.

Toksoalergijskim egzantemima su označeni osipi različite morfologije koji su se javili nekoliko sati do dva dana nakon cijepjenja i trajali jedan do tri dana, uglavnom bez porasta tjelesne temperature. Kod dvoje djece, uz osipe primijećene su jače lokalne reakcije.

Generalizirane urtikarije su se sve javile isti dan kada je dijete cijepjeno i prošle uz simptomatsku terapiju.

Febrilnim stanjem su označene dvije prijave povišenja tjelesne temperature, od kojih je jedna praćena osipom nastala na dan cijepjenja u trajanju od četiri dana, a druga praćena glavoboljom nastala 15 dana nakon cijepjenja u trajanju od jednog dana bez drugih simptoma.

Postvakcinalnom rubelom i morbilima su označeni febrilni osipi koji su se javili kod cijepjene djece nakon deset dana (ospice) i nakon dva tjedna (rubela) koji morfološki odgovaraju karakterističnom osipu.

Broj prijava i karakter nuspojava ne odudaraju značajno od stanja prethodnih godina.

Zahvaljujući sustavnom cijepjenju djece morbili i rubeola su praktički eliminirani, a pobol od parotitisa smanjio se za 98% (sa 8 000 -9 000 godišnje na 100-tinjak slučajeva godišnje - 66 prijava u 2006.). Prijavljene su samo dvije rubeole – jedne laboratorijski nepotvrđene i jedne potvrđene a importirane, te jedan slučaj morbila u 2006. godini, koji nije laboratorijski obrađen i importiran je.

Nuspojave nakon primjene DTPw cjepiva (+ OPV + Hib)

Lokalna reakcija	18
Febrilno stanje	10
Urtikarija	3
Neutješan plač	1
Hipotono-hiporesp. epizoda	1
Klonulost i povraćanje	1

Ukupno	34
--------	----

Lokalne reakcije koje su prijavljene se odnose na edem i/ili eritem na mjestu primjene. Dio ovih lokalnih reakcija (5) praćen je povišenjem tjelesne temperature. Četiri su lokalne reakcije protumačene kao alergijske reakcije. Nekoliko je reakcija zahvatilo cijeli gluteus djeteta i/ili dio bedra. Sve su prošle uz simptomatsku terapiju u roku od 1-7 dana.

Nuspojave koje su prijavljene kao febrilna stanja nastale su nekoliko sati nakon cijepjenja i trajale od 1 do 3 sata. Nije bilo drugih simptoma uz porast tjelesne temperature.

Jedna urtikarija, praćena jačom lokalnom reakcijom se javila isti dan kada je dijete cijepjeno, a dvije su se javile slijedeći dan.

Hipotonično-hiporesponzivna epizoda se javila isti dan kada je dijete cijepjeno i trajala 1-2 minute.

Do neutješnog plača je došlo dva sata nakon cijepjenja, a klonulost i povraćanje je nastupilo 3-4 sata nakon cijepjenja.

Sve su nuspojave prošle spontano ili uz simptomatsku terapiju, bez posljedica.

Broj prijava i karakter nuspojava ne odudaraju značajno od stanja prethodnih godina.

Većinom je uz DTPw primijenjeno još i cjepivo protiv poliomijelitisa (uglavnom OPV) i protiv H. Influenzae tipa B.

Zahvaljujući sustavnom cijepljenju ovim cjepivom, difterija je eliminirana, morbiditet od tetanusa je znatno reduciran, a neonatalni tetanus praktički eliminiran. Pobol od pertusisa je reduciran za 97% (sa 7 000 - 8 000 godišnje na 100-tinjak slučajeva godišnje - 80 prijava u 2006.)

Nuspojave nakon primjene cjepiva protiv H. Influenzae tipa B

Lokalna reakcija	8
Neutješan plač	5
Hipotono-hiporesp. epizoda	3
Konvulzije	2
Febrilno stanje	2
Urtikarija	1
<hr/>	
Ukupno	21

Sve nuspojave osim dvije, prijavljene su nakon primjene prve doze cijepljenja protiv H. Influenzae tipa B, što znači da je ovo cjepivo primijenjeno samo.

Lokalne reakcije su se očitovale crvenilom i otokom na mjestu primjene.

Četiri nuspojave prijavljene kao neutješan plač su bile udružene s lokalnim reakcijama, a jedna s eritemom nogu i abdomena. Nije jasno kod svih prijava odgovara li plač trajanjem definiciji neutješnog plača (najmanje tri sata).

