

## Smjernice Svjetske zdravstvene organizacije vezane uz cijepljenje

### (WHO statements regarding immunization)

Bernard Kaić, Milka Brzović

Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) objavljuje smjernice (guidelines, policy statements, position papers) vezane uz razne aspekte cijepljenja, sa svrhom obrazovanja opće javnosti i zdravstvenih djelatnika, te osiguranja minimalne razine kvalitete rada u svim državama članicama.

Na zemljama članicama je zadatak da se upoznaju sa smjernicama i prihvate one smjernice koje su u njihovim uvjetima prikladne. Obveze prihvaćanja smjernica nema, ali se očekuje da svi relevantni čimbenici u provedbi cijepljenja s njima budu upoznati i na temelju obaviještenosti odluče što će od predloženih smjernica prihvatiti, a što (uz valjane argumente) neće.

Ovdje želimo ukratko prikazati nekoliko temeljnih smjernica SZO vezanih uz sigurnost primjene cjepiva, na koje se nedovoljno obraća pažnja, uz komentar o tome što smatramo potrebnim prihvatiti i ugraditi u nacionalne preporuke, pa čak i u pravila struke, a što smatramo neprikladnim za naše uvjete.

#### **Smjernice vezane uz korištenje otvorenih višedoznih bočica cjepiva:**

*WHO Policy Statement. The use of opened multi-dose vials of vaccine in subsequent immunization sessions. (WHO/V&B/00.09).*

Svrha ovih smjernica je smanjiti rasap cjepiva koji nastaje pri upotrebi višedoznih bočica cjepiva ako se cjepitelj strogo pridržava uputa proizvođača. Naime, za sva višedozna cjepiva u uputi piše da se neiskorištene količine cjepiva iz višedoznih bočica moraju ukloniti (neškodljivo uništiti) nakon seanse cijepljenja ili po isteku 8 ili 12 sati. Međutim, neka višedozna cjepiva sadrže konzervanse, te se načete bočice može upotrijebiti za sljedeće seanse cijepljenja ako su udovoljeni određeni uvjeti.

Ova smjernica doslovno glasi ovako:

*„Višedozne bočice DTP, OPV, TT, HepB, DTP-HepB, i tekuće formulacije Hib cjepiva iz kojih nije iskorišteno sve cjepivo tijekom seanse cijepljenja mogu se koristiti još četiri tjedna ako su udovoljeni svi ovi uvjeti:*

- *Nije istekao rok trajanja;*
- *Cjepivo je stalno čuvano pod uvjetima hladnog lanca;*
- *Bočica nije bila potopljena pod vodu (npr. pri odmrzavanju leda);*
- *Za navlačenje cjepiva korištena je "sterilna tehnika"*
- *Ako postoji VVM, boja kvadratića je zadovoljavajuća"*

Smjernice o korištenju otvorenih višedoznih bočica cjepiva se kod nas već godinama primjenjuju, temeljem odredbe Programa obveznih cijepljenja koja glasi:

*„DI-TE-PER, DI-TE pro adultis i ANA-TE cjepivo u opticaj dolazi u dva pakovanja - jednodoznom i deset-doznom. Prvo je prvenstveno namijenjeno pedijatrijskoj praksi a drugo za školsku djecu i odrasle. Ukoliko se s načetim desetodoznim bočicama rukuje po svim pravilima asepsa i ukoliko je bočica neprekidno držana u hladnjaku na temperaturi od +2°C do +8°C, cjepivo se može koristiti četiri (4) tjedna (prema posljednjim uputama SZO)."*

Često se postavlja pitanje vrijedi li to pravilo za humane antirabične (HRIG) i hepatitis B imunoglobuline (HBIG), te za PPD.

Obzirom da HRIG i HBIG sadrže konzervanse, a upute ne navode da se moraju baciti neiskorištene količine u određenom vremenu nakon otvaranja, smatramo da se ovo pravilo može primijeniti na HRIG i HBIG. S druge strane, obzirom da PPD ne sadrži konzervanse, a uputa navodi da se mora upotrijebiti unutar 24 sata od otvaranja ili baciti, nema stručnog opravdanja za primjenjivanje preporuke o korištenju četiri tjedna nakon otvaranja na PPD.

