

Promjene u Programu obveznih cijepljenja u Republici Hrvatskoj u 2008. godini

Bernard Kaić, Ira Gjenero-Margan, Borislav Aleraj, Tatjana-Nemeth-Blažić, Željko Baklaić, Mate Ljubičić, Aleksandar Šimunović, Branko Kolarić, Tatjana Nemeth Blažić, Iva Pem Novosel

Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Profesionalni epidemiološki tim trajno educiran u području izrade i evaluacije programa masovnog cijepljenja u Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo Zakonom o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 79/2007) predlaže Program masovnog cijepljenja u Hrvatskoj Ministru zdravstva i socijalne skrbi. Potpisom Ministra Program prerasta u dokument koji obvezuje državu i Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje da osiguraju financijska sredstva za provođenje Programa, te zdravstvene ustanove i privatne liječnike da provode Program cijepljenja.

Principi izrade programa temelje se na epidemiološkoj metodologiji izrade javnozdravstvenog programa, koji osim individualne zaštite pojedinaca koji se cijepi, ima za cilj i zaštitu necijepljene populacije, te stvaranje kolektivnog imuniteta, koji će utjecati na trajnu promjenu epidemiološke situacije. Obuhvat cijepljenjem, nuspojave od cijepljenja, te promjene u epidemiologiji bolesti protiv kojih se cijepi evaluiraju se trajno u epidemiološkim informacijskim sustavima s kojima raspolaže Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti. Dodatno se kroz kontinuiranu komunikaciju sa svim liječnicima koji cijepi (preko epidemiologa županijskih zavoda, putem sastanaka o cijepljenju, drugih sastanaka, svakodnevnih konzilijarnih kontakata), te praćenjem medija, procjenjuje način provođenja Programa, organizacioni i drugi razlozi koji ometaju ovo provođenje, te primjedbe i zahtjevi pojedinih sudionika u provođenju Programa. Kalendar cijepljenja prilagođen je optimalnoj dobi za pojedina cijepljenja, a cjepiva koja su u upotrebi u Programu moraju zadovoljiti najviše zahtjeve, kako sigurnosti, tako i djelotvornosti. Osim vlastitog informacijskog sustava koji omogućuje kontinuiranu procjenu sigurnosti i djelotvornosti cjepiva u masovnom programu, provode se i posebna istraživanja (seroprevalencija, kohortna istraživanja nuspojava, analiza klastera nuspojava i dr.). Za potrebe promjene Programa cijepljenja analiziraju se i podaci međunarodnih sustava praćenja zaraznih bolesti i drugih programa masovnog cijepljenja i praćenja nuspojava cjepiva (EuroSurveillance, EWRS, WHO, EUVAC), kao i iskustva u svijetu objavljena u medicinskoj literaturi, uključivo meta analize objavljenih istraživanja. Sa ciljem sveobuhvatnog pregleda nad kvalitetom cjepiva kontinuirana je suradnja s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode, sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom, epidemiološkim službama drugih zemalja i European Center for Diseases Control u Štokholmu (ECDC).

Rezultati cijepljenja u Hrvatskoj, sa redukcijom bolesti protiv kojih se cijepi od 96%-100%, čine Program masovnog cijepljenja najuspješnijom medicinskom mjerom u zemlji. Bez obzira na ovu činjenicu, postoje zahtjevi dijela liječnika za promjenama u Programu. Ovi su zahtjevi intenzivno medijski eksploatirani te daju privid masovnih zahtjeva, iako to nije slučaj. Tako postoje zahtjevi da se uvede acelularno cjepivo protiv pertusisa, zahtjevi za uvođenjem petkomponentnog cjepiva (u najnovije vrijeme i šestkomponentnog cjepiva). Postoje pritužbe na prenatrpanost programa, ali paralelno i zahtjevi za uvođenjem čitavog niza novih cjepiva protiv bolesti koje nisu u Programu masovnog cijepljenja. Dio cjepitelja cijepi cjepivima koja nisu u Programu za koja roditelji moraju plaćati, te se tako narušava temeljni princip masovnog cijepljenja, koje mora biti besplatno, a dovode se u pitanje i temeljni postulati upotrebe optimalnih cjepiva u masovnom programu cijepljenja. Posljedično izostaje i potpuni pregled i epidemiološki nadzor nad Programom cijepljenja, postoji potprijavljivanje nuspojava od cjepiva s kojim se cijepi mimo obveznog Programa, a sve češće susrećemo i nepovjerenje roditelja. Svi se ovi fenomeni intenzivno prate i istražuju s obzirom na njihov utjecaj na Program cijepljenja, te se isto tako znaju i mehanizmi njihovog nastanka, održavanja od strane medija, ali i štetne posljedice po temeljne ciljeve Programa masovnog cijepljenja u zemlji. Promjene Programa cijepljenja zahtjevaju vrlo opsežne pripreme i istraživanja koja će garantirati daljnju sigurnost cijepljenih, kao i čitave populacije. Ovo na žalost, nije uvijek moguće primijeniti jer se stručnjaci dovode u situaciju gotovog čina.

