

METODOLOGIA DE SUPRAVEGHERE A REACTIILOR ADVERSE POST-VACCINALE INDEZIRABILE – RAPI

I. Fundamentare:

Reacțiile adverse post-vaccinale indezirabile (RAPI) sunt cuprinse în HG 589/2007, cu raportare telefonică imediată, precum și pe “fișa unică de raportare caz de boală transmisibilă” în 5 zile de la depistarea cazului suspect/confirmit

II. Scop:

- Scaderea incidentei RAPI cauzate de erori programatice;
- Creșterea complianței populației României față de Programul Național de Vaccinare

III. Obiective:

- Identificarea rapidă și implementarea măsurilor în cazul apariției RAPI
- Identificarea, corectarea și prevenirea unor erori de vaccinare programatice
- Identificarea clusterelor sau a numărului crescut de RAPI
- Identificarea semnalelor referitoare la reacții vaccinale necunoscute și investigarea lor
- Generarea de informații relevante comunicate către părinți, comunitate, media și actorii implicați în supravegherea RAPI și în Programul Național de Vaccinare (PNV)

IV. Concepte de bază și definiții privind reacțiile adverse post vaccinale indezirabile:

Reacția adversă post-vaccinală indezirabilă este orice eveniment medical nedorit/advers (manifestări neașteptate, rezultate de laborator anormale, simptome sau boli) apărut după vaccinare, în primele 30 de zile¹ în funcție de tipul reacției adverse și care nu are în mod necesar o relație de cauzalitate cu administrarea vaccinului. În funcție de cauzele care pot produce reacții adverse post-vaccinale conform Consiliului Organizațiilor Internaționale de Științe Medicale (Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS)/Organizația Mondială a Sănătății (OMS) 2012 există următoarele categorii:

1. **Reacție asociată cu componentele vaccinului** = un RAPI este cauzat sau favorizat de una sau mai multe componente ale vaccinului
2. **Reacție asociată cu defecte de calitate a vaccinului** = un RAPI este cauzat sau favorizat de una sau mai multe defecte legate de producția vaccinului, inclusiv defecte ale dispozitivelor de administrare furnizate de producător.
3. **Reacție asociată cu erori de vaccinare (erori programatice)** = un RAPI este cauzat de manipularea, prescrierea (*ex. administrarea unui vaccin sub/peste vârsta indicată sau în doză inadecvată*), tehnica de administrare incorectă și identificarea incorectă a persoanelor pentru care vaccinul are rol de prevenție
4. **Reacție asociată cu anxietate datorată vaccinării** = un RAPI apărut în urma anxietății legate de vaccinare. Exemplu: sincopel vagale sunt frecvente mai ales în rândul copiilor peste 5 ani și adolescenților, isterie.
5. **Reacție coincidentă** = un RAPI cauzat de altceva decât compoziția și calitatea vaccinului, erorile de vaccinare sau de anxietatea datorată vaccinării, dar care este asociată temporar cu vaccinarea.

¹ Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization September 2014, pag 45

Reactiile post vaccinale in functie de cauza, de severitate/gravitate si de frecventa sunt impartite in doua categorii:

A. Reactii post -vaccinale specifice:

- **Reactie asociata cu componentele vaccinului:** sunt datorate proprietatilor intrinseci ale vaccinului, tinand cont de producerea vaccinului, transportul, depozitarea si administrarea lui. Reactia post- vaccinala in astfel de situatii poate fi datorata unei reactii adverse idiosincrazice (ex.soc anafilactic) sau datorate replicarii agentului microbial asociat vaccinului (poliomielita post-vaccinala dupa administrarea VPO care contine virus viu atenuat)
- **Reactie asociata cu defecte de calitate productie a vaccinului** sunt datorate unor defecte de producere a vaccinului sau a dispozitivului de administrare a vaccinului care pot avea un impact asupra raspunsului individual post- vaccinare ce poate duce la cresterea riscului de RAPI.