#### **Smjernice vezane uz upotrebu samoonesposobljavajućih šprica:**

*WHO-UNICEF-UNFPA joint statement on the use of auto-disable syringes in immunization services (WHO/V&B/99.25)*

Radi se o špicama koje imaju u sebi mehanizam koji, nakon što se primijeni cjepivo, ne dozvoljava više povlačenje klipa prema nazad. Klip može samo jednom ići unazad, pri navlačenju cjepiva, a čim se klip pokrene prema naprijed aktivira se mehanizam koji dozvoljava kretanje klipa samo prema naprijed. Time se onemogućava ponovna primjena šprice, jer pri pokušaju ponovnog navlačenja

tekućine u špricu, klip pukne. Time je također onemogućen pokušaj aspiriranja pri cijepljenju, radi provjere je li igla ušla u krvnu žilu. Jer već pri istiskivanju zraka iz šprice, tj. prije ubadanja, nepovratni mehanizam se aktivira

Prijevod ove zajedničke izjave glasi:

„*“Auto-disable (A-D) syringe” koje su lako dostupne i (sada već) jeftine, predstavljaju najniži rizik za prijenos bolesti koje se prenose krvlju (poput hepatitisa B i HIV-a) zbog toga što se ne mogu ponovno koristiti. “Auto-disable syringe” je pribor izbora pri cijepljenju, rutinskom i pri masovnim kampanjama cijepljenja.*“

Svrha ove preporuke je spriječiti ponovnu upotrebu već korištenih šprica. Iz naše perspektive zvuči nezamislivo da jednokratne šprice i igle, kojima se koristimo u svakodnevnom radu netko višekratno koristi. Međutim, iskustva međunarodnih organizacija pokazuju da se u nekim zemljama čak u zdravstvenim ustanovama jednokratne šprice poput ovih naših koriste za primjenu terapije ili cjepiva kod više osoba, te da ovisnici o opojnim drogama koriste ove šprice za injiciranje opojnih sredstava ako ih nađu kopajući po otpadu zdravstvenih ustanova.

Obzirom na široku dostupnost jednokratnih šprica u Hrvatskoj i njihovu nisku cijenu, smatramo da u našim uvjetima nije potrebno koristiti samoonesposobljavajuće šprice.

### **Smjernice vezane uz ispravne temperature skladištenja i prenošenja cjepiva:**

*Temperature sensitivity of vaccines (WHO/IVB/06.10)*

*Ensuring quality of vaccines at country level – A guideline for health staff (WHO/V&B/02.16)*

*User’s handbook for vaccine cold rooms or freezer rooms (WHO/V&B/02.31)*

*Looking after a cold room or freezer room: self-assessment tool (WHO/V&B/02.30)*

*Aide-mémoire for prevention of freeze damage to vaccines (WHO/IVB/07.09)*

*Cjepiva se moraju čuvati na temperaturi od +2 do +8 °C do isteka preporučena roka uz iznimku cjepiva OPV kojeg je preporučljivo čuvati zaleđenog na temperaturi od -15 do -25 °C.*

Otapala za cjepiva se mogu čuvati na sobnoj temperaturi. Ukoliko se otapalo čuva na sobnoj temperaturi, potrebno ga je dan prije cijepljenja staviti u hladnjak (da se toplim otapalom ne inaktivira liofilizat pri otapanju).

Ako proizvođač cjepiva pakira s otopinom za razrjeđivanje uvijek je tu kombinaciju potrebno čuvati na temperaturi od +2 do +8 C.

Cjepiva se ne smiju zamrznuti, osim OPV-a i liofiliziranog MoPaRu cjepiva (međutim, cjepivo je pakirano zajedno s otapalom, a otapala se ne smiju zamrznuti, te se ni MoPaRu u originalnom pakiranju ne smije zamrzavati.

Neka su cjepiva osjetljivija na toplinu od drugih, tko da slučajno izlaganje temperaturama iznad +8 °C ne predstavlja za sva cjepiva jednak rizik.

U donjoj tablici je navedeno rangiranje cjepiva prema osjetljivosti na temperature više od preporučenih

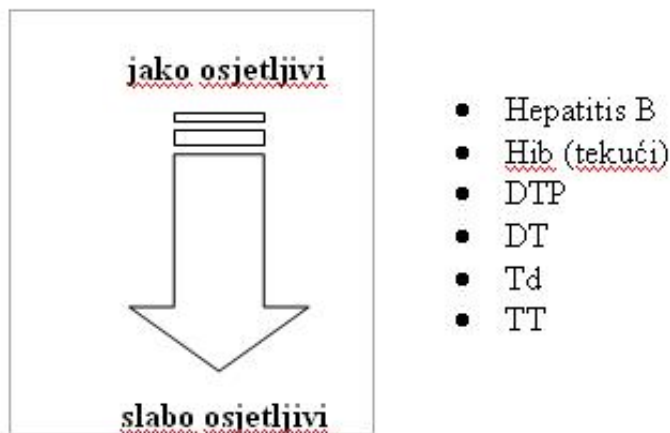


- OPV
- Morbili
- DTP, žuta groznica
- BCG
- Hib, DT
- Td, TT, Hepatitis B

Osjetljivost cjepiva na povišene temperature je razlog zašto se cjepiva ne smiju držati u vratima hladnjaka (osobito ona koja su najosjetljivija na povišenu temperaturu npr. OPV ili otopljena liofilizirana cjepiva), obzirom da su temperature u pregradama na vratima u pravilu više od temperatura u sredini hladnjaka.

