

Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2005. godini

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

Zagreb, 2006.

Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2005. godini

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

Uredio: Mr. sc. Bernard Kaić, dr. med.

Suradnici: Mr. sc. Borislav Aleraj, dr. med.
Prof.dr.sc. Mate Ljubičić, dr. med.
Aleksandar Šimunović, dr. med.
Branko Kolarić, dr. med.
Ivan Radić, san. ing.
Anka Radić
Ivanka Hotko
Mara Glamočanin

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

Zagreb, ožujak 2006.

U Kalendaru obveznog cjepljenja za 2005. godinu u Republici Hrvatskoj korištena su navedena cjeviva:

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

Tijekom 2005. godine prijavljeno je Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti 162 nuspojava nakon cijepljenja. Broj prijavljenih nuspojava nakon cijepljenja prikazan je u sljedećoj tablici:

Broj prijavljenih nuspojava nakon cijepljenja tijekom 2005. godine, prema cjepivu

CJEPIVO

5u1	1
ACT-HIB	8
AnaTe	19
AnaTe+HTIG	1
DiTe proadultis	4
DiTe proinf.	2
DiTePer	32
Engerix B adultis	5
Engerix B ped.	8
Infanrix	13
MoPaRu	64
PPD	1
Parotitis	1
Rabipur	3

Ukupno	162
--------	-----

Nadalje su raščlanjene nuspojave nakon primjene određenih cjepiva iz Programa, tj. onih cjepiva nakon kojih je zabilježen najveći broj nuspojava.

Nuspojave nakon primjene MoPaRu cjepiva

Parotitis postvacc.	28
Meningitis serosa postvacc.	14
Osip nespecificiran	7
Alergijska reakcija nespecif.	4
Generalizirana urtikarija	2
Morbilli postvacc.	1
Anafilaktička reakcija	1
Lokalna reakcija	3
Glavobolja	1
Shock-like sindrom	1
Status febrilis	1
Haemiparesis l. sin	1

Ukupno	64
--------	----

Postvaccinalni parotitisi su najčešće jednostrani, u manjem broju prijave praćeni bolnošću i toplinom lokalno. Svi su prošli uz simptomatsku terapiju ili spontano.

Serozni meningitisi su bili blagih kliničkih slika i djeca su se uz simptomatsku terapiju oporavila bez posljedica.

Tijekom 2004. primijenjeno je 80 000 doza MoPaRu cjepiva – sva djeca u drugoj godini života i u prvom razredu osnovne škole (ili pri upisu).

Incidencija nuspojava je niska:
3,5 postvakcinalnih parotitisa na 10 000 doza;
1,5 aseptičkih meningitisa na 10 000 doza.

U 2005. godini zabilježili smo paradoksalnu situaciju da je omjer postvakcinalnih parotitisa u odnosu na postvakcinalne serozne meningitise 2 : 1. Prijašnjih godina se taj omjer uvijek kretao od 5 : 1 do 10 : 1. Ovo smanjenje omjera parotitisa u odnosu na serozne meningitise se u najvećoj mjeri može pripisati aktivnom traženju seroznih meningitisa, uključujući lumbalnu punkciju, kod djece koja su dva do četiri tjedna nakon cijepljenja razvila povišenu tjelesnu temperaturu i povraćala.

Sva djeca kod koje je dijagnosticiran postvakcinalni aseptički meningitis su bila u drugoj godini života, tj. nuspojava je nastala nakon primovakcinacije i sva su djeca uz simptomatsku terapiju ozdravila. Jedno dijete je uz povišenje tjelesne temperature razvilo febrilne konvulzije, a jednome su dijagnosticirane konvulzije u febrilitetu.

Jedan postvakcinalni meningitis je nastao kod obiteljskog kontakta cijepljenika.

Hemipareza je nastala sedam dana nakon cijepljenja, inicijalno kao febrilne konvulzije. Dijete je otpušteno iz bolnice uz antikonvulzivnu terapiju. Ova nuspojava je nastala nakon primjene MoPaRu cjepiva koje nije u Programu obveznih cijepljenja (Priorix).

