



# **NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V SLOVENIJI V LETU 2015**

**NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V SLOVENIJI V LETU 2015**

Uredniki:

Veronika Učakar  
Irena Jeraj  
Marta Grgič Vitek  
Alenka Kraigher

Izdajatelj:

Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, Ljubljana

Za izdajatelja:

Ivan Eržen

Elektronski vir:

<http://www.nijz.si>

Kraj in leto izdaje:

Ljubljana, avgust 2016

Publikacija ni lektorirana.

Uporaba in objava podatkov, v celoti ali deloma, dovoljena le z navedbo vira.

ISSN: 2232-3961

**NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V  
SLOVENIJI V LETU 2015**

**Ljubljana, 2016**

**KAZALO**

<b>1. SPREMLJANJE NEŽELENIH UČINKOV (DOGODKOV) PRIDRUŽENIH CEPLJENJU .....</b>	<b>7</b>
1.1 Program cepljenja v letu 2015 .....	10
<b>2. PODATKI IZ REGISTRA STRANSKIH POJAVOV PO CEPLJENJU .....</b>	<b>11</b>
<b>3. ANALIZA PRIJAV NEŽELENIH UČINKOV PRIDRUŽENIH CEPLJENJU V 2015 .....</b>	<b>13</b>
3.1 Neželeni učinki pridruženi cepljenju v letu 2015 .....	13
3.2 Neželeni učinki pridruženi cepljenju v letu 2015 po cepljenjih z monovalentnimi cepivi, kombiniranimi cepivi in sočasnih cepljenjih .....	21
3.2.1 CEPLJENJE Z MONOVALENTNIMI CEPIVI .....	21
Cepljenje proti hepatitisu B (otroci) .....	21
Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam, s konjugiranim cepivom .....	21
Cepljenje proti tetanusu .....	22
Cepljenje proti rotavirusnim okužbam .....	22
Cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi .....	23
Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (otroci) .....	23
Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (odrasli) .....	23
Cepljenje proti rumeni mrzlici .....	24
Cepljenje proti gripi (odrasli) .....	24
Cepljenje proti steklini .....	25
Cepljenje proti hepatitisu B (odrasli) .....	25
3.2.2 CEPLJENJE S KOMBINIRANIMI CEPIVI .....	26
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovsckemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi .....	26
Cepljenje proti davici, tetanusu in oslovsckemu kašlju .....	27
Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam .....	27
Cepljenje proti davici in tetanusu .....	28
3.2.3 SOČASNO CEPLJENJE .....	29
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovsckemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter pnevmokoknim okužbam (konjugirano) .....	29
Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter hepatitisu B .....	29
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovsckemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi, ter rotavirusnim in pnevmokoknim okužbam (konjugirano) .....	30
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovsckemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter klopnemu meningoencefalitisu (otroci) .....	30
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovsckemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter rotavirusnim okužbam .....	30
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovsckemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter ošpicam, mumpsu in rdečkam .....	31
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovsckemu kašlju, hemofilusu influence tipa b, otroški paralizi in hepatitisu B ter rotavirusnim in meningokoknim okužbam .....	31
Cepivo proti davici, tetanusu in oslovsckemu kašlju ter hepatitisu B (otroci) .....	32
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovsckemu kašlju ter ošpicam, mumpsu in rdečkam .....	32
Cepljenje proti rumeni mrzlici in hepatitisu A .....	32
Cepljenje proti tifusu in meningokoknim okužbam (konjugirano) .....	33
Cepljenje proti pneumokoknim (konjugirano) ter meningokoknim okužbam (konjugirano) .....	33
3.3 Resni neželeni učinki pridruženi cepljenju v letu 2015 .....	34
<b>4. OCENA PRIJAVLJENIH NEŽELENIH UČINKOV .....</b>	<b>38</b>
<b>5. VIRI .....</b>	<b>41</b>
<b>6. PRILOGA: OBRAZEC ZA PRIJAVO NEŽELENIH UČINKOV PO CEPLJENJU .....</b>	<b>43</b>

**Seznam (kratic oz.) okrajšav za cepiva**

<b>BCG</b>	cepivo proti tuberkulozi
<b>DTP/Hib/IPV</b>	cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi
<b>DTP/Hib/IPV/hepB</b>	cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b, otroški paralizi in hepatitisu B
<b>DTP</b>	cepivo proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju
<b>hep B</b>	cepivo proti hepatitisu B
<b>hep B*</b>	cepivo proti hepatitisu B, za ledvične bolnike
<b>hep A</b>	cepivo proti hepatitisu A
<b>hep A/B</b>	cepivo proti hepatitisu A in B
<b>hep A/tifus</b>	cepivo proti hepatitisu A in tifusu
<b>Hib</b>	cepivo proti hemofilusu influence tipa b
<b>HPV</b>	cepivo proti humanim (človeškim) papilomavirusom
<b>IPV</b>	cepivo proti otroški paralizi (inaktivirano)
<b>KME</b>	cepivo proti klopnemu meningoencefalitisu
<b>meningo (ACWY, kon.)</b>	cepivo proti meningokoknim okužbam, konjugirano, 4-valentno
<b>meningo (C)</b>	cepivo proti meningokoknim okužbam, konjugirano, monovalentno
<b>OMR</b>	cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam
<b>OMRN</b>	cepivo proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam
<b>pneumo (kon.)</b>	cepivo proti pnevmokoknim okužbam, konjugirano
<b>pneumo (23)</b>	cepivo proti pnevmokoknim okužbam, polisaharidno, 23-valentno
<b>rota</b>	cepivo proti rotavirusnim okužbam
<b>T</b>	cepivo proti tetanusu
<b>Td</b>	cepivo proti davici in tetanusu
<b>tifus</b>	cepivo proti tifusu

## Povzetek

Pričakovanja glede varnosti cepiv so zelo visoka, saj se za zaščito pred določenimi nalezljivimi boleznimi cepi večinoma zdrave ljudi.

Tako kot pri drugih zdravilih, se tudi po cepljenju lahko pojavijo neželeni učinki, vendar so ti običajno redki. Dokazi o varnosti so nujen predpogoj za registracijo cepiva in pridobitev dovoljenja za široko uporabo. Dobro delujoč sistem spremljanja neželenih učinkov po cepljenju je eden glavnih elementov varnega cepljenja in omogoča sledenje varnosti cepiv tudi po tem, ko so ta že v široki uporabi. Spremljanje neželenih učinkov v Sloveniji podpira Register stranskih pojavov pridruženih cepljenju (Register). V Registru se zbirajo prijave neželenih učinkov, ki jih klasificiramo, ocenjujemo, analiziramo in sporočamo drugim deležnikom v sistemu farmakovigilance.

V letu 2015 je bilo v Register posredovanih 406 prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju. Največji delež prijav je bil zabeležen po cepljenju s kombiniranimi cepivi, ki se uporabljajo v programu obveznega cepljenja. Pri dobri petini prijavljenih neželenih učinkov (22,2 %) je šlo le za lokalne reakcije po cepljenju, ki so običajno blage in minejo brez posebnih ukrepov. V bolnišnici je bilo obravnavanih 26 oseb (6,4 % glede na posredovane prijave).

Analiza prijav neželenih učinkov v Register v letu 2015 kaže, da je bila velika večina neželenih učinkov blagih in so minili brez posledic. Resni neželeni učinki so se pojavili, vendar zelo redko.

Register neželenih učinkov pridruženih cepljenju je pomemben z vidika kakovosti programa cepljenja. Z doslednim prijavljanjem neželenih učinkov in njihovim pojasnjevanjem je omogočeno zaznavanje redkih, potencialno resnih neželenih učinkov, pridruženih cepljenju. Takšna spoznanja so pomembna za izboljšanje varnosti cepiv in postopka cepljenja.

Nacionalni programi cepljenja morajo imeti vzpostavljen vsaj sistem pasivnega spremljanja neželenih učinkov pridruženih cepljenju. Poleg tega morajo tudi proizvajalci cepiv zagotoviti sistem farmakovigilance za svoje proizvode. Poročila so dolžni posredovati pristojnim državnim organom, pri nas Javni agenciji Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) in Evropski agenciji za zdravila (EMA).

**Podatki o neželenih učinkih pridruženih cepljenju navedeni v tem poročilu se nanašajo na neželene dogodke, opažene po uporabi cepiva ali cepljenju. Vendar vsi prijavljeni neželeni dogodki niso vzročno povezani s cepivom ali cepljenjem, temveč so lahko le v časovni povezavi s cepljenjem.**

**Zahvala:** vsem, ki so poročali o neželenih učinkih pridruženih cepljenju in vsem, ki so sodelovali pri pojasnjevanju neželenih učinkov pridruženih cepljenju

## 1. SPREMLJANJE NEŽELENIH UČINKOV (DOGODKOV) PRIDRUŽENIH CEPLJENJU

*Veronika Učakar, Marta Grgič Vitek, Alenka Kraigher*

Spremljanje uspešnosti programa cepljenja je sestavljeno iz treh elementov: epidemiološkega spremljanja bolezni, ki jih preprečujemo s cepljenjem, spremljanja precepljenosti in spremljanja neželenih učinkov (dogodkov) pridruženih cepljenju. Spremljanje varnosti cepiv je pomemben element kakovosti programa cepljenja.