Prijavljene konvulzije nisu bile praćene porastom tjelesne temperature. Kod jednog djeteta radilo se o konvulziji koja je nastala tri dana od cijepljenja, u trajanju od jedne minute, a kod drugog djeteta navečer poslije cijepljenja dijete se kratkotrajno ukočilo u grču nakon plača. Liječnici nisu vidjeli konvulzije, te je nuspojava prijavljena na temelju opisa koji su roditelji dali.

Febrilno stanje se odnosi na porast tjelesne temperature bez drugih simptoma.

Generalizirana urtikarija se pojavila dan iza cijepljenja.

Sva su djeca primila Act-Hib cjepivo A. Pasteura, osim djeteta s urtikarijom, koje je primilo Hiberix, GSK. Tijekom 2006. godine je putem centralne distribucije cjepiva za Program samo Act-Hib distribuiran cjepiteljima.

Sve navedene nuspojave javile su se na dan cijepljenja ili slijedeći dan, osim konvulzija, koje su se kod jednog djeteta javile tri dana iza cijepljenja. Sve su se nuspojave povukle se uz simptomatsku terapiju.

Broj prijava je veći nego prethodnih godina, a karakter nuspojave i njihov udio je podjednak.

Do 2002 godine, kada je uvedeno ovo cijepljenje u Program, godišnje je u Hrvatskoj bilo 20-30 oboljelih od H. influenzae meningitisa, uglavnom djece mlađe od 4 godine. U 2004. godini zabilježen je samo jedan H. influenzae meningitis, kod odrasle osobe, u 2005. godini troje u dobi od 12 do 17 godina (necijepljeni), a 2006. godine dvije odrasle necijepljene osobe.

Nuspojave nakon primjene cjepiva protiv hepatitisa B

Glavobolja i vrtoglavica	13
Simptomi slični gripi	3
Parestezije ruke	1
Urtikarija	1
Eritem	1
<hr/>	
Ukupno	19

Glavobolje i vrtoglavice, ponekad praćene mučninom ili parestezijama su nastupile neposredno poslije ili u roku od par sati nakon cijepljenja. Sve su prošle u roku od par sati. Obzirom da nema objektivnih znakova bolesti, kod ovih stanja teško je razlučiti radi li se o psihogenoj reakciji na cijepljenje ili o nuspojavi cjepiva.

Simptomima sličnim gripi su označene prijave koje su se odnosile na različite kombinacije simptoma kao što su umor, mučnina, glavobolja, slabost, bolovi u mišićima, te povišena tjelesna temperatura kod jednog djeteta i dvoje odraslih koji su cijepljeni na dan pojave simptoma ili dan ranije. Simptomi su trajali jedan do dva dana.

Parestezija ruke je kod djeteta praćena edemom ruke i slabošću šake dan nakon cijepljenja.

Urtikarija i eritematozni alergijski osip su se javili par sati, odnosno 15 minuta nakon cijepljenja.

Broj prijava je veći nego prethodnih godina, a karakter nuspojava i njihov udio je podjednak.

Cijepljenje protiv hepatitisa B uvedeno je u 6. razred osnovne škole 1999. godine. Uz sustavno cijepljenje školske djece i obvezu cijepljenja novorođenčadi rođenih od majki kroničnih nositeljica hepatitis B virusa, možemo za koju godinu očekivati pad incidencije hepatitisa B u Hrvatskoj. Već sada se zapaža promjena u dobnoj strukturi novoboljelih s pomakom najviših dobno-specifičnih incidencija u starije dobne skupine.

Nuspojave nakon primjene DTPa (+IPV)

Lokalna reakcija	6
Febrilno stanje	1
Febrilne konvulzije	1
Urtikarija	1
Hipotono-hipo resp. epizoda	1

Ukupno	10
--------	----

Sve su ove nuspojave nastale su do tri dana nakon cijepljenja.

Prema Programu, uz DTPa se primjenjuje IPV cjepivo, samo za prvu dozu u slijedu DTP cijepljenja međutim, u nekoliko prijava je vidljivo da je zbog individualnih modifikacija rasporeda cijepljenja uz DTPa primijenjen OPV i/ili Hib.

Također, dio djece primili su Infanrix i za ostale doze u slijedu DTP cijepljenja, što je vidljivo i iz činjenice da su četiri od navedenih nuspojava nastalo nakon primjene treće ili pete doze Infanrixa.