B. Reactii post vaccinale in functie de frecventa si severitate/gravitate:

B1. Clasificarea reactiilor in functie de frecventa

Categorii	Frecventa in rate	Frecventa in %
Foarte frecvente	$\geq 1/10$	$\geq 10\%$
Frecvente	$\geq 1/100$ si $< 1/10$	$\geq 1\%$ si $< 10\%$
Putin frecvente	$\geq 1/1000$ si $< 1/100$	$\geq 0.1\%$ si $< 1\%$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ si $< 1/1000$	$\geq 0.01\%$ si $< 0.1\%$
Foarte rare	$< 1/10\ 000$	$< 0.01\%$

B2. Clasificarea reactiilor in functie de severitate/gravitate:

- Reactii comune si minore: sunt datorate reactiilor imunologice la antigenele sau la excipientii din vaccin. Aceste reactii sunt minore, fiind de tip local: durere, edem si roseata la locul injectarii; respectiv de tip sistemic: febra si disconfort. Pentru un vaccin de succes aceste reactii sunt reduse la minim si produc cea mai buna imunitate.
- Reactii rare, severe si grave: sunt datorate reactiilor organismului la un component specific din vaccin
 - Reactii rare si severe: Trebuie facuta diferenta intre anumite tipuri de RAPI al caror impact emotional este perceput ca sever desi manifestarile pot avea o semnificatie relativ minora din punct de vedere medical, nefiind considerate severe si formele severe de RAPI care pot produce manifestari cu semnificatie medicala inasa fara a fi amenintatoare de viata. Cateva exemple: convulsii, trombocitopenie, episoade de hipotonie-hiporeactivitate, plans prelungit.
 - RAPI grave prin definitie: produc decesul, sunt amenintatoare de viata, necesita spitalizarea pacientului sau prelungirea spitalizarii, produc dizabilitati persistente sau semnificative, produc anomalii congenitale sau malformatii. TOATE FORMELE DE RAPI GRAVE TREBUIE RAPORTATE, INVESTIGATE SI PENTRU ACESTE SE STABILESTE RELATIA DE CAUZALITATE..
 - Cele mai intalnite reactii rare si severe sunt prezentate in tabelul urmatoare, cu mentiunea ca aparitia convulsiilor febrile la copii sub 6 luni si peste 6 ani este putin probabila. DACA ACESTE SITUATII APAR ELE VOR FI INVESTIGATE.

Vaccin	Reactie	Interval debut	Rata aparitie/1000000 doze
BCG	Limfadenita supurativa	2-6 luni	100-1000
	Osteita BCG	1-12 luni	1-700
	Infectie BCG diseminata	1-12 luni	Aproximativ 1-2
Hepatita B	Soc anafilactic	0-1 ore	1-2
ROR	Convulsii febrile	6-12 zile	330
	Trombocitopenie	15-35 zile	30
	Soc anafilactic	0-1 ore	Aproximativ 1
	Encefalopatie	6-12 zile	<1
TT(toxoid tetanic), DT	nevrita brahiala	2-28 zile	5-10
	Soc anafilactic	0-1 ore	1-6
Pertusis	Plans prelungit(>3 ore)	0-24 ore	1000-6000
	Convulsii	0-3 zile	80-570
	Episoade hipotonice	0-48 ore	30-990
	Soc anafilactic	0-1 ore	20
	Encefalopatie	0-2 zile	0-1

Reactii legate de erori de vaccinare:

Erori		Reactii
Eroare în manipularea vaccinului	Expunerea la căldură sau frig excesiv in timpul unui transport necorespunzător, depozitarii sau manipulării necorespunzătoare a vaccinului (și a diluanților acestuia, unde este cazul)	Reacții sistemice sau locale determinate de schimbările fizice ale compozitiei vaccinului, cum ar fi aglutinarea excipienților pe bază de aluminiu în vaccinurile sensibile la congelare
	Utilizarea unui vaccin după data de expirare	Neprotejare ca urmare a pierderii caracteristicilor vaccinului
Eroare în prescrierea vaccinului sau nerespectarea recomandări de utilizare	Administrarea vaccinului, contraindicații	Reacții de hipersensibilitate (ex., șoc anafilactic), infectie diseminata (BCG)
	Nerespectarea indicațiilor de vaccinare sau de prescripție (doza sau varsta de administrare)	Reactii sistemice si / sau locale, neurologice, musculare, vasculare sau osoase datorate locului incorect de injectare, echipament sau tehnica
Erori in administrare	Utilizarea unui diluant incorect sau injectarea unui produs, altul decât vaccinul destinat	Imposibilitatea de administrare din cauza diluantului incorect, reacții datorite proprietăților produsului administrat, altul decât vaccinul sau diluantul corespunzator