Splošna in strokovna javnost sta do pojava resnih neželenih učinkov pridruženih cepljenju veliko manj tolerantni kot pri zdravilih. Cepiva se dajejo zdravim osebam za zaščito pred določenimi nalezljivimi boleznimi, najbolj množično pa se uporabljajo v rutinskih programih cepljenja dojenčkov in majhnih otrok.

Glavni namen spremljanja varnosti cepiv tudi po tem, ko ta že pridobijo dovoljenje za promet, je spremljanje pojavov (dogodkov) pridruženih cepljenju in prepoznavanje zelo redkih in novih neželenih učinkov, ki niso bili zaznani v raziskavah o varnosti pred registracijo oz. pred širšo uporabo. Takšno spremljanje je pomembno tudi za ocenjevanje varnosti novih cepiv med določenimi skupinami prebivalstva (starejše osebe, kronični bolniki, nosečnice), poleg tega pomaga pri ocenjevanju dogodkov, ki jih povezujejo s cepljenjem oziroma pri pojasnjevanju dvomov glede varnosti cepljenja.

Zaradi relativno visokega deleža cepljenih oseb proti posameznim nalezljivim boleznim, se v državah z dobro delujočim programom cepljenja večina nalezljivih bolezni, ki jih preprečujemo s cepljenjem, pojavlja zelo redko ali pa sploh ne več. V takšnih razmerah je spremljanje in ocenjevanje varnosti cepiv in cepljenja izjemno pomembno.

Varnosti cepiv, za razliko od učinkovitosti, ni mogoče meriti neposredno. O varnosti cepiv sklepamo in jo ocenjujemo na podlagi deleža neželenih učinkov in tehtamo glede na razmerje med koristjo in tveganjem. Predpogoj za dobre, z dokazi podprte ocene, je delujoč in učinkovit sistem spremljanja neželenih učinkov (dogodkov) po cepljenju.

Učinkovit sistem spremljanja neželenih učinkov (dogodkov) pridruženih cepljenju omogoča njihovo zgodnje zaznavanje, pravočasno sporočanje, klasificiranje, raziskovanje, analizo podatkov in hitro ukrepanje, kadar je to potrebno.

Delovna skupina za farmakovigilanco cepiv pri Svetovni zdravstveni organizaciji je predlagala, da se pri spremljanju varnosti cepiv v splošni uporabi zbira podatke o neželenih dogodkih po cepljenju in pri tem uporablja naslednja široka definicija: » *Neželen dogodek po cepljenju je katerikoli neugoden medicinski pojav, ki sledi cepljenju in ni nujno vzročno povezan z uporabo cepiva. Neželen dogodek je lahko vsak neugoden ali nenameren znak, nenormalen laboratorijski rezultat, simptom ali bolezen.*« To pomeni, da se pri spremljanju varnosti cepiv v splošni uporabi in tudi v našem Registru zbirajo tudi dogodki, ki so le v časovni povezavi s cepljenjem in niso vzročno povezani s cepljenjem ali cepivom. O »pravih« neželenih učinkih pa lahko govorimo le takrat, kadar lahko določimo vzročno povezanost med neželenim dogodkom in cepljenjem ali cepivom, bodisi pri posamezniku ali pa na ravni populacije s kvalitativnimi epidemiološkimi raziskavami.

Glede na zgoraj navedeno definicijo se neželeni dogodki po cepljenju glede na vzrok delijo v naslednje skupine:

1. učinek povezan s cepivom - povzroččen ali pospešen s cepivom zaradi ene ali več njegovih lastnosti, četudi je bilo dano na ustrezen način;
2. učinek povezan z neustrezno kakovostjo cepiva - povzroččen ali pospešen s cepivom zaradi njegove neustrezne kakovosti (vključno z aplikatorjem) kar zagotavlja proizvajalec;
3. učinek povezan z napako pri cepljenju - povzroččen z nepravilnim rokovanjem (napaka pri transportu in hladni verigi), predpisovanjem (neupoštevanje kontraindikacij) ali dajanjem cepiva (nesterilna aplikacija, neustrezen način ali mesto dajanja) in jo je zato mogoče preprečiti;
4. učinek povezan z anksioznostjo ob cepljenju - posledica strahu, tesnobe, zaskrbljenosti zaradi cepljenja;
5. koincidenčen dogodek - neželeni dogodek po cepljenju je posledica nečesa drugega, ne pa cepiva, napake pri cepljenju ali anksioznosti ob cepljenju. Gre za časovno zaporedje ali sosledje dogodkov, ki bi se zgodili, tudi če oseba ne bi bila cepljena.

Neželene dogodke ali učinke pridružene cepljenju lahko razdelimo v tri glavne skupine: lokalne, sistemske in alergične reakcije.

Lokalne reakcije, kot so bolečina, oteklina in rdečina na mestu cepljenja, so najbolj pogoste in najmanj resne (težke), običajno kratkotrajne, minejo brez intervencije in zelo redko puščajo posledice.

Sistemske reakcije (npr. povišana telesna temperatura) se pojavljajo redkeje kot lokalne reakcije, lahko so podobne blagi obliki bolezni, proti kateri cepimo, a zelo redko predstavljajo zdravstveno tveganje. Takšne reakcije so pogostejše po cepljenju z živimi oslABLJENIMI cepivi, kot je cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR). Sistemske reakcije so redko resne ali življenjsko ogrožujoče.

Hude alergične reakcije so najmanj pogoste. Anafilaksija, najbolj resna oblika alergične reakcije, se pojavi približno enkrat na milijon cepljenj.

Po Zakonu o zdravilih (Ur.l. RS, št 17/14) in Pravilniku o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Ur.l. RS, št. 57/14) je poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za zdravstvene delavce obvezno. Zdravniki, stomatologi, farmacevti in drugi zdravstveni delavci, ki pri svojem delu ugotovijo kakršnekoli neželene učinke zdravila ali sum nanje, so dolžni čimprej, najpozneje pa v 15 dneh od ugotovitve, o tem poročati.

Vsak zdravnik, ki cepi, je dolžan upoštevati 19. člen Pravilnika o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o cepljenju, zaščiti z zdravili in varstvu pred vnosom in razširjenjem nalezljivih bolezni (Ur. l. RS 92/2006), ki pravi: "Zdravnik, ki ugotovi neželene učinke po cepljenju ali zaščiti s specifičnimi imunoglobulini, mora o vsakem posameznem primeru takoj obvestiti Register za stranske pojave po cepljenju pri IVZ (sedaj Nacionalni inštitut za javno zdravje).

Na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje se zbirajo prijave neželenih učinkov (dogodkov) pridruženih cepljenju že od leta 1960.



Register neželenih učinkov pridruženih cepljenju sloni na pasivnem spremljanju, ki beleži vse prijavljene neželene učinke (dogodke), ki se pojavijo v časovni povezavi s katerimkoli cepljenjem v Sloveniji, ko je cepivo že v splošni uporabi.

Namen pasivnega spremljanja je:

- zaznati nove, nenavadne ali redke neželene učinke cepiv,
- zaznati porast znanih neželenih učinkov,
- prepoznati morebitne dejavnike tveganja za določene vrste neželenih učinkov,
- identificirati serije cepiv, povezane s povečanim številom ali določeno vrsto prijavljenih neželenih učinkov,
- oceniti varnost novo registriranih cepiv.

Pri spremljanju varnosti cepiv ima senzitivnost prednost pred specifičnostjo. Register zbira podatke o kateremkoli klinično pomembnem dogodku, ki se je zgodil po cepljenju, četudi poročevalec ni prepričan, da je bil dogodek povzročen s cepivom.

Pri številnih prijavljenih neželenih dogodkih vzroka oziroma vzročne povezanosti s cepljenjem ni mogoče neposredno določiti. Pri posameznih primerih ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko govorili o vzročni povezanosti, zato lahko ocenjujemo le "verjetnost" vzročne povezanosti oziroma skladnost z vzročno povezavo. Problemi glede varnosti cepiv oziroma varnostni signali, ki jih identificiramo skozi tak pasivni sistem spremljanja, praviloma zahtevajo potrditev vzročnosti z epidemiološko raziskavo (na populaciji) ali drugo usmerjeno - laboratorijsko raziskavo (pri posamezniku), če je ta možna.

## 1.1 PROGRAM CEPLJENJA V LETU 2015

V letu 2015 smo v Sloveniji, v skladu s Programom cepljenja in zaščite z zdravili, cepili predšolske in šolske otroke proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b, otroški paralizi, pnevmokoknim okužbam, ošpicam, mumpsu in rdečkam, hepatitisu B ter proti okužbam s humanimi (človeškimi) papilomavirusi (HPV).

Ostale skupine prebivalcev so bile cepljene zaradi zdravstvenih indikacij, izpostavljenosti pri delu, izpostavljenosti pri izobraževanju, potovanj in epidemioloških indikacij: proti otroški paralizi, hepatitisu A in B, klopnemu meningoencefalitisu, tetanusu, steklini, rumeni mrzlici, davici, tifusu, gripi, pnevmokoknim okužbam, tuberkulozi, meningokoknim okužbam, noricam, rotavirusnim okužbam in okužbam s HPV. V primeru tveganja okužbe zaradi poškodbe, vboda ali ugriza živali so nekatere osebe prejele specifične imunoglobuline proti steklini, hepatitisu B in/ali tetanusu. Nedonošenčki, rojeni do 28. tedna nosečnosti, in drugi otroci z določenimi dejavniki tveganja so bili zaščiteni z monoklonskimi protitelesi proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV).