Zahvaljujući sustavnom cijepljenju 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) (105 prijava u 2005.).

Indirektnom metodom procjene efikasnosti cjepiva, na temelju cjepnog obuhvata i postotka cijepljenih među oboljelima, izračunato je da je efikasnost cjepiva protiv morbila 99,7%, a protiv parotitisa 97,9%. Efikasnost cjepiva za sprječavanje rubeole nije na ovaj način moguće izračunati, jer su lani prijavljena samo dva slučaja rubeole.

Nuspojave nakon primjene DTPw cjepiva (+ OPV + Hib)

Lokalna reakcija	19
Febrilno stanje	8
Hipoton. Hiporesp. epizoda	2
Urtikarija	1
Grčevit plač u napadajima	1
Konvulzije	1
<hr/>	
Ukupno	32

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. Dvije su lokalne reakcije praćene plačem djeteta koji je naveden kao neutješan plač, iako ne odgovara definiciji neutješnog plača, zbog kraćeg trajanja. Sve su prošle uz simptomatsku terapiju u roku od 1-3 dana.

Nuspojave koje su prijavljene kao febrilna stanja nastale su nekoliko sati nakon cijepljenja i trajale od 2 do 24 sata. Dvije su bile praćene povraćanjem, tri bolnim plačem, a jedna je bila praćena proljevastim stolijama u trajanju od 24 sata.

Hipotonično hiporesponzivne epizode javile su se 4 sata nakon cijepljenja. Jedna je trajala 30 sekundi, a druga 3 minute.

Grčevit plač u napadajima je počeo 4 sata nakon cijepljenja, te je tijekom 24 sata bilo ukupno pet napadaja koji su trajali tridesetak minuta.

Prijava konvulzija je opisana kao plač i drhtanje djeteta 5 sati nakon cijepljenja, te ne odgovara definiciji konvulzija.

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

Tijekom 2005. godine primijenjeno je 160 000 doza DTPw cjepiva (druga i treća doza primovakcinacije, te docjepljivanje u drugoj i četvrtoj godini života). Većinom je uz DTPw primijenjeno još i cjepivo protiv poliomijelitisa (uglavnom OPV) i protiv H. Influenzae tipa B (ACT-Hib).

Umjesto jednog dijela ovih DTPw doza primijenjen je DTPa ili kombinacija DTPa-IPV-Hib, međutim bez obzira na to, ukupan broj primijenjenih DTPw doza je iznad 100 000.

Iz broja nuspojava i upotrijebljenih doza, zaključujemo da je ovo cjepivo nisko reaktogeno.

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 100-200 slučajeva godišnje) (124 prijave u 2005.)

Indirektnom metodom procjene efikasnosti cjepiva, na temelju cjepnog obuhvata i postotka cijepljenih među oboljelima, izračunato je da je efikasnost cjepiva protiv pertusisa 97,2%.

Nuspojave nakon primjene cjepiva protiv H. Influenzae tipa B

Lokalna reakcija	2
Generalizirana urtikarija	2
Hipoton.-hipo resp. epizoda	2
Febrilne konvulzije	1
Bolan plač	1
<hr/>	
Ukupno	8

Sve nuspojave osim jedne (generalizirana urtikarija nakon primjene Hib i OPV cjepiva) prijavljene su nakon primjene prve doze cijepljenja protiv H. Influenzae tipa B, što znači da je ovo cjepivo primijenjeno samo.

Sve navedene nuspojave javile su se isti dan kada je primijenjeno cjepivo i povukle se uz simptomatsku terapiju.

Tijekom 2004. godine primijenjeno je 150 000 doza (tri doze u prvoj godini života i jedno docjepljivanje u drugoj godini).