	Nerespectarea asepsiei sau procedură inadecvată în cazul flacoanelor multidoză	Infecție la / după locul injectării
--	--	-------------------------------------

Definițiile de caz pentru RAPI raportabile

Reacții adverse post- vaccinale	Definiție de caz	Tip vaccin
Soc anafilactic	Sindrom clinic cu debut brusc, cu evoluție rapidă a semnelor și simptomelor ce implică mai mult de două organe: <i>tegument-erupție</i> , angioedem, <i>respirator-tuse persistentă</i> , wheezing, stridor, <i>cardiovascular-hipotensiune arterială</i> , puls rapid și slab, <i>gastrointestinal- dureri abdominale</i> , varsături.	
Osteita/osteomielita BCG	Inflamarea oaselor cu izolarea tulpinei BCG de <i>Mycobacterium bovis</i> .	BCG
Infecție BCG diseminată	Răspândirea infecției la 1-12 luni după vaccinarea cu BCG, confirmată prin izolarea tulpinei BCG de <i>Mycobacterium bovis</i> . Se întâlnește, de obicei la persoanele imuno-compromise.	BCG
Encefalopatie	Debut acut caracterizat prin alterarea stării de conștiință și/ sau modificări în comportament cu o durată de 1 sau mai multe zile.	Rujeolic, Pertusis
Febra	În funcție de temperatura măsurată rectal: -ușoară: 38-38.9 °C -moderată: 39-40.4 °C - severă: >40.5 °C	toate
Hipotonie, episoade de hiporeactivitate	Eveniment cu debut brusc apărut la 48 de ore (de obicei în primele 12 ore) de la vaccinare, cu o durată de la câteva minute la câteva ore, în rândul copiilor cu vârsta sub 10 ani, având simptomatologia: tonus muscular scăzut (hipotonie) capacitate de reacție scăzută (hiporeactivitate), paloare sau cianoză	Mai ales DTP
Abces la locul injectării	Apariția unei leziuni fluctuente sau supurative la locul injectării. <i>Abces bacterian</i> : purulent, semne ale inflamației, febră, cultură pozitivă. <i>Abces steril</i> fără evidență a infecției bacteriene în cultură. Abcesul steril este datorat proprietăților intrinseci ale vaccinului	Toate vaccinurile injectabile
Limfadenită (inclusiv cea supurativă)	Mărirea a cel puțin unui ganglion limfatic peste 1,5 cm (un lat de deget al unui adult) sau a sinusului de drenaj a ganglionului limfatic. De obicei cauzată de BCG: apare la 2-6 luni de la vaccinarea cu BCG pe aceeași parte cu locul injectării- de obicei în zona axilară.	BCG
Plans persistent	Plans continuu, inconsolabil care durează peste 3 ore, însoțit de geamat caracteristic.	DPT, Pertusis
Convulsii	Apariția de convulsii generalizate care nu sunt însoțite de semne și simptome neurologice de focar. Convulsii	Toate vaccinurile,

	febrile daca temperatura rectala > 38° C Convulsii afebrile: temperatura este normala	mai ales Pertusis si Rujeolic
Sepsis	Debut acut a unei boli severe generalizate datorate unei infectii bacteriene confirmate (daca este posibil) printr-o cultura pozitiva din sange.	Toate vaccinurile injectabile
Reactii locale severe	Eritem si/sau edem la locul injectarii si una sau mai multe din: -Edem langa cea mai apropiata articulatie -Durere, eritem si edem cu o durata >3 zile care interfera cu activitatea zilnica - Necesita spitalizare Reactiile locale cu o intensitate mai scazuta ce apar in mod obisnuit, cu manifestari neinsemnate nu necesita sa fie raportate.	Toate vaccinurile injectabile
Sindrom soc toxic	Debut insidios cu febra, varsaturi si diaree apoasa la cateva ore dupa vaccinare. De obicei dupa 24-48 de ore survine decesul.	Toate vaccinurile injectabile
<p>Reactii adverse post- vaccinale grave- care nu sunt limitate de timp si care sunt considerate de personalul medical sau public ca au legatura cu vaccinarea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - deces; - spitalizare; - dizabilitati; - malformatii congenitale. - alte reactii severe sau evenimente neobisnuite 		