Tako je u Program masovnog cijepljenja za 2007. godinu uvedeno cijepljenje novorođančadi protiv hepatitisa B. Dodatna tri cijepljenja u prodškolskoj dobi prenatrpala su Program cijepljenja i bilo je nužno prijeći na kombinirano cjepivo, kako bi se smanjile posjete i olakšao rad cjepiteljima. Već duže

vrijeme se planira trenutak kada će se u Programu cijepljenja zamijeniti živo cjepivo protiv dječje paralize mrtvim cjepivom, pa je ovo bio i dodatni razlog za Promjenu programa cijepljenja u 2008. godini

U Programu cijepljenja za 2008. godinu, koji se počinje primjenjivati u travnju, OPV je u potpunosti zamijenjen IPV-om, a cjelostanični DTP je zamijenjen acelularnim. Također, za primovakcinaciju i prvu revakcinaciju uvedeno je tzv. „5u1“ cjepivo DTaP-IPV-Hib.

Zamjena oralnog polio cjepiva inaktiviranim

Prijelaz s oralnog polio cjepiva na inaktivirano cjepivo je neizbježan iz više razloga.

Prvi je vezan uz nestašice ovog cjepiva s kojima smo se suočavali svake godine od kad je u upotrebi. Obzirom na kratak rok trajanja cjepiva (12 mjeseci od datuma proizvodnje), te dugotrajan postupak nabave cjepiva, koji uključuje uvoz i kontrolu, cjepivo nakon distribucije na teren ima rok valjanosti svega nekoliko mjeseci. Ovo ne bi bio problem da nositelj odobrenja za promet cjepiva ažurno uvozi količine koje su nam potrebne prema dinamici provedbe Programa cijepljenja. Međutim, to nije slučaj, te svake godine dolazi do nedostatka oralnog polio cjepiva, čime se remeti provedba Programa obveznih cijepljenja.

Drugi razlog za promjenu je taj što sve dok se koristi oralno polio cjepivo postoji mogućnost postvaccinalnog poliomielitisa. Kod školske djece je ova mogućnost minimalna, obzirom da su ranije cijepljeni, te posjeduju imunitet na atenuirani cjepni poliovirus, međutim, mogućnost nastanka postvaccinalnog poliomielitisa kod kontakata cijepljenih osoba bi i dalje postojala ako bi se zadržalo oralno polio cjepivo u upotrebi kod školske djece.

Treći razlog je vezan uz raspoloživost inaktiviranog polio cjepiva u svjetskim razmjerima. Naime, Svjetska zdravstvena organizacija je najavila da će se nakon globalne eradikacije dječje paralize morati ukinuti upotreba oralnog polio cjepiva. Tada će se moći nastaviti cijepiti samo inaktiviranim cjepivom ili prestati cijepiti protiv dječje paralize. Obzirom na dokazanu mogućnost oralnog polio cjepiva da izazove epidemije dječje paralize u nisko procijepljenim populacijama, u interesu nam je nakon proglašenja eradikacije nastaviti cijepiti IPV-om nekoliko godina, da spriječimo mogućnost nastanka epidemije uzrokovane oralnim polio cjepivom kod djece koja će se roditi nakon obustave upotrebe OPV-a. Međutim, proizvodni kapaciteti IPV-a nisu zadovoljavajući za globalni nastavak cijepljenja IPV-om, tako da će one zemlje koje od ranije imaju ugovore s proizvođačima IPV-a lakše doći do cjepiva od onih koji su do tog trenutka koristili OPV. Želja nam je kada to vrijeme dođe, biti među zemljama kojima će IPV biti dostupan još nekoliko godina.

