

HRVATSKI ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO

**HRVATSKI ZAVOD ZA KONTROLU IMUNOBIOLOŠKIH
PREPARATA**

**DEFINICIJE NEŽELJENIH REAKCIJA NASTALIH
NAKON CIJEPLJENJA**

**(SMJERNICE ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE
UKLJUČENE U PROVEDBU PROGRAMA CIJEPLJENJA)**

Zagreb, 1998. g.

**DEFINICIJE NEŽELJENIH REAKCIJA NASTALIH NAKON
CIJEPLJENJA**

**(SMJERNICE ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE UKLJUČENE U
PROVEDBU PROGRAMA CIJEPLJENJA)**

PREDGOVOR

Cilj je svake provedbe cijepljenja zaštititi cijepljenu osobu od određene zarazne bolesti. Sustavnim i sveobuhvatnim cijepljenjem određene populacije nastoji se cjelokupno pučanstvo zaštititi od bolesti protiv koje se cijepi s krajnjom namjerom da se ona iz te sredine iskorjени. To je na svjetskoj razini uspjelo sa velikim boginjama, a na lokalnoj (u Hrvatskoj i većini europskih zemalja), sa difterijom i dječjom paralizom.

Većina današnjih cjepiva su visoko djelotvorna ali niti jedno nije sasvim neškodljivo. Cijepljenje većinom prolazi bez ikakvih posljedica za cjepljenika, iako je ponekad praćeno neželjenim posljedicama, komplikacijama, koje pokatkad mogu čak ugroziti život. One mogu biti vezane za samo cjepivo, kao i za nepropisno čuvanje, rukovanje ili nepravilnu primjenu. Te će se "neželjene reakcije ili komplikacije" cijepljenja u ovim Smjernicama zvati "neželjene nuspojave nastale nakon cijepljenja", a našim su Pravilnikom o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti (Nar.nov. 23/1994) one dobile naziv "nepoželjnim sporednim pojavama u provedbi imunizacije".

Praćenje neželjenih nuspojava je od neobičnog značenja. Naime, usprkos činjenici da svako cjepivo prije nego se pušta u promet/uporabu prolazi vrlo stroga ispitivanja, ona se obavljaju na relativno malom broju ispitanika, pa se rijetke, a možda i teške neželjene nuspojave ne mogu registrirati. Dalje, proizvodnja bioloških preparata, kao što su cjepiva, neminovno podliježu određenoj varijabilnosti, koje se pokatkada ne mogu kod proizvođača uočiti a mogu biti "kobne", pa to valja praćenjem cijepljenih otkriti. Dalje, praćenjem neželjenih nuspojava otkriti će se i eventualno nepravilno rukovanje cjepivom (nesterilno) ili njegova kriva primjena (primjena na krivom mjestu, primjena u neadekvatnoj količini, primjena subkutana umjesto kutana i sl.)

A sve navedeno ima za cilj da se uočene neželjene nuspojave nastoje na ovaj ili onaj način otkloniti (zamjenom cjepnog soja, izmjenom procesa proizvodnje, izmjenom ingredijencija odnosno iznalaženjem "krivca").

Neželjene nuspojave nakon cijepljenja predstavljaju zdravstveni događaj koji nastaje nakon cijepljenja, a postoji opravdana sumnja da je uzrokovan cijepljenjem. To, naravski, ne mora uvijek biti slučaj već se pokatkad može raditi o čistoj koincidenciji. Da bi se utvrdio uzrok neželjenoj nuspojavi, ona se mora uočiti i prijaviti. Neželjenu nuspojavu će najprije uočiti roditelji i/ili liječnik cjepitelj, ali to može biti i kliničar u bolnici ili poliklinici.

Prema našim propisima (gore navedeni Pravilnik) svaka neželjena nuspojava podliježe obveznoj prijavi od strane onog koji je utvrdi i to na posebnom obrascu, koji čini aneks 1. ovim Smjernicama (obrazac UT-III/6-114, Narodne novine).

Prijava se odmah poštom ili slikojavom šalje Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, Epidemiološki odjel (01 46 83 004), gdje se vodi registar neželjenih nuspojava. Važno je ispuniti sve rubrike u prijavnim obrascu.

Neželjenih nuspojava nastalih nakon cijepljenja ima relativno malo, no kako bi se postigla ujednačenost njihova prijavljivanja, što će olakšati analizu i ocjenu, potrebno ih je popisati i definirati, što je i osnovni cilj ovih Smjernica. Primjenom ovih Smjernica i Hrvatska se uključuje u globalni sustav praćenja neželjenih nuspojava nastalih nakon cijepljenja, koji propagira Svjetska zdravstvena organizacija.