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

Nuspojave nakon primjene Infanrixa (+IPV)

Lokalna reakcija	5
Status febrilis	2
Febrilne konvulzije	2
Osip (alergijski)	2
Limpadenitis	1
Hipotono-hipo resp. epizoda	1
<hr/>	
Ukupno	13

Sve su ove nuspojave nastale su 1-3 dana nakon cijepljenja. Jedne febrilne konvulzije bile su praćene neutješnim plačem. Sve su nuspojave prošle su uz simptomatsku terapiju ili spontano, bez posljedica.

Infanrix se prema Programu ne primjenjuje sam, već uz IPV.

Tijekom 2005. godine 40000 djece primilo je Infanrix za prvu dozu primovakcinacije. Međutim, dio djece primili su Infanrix i za ostale doze u slijedu DTP cijepljenja, što je vidljivo i iz činjenice da su sedam od navedenih nuspojava nastale nakon primjene treće, četvrte ili pete doze Infanrixa.

Nuspojave nakon primjene DiTe pro adultis (Td) (+OPV)

Lokalna reakcija	4
<hr/>	
Ukupno	4

Tri nuspojave zabilježene su nakon cijepljenja u prvom razredu OŠ (odnosno pri upisu) a jedna nakon cijepljenja u osmom razredu OŠ. Obzirom da je tijekom godine primijenjeno 120.000 doza cjepiva, cjepivo je nisko reaktogeno

Nuspojave nakon primjene tetanusnog toksoida (AnaTe)

Lokalna reakcija	15
Alergijske reakcija	3
Povraćanje	1
<hr/>	
Ukupno	19

Lokalne reakcije u vidu edema i eritema na mjestu aplikacije su se javile isti dan ili dan nakon cijepljenja. Jedna je bila praćena povišenom tjelesnom temperaturom.

Od tri prijavljene alergijske reakcije, dvije su bile lokalne, a jedna se manifestirala sitnim difuznim makuloznim osipom po cijelom tijelu.

Jedna osoba je 15 minuta nakon cijepljenja imala mučninu i povraćala, što je prijavljeno pod dijagnozom «vomitus postvaccinalis», međutim, nije iz opisa nuspojave, koja je spontano prestala, moguće isključiti psihogenu reakciju.

Nuspojave nakon primjene cjepiva protiv hepatitisa B za djecu

Psihogena reakcija	2
Lokalna reakcija	1
Urtikarija	1
Migraine accompagnee	1
Egzantem	1
Angioedem ruke	1
<hr/>	
Ukupno	7

Psihogene reakcije su nastupile neposredno po cijepljenju. Jedna se očitovala hiperventilacijom, vrtoglavicom i tetaničkim grčevima, druga glavoboljom i mučninom.

Sve su nuspojave prošle bez posljedica uz simptomatsku terapiju.

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 nosioca hepatitisa 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 cjepiva protiv hepatitisa B za odrasle

Glavobolja	4
Diseminirani encefalomijelitis	1
Alergijska reakcija	1
<hr/>	
Ukupno	6

Od prijavljenih glavobolja, tri su bile praćene povišenjem temperature.

Alergijska reakcija se očitovala oticanjem kapaka i usne, crvenilom lica i rinorejom. Nastupila je nekoliko sati nakon cijepljenja.

Diseminirani encefalomijelitis je nastupio kod 28 godišnjeg muškarca deset dana nakon cijepljenja parestezijama, koje su se u roku od par dana razvile u hemiparezu. Uzročno-posljedičnu vezu cijepljenja s bolešću nije moguće odrediti.

Nuspojave nakon primjene Rabipur cjepiva

Povišena tjelesna temperatura	3
<hr/>	
Ukupno	3

U sva tri slučaja, povišena tjelesna temperatura javila se isti dan po cijepljenju kod djece (u dobi od 6 do 11 godina) i simptomi su se povukli ubrzo nakon primjene simptomatske terapije.

Ostala cjepiva

Prijavljena je jedna jaka lokalna reakcija nakon primjene cjepiva «5 u 1» kod četverogodišnjeg djeteta, koja se očitovala edemom i crvenilom nadlaktice i ramena. Nije poznato zbog čega je ovo dijete primilo «5 u 1» umjesto DTP cjepiva. Naime, prema Programu se u dobi od tri godine, ili četiri godine ako se kasni s provedbom, cijepi samo DTP, bez Hib-a i polija.