Zamjena cjelostaničnog cjepiva protiv hripavca acelularnim cjepivom i uvođenje peterovalentnog DTaP-IPV-Hib kombiniranog cjepiva

Kada bi se gledao isključivo odabir cjepiva protiv hripavca, visokoefikasno cjelostanično cjepivo koje se u Hrvatskoj koristi od 1959 godine imalo bi prednost pred svim postojećim acelularnim cjepivima protiv hripavca.

Međutim, već uvođenjem cjepiva protiv hepatitisa B u novorođenačku/dojenačku dob 2007. godine, Program obveznih cijepljenja je postao preopterećen cjepivima koja se parenteralno primjenjuju, te smo već tada donijeli odluku da ćemo uvesti ovo kombinirano cjepivo u Program. Osnovna svrha je pojednostavnjenje Programa i smanjenje broja uboda u Programu.

Dakle, do zamjene cjelostaničnog cjepiva protiv hripavca acelularnim cjepivom je došlo isključivo zbog nužnosti uvođenja peterovalentnog kombiniranog cjepiva.

Podatak da su cjepitelji u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, prvenstveno pedijatri, u 2007. godini primijenili oko 15000 doza peterovalentnog kombiniranog cjepiva (tzv. „5u1“) govori u prilog potrebi za pojednostavljenjem Programa.

Na žalost, ne postoji „5u1“ cjepivo koje sadrži cjelostanični pertusis koji se u Hrvatskoj do sada koristio.

Postoje „5u1“ cjepiva koja sadrže cjelostanični pertusis drugih proizvođača, međutim opće je poznato da cjelostanična pertusis cjepiva imaju višu reaktogenost od acelularnih cjepiva i upravo ova reaktogenost je jedan od argumenata onih koji su kritizirali dosadašnji Program i mimo Programa koristili peterovalentna kombinirana cjepiva s acelularnom pertusis komponentom.

Ova viša reaktogenost cjelostaničnog pertusis cjepiva se konstantno ponavlja u usporednim kliničkim ispitivanjima.

Cjelostanično cjepivo koje smo do sada koristili u Programu nikada nije izazvalo ozbiljne nuspojave poput encefalitisa kao strana cjelostanična cjepiva protiv pertusisa. Opća reaktogenost ovog cjepiva nije bila problematična, a djelotvornost je bila neupitna, te nismo bili spremni samo zbog razlike u reaktogenosti pristati na zahtjeve manjeg dijela kolega, te zamijeniti visokodjelotvorno cjelostanično cjepivo niže reaktogenim i slabije djelotvornim acelularnim cjepivom.

Kako smo zbog dodatnih parenteralnih cjepiva u Programu ipak primorani uvesti kombinirano „5u1“ cjepivo, a cjelostanično pertusis cjepivo koje smo do sada koristili ne postoji u tim kombinacijama, moramo se odreći ovog cjepiva.

Uvesti neku stranu kombinaciju koja sadrži cjelostanični pertusis za koju je iz objavljenih usporednih studija dokazano da je omjer reaktogenosti i djelotvornosti u prilog acelularnim cjepivima ne bi bilo prihvatljivo.

Osnovna razlika među kombiniranim „5u1“ cjepivima koja sadrže acelularni pertusis je u broju antigenih komponenti B. pertussis. Širom svijeta su u upotrebi kombinirana „5u1“ cjepiva koja sadrže jednu, dvije, tri ili četiri/pet pertusis komponenti.

U Hrvatskoj su unazad nekoliko godina registrirana kombinirana „5u1“ cjepiva koja sadrže dvije ili tri pertusis antigene komponente, a od nedavno je registrirano i cjepivo s pet pertusis antigenih komponenti.