Otroci in odrasli so bili cepljeni z monovalentnimi (proti eni bolezni) in kombiniranimi cepivi (proti več boleznim) ali sočasno (proti več boleznim istočasno na različna vbodna mesta).

V Sloveniji smo v letu 2015 v okviru programa cepili z naslednjimi cepivi:

- kombinirano 5-valentno cepivo DTP/Hib/IPV proti davici (D), tetanusu (T), oslovskemu kašlju (P), hemofilusu influence tipa b (Hib) in otroški paralizi (IPV);
- kombinirano 3-valentno cepivo DTP proti davici (D), tetanusu (T) in oslovskemu kašlju (P);
- kombinirano 2-valentno cepivo Td proti davici (d) in tetanusu (T);
- kombinirano 3-valentno cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR);
- kombinirano 2-valentno cepivo proti hepatitisu A in B;
- 4-valentno cepivo proti okužbam s HPV;
- monovalentna cepiva proti tetanusu, tuberkulozi, rumeni mrzlici, gripi, hemofilusu influence tipa b, hepatitisu A, hepatitisu B (za odrasle, otroke in ledvične bolnike), klopnemu meningoencefalitisu, steklini, tifusu, pnevmokoknim okužbam (10-valentno, 13-valentno in 23-valentno), meningokoknim okužbam in noricam.

## 2. PODATKI IZ REGISTRA STRANSKIH POJAVOV PO CEPLJENJU

*Veronika Učakar, Irena Jeraj*

Epidemiološko spremljanje neželenih učinkov pridruženih cepljenju pomeni zbiranje, analiziranje, klasificiranje in njihovo ocenjevanje. Zaznajo jih izvajalci cepljenja in o njih pisno na pripravljenih obrazcih poročajo Registru stranskih pojavov po cepljenju pri NIJZ (Nacionalni inštitut za javno zdravje).

V obrazec za prijavo neželenih učinkov (v prilogi) se vnašajo naslednji podatki:

- ime in priimek cepljene osebe, datum rojstva, spol, naslov;
- vrsta in datum cepljenja;
- serijska številka cepiva, proizvajalec cepiva;
- lokalni neželeni učinki: rdečina, oteklina in bolečina (datumi začetka in prenehanja);
- splošni neželeni učinki: temperatura, slabost, driska, utrujenost, glavobol, nespečnost, zaspanost, perzistentno ječanje, krči po telesu, povečane obušesne slinavke, makulopapulozen izpuščaj, anafilaktična reakcija, serozni meningitis, nevritis, encefalopatija, drugo (datumi začetka in prenehanja);
- vrsta ukrepov (opazovanje, ambulantno zdravljenje, hospitalizacija,...), (datumi začetka in prenehanja);
- izid neželenega učinka in opis morebitnih posledic;
- datum poročanja ter poročevalec.

Ob prijavi neželenega učinka, zaradi katerega je bila oseba poslana na dodatne specialistične preiskave ali pa je bila obravnavana v bolnišnici, je potrebno poleg obrazca v Register posredovati tudi kopijo dokumentacije z rezultati preiskav, podatki o zdravljenju in drugih ugotovitvah oz. posledicah.

Druge pomembne podatke se pridobi z aktivnimi poizvedbami in dodatnimi preiskavami.

Za vsako leto je predstavljena analiza prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju z datumom cepljenja od 1. januarja do 31. decembra. Če Register prejme prijavo neželenega učinka za leto ali več nazaj, se ga šteje k letu, v katerem je bilo cepljenje opravljeno.

Za razliko od številnih drugih sistemov spremljanja, ki beležijo le enkratno izpostavljenost in z njo povezane izide, se z Registrom spremlja tudi več sočasnih izpostavitvev (več cepiv pogosto apliciranih sočasno v različnih kombinacijah) in večje število možnih stanj, kar pomeni, da posamezna prijava ponavadi vključuje več prijavljenih neželenih učinkov pri eni osebi.

Za leto 2015 je bila opravljena deskriptivna analiza prijav neželenih učinkov, z uporabo statističnega programa Epi Info 7. Prikazana je prijavna stopnja na 10.000 izdanih odmerkov posameznih monovalentnih in kombiniranih cepiv. Rezultati so prikazani glede na spol, starostno skupino in vrsto prijavljenega neželenega učinka (lokalni, splošni, lokalni in splošni). Za posamezne neželene učinke, ki se zbirajo standardizirano (predhodno so že navedeni na obrazcu za prijavo), je prikazano njihovo število in delež po vseh in tudi po posameznih cepivih in cepljenjih.

Vsi prijavljeni neželeni učinki, vključno z navedenimi na obrazcu za prijavo pod »drugo«, so razvrščeni in prikazani po organskih sistemih grafično, na način, ki ga uporablja Evropska agencija za zdravila (EMA).

Prikazani so tudi izvedeni ukrepi in število ter delež hospitalizacij glede na število prijav neželenih učinkov.

Vsi prijavljeni neželeni učinki so prikazani tudi po posameznih cepivih. Neželeni učinki navedeni na obrazcu za prijavo so prikazani tabelarično, pojavi navedeni na obrazcu za prijavo pod »drugo«, pa so naštetih posebej.

Kjer je bilo možno, je prikazana primerjava podatkov za leto 2015, s podatki zbranimi v predhodnih štirih letih (2011 - 2014). Prikazan je časovni trend števila prijav, število posameznih neželenih učinkov pridruženih cepljenju in število hospitalizacij ter deleži, glede na število vseh prijav neželenih učinkov. Za te analize so bili uporabljeni podatki, ki so bili že predstavljeni v poročilih za pretekla leta.

Število razdeljenih odmerkov služi kot ocena imenovalca za izračun stopnje prijave neželenih učinkov, ker ni natančnih podatkov o številu apliciranih odmerkov. Specifična prijavna stopnja za posamezno cepivo je prikazana kot število prijav neželenih učinkov na 10.000 razdeljenih odmerkov tega cepiva.

Podatke o številu razdeljenih odmerkov vsako leto posreduje Služba za preskrbo s cepivi na NIJZ. Za leto 2015 so podatke posredovali še štirje drugi distributerji cepiva v Sloveniji.

Navedenih prijavnih stopenj ne moremo interpretirati kot incidenčne stopnje neželenih učinkov, ker ni dokazana vzročna povezanost med cepljenjem in neželenimi učinki. Simptomi lahko s cepljenjem le časovno sovpadajo (koincidenca).

Neželeni učinki pridruženih cepljenju so v poročilu prikazani tabelarično. Resni neželeni učinki (dogodki), kamor se uvrščajo smrt, življenje ogrožajoče stanje ali bolezen, hospitalizacija ali podaljšanje hospitalizacije, trajna okvara, prirojena anomalija in drugo resno (klinično pomembno) stanje, so podani opisno v posebnem poglavju, na podlagi dodatnih podatkov, ki nam jih kot dopolnitev prijavljenih neželenih učinkov posredujejo zdravniki prijavitelji.

## 3. ANALIZA PRIJAV NEŽELENIH UČINKOV PRIDRUŽENIH CEPLJENJU V 2015

*Veronika Učakar, Irena Jeraj, Marta Grgič Vitek, Alenka Kraigher*

**3.1 NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V LETU 2015**

Do 20. julija 2016 je bilo v Register neželenih učinkov prejetih 406 prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju pri osebah, pri katerih je bilo cepljenje opravljeno v letu 2015. Največ cepljenj se opravi do drugega leta starosti (rutinski program cepljenja otrok) in po 65. letu starosti (cepljenje proti gripi).

Tabela 1 prikazuje skupno število prijav neželenih učinkov po letih in število izdanih odmerkov cepiv.

Tabela 1: Število prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju in število izdanih odmerkov cepiv, 2011-2015

leto	št. prijav	št. izdanih odmerkov
<b>2011</b>	330	606.512
<b>2012</b>	374	578.318
<b>2013</b>	457	527.377
<b>2014</b>	442	520.390
<b>2015</b>	<b>406</b>	<b>528.374</b>

V letu 2015 je bilo izdanih 528.374 odmerkov različnih cepiv. Od tega eno šestino (16 %) predstavlja cepivo proti gripi. Po številu izdanih odmerkov sledi 5-valentno cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi, monovalentno cepivo proti hepatitisu B za otroke, cepivo proti klopnemu meningoencefalitisu za odrasle in monovalentno cepivo proti tetanusu (tabela 2).