Prof.dr. Berislav Borčić

Dr.Vlasta Dobrovšak-Šourek, Dsc.

NEŽELJENE NUSPOJAVE NASTALE NAKON CIJEPLJENJA

Neželjena nuspojava* nastala nakon cijepljenja predstavlja medicinski incident koji nastupa unutar 4 tjedna od primjene cjepiva, osim u slučaju kada je definicijom određen drugi vremenski period nastanka.

Popis i definicije neželjenih nuspojava nastalih nakon cijepljenja koje zahtjevaju prijavu

1. Lokalne reakcije

1.1. Apsces na mjestu injiciranja (bakterijski, sterilni)

Apsces na mjestu injiciranja predstavlja pojavu fluktuirajuće ili drenažne lezije ispunjene tekućinom, sa ili bez vrućice. Kod bakterijskog apscesa izražena je prisutnost purulentnog (gnojnog) sadržaja, znakova upale i vrućice. U prilog bakterijskog apscesa govori gram pozitivni bakterijski razmaz, pozitivna kultura, te nalaz predominacije neutrifila u sadržaju, iako ga odsustvo nekih od navedenih znakova ne isključuje. U slučaju kada se, nakon provedenih ispitivanja, ne dokažu znakovi bakterijskog infekta, radi se o sterilnom apscesu.

1.2. Limfadenitis (uključujući gnojni limfadenitis)

Pojava jednog od dolje navedenog ide u prilog limfadenitisu :

- limfni čvor veličine 1,5 cm (širina jednog prsta odrasle osobe) ili veći
- drenažni sinus iznad limfnog čvora

Gotovo uvijek nastaje kao posljedica BCG cijepljenja i javlja se unutar 2 do 6 mjeseci nakon njegove primjene. Nastaje na strani inokulacije, a najčešće aksilarno.

1.3. Teške lokalne reakcije

Pod teškom lokalnom reakcijom podrazumjeva se crvenilo i/ili otok na mjestu injiciranja, uz pojavu jednog ili više od slijedećeg :

- otok iznad susjednog zgloba i/ili
- bol, crvenilo i otok u trajanju dužem od 3 dana

Lokalne reakcije slabijeg inteziteta dosta su česte, i ne treba im pridavati veći značaj. U programu praćenja prioritet se pridaje teškim lokalnim reakcijama sa gore opisanim značajkama.

Opće reakcije

2. Reakcije središnjeg živčanog sustava

2.1. Akutna paraliza

- Paralitički poliomijelitis čiji je nastanak vezan uz cijepljenje predstavlja akutni nastup mlohove paralize nastao unutar 4 do 30 dana od primjene oralnog cjepiva protiv poliomijelitisa, ili unutar 4 do 75 dana nakon kontakata s cijepljenom osobom. Neurološki ispadi su još prisutni 60 dana nakon nastupa, ili je uslijedila smrt.

- Guillain-Barréov sindrom (GBS) je akutni nastup progresivne ascendirajuće simetrične mlohave paralize, bez vrućice kod nastupa paralize, uz ispad senzorne funkcije. Dijagnoza se postavlja na temelju pretrage cerebrospinalnog likvora koja pokazuje razilaženje između broja stanica i sadržaja proteina. Svaki GBS nastao unutar 30 dana nakon primjene cjepiva potrebno je prijaviti.

2.2 Encefalopatija

Encefalopatija je akutni nastup teške bolesti, vremenski povezan sa primjenom cjepiva, te obilježen slijedećim simptomima:

- konvulzijama
- teškim promjenama stanja svijesti koje traju 1 ili više dana
- izrazitim promjenama ponašanja koje traju 1 ili više dana

2.3 Encefalitis

Encefalitis je obilježen gore navedenim simptomima, uz prisutne znakove upale mozga i (u mnogim slučajevima) pleocitozom cerebrospinalnog likvora i/ili izolacijom virusa (cjepni soj). Znakovi upale mozga mogu se podijeliti na znakove podražaja tj. "pozitivne simptome" i znakove depresije tj. "negativne simptome".

Pod pozitivnim simptomima podrazumjevaju se nemir, razdražljivost, bučno ponašanje, spastičnost ili rigidnost muskulature, trzaji mišića, tremor, spazmi, konvulzije, glavobolje, parestezije; dok se pod negativnim znakovima podrazumjevaju apatija, pospanost, stupor, koma, mlohavost muskulature, anestezija itd.

Svaki slučaj encefalitisa koji nastupi unutar 1 do 4 tjedna nakon primjene cjepiva mora se prijaviti.

2.4. Meningitis

Meningitis je akutni nastup teškog stanja uz vrućicu, ukočenost šije/pozitivne meningealne znakove (Kernig, Brudzinski). Simptomi mogu varirati od teže uočljivih do onih sličnih encefalitisu.