Također, zamrzavanje cjepiva utječe negativno na kvalitetu cjepiva. Ovo osobito vrijedi za adsorbirana cjepiva, jer se tijekom zamrzavanja kidaju veze između antigena i adsorbensa, te je takvo cjepivo slabije imunogenosti, i veće reaktogenosti.

Slijedeća tablica prikazuje cjepiva rangirana prema osjetljivosti na zamrzavanje:



Iz tog razloga, kada se za distribuciju cjepiva koriste transportni hladnjaci s "pingvinima", pingvini se prije pakiranja moraju kondicionirati. To znači da se pingvini nakon vađenja iz zamrzivača poslažu na površinu stola i ostave na sobnoj temperaturi tako dugo dok se vanjski slojevi leda ne otope. Smatra se da su dovoljno kondicionirani kada se protresanjem pingvina osjeti i čuje lupanje leda o plastičnu stjenku pingvina. Kondicioniranje i ispitivanje pingvina je nužno radi sprečavanja zamrzavanja cjepiva tijekom transporta. U slučaju da se pingvini izravno iz zamrzivača stave uz cjepivo, cjepivo može biti pothlađeno na temperaturu ispod 0 °C, što za najosjetljivija cjepiva ima za posljedicu da ona postaju neupotrebljiva.

Osjetljivost na svjetlo:

Neka cjepiva su vrlo osjetljiva na jako svjetlo. Ona izložena UV svjetlu mogu izgubiti na djelotvornosti i zato moraju biti zaštićena od sunčeve svjetlosti i fluorescentnog svjetla (BCG, morbili, MR, MMR i rubeola).

Naravno da nije upitno je li potrebno pridržavati se preporuka za temperature čuvanja i transportiranja cjepiva, jer ove su preporuke univerzalne.

### **Smjernice vezane uz rukovanje cjepivima i priborom za injiciranje:**

*Safety of injections in immunization programmes. WHO recommended policy (WHO/EPI/LHIS/96.05 Rev.1)*

*Supplementary information on vaccine safety. Part 1: Field issues (WHO/V&B/00.24)*

Na ovu temu bismo izdvojili tek nekoliko dvojbinih preporuka.

Npr, među deset kritičnih pravila za ispravno otapanje cjepiva, SZO navodi „Upotrijebi novu sterilnu špricu i iglu za navlačenje svake zasebne doze cjepiva i upotrijebi istu špricu i iglu za injiciranje cjepiva. Nakon što primijeniš cjepivo, ukloni/baci upotrijebljenu špricu i iglu u sigurnosnu (nepropusnu tvrdi) kutiju bez prethodnog vraćanja kapice na iglu.“

Nemamo nikakve dvojbe oko druge rečenice.

Međutim, upitna je preporuka iz prve rečenice, da se za primjenu cjepiva koristi ista igla kojom se cjepivo navlačilo. Kod nas se tradicionalno preporučivalo promijeniti iglu prije primjene zbog toga da se sprječeni da sadržaj cjepiva, koji se nakon istiskivanja zraka često nađe na vanjskoj površini igle, dođe u dodir s kožom (što povećava mogućnost senzivilizacije na cjepivo) i u plitko potkožno tkivo (što može izazvati jaču lokalnu reakciju). SZO, s druge strane, smatra da je bolje primjenjivati cjepivo bez mijenjanja igle, jer se mijenjanjem igle povećava mogućnost kontaminacije vrha šprice.

Naš je stav da je opravdano je mijenjati iglu ako se može osigurati pravilno higijensko postupanje pri tome.

Nadalje, niti jedne upute SZO ne spominju aspiriranje prije primjene i.m. cjepiva. A nasuprot tome, većina uputa cjepiva navode da je strogo zabranjena i.v. primjena cjepiva.

Na izravan upit kako tumače preporuku da se ne aspirira, iz Svjetske zdravstvene organizacije su odgovorili da primjena cjepiva bez aspiriranja kraće traje, te se smanjuje rizik od ozljeda zbog micanja igle u mišiću. Vezano uz bojazan od intravazalne primjene, njihov je odgovor da ispravno mjesto primjene minimalizira mogućnost intravazalne primjene, a kao argument u prilog toj tvrdnji navode da su deseci miliona doza A-D šprica (koje ne omogućuju aspiriranje prije injiciranja) primijenjeni bez komplikacija.