Tabela 2: Število izdanih odmerkov po posameznih cepivih, 2015

Cepivo	št. izdanih odmerkov
gripa (odrasli)	86.820
DTP/Hib/IPV	80.750
hep B (otroci)	61.240
KME (odrasli)	49.920
T	44.620

OMR	44.130
Td	37.630
KME (otroci)	23.959
pneumo (kon.)	21.920
DTP	19.723
rota	9.650
HPV	8.857
hep B (odrasli)	7.832
BCG	7.390
hep A/B	6.028
steklina	4.023
hep A (odrasli)	3.309
tifus	2.237
pneumo (23)	2.051
rumena mrzlica	1.365
meningo (ACWY, kon.)	1.204
hep B*	1.050
IPV	484
norice	434
hep A/tifus	425
Hib	409
hep A (otroci)	363
gripa (otroci)	323
ošpice	160
meningo (C)	27
OMRN	21
DTP/Hib/IPV/hep B	20
<b>SKUPAJ</b>	<b>528.374</b>

Največji delež prijavljenih neželenih učinkov je bil zabeležen po cepljenju s kombiniranimi cepivi, predvsem po cepljenju s 5-valentnim cepivom proti davici, tetanusu, oslovskega kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi (39,7 %) in s 3-valentnim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskega kašlju (14,8 %), ki se uporabljata v rutinskem programu cepljenja. Prijave neželenih učinkov smo beležili tudi po sočasnem cepljenju, ko je oseba istočasno cepljena z več različnimi cepivi (tabela 3).

Med kombiniranimi cepivi je bila najvišja prijavna stopnja (30,4/10.000 izdanih odmerkov cepiva) zabeležena po cepljenju s 3-valentnim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskega kašlju, najnižja (0,5/10.000 izdanih odmerkov cepiva) pa po cepljenju z 2-valentnim cepivom proti davici in tetanusu. Med monovalentnimi cepivi je bila najvišja prijavna stopnja (36,6/10.000 izdanih odmerkov cepiva) zabeležena po cepljenju proti rumeni mrzlici, po cepljenju proti steklini (12,4/10.000 izdanih odmerkov cepiva) in po cepljenju proti okužbam z rotavirusi (10,4/10.000 izdanih odmerkov cepiva). V teh primerih je bilo izdano relativno majhno število odmerkov cepiva, zato ima vsaka prijava neželenih učinkov velik vpliv na prijavno stopnjo. Najnižja prijavna stopnja (0,6/10.000 izdanih odmerkov cepiva) je bila zabeležena po cepljenju proti gripi za odrasle in po cepljenju proti hepatitisu B za odrasle (1,3/10.000 izdanih odmerkov cepiva) ter klopnemu meningoencefalitisu za odrasle (1,4/10.000 izdanih odmerkov cepiva) (tabela 3).

Tabela 3: Število in deleži prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju po posameznih cepivih oz. cepljenjih ter prijavna stopnja na 10.000 izdanih odmerkov cepiva, 2015

cepljenje/ cepivo	št. prijav	delež prijav (%)	prijavna stopnja (na 10.000 izdanih odmerkov)
<b>MONOVALENTNA CEPIVA</b>			
hep B (otroci)	17	4,2	2,8
pneumo (kon.)	16	3,9	7,3
T	15	3,7	3,4
rota	10	2,5	10,4
HPV	8	2,0	9,0
KME (otroci)	8	2,0	3,3
KME (odrasli)	7	1,7	1,4
rumena mrzlica	5	1,2	36,6
gripa (odrasli)	5	1,2	0,6
steklina	5	1,2	12,4
hep B (odrasli)	1	0,2	1,3

cepljenje/ cepivo	št. prijav	delež prijav (%)	prijavna stopnja (na 10.000 izdanih odmerkov)
<b>KOMBINIRANA CEPIVA</b>			
DTP/Hib/IPV	161	39,7	19,9
DTP	60	14,8	30,4
OMR	38	9,4	8,6
Td	2	0,5	0,5
<b>SOČASNO CEPLJENJE</b>			
DTP/Hib/IPV+pneumo (kon.)	17	4,0	-
OMR+hep B	12	3,0	-
DTP/Hib/IPV+pneumo (kon.) +rota	7	1,7	-
DTP/Hib/IPV+KME (otroci)	3	0,7	-
DTP/Hib/IPV+rota	2	0,5	-
DTP+IPV	1	0,2	-
DTP+hep B (otroci)	1	0,2	-
rumena mrzlica+hep A	1	0,2	-
DTP/Hib/IPV+OMR	1	0,2	-
DTP/Hib/IPV+hep B+rota +meningo (ACWY, kon.)	1	0,2	-
tifus+meningo (ACWY, kon.)	1	0,2	-
pneumo (kon.) +meningokok(ACWY, kon.)	1	0,2	-
<b>SKUPAJ</b>	<b>406</b>	<b>100</b>	-

Pri vseh osebah, za katere so bile posredovane prijave neželenih učinkov, je bilo možno izračunati starost ob cepljenju. Povprečna starost je znašala 7 let in 1 mesec (razpon: <1 - 80 let).

Največji delež (54,4 %) predstavljajo prijave neželenih učinkov pri cepljenih pred drugim letom starosti, ko otroci po rutinskem programu cepljenja prejmejo štiri odmerke cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b ter otroški paralizi in en odmerek cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam. Šestnajst odstotkov predstavljajo prijave neželenih učinkov pri cepljenih osebah starih od 7 do 9 let, ki prejmejo tretji odmerek cepiva proti hepatitisu B in odmerek cepiva proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju.



Med vsemi prijavi neželjenih učinkov v letu 2015 jih je bilo 48,3 % pri moških in 51,7 % pri ženskah.

Pri dobri petini prijav neželjenih učinkov (22,2 %) v letu 2015 je šlo le za lokalne reakcije po cepljenju, kot so bolečina, rdečina in oteklina. Običajno so bile blage in so minile brez posebnih ukrepov. Pri 40,0 % prijav je šlo samo za splošne neželene učinke, pri 37,8 % pa za lokalne in splošne skupaj (tabela 4). Najpogostejši prijavljen neželeni učinek je bila oteklina.

Tabela 4: Število prijav in delež neželjenih učinkov glede na vrsto (lokalni, splošni), 2015

neželeni učinki	št. prijav	delež (%)
samo lokalni	90	22,2
samo splošni	162	40,0
lokalni in splošni	154	37,8
<b>skupaj</b>	<b>406</b>	<b>100,0</b>

V letu 2015 je bilo v 406 prijavih zabeleženih 1000 neželjenih učinkov, ki se s pomočjo prijavnega obrazca zbirajo standardizirano (tabela 5).

Kot v preteklih štirih letih, so bili tudi v letu 2015 najpogosteje prijavljeni lokalni neželeni učinki kot sta oteklina (19,8 %) in rdečina (19,8 %). Prijavljene otekline so bile v povprečju velike 8,4 cm.

Od splošnih neželjenih učinkov je bila, tako kot v preteklih štirih letih (2011-2014), najpogosteje prijavljena povišana telesna temperatura (18,4 %), ki je v povprečju znašala 38,5 °C. Od ostalih splošnih neželjenih učinkov pa so bili najpogostejši utrujenost (5,0 %), glavobol (4,4 %) in izpuščaj (3,3 %) (tabela 5).

Tabela 5: Število neželenih učinkov pridruženih cepljenju, ki se standardizirano zbirajo na prijavnih obrazcih, 2011-2015 ter deleži neželenih učinkov glede na vrsto za leto 2015

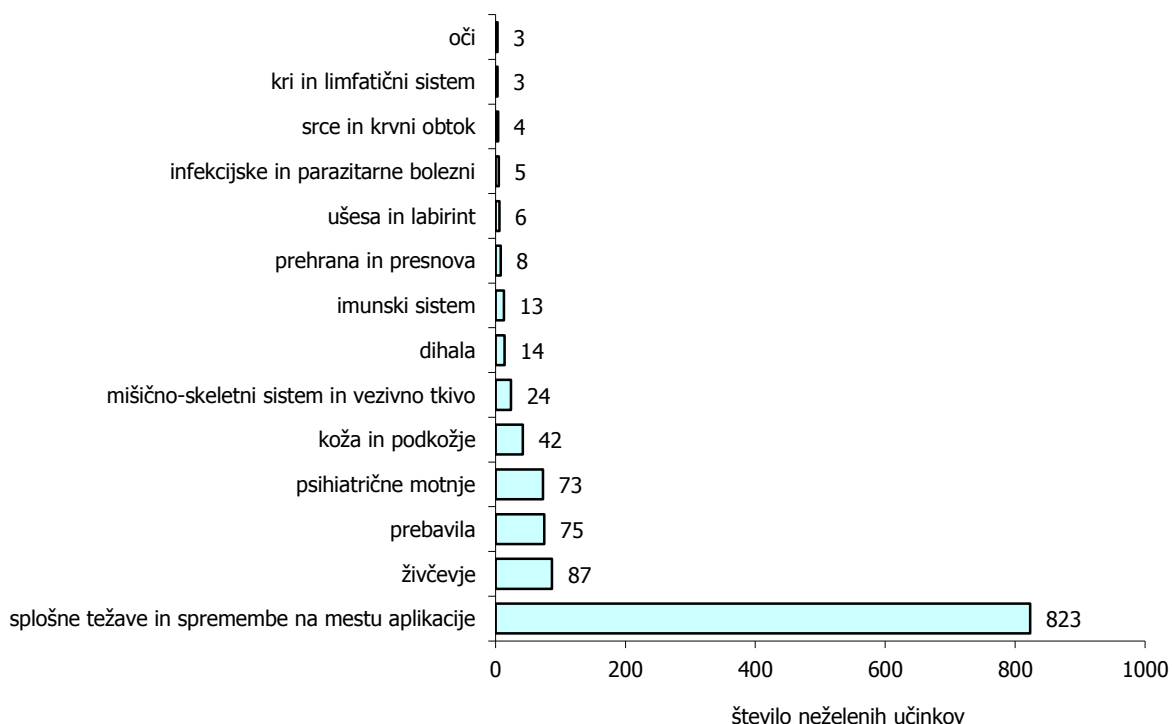
neželen učinek	2011	2012	2013	2014	2015	2015 (%)
<b>LOKALNI</b>						
bolečina	151	140	184	164	174	17,4
rdečina	200	196	272	221	198	19,8
oteklina	186	181	252	210	198	19,8
<b>SPLOŠNI</b>						
temperatura	118	130	188	186	184	18,4
slabost	28	48	30	34	30	3,0
diareja	16	23	13	18	17	1,7
utrujenost	39	52	61	58	50	5,0
glavobol	41	29	39	44	44	4,4
nespečnost	18	24	26	17	23	2,3
zaspanost	20	38	23	28	27	2,7
perzistentno ječanje	7	13	13	11	12	1,2
krči po telesu	2	9	6	6	8	0,8
povečane slinavke	0	2	3	3	2	0,2
izpuščaj	30	34	51	51	33	3,3
anafilaktična reakcija	0	0	0	0	0	0,0
meningitis, nevritis, encefalopatija	0	1	0	0	0	0,0
<b>skupaj</b>	<b>856</b>	<b>920</b>	<b>1161</b>	<b>1051</b>	<b>1000</b>	<b>100,0</b>