Lokalne reakcije (crvenilo i oteklina) su pripisane DTPa cjepivu ukoliko su se javile na mjestu primjene ovog cjepiva. U dvije prijave lokalna reakcija je bila praćena porastom tjelesne temperature.

Febrilne konvulzije su se javile slijedećeg jutra kod trogodišnjeg djeteta koje je noću nakon petog cijepljenja postalo febrilno.

Broj prijava i karakter nuspojava ne odudaraju značajno od stanja prethodnih godina.

Sve su nuspojave prošle su uz simptomatsku terapiju ili spontano, bez posljedica.

Nuspojave nakon primjene Td (+OPV)

Lokalna reakcija	7
Urtikarija	3
Febrilno stanje	1
Anafilaktoidna reakcija	1
<hr/>	
Ukupno	12

Lokalne reakcije su se javljale u vidu crvenila i otekline na mjestu primjene cjepiva (djeca u prvom, osmom razredu OŠ i kod djece cijepjene u završnom razredu srednje škole).

Učestalost nuspojava nakon primjene Td cjepiva kod školske djece je ispitana početkom 2007. godine utvrđena prospektivnim (aktivnim) ispitivanjem.

Ustanovljena je učestalost eritema (bez obzira na veličinu) na mjestu primjene 20-25%, a učestalost otekline (bez obzira na veličinu) oko 7%.

Učestalost eritema većeg od 5 cm u promjeru je oko 12%, dok je edem veći od 5 cm u promjeru nađen kod 4% cijepjene djece.

Ovakva učestalost lokalnih reakcija je u skladu s očekivanim učestalostima na temelju prospektivnih ispitivanja objavljenih u literaturi.

Povišena tjelesna temperatura je primijećena kod 1% djece, što je niža učestalost od očekivane, prema literaturnim podacima.

Dvije urtikarije su se javile isti dan kada su djeca (8 i 13 godina starosti) cijepjena, a jedna dva dana nakon cijepjenja (sedmogodišnje dijete).

Broj prijava i karakter nuspojava ne odudaraju značajno od stanja prethodnih godina.

Sve su nuspojave prošle su uz simptomatsku terapiju ili spontano, bez posljedica.

Nuspojave nakon primjene cjepiva protiv bjesnoće

Eritem i mučnina	1
Limfadenopatija	1
<hr/>	
Ukupno	2

Obje su se nuspojave javile nakon treće doze kod odraslih osoba.

Eritem (crvenilo lica) i mučnina su nastupili neposredno nakon cijepjenja i nije moguće isključiti psihogenu reakciju. Simptomi su se povukli ubrzo nakon primjene simptomatske terapije.

Limfadenopatija je primijećena u aksili dan nakon cijepjenja. Povećanje limfnih čvorova je bilo praćeno osjećajem iscrpljenosti i mijalgijama u trajanju od 4 dana. Na dan cijepjenja, cjepljenik je imao povišenu tjelesnu temperaturu.

Ostala cjepiva

Prijavljena je jedna lokalna reakcija nakon primjene BCG cjepiva koja opisom podsjeća na uobičajenu evoluciju promjena na mjestu cijepjenja, ali nešto jačeg intenziteta.

Tri lokalne reakcije prijavljene su nakon cijepjenja 60-godišnjaka protiv tetanusu, koje su se očitovala bolnom oteklinom nadlaktice.

Prijavljena je jedna lokalna reakcija praćena porastom tjelesne temperature nakon primjene polisaharidnog meningokoknog cjepiva «Mencevax ACWY». Nakon cjepiva protiv hepatitisa A «Havrix 1440» neposredno nakon cijepjenja došlo je do «koćenja» - najvjerojatnije se radi o psihogenoj reakciji.

Nakon primjene monovakcine protiv parotitisa, prijavljene su dvije reakcije – postvakcinalni serozni meningitis kod sedmogodišnjeg dječaka, koji nije imao meningitićke znakove, što ćini dijagnozu upitnom, te jedan slućaj postvakcinalnog parotitisa kod jednogodišnjeg dječaka. Nije poznato zbog ćega su ovo dvoje djece primili monovakcinu protiv parotitisa. Nema niti jednog medicinskog stanja u kojem bi bilo indicirano primiti parotitis monovakcinu. Primjena parotitis cjepiva bi eventualno došla u obzir pri suzbijanju epidemije parotitisa, ali i u takvoj situaciji bi bilo bolje dati MoPaRu.