Jedan postvakcinalni parotitis je prijavljen nakon primjene monovakcine protiv parotitisa kod dvogodišnjeg djeteta. Nije poznato zbog čega je ovo dijete cijepljeno monovakcinom umjesto MoPaRu cjepivom.

Jedna psihogena reakcija prijavljena je nakon primjene PPD-a kod 14-godišnjeg djeteta.

Redukcija pobola od bolesti protiv kojih se cijepi

Bolest	Prosječni broj oboljelih		Redukcija (%)
	Petogodišnje razdoblje u vrijeme uvođenja cijepljenja u Program	Zadnje petogodišnje razdoblje	
Difterija	1 133	0	100
Tetanus	186	12	93
Pertusis	7 393	159	97
Poliomijelitis	219	0	100
Ospice	15 183	19	99
Rubeola	11 248	5	99
Parotitis	8 569	105	98
TBC	13 765	1481	89

**Broj spriječenih slučajeva bolesti provedbom
Programa obveznog cijepljenja****

Bolest	Razdoblje	Broj "neoboljelih"*
Difterija	1954-2003	46 450
Tetanus	1954-2003	4 500
Pertusis	1958-2003	173 000
Poliomijelitis	1960-2003	6 800
Parotitis	1980-2003	109 800
Tuberkuloza	1955-2003	310 000
Morbili	1967-2003	288 200
Rubeola	1980-2003	146 000

***broj osoba koje bi oboljele da nisu cijepljene**

Procjena broja spriječenih slučajeva izračunata je na temelju pretpostavke da se broj oboljelih u vrijeme uvođenja cjepiva ravnomjerno smanjivao do 2004. godine. Prema tome, korištena je formula: **Broj spriječenih slučajeva = (prosj. broj oboljelih u vrijeme uvođenja - prosj. broj oboljelih u razdoblju 2000-04) x broj godina upotrebe cjepiva u Programu / 2

Za eradikirane bolesti je korištena jednaka formula do godine eradikacije bolesti, te je još pribrojen prosječni broj oboljelih u vrijeme uvođenja cijepljenja pomnožen s brojem godina od kada bolesti više nema: **Broj spriječenih slučajeva = {prosj. broj oboljelih u vrijeme uvođenja x broj godina upotrebe cjepiva do trenutka eradikacije / 2} + {prosj. broj oboljelih u vrijeme uvođenja x broj godina od trenutka eradikacije do 2004}**

PROTOKOL ZA PRIJAVU NUSPOJAVE CIJEPLJENJA

Prijava nuspojave od cijepljenja obvezna je prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 6092. 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.

Primarna razina- svi liječnici

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 nuspojava 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 prosljediti Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ-a.

Nacionalna razina – Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ

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 mogućnosti identifikacije osobe Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ odmah prosljeđuje Agenciji za lijekove i medicinske proizvode.

Odmah po prijavi grupiranja nuspojave, teških ili neobičnih nuspojave, 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 – razina Vlade RH

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. Ukoliko individualna prijava nuspojave od cjepiva dođe u Agenciju za lijekove i medicinske proizvode, a da nije upućena od Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ, Agencija za lijekove i medicinske proizvode odmah će ju uputiti Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ na broj faxes 4683877.U slučaju da se radi o grupiranju nuspojave ili nuspojavi sa smrtnim ishodom kao i teškim ili vrlo neobičnim nuspojavama treba se prijaviti odmah telefonom Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ na broj 01 46 83 004 u radno vrijeme ili 24 sata dežurnom epidemiologu na broj 098 22 77 53.

Proizvođač cjepiva/ predstavnik proizvođača

Proizvođač cjepiva/predstavnik proizvođača će nuspojavu od cijepljenja koja je njemu upućena prijaviti Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ na gore opisan način. Ukoliko se radi o grupiranju nuspojava 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.

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.

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: _____