Cluster RAPI: 2 sau mai multe cazuri cu reactii adverse post vaccinale similare aparute in aceeași perioada, in același județ/ aceeași locație geografică și care sunt asociate cu administrarea aceleiași tip de vaccin sau administrarea unui vaccin din același lot sau administrare efectuată de către același medic vaccinator.

In afara verificării caracteristicilor de loc, timp și tipul de vaccin administrat, medicul epidemiolog va avea în vedere grupa de vârstă, caracteristicile populației-predispoziții genetice sau către boala.

Semnal: informații care provin din una sau mai multe surse și care sugerează o nouă posibilă asocieră cauzală, dintre administrarea unui vaccin și apariția unor reacții adverse sau benefice care sunt considerate având o probabilitate ce justifică investigația.

V. Tip supraveghere:

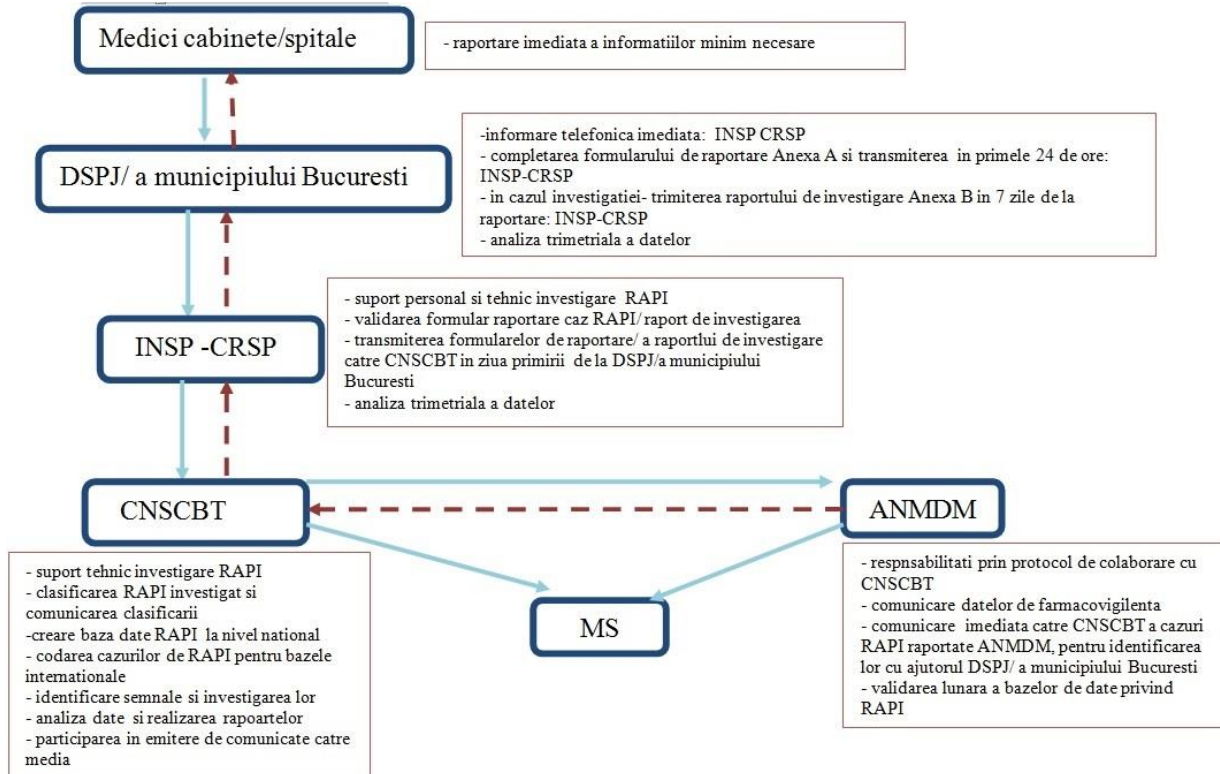
- pasiva, cel mai frecvent, bazata pe raportarea cazurilor conform legislatiei actuale
- activa la cererea nivelului national (campanii de vaccinari suplimentare, introducerea unui nou vaccin in PNV) sau a unor situatii speciale