Naš je stav da, iako i..m. primjena na pravilnom mjestu znatno smanjuje mogućnost i.v. aplikacije, preporučljivo je aspirirati ako se time ne povećava rizik od trauma zbog pomicanja igle (znatan nemir djeteta).

Slijedeća preporuka koju bismo prokomentirali je ona koja se odnosi na mjesto primjene intramuskularne injekcije.

*SZO preporučuje anterolateralni dio natkoljenice za intramuskularne injekcije kod djece do godinu-dvije starosti.*



Osnovni argument Svjetske zdravstvene organizacije za primjenu cjepiva kod dojenčeta u natkoljenu umjesto u gluteus je taj što je glutealni mišić kod dojenčeta nerazvijen, te je veća vjerojatnost da cjepivo bude primijenjeno u masno tkivo, što povećava reaktogenost i smanjuje imunogenost kod cjepiva koja trebaju biti primijenjena intramuskularno. Također, cijepljenje u gluteus nosi mali rizik od ozljede n. ishiadicusa, dok cijepljenje u vastus lateralis ne nosi rizik ozljeđivanja velikih živaca.

S druge strane su argumenti koji proizlaze iz iskustva hrvatskih pedijatara koji su desetljećima primjenjivali DTP cjepivo u gluteus bez uočavanja slabije djelotvornosti cjepiva i oštećenja n. ishiadicusa nisu predstavljala ozbiljnu poteškoću.

Naša je preporuka da na temelju procjene uhranjenosti i razvijenosti djeteta cjepitelj procijeni je li bolje primijeniti cjepivo u gluteus ili u bedro, vodeći se time principom da cjepivo treba biti primijenjeno intramuskularno, a ne u masno tkivo. Slična se dilema javlja pri cijepljenju jednogodišnjaka, u vezi odabira bedra ili deltoidnog područja. U takvoj situaciji je također bolje dozvoliti fleksibilnost, tj. odabir mjesta primjene na temelju procjene muskulature djeteta, nego preporučiti jedno mjesto primjene za svu djecu.

#### **Smjernice za upotrebu temperaturnih indikatora na bočicama cjepiva:**

*Quality of the cold chain: WHO–UNICEF policy statement on the use of vaccine vial monitors in immunization services, WHO/V&B, 1999 (WHO/V&B/99.18)*

*Getting started with vaccine vial monitors: Questions and answers on field operations*

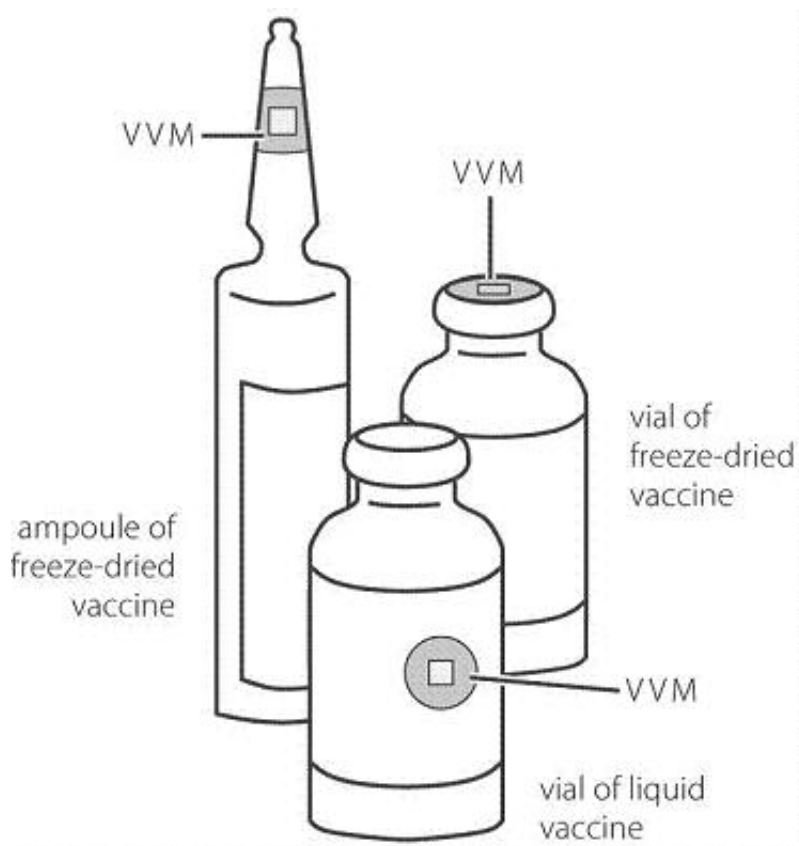


(WHO V&B/02.35)