Poleg omenjenih neželenih učinkov pridruženih cepljenju, ki se zbirajo standardizirano, so izvajalci cepljenja v letu 2015 pod »drugo« na obrazcu za prijavo (po organskih sistemih) opisovali tudi:

- dihala: težje dihanje, kašelj, izcedek iz nosu, kihanje, bronhospazem, hropenje;
- koža in podkožje: pekoč občutek po koži, rdečina po glavi, vneto področje genitalij;
- mišično-skeletni sistem in vezivno tkivo: bolečine v udih, mišicah, sklepih, bolečine v križu, vratu, težave pri hoji (šepanje), krči v nogi, rokah, okorelost;
- prebavila: bruhanje, bolečine v trebuhu/krči, invaginacija črevesja, težave pri požiranju, bolečine v žrelu neredno odvajanje blata, kri na blatu, zeleno blato;
- srce in krvni obtok: bledica, tahikardija;

- ušesa in labirint: vrtoglavica, motnje ravnotežja;
- živčevje: jokavost/hud jok, tremor, mravljinčenje, kolaps, sinkopa, poslabšanje miastenije gravis, poškodba n. interosseus anterior, prehodni cerebelitis, ohlapnost;
- infekcijske in parazitarne motnje: laringitis, vnetje zgornjih dihal, nahod, prehlad, akutni tonzilofaringitis;
- prehrana in presnova: slab apetit, hujšanje;
- psihiatrične motnje: nerazpoloženost, nemir/razdražljivost, umirjenost, apatičnost;
- splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: potenje, mrzlica, slabo počutje, srbenje, onemoglost, edem, zbadanje na mestu cepljenja zatrdlina na mestu cepljenja, absces na mestu cepljenja;
- kri in limfatični sistem: nevtropenija, idiopatska trombocitopenična purpura, povečane bezgavke;
- imunski sistem: urtikarija, oteklina jezika, huda alergična reakcija, blažja senzibilna reakcija, atopijski dermatitis;
- oči: srbenje in solzenje, pordele pekoče veznice, konjunktivitis
- preiskave: patološki jetrni testi.

Vsi prijavljeni neželeni učinki (zbrani standardizirano ali navedeni pod »drugo«), ki so klasificirani po organskih sistemih, so prikazani na sliki 1.



Slika 1: Število vseh prijavljenih neželenih učinkov po cepljenju - klasifikacija po organskih sistemih, 2015 (n=1181)

V 332 prijavah (81,8 %) so izvajalci cepljenja posredovali tudi podatke o ukrepih, ki so bili izvedeni v sklopu obravnave neželenih učinkov pridruženih cepljenju. Med temi je bilo pri največjemu deležu oseb potrebno le opazovanje (51,8 %) ali pa je bilo potrebno ambulantno zdravljenje (37,7 %) (tabela 6).

Tabela 6: Izvedeni ukrepi zaradi neželenih učinkov pridruženih cepljenju, 2015

<b>ukrepi</b>	<b>št. prijav</b>	<b>delež (%)</b>
opazovanje	172	51,8
ambulantno zdravljenje	125	37,7
specialistični pregled	9	2,7
hospitalizacija	26	7,8
<b>skupaj</b>	<b>332</b>	<b>100,0</b>

V letu 2015 je bilo zaradi neželenih učinkov pridruženih cepljenju hospitaliziranih 26 oseb, kar predstavlja 6,4 % glede na vse posredovane prijave (406).

V zadnjih 5 letih se delež hospitalizacij glede na vse posredovane prijave neželenih učinkov v posameznem letu spreminja. Najnižji je bil v letu 2013 (3,5 %), najvišji (6,4 %) pa v letu 2015 (tabela 7).

Tabela 7: Število in delež hospitalizacij, glede na vse posredovane prijave neželenih učinkov v posameznem letu, 2011-2015

<b>leto</b>	<b>št. hospitalizacij</b>	<b>delež (%)</b>
<b>2011</b>	19	5,8
<b>2012</b>	23	6,1
<b>2013</b>	16	3,5
<b>2014</b>	20	4,5
<b>2015</b>	26	6,4

### 3.2 NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V LETU 2015 PO CEPLJENJIH Z MONOVALENTNIMI CEPIVI, KOMBINIRANIMI CEPIVI IN SOČASNIH CEPLJENJIH

#### 3.2.1 CEPLJENJE Z MONOVALENTNIMI CEPIVI

Cepljenje proti hepatitisu B (otroci)														
Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 17														
Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0														
Število neželenih učinkov: 42														
neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
4	6	4	6	5	2	3	5	0	0	0	0	0	0	bolečine v mišicah (1), bruhanje (1), bolečine v trebuhu (1), edem (1), eritem (1), srbenje na mestu cepljenja (1), zatrdlina na mestu cepljenja (1)

Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam, s konjugiranim cepivom														
Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 16														
Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0														
Število neželenih učinkov: 48														
neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
8	8	9	4	0	1	3	0	2	3	2	0	1	2	slab apetit (1), manjši obseg glave (1), neutolažljiv jok (1), šepanje (1), hujšanje (1)

**Cepljenje proti tetanusu**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 15

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

Število neželenih učinkov: 62

neželen učinek / število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
12	8	8	6	7	0	5	6	0	2	0	0	0	1	bruhanje (2), bolečine v trebuhu (1), vrtoglavica (1), urtike po roki (1), tahikardija (1), eritem (1)

**Cepljenje proti rotavirusnim okužbam**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 10

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 3

Število neželenih učinkov: 20

neželen učinek / število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	0	0	2	1	2	0	0	1	0	0	2	0	0	krči v trebuhu (4), kri na blatu (1), invaginacija (2), patološki jetrni testi (1), slab apetit (1), hud jok (1), neredno odvajanje blata (1)

**Cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 8

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 21

**neželen učinek/število**

bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
5	4	3	0	3	0	0	3	0	0	0	0	0	1	vrtohlavica (1), kolaps (1)

**Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (otroci)**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 8

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

Število neželenih učinkov: 19

**neželen učinek/število**

bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	2	1	4	0	0	1	3	0	1	0	1	0	1	tremor rok (1), bruhanje (1), sinkopa (1), kolaps (1)

**Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (odrasli)**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 7

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 24

**neželen učinek/število**

bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
2	1	1	3	2	2	2	3	1	1	0	0	1	1	bruhanje (1), bolečina v vratu (2), bolečine v križu (1)

**Cepljenje proti rumeni mrzlici**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 5

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 20

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	0	0	4	0	1	4	4	1	1	0	0	0	0	bolečine v mišicah (1), bolečina v nogah (1), bolečine v sklepih (2)

**Cepljenje proti gripi (odrasli)**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 5

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

Število neželenih učinkov: 30

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
3	2	1	0	1	1	1	4	1	1	0	0	2	2	Huda alergična reakcija (1), bruhanje (1), bolečine v kolkih (1), mravljinčenje v roki (1), bolečine v mišicah (1), pekoče žrelo (2), zbadanje na mestu cepljenja (1), bolečine v udih (1), pordele in pekoče veznice (1), adenopatija (1)



**Cepljenje proti steklini**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 5

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 14

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	1	0	1	0	0	2	1	0	3	0	0	0	1	težave pri požiranju (1), mrzlica (1), težje dihanje (1), poslabšanje miastenije gravis (1)

**Cepljenje proti hepatitisu B (odrasli)**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 1

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 4

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	mrzlica (1), potenje (1)