Pri odabiru kombiniranog cjepiva za korištenje u Programu obveznih cijepljenja uzeti su slijedeći kriteriji u obzir:

- Imuni odgovor na svaku od komponenti kombiniranog cjepiva najbliži onom kod pojedinačnih cjepiva.
- Nema interferencije između pojedinih komponenti kombiniranog cjepiva (nema umanjenog imunog odgovora na Hib komponentu).
- Efikasnost acelularne pertusis komponente najbliža onoj kod visokoefikasnih cjelostaničnih pertusis cjepiva u provedenim usporednim studijama.
- Nuspojave od cijepljenja sa pertusis komponentom značajno su rjeđe od onih sa cjelostaničnim pertusis cjepivom s kojim su provedene usporedne studije
- Nema u provedenim studijama, kao niti u toku praćenja primjene cjepiva u populaciji, naznaka o slabijoj učinkovitosti pojedinih komponenti cjepiva, koja bi dovela do značajnog obolijevanja cijepljenih
- Nema naznaka o novim i teškim nuspojavama nakon primjene cjepiva u populaciji
- Jednostavna primjena

Ovim je kriterijima najbolje odgovaralo peterovalentno kombinirano cjepivo koje sadrži pet antigena pertusisa. Ovakvo cjepivo ne postoji u kombinaciji sa hepatitisom B.

Ovo je cjepivo kao i ostala acelularna cjepiva nešto niže reaktogenosti od cjelostaničnih pertusis cjepiva. Reaktogenost ovog kombiniranog „5u1“ cjepiva je podjednaka reaktogenosti „5u1“ cjepiva koja su se do sada mogla kupiti u ljekarnama i kod pedijatarata (što nije bilo u skladu s Programom obveznih cijepljenja).

Djelotvornost kombiniranog „5u1“ cjepiva koje se uvodi u Program je zahvaljujući pertusis komponenti koja sadrži pet antigena (Pa5) viša u odnosu na alternativna „5u1“ cjepiva u najranijoj dobi, u vrijeme kada je hripavac najteža bolest. Klinička ispitivanja su pokazala da ovo cjepivo bolje štiti od hripavca za vrijeme cijepljenja i dvije godine nakon cijepljenja nego alternativna acelularna cjepiva. Kako djelotvornost svih cjepiva protiv hripavca s vremenom opada, tako se pet, šest godina nakon provedenog cijepljenja djelotvornost ovog cjepiva izjednačava s djelotvornošću drugih acelularnih cjepiva protiv hripavca.

Druga je prednost ovog cjepiva što je imunogenost Hib komponente viša nego u alternativnim kombinacijama s acelularnim pertusis cjepivima.

Ova prednost kombiniranog „5u1“ cjepiva s pet pertusis antigenih komponenti, koja se odnosi na djelotvornost cjepiva u najranijoj dobi i bolja imunogenost na Hib komponentu je razlog zbog kojega nije u Program uvedeno kombinirano cjepivo koje sadrži i hepatitis B, tzv. „6u1“ (koje sadrži pertusis s tri antigene komponente).

Obzirom na vrlo visoku djelotvornost cjelostaničnog pertusis cjepiva koje je od 1959. do ove godine bilo u upotrebi u Hrvatskoj, incidencija pertusisa se spustila na 2 / 100 000 stanovnika, što je jedna od najnižih incidencija u svijetu.

Mali broj zemalja koje prikazuju nižu incidenciju pertusisa temelje podatke na laboratorijski dokazanim slučajevima bolesti (klinička slika bolesti uz pozitivan PCR ili izolaciju Bordetella). U Hrvatskoj se prijavljuje klinički sindrom pertusisa, koji u većini slučajeva nije laboratorijski dokazan. Kada bismo mi prikazivali samo prijave laboratorijski potvrđenih slučajeva bolesti, incidencija bi bila znatno ispod 1 na 100 000 stanovnika.

Na žalost, malo je vjerojatno da ćemo kroz dulje vremensko razdoblje (deset i više godina) uz upotrebu bilo kojeg acelularnog pertusis cjepiva zadržati ovako nisku incidenciju hripavca u populaciji, no uz odabrano cjepivo koje sadrži pet antigena pertusisa je za očekivati manji porast pertusisa u općoj populaciji i što je još važnije, u najmlađoj dobi, nego uz alternativna acelularna cjepiva.

Kontakt adresa:

Bernard Kaić

Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti

Rockefellerova 2

10000 Zagreb

e-mail:bernard.kaic@hzjz.hr