Najvažnija dijagnostička metoda je pregled cerebrospinalnog likvora: pleocitoza cerebrospinalnog likvora i/ili prisutnost mikroorganizama.

2.5. Konvulzije

Konvulzije mogu trajati od nekoliko minuta do više od 15 minuta i nisu udružene s žarišnim neurološkim znakovima ili simptomima.

- febrilne konvulzije
- afebrilne konvulzije

3. Ostale neželjene nuspojave

3.1. Alergijska reakcija

Obilježena je jednim ili više od slijedećih simptoma :

- kožnim manifestacijama (npr. osip, ekcem)
- hripanjem
- facijalnim ili generaliziranim edemom

3.2. Anafilaktoidna reakcija (reakcija akutne hipersenzitivnosti)

Izrazito jaka akutna reakcija koja se javlja unutar 2 sata od primjene cjepiva, a obilježena je jednim ili više od slijedećih simptoma:

- hripanjem i nedostatkom zraka uslijed bronhospazma
- laringospazmom/edemom larinksa
- jednim ili više kožnih manifestacija (npr. osip, facijalni ili generalizirani edem)

3.3. Anafilaktički šok

Cirkulatorni kolaps (promjene stanja svijesti, niski arterijski krvni tlak, oslabljeni ili odsutni periferni puls, hladni ekstremiteti uslijed smanjenja periferne cirkulacije, preplašen izraz lica i pojačano znojenje) sa ili bez bronhospazma i/ili laringospazma/edema larinksa koji vodi do gušenja, a javlja se neposredno nakon primjene cjepiva.

3.4. Artralgia

Bol u zglobu koja obično zahvaća male periferne zglobove.

- trajna bol : bol u zglobu koja traje dulje od 10 dana
- prolazna bol : bol u zglobu koja traje do oko 10 dana

3.5. Diseminirani BCG-itis

Diseminirani BCG-itis predstavlja diseminiranu infekciju koja nastaje u roku od 1 do 12 mjeseci nakon primjene BCG cjepiva, te se potvrđuje izolacijom *Mycobacterium bovis*, BCG soj.

3.6. Vrućica

- blaga vrućica : temperatura (rektalno) od 38°C do 38,9° C
- vrućica, visoka : temperatura (rektalno) od 39° C do 40,4 °C
- vrućica, vrlo visoka : hiperpireksija, temperatura (rektalno) 40,5° C ili više
- vrućica, neodređena : temperatura za koju se pretpostavlja da je visoka, ali nije izmjerena

Na vrlo blagu i blagu vrućicu cjepitelj treba upozoriti cjepljenika/roditelja i ne treba ju prijavljivati.

3.7. Kolaps - Hipotenzivna epizoda uz smanjenu reakciju na podražaj

Nagli nastup blijedila s poremećenim stanjem svijesti (smanjenjem ili gubitkom reakcije na podražaje), te smanjenjem ili gubitkom mišičnog tonusa. Nastupa unutar 24 sata od primjene cjepiva.

3.8. Osteitis/Osteomijelitis

Upala kosti koja je nastala kao posljedica BCG cijepljenja (nastupa unutar 8 do 16 mjeseci nakon primjene cjepiva) ili je uzrokovana drugim bakterijskim infektom.

3.9. Trajni krikovi

Neutješno dugotrajno plakanje koje traje 3 sata ili više, a praćeno je krikovima visokih tonova.

3.10. Sepsa

Akutni nastup teške generalizirane bolesti uzrokovane bakterijskom infekcijom potvrđenom pozitivnom hemokulturom.

3.11. Sindrom toksičkog šoka

Nagli nastup vrućice, povraćanja i vodenastog proljeva, javlja se unutar nekoliko sati nakon primjene cjepiva. Često dovodi do smrti unutar 24 do 48 sati.

4. Ostale teške i neubičajene neželjene nuspojave koje nastaju unutar 4 tjedna nakon primjene cjepiva a nisu opisane u točki 1, 2 i 3.

Prijaviti se mora svaki smrtni slučaj koji je nastupio unutar 4 tjedna od primjene cjepiva, a za koji se ne može utvrditi uzrok smrti. Uz to, treba prijaviti sve neubičajene pojave koje ovdje nisu opisane.

LITERATURA:

1) Canada Communicable Diseases report, October 1992, Vol.18S2

"Workshop on the standardisation of definitions for post-marketing surveillance of adverse vaccine reactions"

Ottawa, October 30-31, 1991

2) "Surveillance of adverse events following immunization"

Field guide for managers of immunization programmes

Global programme for vaccines and immunization/Expanded programme on immunization/World Health Organization/Geneva/1997.