**3.2.2 CEPLJENJE S KOMBINIRANIMI CEPIVI****Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 161

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 10

Število neželenih učinkov: 479

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
81	102	108	87	2	8	11	1	13	8	8	2	1	0	bruhanje (2), nerazpoloženost (7), jok (7), nemirnost (2), urtikarija (4), srbenje (2), razdražljivost (6), motnje ravnotežja (1), zeleno blato (1), slab apetit (2), vnetje zg. dihal (1), oteklina jezika (1), zatrdlina na mestu cepljenja (1), krč v nogi (1), izcedek iz nosu (1), nevtropenija (1), blažja senzibilna reakcija (1), kašelj (2), nahod (1), absces (1), šepanje (2)

**Cepljenje proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 60

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 200

**neželen učinek/število**

bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
41	47	52	15	5	0	11	13	0	3	0	0	0	2	bruhanje (2), vrtoglavica (1), kolaps (2), bolečine v sklepih (1), onemoglost (1), atopijski dermatitis (1), bledica (1), petehialen izpuščaj (1), nahod (1)

**Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 38

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 5

Število neželenih učinkov: 100

**neželen učinek/število**

bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
6	10	7	21	0	2	4	2	3	3	1	0	1	16	laringitis (1), prehlad (1), idiopatska trombocitna purpura (1), izcedek iz nosu (3), urtikarija (1), nerazpoloženost (1), motnje ravnotežja (1), razdražljivost (2), kašelj (2), kihanje (1), oslabeledost (1), mrzlica (1), eritem (1), srbenje in solzenje oči (1), konjunktivitis (1), vneta področja genitalij (1), težko dihanje (1), bronhospazem (1), akutni tonzilofaringitis (1), slab apetit (1)

**Cepljenje proti davici in tetanusu**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 2

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 8

neželen učinek / število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	bolečine v sklepih (1), okorelost (1), poškodba n. interosseus anterior (1)

**3.2.3 SOČASNO CEPLJENJE****Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter pnevmokoknim okužbam (konjugirano)**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 17

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 4

Število neželenih učinkov: 30

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	1	0	14	0	0	2	0	1	2	0	0	0	0	vročinska reakcija (1), apatičnost (1), razdražljivost (1), umirjenost (1), ohlapnost (1), rdečina po glavi (1), bledica (1), urtike (1), petehialen izpuščaj po spodnjih okončinah (1)

**Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter hepatitisu B**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 12

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

Število neželenih učinkov: 24

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	1	1	5	2	0	3	1	0	1	0	1	0	2	bolečine v nogah (2), bruhanje (1), prehodni cerebelitis (1), težave z ravnotežjem (1), urtikarije po zgornjih udih (1)

**Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi, ter rotavirusnim in pnevmokoknim okužbam (konjugirano)**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 7

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 14

**neželen učinek/število**

bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	0	0	6	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	jok (2), razdražljivost (2), slab apetit (1)

**Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter klopnemu meningoencefalitisu (otroci)**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 3

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 4

**neželen učinek/število**

bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	izcedek iz nosu (1)

**Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter rotavirusnim okužbam**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 2

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 7

**neželen učinek/število**

bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	urtikarija (1)

**Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter ošpicam, mumpsu in rdečkam**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 1

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 1

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	sinkopa (1)

**Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b, otroški paralizi in hepatitisu B ter rotavirusnim in meningokoknim okužbam**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 1

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 3

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	slab apetit (1)

**Cepivo proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju ter hepatitisu B (otroci)**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 1

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 6

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	bolečina v trebuhu (1), slabo počutje (1), bledica (1), eritem (1)

**Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju ter ošpicam, mumpsu in rdečkam**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 1

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 4

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	/

**Cepjenje proti rumeni mrzlici in hepatitisu A**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 1

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 3

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	potenje (1), krči v rokah (1), hropenje (1)



**Cepljenje proti tifusu in meningoknim okužbam (konjugirano)**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 1

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 4

neželen učinek / število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	bolečine v mišicah in sklepih (1)

**Cepljenje proti pneumokoknim (konjugirano) ter meningokoknim okužbam (konjugirano)**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 1

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 3

neželen učinek / število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	potenje (1), pekoč občutek po koži prs in ramen (1), srbenje po prsih in ramenih (1)

### 3.3 RESNI NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V LETU 2015

Med resne neželene učinke pridružene cepljenju se uvrščajo smrt, življenje ogrožajoče stanje ali bolezen, hospitalizacija ali podaljšanje hospitalizacije, trajna okvara, prirojena anomalija in druga klinično pomembna stanja. V letu 2015 je bila 26-krat prijavljena hospitalizacija cepljene osebe zaradi neželenih učinkov. Posamezni primeri so podrobno opisani v nadaljevanju, njihov komentar in ocena pa sta navedena v zaključku.

Hospitalizacija je bila potrebna po naslednjih cepljenjih:

- 10-krat po cepljenju proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi;
- 5-krat po cepljenju proti ošpicam, mumpsu in rdečkam;
- 3-krat po cepljenju proti rotavirusnim okužbam;
- 1-krat po cepljenju proti klopnemu meningoencefalitisu;
- 1-krat po cepljenju proti tetanusu;
- 1-krat po cepljenju proti gripi;
- 4-krat po cepljenju proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi ter hkrati proti pnevmokoknim okužbam;
- 1-krat po cepljenju proti ošpicam, mumpsu in rdečkam in hkrati proti hepatitisu B.

3-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva **proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Na dan cepljenja se mu je pojavila povišana telesna temperatura (do 38,8 °C), nato izcedek iz nosu in kašelj. Štiri dni kasneje so mu pri pregledu krvi ugotovili nevtropenijo, ki je bila opredeljena kot postinfekcijska nevtropenija oziroma benigna idiopatska nevtropenija otroške dobe. Tri tedne po cepljenju je bil hospitaliziran zaradi okužbe dihal. Že pred cepljenjem je bil nekajkrat prehlajen, nazadnje en teden prej.

5-mesečni otrok je bil cepljen s 2. odmerkom cepiva **proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Devet dni po cepljenju sta se mu na mestu cepljenja pojavili rdečina in oteklina, ki je sčasoma postala toplejša. Ultrazvočna preiskava pa je pokazala podkožno kolekcijo tekočine. Bil je 1 dan hospitaliziran, opravljena je bila ekscizija abscesa, odpuščen v izboljšanem stanju.

5-mesečni otrok je bil cepljen z 2. odmerkom cepiva **proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Na dan cepljenja se mu je pojavila rdečina na mestu cepljenja in izpuščaj po koži telesa. Bil je 1 dan hospitaliziran in odpuščen brez posledic.

5-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva **proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Nekaj ur po cepljenju je postal jokav, naslednji dan pa se mu je pojavila povišana telesna temperatura (do 39,8 °C) in čez štiri dni še izpuščaj po koži celega telesa. Bil je 3 dni hospitaliziran, ugotovili so virusno bolezen z izpuščajem (exanthema subitum), odpuščen brez posledic.

5-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva **proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Nekaj ur po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura (38,8 °C), slab apetit, zaspanost, manj je uriniral. Bil je 1 dan hospitaliziran, ugotovili so dehidracijo ob akutni virusni okužbi dihal, odpuščen brez posledic. Doma je bil v stiku z zbolelimi z gripo.

6-mesečni otrok je bil cepljen s 3. odmerkom cepiva **proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Dan po cepljenju so se mu po obrazu in po rokah pojavili rdeči izpuščaji, utrujenost in zaspanost. Bil je štiri dni hospitaliziran, ugotovili so generalizirano urtikarijo, odpuščen v izboljšanem stanju. Na kontrolnem pregledu pri alergologu kožni testi niso pokazali alergije na cepivo.

8-mesečni otrok je bil cepljen s 3. odmerkom cepiva **proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Na dan cepljenja se mu je pojavila povišana telesna temperatura (do 39 °C), nerazpoloženost in slabši apetit. Bil je en dan hospitaliziran, ugotovili so blago vnetje zgornjih dihal, odpuščen v izboljšanem stanju.

18-mesečni otrok je bil cepljen s 4. odmerkom cepiva **proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Na dan cepljenja se mu je pojavila večja lokalna reakcija na mestu cepljenja, tri dni kasneje pa generalizirana urtikarija. Bil je en dan hospitaliziran in odpuščen brez posledic.

18-mesečni otrok je bil cepljen s 4. odmerkom cepiva **proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Štiri ure po cepljenju se mu je pojavila bolečina, čez dva dni pa še rdečina in oteklina na mestu cepljenja ter urtikarija, bil je tudi utrujen in jokav. Bil je en dan hospitaliziran in odpuščen brez posledic.

3-letni otrok je bil cepljen s 3. odmerkom cepiva **proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** pod nadzorom v bolnišnici (po 2. odmerku večja lokalna reakcija in prehodno pozitiven specifični IgE na tetanusni toksoid). Dan po cepljenju se mu je pojavila velika lokalna reakcija (do 15 cm) na mestu cepljenja. Tri dni po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura in znaki okužbe zgornjih dihal. Po petih dneh je bil odpuščen v izboljšanem stanju.