VI. Populație: toti rezidentii Romaniei

VII. Perioada: supraveghere pasiva- permanent,

VIII. Raportare: conform *Fisei de raportare a cazului de RAPI* (ANEXA A)

IX. Flux informational:



X. Responsabilitati

Nivelul periferic: medicii de familie, medicii din alte unitati sanitare in care se efectueaza vaccinari

Declara *imediat, telefonic*, la DSPJ , conform HG 589/2007, cazurile de RAPI.

Informatiile minime necesar a fi comunicate sunt urmatoarele: initiale nume si prenume, localitatea de domiciliu, data nasterii, sex, loc de munca/colectivitate, data debut, data depistarii, data vaccinarii, tip vaccin (antigene vaccinale si denumire vaccin, inclusiv cea comerciala), producator, nr. lot, data expirarii, tip RAPI (dg.clinic), cabinetul medical/unitatea sanitara unde a avut loc vaccinarea si numele si prenumele medicului supervisor.

Nivelul local : DSPJ/a Mun.Bucuresti:

In primele 24 de ore de la anuntarea evenimentului, *Fisa de raportare a cazului de RAPI* (ANEXA A) va fi completata de catre medicul epidemiolog al DSPJ/a Mun. Bucuresti cu ajutorul medicului care a raportat acest eveniment. Medicul DSPJ/ a municipiului Bucuresti pe baza anchetei efectuate va stabili daca sunt indeplinite criteriile de declasare a unei investigatii detaliate:

1. NU SE JUSTIFICA o investigare detaliata in cazul formelor minore de RAPI. Acest lucru va fi specificat pe fisa de raportare a cazului RAPI care va fi trimisa prin mail si fax catre nivelul national: INSP-CRSP.

2. SE JUSTIFICA o investigatie detaliata in cazul: unor RAPI grave (deces, spitalizare, inregistrarea unor dizabilitati semnificative, amenintarea vietii sau anomalii congenitale), caz ce face parte dintr-un cluster, manifestari foarte rare sau severe, suspectarea unor semnale. Necesitatea unei investigari amanuntite va fi comunicata catre INSP-CRSP si CNSCBT folosind fisa de raportare a cazului RAPI care va fi trimisa pe email si pe fax. DSPJ/ a municipiului Bucuresti va comunica/ solicita INSP-CRSP SI CNSCBT daca are nevoie de ajutor in derularea acestei investigatii. *Raportul de investigarea a RAPI (Anexa B) va fi completat si trimis in termen de 7 zile de la completarea fisei de raportare a cazului prin email si fax catre INSP-CRSP*

Activitati specifice in momentul raportarii unui caz RAPI catre DSPJ/ a municipiului Bucuresti vor include:

- ✓ Clasificarea cazului, completarea tuturor campurilor din fisa de raportare a cazului si initierea investigatiei.
- ✓ Anuntarea cazului la nivel national, consultare asupra necesitatii derularii investigatiei detaliate, planificarea derularii investigatiei si a echipei de investigatie
- ✓ Echipa de investigare va trebui: sa viziteze pacientul (cazul RAPI), cabinetul medical/unitatea sanitara unde s-a administrat vaccinul /sa vorbeasca cu parintii, cadrele medicale care au avut contact cu pacientul (administrare de vaccin, administrare tratament), responsabili cu lantul de frig din cadrul cabinetului medical/unitatii sanitare
- ✓ Conducerea investigatiei si formarea echipei de investigare va tine cont de informatiile oferite de **Ghidul de investigare al cazurilor severe si grave de RAPI.**
- ✓ Completarea raportului de investigare a cazului RAPI

Colectarea rapoartelor medicale, fisa de necropsie (daca e cazul), flacoane de vaccin (daca este necesar si pastrarea lor respectand lantul de frig in sediul DSPJ/ a municipiului Bucuresti), analize de laborator (ex. ser, microbiologic, LCR)