Prijavljena je jedna urtikarija nastala kod odrasle osobe tri dana nakon cijepjenja protiv gripe «Vaxigrip» cjepivom i dva febrilna stanja nastala dva dana nakon cijepjenja «Fluad-om», te jedna anafilaktićka reakcija nakon primjene monovakcine protiv ospica.

Prijavljena je jedna lokalna reakcija praćena povišenom tjelesnom temperaturom nakon primjene polisaharidnog cjepiva protiv pneumokokne bolesti «Pneumo 23»

Prijave nuspojave prema ozbiljnosti

Manji dio prijavljenih nuspojava (13%) se smatra ozbiljnima, dok većina nuspojava pripada kategoriji blagih do srednje teških nuspojava.

Sve osim jedne ozbiljne nuspojave su svrstane u ovu kategoriju zbog toga što je stanje cijepljene osobe zahtijevalo hospitalizaciju. Najćešći razlog hospitalizacije bili su aseptićki meningitisi nakon cijepjenja (11 slućajeva). Ostali razlozi hospitalizacije bili su izraćenije alergijske reakcije i poneki slućaj neuroloških nuspojava. Jedina nuspojava cjepiva za koju je oznaćen kriterij ozbiljnosti „ugrožava život“ odnosila se na prijavu anafilaktoidne reakcije na cjepivo DiTe pro adultis kod 18 godina stare djevojke. Pacijentica se potpuno oporavila. Nije bilo nuspojave koje su uzrokovale invalidnost, smrt ili kongenitalnu anomaliju..

Prijave nuspojave prema uzroćno-posljedićnoj povezanosti s cjepivom

Uzroćno –posljedićna povezanost cjepiva s nuspojavom se na temelju analize prijave nuspojave i po potrebi dodano prikupljenih informacija, klasificira kao „nije vjerojatna“, „moguća“, „vjerojatna“ ili „sigurna“.

Najćešće (u 88% slućajeva) smo povezanost cjepiva i nuspojave ocijenili kao vjerojatnu jer kod cjepiva nije moguće doći do podatka o pozitivnom *rechallenge-u* (ponovnom pojavljivanju nuspojave nakon ponovnog davanja istog cjepiva) Ocjena moguće povezanosti (22%) prijava najćešća je u situaciji kada se prijavljuje nuspojava nastala nakon primjene više cjepiva koji su nuspojavu mogli izazvati.

Izvori prijava prema ųupanijama

U 2006. najviše prijava pristiglo je iz grada Zagreba (17,6% od ukupnog broja prijava), zatim iz Splitsko-dalmatinske te Vukovarsko-srijemske ųupanije (15 odnosno 14%). Slijede Zagrebaćka (10%) pa Primorsko-goranska i Osjećko-baranjska ųupanija s podjednakim udjelom prijava (7%), te Zadarska i Sisaćko-moslavaćka.

Regulatorne akcije vezane uz cjepiva poduzete u 2006. godini

Krajem svibnja 2006. godine Agencija zatraćila je od svih nositelja odobrenja za cjepiva koja sadrže tiomersal izmjenu Saųetka opisa svojstava lijeka i Upute o lijeku u smislu uvrštenja upozorenja o mogućnosti razvoja reakcija preosjetljivosti na tiomersal. Također, nositelji

odobrenja dužni su prisutnost tiomersala (kao i drugih konzervansa) u sastavu cjepiva jasno označiti.

Agencija za lijekove i medicinske proizvode zaprimila je 05. listopada 2006. godine, od Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti obavijest o privremenoj obustavi korištenja cjepiva protiv difterije i tetanusa za odrasle (Ana-Di-Te pro adultis), proizvođača Imunološki zavod d.d., zbog nehomogenosti cjepiva, tj. vidljivih sitnih granula koje protresanjem bočice ne nestaju, te se navlačenjem u injekciju stvara talog. Opoziv je Klase I, a provodi se jer može dovesti do ozbiljnih posljedica na zdravlje cijepljenika (djeca od 7. godina i stariji). Opoziv se odnosi isključivo na dvije serije cjepiva: 29/3 i 29/4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti je telefonski i pisanim putem obavijestio voditelje Službe za epidemiologiju županijskih Zavoda za javno zdravstvo i Grada Zagreba da se privremeno obustavlja korištenje navedenih serija cjepiva. Nakon što je Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi putem sanitarne inspekcije povuklo ove serije iz uporabe, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske je provela izvanrednu provjeru kakvoće cjepiva. Zbog sumnje u kakvoću temeljem izgleda, određivao se mogući utjecaj zamrzavanja adsorbiranog cjepiva na izgled cjepiva. Provedenim testom na uzorcima koji su sadržavali čestice i nakon protresanja utvrđen je mogući štetan utjecaj zamrzavanja cjepiva uslijed prekida veza između adsorbensa i antigena. Za uzorke odgovarajućeg izgleda (izgled odgovara postavljenom zahtjevu kakvoće) nije utvrđen mogući utjecaj zamrzavanja. S obzirom da je do povlačenja pojedinih serija ovog cjepiva došlo zbog neadekvatnog čuvanja, upozoravamo da je cjepivo nužno čuvati u skladu s naputcima navedenima u Uputi o lijeku i Sažetku opisa svojstava lijeka.