12-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva **proti ošpicam, mumpsu in rdečkam**. Sedemnajst dni po cepljenju so se mu pojavile drobne petehije po koži in znižano število trombocitov. Bil je 3 dni hospitaliziran, zdravili so ga zaradi idiopatske trombocitopenične purpure. Teden dni pred sprejemom v bolnišnico sta se mu pojavila tudi izcedek iz nosu in kašelj. Bil je odpuščen v izboljšanem stanju.

12-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva **proti ošpicam, mumpsu in rdečkam**. Sedem dni po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura (do 39,6 °C), dan kasneje pa še makulopapulozen izpuščaj, ter znaki okužbe zgornjih dihal. Bil je en dan hospitaliziran in odpuščen v izboljšanem stanju.

14-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva **proti ošpicam, mumpsu in rdečkam**. Dan po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura (do 40,0 °C). Že dva tedna pred cepljenjem je imel izcedek iz nosu in kašelj, ki je po cepljenju postal produktiven. Bil je 2 dni hospitaliziran, ugotovili so akutno vnetje tonzil in žrela, odpuščen v izboljšanem stanju.

18-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva **proti ošpicam, mumpsu in rdečkam**. Na dan cepljenja se mu je pojavila povišana telesna temperatura (39,8 °C), dan kasneje pa še diareja in utrujenost. Bil je 4 dni hospitaliziran, obravnavali so ga kot sum na bakteriemijo, ki ni bila potrjena, ob zdravljenju z antibiotikom odpuščen v izboljšanem stanju.

18-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva **proti ošpicam, mumpsu in rdečkam**. Nekaj minut po cepljenju se mu je pojavilo težko dihanje, kašelj, otekle veke, kasneje pa še

urtikarija. Bil je 1 dan hospitaliziran, postavili so sum alergijske reakcije na cepivo, odpuščen brez posledic.

3-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva **proti rotavirusnim okužbam**. Tri dni po cepljenju je začel neutolažljivo jokati, postal je bled, zaspan in slabše odziven, odvajal je krvavo blato. Bil je devet dni hospitaliziran, ugotovili so invaginacijo črevesja, ki so jo razrešili z operativnim posegom. V dobrem stanju je bil odpuščen v domačo oskrbo.

3-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva **proti rotavirusnim okužbam**. Trinajst dni po cepljenju je postal jokav, nemiren, odklanjal hrano, večkrat bruhal in odvajal krvavo blato. Bil je 7 dni hospitaliziran, ugotovili so invaginacijo črevesja, ki so jo z operativnim posegom uspešno rešili, odpustili so ga v izboljšanem stanju.

3-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva **proti rotavirusnim okužbam**. Dan po cepljenju so se mu pojavile krčevite bolečine v trebuhu in jok. Bil je 1 dan hospitaliziran, ugotovili so le nekoliko povišane vrednosti jetrnih testov, odpuščen v izboljšanem stanju. Na kontrolnem pregledu težav ni imel več, vrednosti jetrnih testov pa so bile v upadanju.

6-letni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva **proti klopnem meningoencefalitisu**. Dve minuti po cepljenju je padel naprej in kolabiral, nato pa se je po 30 sekundah ovedel. Bil je en dan hospitaliziran, ob jemanju krvi je ponovno za krajši čas izgubil zavest, ugotovili so vazovagalno sinkopo, odpuščen brez posledic.

19-letna oseba je bila cepljena s 4. odmerkom cepiva **proti tetanusu**. Po cepljenju so se ji pojavile bolečina, rdečina in otekline na mestu cepljenja, zaradi suma na celulitis je prejela antibiotik. Štiri dni po cepljenju sta se ji pojavili še povišana telesna temperatura in mrzlica. Bila je 3 dni hospitalizirana, ugotovili so alergično reakcijo na mestu cepljenja, odpuščena brez posledic.

55-letna oseba je bila cepljena **proti gripi**. Pol ure po cepljenju so se ji začeli pojavljati slabost, utrujenost, občutek dušenja in izpuščaj s srbenjem (urtikarija). Ob tem je otekla v obraz, enkrat bruhal in imela drisko. Po ustrezni terapiji so težave začele izzvenevati. Bila je en dan hospitalizirana, ugotovili so hujšo alergično reakcijo, odpuščena brez posledic.

3-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva **proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** in s 1. odmerkom cepiva **proti pnevmokoknim okužbam**. Na dan cepljenja se mu je pojavila povišana telesna temperatura, ki je trajala 24 ur. Bil je tri dni hospitaliziran in odpuščen brez posledic.

3-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva **proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** in s 1. odmerkom cepiva **proti pnevmokoknim okužbam**. Osem ur po cepljenju je za nekaj sekund postal bled, pomodrel v ustnice in zaprl oči, podobno stanje se je še enkrat ponovilo. Bil je dva dni hospitaliziran, ugotovili so samo gastroezofagealni refluks, odpuščen brez posledic. Ob cepljenju z 2. odmerkom pod nadzorom ni bilo nobenih težav.

3-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva **proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** in s 1. odmerkom cepiva **proti pnevmokoknim okužbam**. Dan po cepljenju se mu je pojavila rdečina na mestu cepljenja in droben petehialen izpuščaj po spodnjih okončinah, bil je bolj zaspan in slabše je jedel. Bil je en dan hospitaliziran, ugotavljali so, da je izpuščaj posledica slabosti žilja ali motnje trombocitne funkcije, ki je malo verjetna, po enem dnevu je bil odpuščen v izboljšanem stanju.

6-mesečni otrok je bil cepljen z 2. odmerkom cepiva **proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** in z 2. odmerkom cepiva **proti pnevmokoknim okužbam**. Na dan cepljenja se mu je pojavila oteklina na mestu cepljenja in povišana telesna temperatura (do 39 °C), bil je izrazito apatičen in je bruhal, odklanjal je hrano. Bil je 2 dni hospitaliziran in odpuščen brez posledic.

6-letni otrok je bil cepljen z 2. odmerkom cepiva **proti ošpicam, mumpsu in rdečkam** in s 1. odmerkom cepiva **proti hepatitisu B**. En mesec po cepljenju so se mu začele pojavljati težave z ravnotežjem, meglen vid na eno oko in glavobol. Bil je 6 dni hospitaliziran, opravljene nevrološke preiskave niso pokazale posebnosti, izključili so avtoimunske bolezni in bolezni imunskega sistema ter alergije. Na kontrolnem pregledu pri nevrologu brez navedenih težav, nevrolog je bil mnenja, da so takšne prehodne težave lahko posledica tako virusne okužbe kot cepljenja.

#### 4. OCENA PRIJAVLJENIH NEŽELENIH UČINKOV

*Veronika Učakar, Marta Grgič Vitek, Alenka Kraigher*

Spremljanje neželenih učinkov s podporo Registra neželenih učinkov pridruženih cepljenju je zelo pomemben sestavni del sistema varnega cepljenja in s tem spremljanja uspešnosti in varnosti programa cepljenja. Poročanje o neželenih učinkih je zakonsko obvezujoče za vse izvajalce cepljenja.

Register neželenih učinkov pridruženih cepljenju sloni na pasivnem spremljanju in ima zato nekatere omejitve:

- število dejanskih prijav je odvisno od tega ali jih izvajalci cepljenja opazijo in registrirajo/prijavijo;
- prijavljajo se neželeni učinki, ki so časovno povezani s cepljenjem (koincidenca);
- pri prijavi niso uporabljene enotne definicije neželenih učinkov;
- pomanjkljivi podatki o imenovalcu (podatek o številu vseh cepljenih oseb pogosto ni poznan);
- pomanjkanje kontrolnih skupin za primerjavo.

Tak sistem spremljanja neželenih učinkov po cepljenju, ki ga omogoča register, je zelo pomemben zaradi zaznavanja zelo redkih in novih neželenih učinkov, ki niso bili zaznani v raziskavah o varnosti pred registracijo oz. pred širšo uporabo, ocenjevanje varnosti novih cepiv med določenimi skupinami prebivalstva (starejše osebe, kronični bolniki, nosečnice) pomaga pri ocenjevanju učinkov, ki jih povezujejo s cepljenjem oziroma pri pojasnjevanju dvomov glede varnosti cepljenja.

V letu 2015 smo na Nacionalni inštitut za javno zdravje v Register prejeli nekoliko manj prijav neželenih učinkov po cepljenju kot v preteklih dveh letih.

V zadnjih letih si s stalno komunikacijo z izvajalci cepljenja (navodila, posvetovanja, učne delavnice) in poudarjanjem pomembnosti spremljanja neželenih učinkov prizadevamo izboljšati sistem prijave neželenih učinkov in kakovost zbranih podatkov.

Pri večini prijavljenih neželenih učinkov v letu 2015 je šlo za blage neželene učinke, ki so brez posledic izzveneli v nekaj dneh. Pri več kot petini prijav je šlo le za lokalne reakcije, kot so bolečina, rdečina in oteklina na mestu cepljenja. Od splošnih oziroma sistemskih neželenih učinkov je bila najpogosteje prijavljena povišana telesna temperatura.

V letu 2015 je bilo zaradi neželenih učinkov pridruženih cepljenju hospitaliziranih 26 oseb. V takih primerih se neželeni učinek klasificira kot resen, čeprav je bilo pri večini označeno, da se je stanje v nekaj dneh izboljšalo in so bili iz bolnišnice odpuščeni brez posledic.