Temperature monitors for vaccines and the cold chain (WHO/V&B/99.15)

WHO-UNICEF statement on vaccine vial monitors implementation: Marking the 10 years of successful implementation and role of vaccine vial monitors in reaching every child and mother (WHO/IVB/07.04)

Temperaturni indikatori koji se nalijepe na bočice mjere kumulativnu izloženost dotične bočice povišenim temperaturama. Donja slika prikazuje tipična mjesta za smještaj monitora/indikatora.

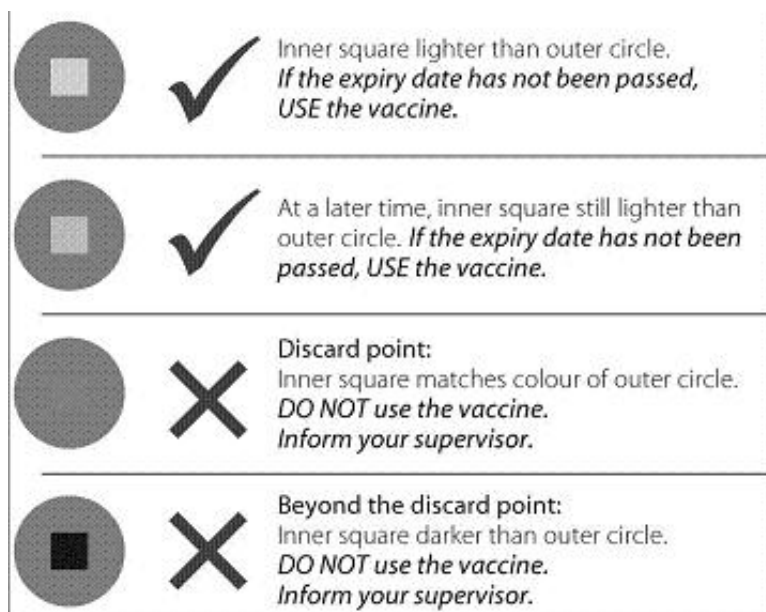


Obzirom da se cjepiva razlikuju po osjetljivosti na povišenu temperaturu, za svako cjepivo postoji odgovarajući indikator. Osnovna je svrha temperaturnih indikatora na bočicama smanjivanje rasapa cjepiva koji nastaje zbog izlaganja cjepiva temperaturama iznad 8°C kroz dulje vrijeme, npr. pri cijepljenju u terenskim/poljskim uvjetima. Ukratko, smjernica za korištenje temperaturnih indikatora na bočicama glasi:

*„Ukoliko su cjepiva opskrbljena monitorima/indikatorima na bočicama, koriste se do promjene boje na monitoru (ako nije istekao rok trajanja), bez obzira na eventualno izlaganje temperaturi iznad 8°C“:*

Očitavanje indikatora je jednostavno.

Donja slika prikazuje izgled i tumačenje temperaturnih indikatora.



Naravno da opskrbljivanje svake bočice cjepiva temperaturnim indikatorom povisuje cijenu cjepiva. U zemljama koje trpe znatne financijske gubitke na račun rasapa cjepiva zbog prekida hladnog lanca, temperaturni monitori/indikator na bočicama mogu donijeti velike uštede smanjujući rasap, te je nešto viša cijena ovakvog pakiranja cjepiva opravdana.

U našim uvjetima je upitna opravdanost uvođenja temperaturnih indikatora, obzirom da do sada nismo imali znatnijih gubitaka cjepiva zbog prekida hladnog lanca.

Na koncu, preporučili bismo jednu odličnu publikaciju koja obuhvaća sve gore navedene aspekte cijepljenja i neke dodatne npr. način i mjesto primjene cjepiva i kontraindikacije za cijepljenje:  
*Immunization In Practice: A practical resource guide for Health workers - 2004 update*

Većina navedenih smjernicama se mogu naći na internetu na web stranicama SZO.

Na web stranici <http://www.who.int/vaccines-documents/DoxGen/H3DoxList.htm>

se može naći abecedni popis svih publikacija SZO o cijepljenju, uključujući i ovdje navedene, uz mogućnost dohvaćanja cjelovitih dokumenata. Do te se stranice lako dolazi sa stranice <http://www.who.int/immunization/documents/en/> na kojoj se može također odabrati ispis dokumenata prema temama.