Nivelul national :

1. INSP-CRSP

- transmite catre CNSCBT, in 24 de ore de la primirea informatiei, cazurile de RAPI raportate de catre DSPJ-uri.
- Pentru toate cazurile care necesita investigare detaliata, acestea sunt raportate **imediat** de catre CRSP-uri la CNSCBT, iar *Raportul de investigarea a RAPI (Anexa B) va fi trimis prin email si fax in ziua primirii de la DSPJ/ a municipiului Bucuresti*
- Oferă sprijin in derularea investigatiei cazurilor de RAPI
- Verifica informatiile transmise pe fisei de raportare a cazului de RAPI respectiv raportul de investigare a cazurilor severe de RAPI.
- Transmite lunar la CNSCBT, in prima zi de joi, pentru luna precedenta, analiza cazurilor/clusterelor de RAPI inregistrate in judetele arondate.

2. CNSCBT

- Pe baza fisei de raportare a cazurilor de RAPI realizeaza baza de date nationala de Reactii Adverse Postvaccinale Indezirabile.

- Oferă sprijin în derularea investigației cazurilor de RAPI
- Comunica la MS-DSPCSP, în 24 de ore de la primirea informației, clusterelor de RAPI cu min 3 cazuri, precum și decesele prezumtiv asociate cu vaccinarea.
- Pe baza fișelor de raportare, a raportului de investigație a cazurilor severe de RAPI, a analizelor de laborator, respectiv alte date de siguranță provenite din activitatea de farmacovigilantă dacă este necesar, va evalua situația și va stabili care este clasificarea cazurilor, urmând să comunice MS-DSPCSP, INSP-CRSP, DSPJ concluziile finale.
- Efectuează anual și ori de câte ori este nevoie, analiza RAPI declarate. Acest raport va fi adus la cunoștința MS-DSPCSP, a CRSP-urilor și a DSPJ-urilor.

Laborator :

Comunica DSPJ în cel mai scurt timp rezultatele investigațiilor de laborator solicitate în cadrul investigației epidemiologice.

Agentia Nationala a Medicamentului si Dispozitivelor Medicale(ANMDM):

- Comunica periodic, în baza protocolului de colaborare, toate RAPI primite și înregistrate prin activitatea de farmacovigilantă.
- Transmite în baza de reacții adverse a Uniunii Europene (EudraVigilance) și către OMS toate cazurile de reacții adverse grave și non-grave validate, pentru care se suspectează sau a fost confirmată o relație de cauzalitate cu administrarea vaccinului, în conformitate cu prevederile legale în vigoare.

XI. Analiza epidemiologica recomandata:

- distribuția RAPI pe *judete*;
- distribuția RAPI pe *tipuri de antigene vaccinale*, după *rangul dozei* și *tipul de produs*;
- distribuția RAPI după *varsta*;
- distribuția RAPI în funcție de *cauza* (asociate programului, induse de vaccin, coincidente sau necunoscute);
- distribuția RAPI în funcție de *forma de manifestare a procesului epidemiologic* (sporadic/aparute în cluster);
- distribuția RAPI în funcție de *tabloul clinic* (abces la locul injectării; limfadenopatie BCG; reacție locală severă; paralizie acută flască; encefalopatie/encefalită/meningită; anafilaxie acută; febră; șoc toxic; alte tipuri - precizati);
- în funcție de *intervalul dintre data vaccinării și data debutului*.
- analiză descriptivă a clusterelor, a formelor de RAPI severe și grave și a semnalelor privind cazurile de RAPI
- analiză cazurilor de RAPI în funcție de clasificare

XII. Indicatori de evaluare a sistemului de supraveghere:

- % din județele care raportează corect la CRSP și CNSCBT;
- % din cazurile de RAPI la care investigația epidemiologică a fost declansată de către medicul epidemiolog în primele 24 de ore.
- % din cazurile de RAPI la care concluziile investigației au fost determinate de teste specifice (teste probe biologice, teste vaccin, necropsie)
- % din cazurile de RAPI la care clasificarea finală a necesitat evaluarea cauzalității