Također, u slučaju sumnji o povezanosti cjepiva Vaxigrip, proizvođača Sanofi Pasteur, s ozbiljnim nuspojavama (zabilježeno nekoliko smrtnih slučajeva u Izraelu) Agencija je kao regulatorno tijelo za odobravanje i provjeru kakvoće cjepiva u Hrvatskoj o ovom događaju zatražila službenu informaciju od međunarodnih organizacija i nositelja odobrenja, odnosno proizvođača cjepiva. Temeljem informacija koje je Agencija Republike Hrvatske dobila, utvrđeno je da navedene osobe nisu umrle od posljedica cijepjenja već od kroničnih bolesti (srčane bolesti i dijabetes) od kojih su bolovali te je procijenjeno da je predmetno cjepivo i dalje sigurno za primjenu. U Hrvatskoj ili drugoj europskoj državi, od kada je započelo cijepjenje protiv gripe na sjevernoj polutki, nije prijavljen niti jedan sličan slučaj.

Za pojedina cjepiva određeno je kraće razdoblje predavanja PSUR-ova zbog pojačanog nadzora nad ozbiljnim nuspojavama i sigurnosti cijepjenika.

S regulatorne strane, među najvažnije događaje u 2006. godini svakako treba uvrstiti osnivanje zajedničke stručne skupine za ocjenu nuspojava cjepiva Agencije za lijekove i medicinske proizvode i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Suradnja ove naše dvije institucije opisana je i Standardnim operativnim postupkom koji je od strane Svjetske zdravstvene organizacije ocijenjen oglednim primjerom takvih dokumenata u svjetskim razmjerima.

Redukcija pobola od bolesti protiv kojih se cijepi

Bolest	Prosječni godišnji broj oboljelih		Redukcija (%)
	Petogodišnje razdoblje u vrijeme uvođenja cijepljenja u Program	Zadnje petogodišnje razdoblje (2002-6)	
Difterija	1 133	0	100
Tetanus	186	7	96
Pertusis	7 393	134	98
Poliomijelitis	219	0	100
Ospice	15 183	16	>99
Rubeola	11 248	4	>99
Parotitis	8 569	96	99
TBC	13 765	1303	91

PROTOKOL ZA PRIJAVU NUSPOJAVE CIJEPLJENJA

Prijava nuspojave od cijepljenja obvezna je prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 79/07, 60/92, 26/93) i pripadajućem Pravilniku o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te osobama koje se podvrgavaju toj obvezi (NN 160/04), Provedbenom programu obveznog cijepljenja u Hrvatskoj Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi (Klasa:501-01/04-02/15) i Zakonu o lijekovima i medicinskim proizvodima (NN 121/03, NN177/04).

Obvezni obrazac za prijavu definiran je u Pravilniku o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse (NN 164/04), te je priložen Provedbenom programu obveznog cijepljenja koji se distribuira svim cjepiteljima u Hrvatskoj svake godine. Isti obrazac nalazi se na web stranici www.hzjz.hr.

Svaka nuspojava cijepljenja (obveznog i neobveznog) u najkraćem roku se mora prijaviti Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ-a, Rockefellerova 7, 10000 Zagreb ili na broj faksa 01 4683877 na službenom obrascu (NN 164/04). U slučaju grupiranja nuspojave ili nuspojave sa smrtnim ishodom, kao i neobičnih i vrlo teških nuspojave, treba prijaviti telefonom na broj tel. 01 4683004 u radno vrijeme ili 24 sata dežurnom epidemiologu na broj 098 2277 53. Kopiju iste prijave istovremeno uputiti Službi za epidemiologiju županijskog Zavoda za javno zdravstvo.

Liječnici u bolnicama i drugi liječnici, koji dijagnosticiraju nuspojavu od cijepljenja, a nisu cijepili oboljelog, obavezno prijavljuju nuspojavu (ispunjenu podacima kojima raspolažu) Službi za epidemiologiju nadležnog županijskog Zavoda za javno zdravstvo. Epidemiolog će nakon što prikupi podatke od cjepitelja prijavu proslijediti Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ-a.

Prijava je podloga za intervenciju epidemiologa, koja kod ozbiljnih nuspojave ili grupiranja nuspojave mora rezultirati povlačenjem određene serije cjepiva ili drugim brzim akcijama koje će spriječiti moguće posljedice daljnjeg cijepljenja.

Individualnu prijavu nuspojave cjepiva bez podataka koji omogućuju identifikaciju osobe Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ odmah prosljeđuje Agenciji za lijekove i medicinske proizvode.

Ukoliko prijavitelj pošalje prijavu izravno Agenciji za lijekove i medicinske proizvode, Agencija prosljeđuje odmah prijavu Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ.

Na taj način i Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Agencija za lijekove i medicinske proizvode osiguravaju provedbu svoje zakonske obveze praćenja nuspojave cijepljenja.

Odmah po prijavi grupiranja nuspojave, teških ili neobičnih nuspojava, a povezano sa cijepljenjem ili određenim cjepivom, Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ telefonom obavještava Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi (Pomoćnik Ministra za pitanja sanitarne inspekcije) na broj tel.098 8476269.

Agencija za lijekove i medicinske proizvode individualnu prijavu prosljeđuje u roku od 15 dana proizvođaču cjepiva. U hitnim intervencijama telefonska obavijest primljena od Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ prosljeđuje se proizvođaču odmah.

Proizvođač cjepiva/predstavnik proizvođača će nuspojavu od cijepljenja koja je njemu upućena prijaviti Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ i Agenciji za lijekove i medicinske proizvode na gore opisan način.

Ukoliko se radi o grupiranju nuspojave ili nuspojavi sa smrtnim ishodom, kao i o neobičnim i vrlo teškim nuspojavama ili o drugim događajima koji mogu zahtijevati hitnu obustavu cijepljenja treba prijaviti telefonom na broj 01 46 83 004 u radno vrijeme ili 24 sata dežurnom epidemiologu na broj 098 2277 53, te Agenciji za lijekove i medicinske proizvode na broj 098 218 458.

Povratne informacije

Hitne povratne informacije cjepiteljima i drugim liječnicima koji su prijavili nuspojavu bit će dostavljene putem epidemiološkog informacijskog sustava Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ-a.

Agencija za lijekove i medicinske proizvode prijaviteljima šalje individualni odgovor s informacijama o uočenoj nuspojavi koju je prijavio. Odgovor na nuspojavu Hrvatska liječnička komora (HLK) prihvaća kao oblik trajne edukacije, te za svaku prijavu dodjeljuje 0,5 boda.

IZVJEŠĆE
O NEPOŽELJNIM SPOREDNIM POJAVAMA U PROVEDBI IMUNIZACIJE
PROTIV ZARAZNIH BOLESTI

Zdravstvena ustanova _____

Zdravstveni djelatnik u privatnoj praksi _____

Adresa _____ Telefon _____

Ime, očevo ime, prezime i adresa imunizirane osobe _____

Spol _____ životna dob (naznačiti: mjeseci ili godine) _____ težina (kg) _____

Visina (cm) _____

Vrsta primljenog imunobiološkog preparata (cjepivo, serum, imunoglobulini, naziv preparata): _____

Proizvođač _____

Datum proizvodnje _____ serija _____ broj _____

Datum primjene _____ primljena doza _____

(u slijedu cijepljenja: prva, druga, treća...)

Način primjene (i.m, i.c., s.c.) _____ Količina (ml) _____

Da li je i koliko doza tog preparata osoba u životu primila, koje godine i prethodne reakcije _____

Prethodne reakcije na druge imunobiološke preparate (preparat , reakcija) _____

Oboljenja u času primanja preparata:

- koja su bila poznata liječniku (cjepitelju) _____

- koja nisu bila poznata liječniku (cjepitelju) _____

Nepoželjna sporedna pojava: dijagnoza _____

datum početka _____ opis (tok, simptomi) _____

Primljena terapija _____

Ishod bolesti _____

(Ozdravljenje, trajno oštećenje, smrt, nepoznato)

Potpis cjepitelja _____

Upotrijebite drugu stranu za dodatne podatke i zapažanja

Datum: _____