V skoraj polovici primerov je šlo za že poznane, pričakovane neželene učinke, kjer je povezanost s cepljenjem verjetna in so tudi že navedeni v navodilu za uporabo pri posameznem cepivu (absces na mestu cepljenja, lokalna reakcija na mestu cepljenja (rdečina, oteklina), alergična reakcija (urtikarija), povišana telesna temperatura, kolaps,...).

V sedmih primerih je šlo za sočasno dogajanje, kjer so bili neželeni učinki oziroma dogodki povezani z drugimi osnovnimi boleznimi ali okužbami (virusna bolezen z izpuščajem - exantema subitum, akutna okužba dihal, akutno vnetje tonzil in žrela, generalizirana urtikarija kjer kožni testi niso pokazali alergije na cepivo ...) in niso bili posledica cepljenja.

V enem primeru so pri otroku štiri dni po cepljenju proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi po pregledu krvi ugotovili nevtropenijo, ki je bila opredeljena kot postinfekcijska nevtropenija oziroma benigna idiopatska nevtropenija otroške dobe. Gre za nepričakovan neželen učinek oziroma dogodek po cepljenju, ki ni naveden v glavnem povzetku značilnosti cepiva. Menimo, da povezava med cepljenjem in neželenim dogodkom ni verjetna, zaradi kratkega časovnega intervala (samo 4 dni) in da gre le za časovno povezavo s cepljenjem. Prav tako ni na voljo podatkov kakšen je bil izvid krvi pred cepljenjem. Nevtropenija pri otrocih ima lahko različne vzroke, zelo pogosti so različne virusne okužbe (1). V tem primeru je pojav neželenega dogodka bolj verjetno posledica okužbe, saj je otrok en teden pred cepljenjem preboleval prehladno obolenje. Opisani primeri nevtropenije po cepljenju so izredno redki, tako poročajo o tem po cepljenju proti gripi, vendar pa je bil v teh primerih časovni interval med cepljenjem in pojavom nevtropenije daljši (1-2 tedna oziroma 3 tedne) (2).

V enem primeru so se otroku sedemnajst dni po cepljenju pojavile drobne petehije po koži, ugotovili so znižano število trombocitov. Šlo je za idiopatsko trombocitopenično purpuro. V literaturi so kot najpogostejši sprožilci idiopatske trombocitopenične purpуре navedene različne okužbe (pri otrocih je to obolenje najpogosteje posledica virusne okužbe dihal), ter različna zdravila, med katerimi se omenjajo tudi cepiva (3, 4, 5). Verjetno je, da je neželen učinek oziroma dogodek posledica cepljenja, lahko pa gre tudi za posledico okužbe zgornjih dihal, saj se je otroku teden dni pred sprejemom v bolnišnico pojavil izcedek iz nosu in kašelj. V literaturi so opisani primeri pojava idiopatske trombocitopenične purpуре po cepljenju proti ošpicam, mumpsu in rdečkam, vendar pa je pojav tega obolenja bistveno redkejši in njegov potek lažji kot po naravni okužbi (5, 6).

V dveh primerih je tri oziroma trinajst dni po cepljenju proti rotavirusnim okužbam prišlo do invaginacije črevesja. Podatki iz opazovalnih študij varnosti, opravljenih v več državah, kažejo, da cepiva proti rotavirusom spremlja povečano tveganje za invaginacijo črevesja, večinoma v 7 dneh po cepljenju. V ZDA in Avstraliji so ugotovili do 6 dodatnih primerov na 100.000 dojenčkov v primerjavi z osnovno incidenco od 30 do 80 na 100.000 dojenčkov (mlajših od enega leta starosti) na leto (7, 8). Do podobnih ugotovitev so prišli tudi na Finskem, kjer so ugotovili en dodaten primer invaginacije črevesja na 100.000 cepljenih otrok s 1. odmerkom cepiva proti rotavirusnim okužbam (9). Tudi v Angliji so ugotovili do 2 dodatna primera invaginacije črevesja na 100.000 cepljenih otrok s 1. odmerkom cepiva. Na podlagi rezultatov te raziskave Angleži ocenjujejo, da letno v njihovi državi, kot posledica programa cepljenja otrok proti rotavirusnim okužbam, hospitalizirajo 21 otrok zaradi invaginacije črevesja, hkrati pa s tem programom preprečijo okoli 25.000 hospitalizacij zaradi hude driske povzročene z rotavirusi (10). Tako ostaja varnostni profil rotavirusnih cepiv nespremenjen, saj koristi cepljenja proti rotavirusom pri preprečevanju hospitalizacij zaradi hude driske in smrti zaradi okužbe z rotavirusi vsekakor še vedno bistveno presegajo tveganje za invaginacijo (7-10).

V enem primeru so se dan po cepljenju proti rotavirusnim okužbam pojavile krčevite bolečine v trebuhu in nekoliko povišane vrednosti jetrnih testov. Pri drugem gre za nepričakovan neželen dogodek po cepljenju, ki ni naveden v glavnem povzetku značilnosti cepiva. Zaradi kratkega časovnega intervala med cepljenjem in zaznanjem povišanih vrednosti jetrnih testov, bi šlo lahko le za časovno povezanost s cepljenjem, ni pa na voljo podatka kakšne so bile njihove vrednosti pred cepljenjem. Pri naravni okužbi z rotavirusi so pri otrocih z rotavirusno drisko ugotovili, da so vrednosti jetrnih testov (jetrnih transaminaz) lahko povišane (11). Narejena je bila tudi raziskava, kjer so preučevali vrednosti jetrnih testov (jetrnih transaminaz) pri otrocih pred in po cepljenju proti rotavirusnim okužbam in ugotovili, da razlik ni bilo (12).

V enem primeru se je dan po cepljenju proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi ter sočasno še proti pnevmokoknim okužbam pojavil droben petehialen izpuščaj po spodnjih okončinah. Gre za nepričakovan neželen dogodek, ki ni naveden v glavnem povzetku

značilnosti cepiva. Izpuščaj se je pojavil bolj po golenih, kjer so otroka držali za noge, ko je bil cepljen v obe stegenski mišici. Poleg tega pa se je enak izpuščaj pojavil tudi na roki, kjer so mu vstavljali cevko za infuzijo v žilo. V otrokovi družini so bolj nagnjeni k podplutbam (zelo hiter pojav modrice na koži). Pri otroku so bili vsi izvidi krvnih preiskav (parametri koagulacije) v mejah normale. V bolnišnici so bili zato mnenja, da gre pri otroku za posledico slabosti žilja, motnja trombocitne funkcije pa je bila zelo malo verjetna, zato se za dodatno diagnostiko niso odločili.

V enem primeru je en mesec po cepljenju proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter sočasno proti hepatitisu B prišlo do težav z ravnotežjem, meglene vida in glavobola, kar so v bolnišnici označili za prehodni cerebelitis. Gre za nepričakovan neželen dogodek po cepljenju, ki ni naveden v glavnem povzetku značilnosti nobenega od cepiv. Do sedaj opravljene raziskave niso potrdile vzročne povezave med nevrološkimi obolenji in navedenimi cepljenji (13-15).

Na podlagi analize prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju lahko zaključimo, da je bila v letu 2015 večina neželenih učinkov blage narave in so minili brez posledic. Resni neželeni učinki, kjer je bila cepljena oseba hospitalizirana, so se sicer pojavili, vendar so bili glede na veliko število izdanih odmerkov cepiv v Sloveniji zelo redki.

Tudi v prihodnje se moramo vsi, ki sodelujemo v programu cepljenja, truditi za varno cepljenje, dovolj časa nameniti ugotavljanju kontraindikacij za cepljenje in ustrezno ukrepati ob morebitnem pojavu neželenih učinkov. Dosledno je treba poročati o neželenih učinkih pridruženih cepljenju. Poskrbeti je treba tudi za nenehno izpopolnjevanje znanja in izboljšave dobre prakse varnega cepljenja.



## 5. VIRI

1. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol* 2013;50(3):198-206.
2. Griffin M, Makris M. Vaccination induced neutropenia. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(5):e33.
3. Labarque V, Van Geet C. Clinical practice: immune thrombocytopenia in paediatrics. *Eur J Pediatr* 2014 Feb;173(2):163-72.
4. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:153-8.
5. Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 May;9(5):1158-62.
6. Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. Thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management. *J Pediatr* 2010;156(4):623-8.
7. Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, Klein NP, Glanz JM, Jacobsen SJ, Naleway A, Jackson LA, DeStefano F. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med* 2014;370(6):513-9.
8. Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, Quinn HE, Buttery J, Lopert R, Bines J, McIntyre PB. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis* 2013;57(10):1427-34.
9. Leino T, Ollgren J, Strömberg N, Elonsalo U. Evaluation of the Intussusception Risk after Pentavalent Rotavirus Vaccination in Finnish Infants. *PLoS One* 2016;11(3):e0144812.
10. Stowe J, Andrews N, Ladhani S, Miller E. The risk of intussusception following monovalent rotavirus vaccination in England: A self-controlled case-series evaluation. *Vaccine*. 2016;34(32):3684-9.
11. Akelma AZ, Kütükoğlu I, Köksal T, Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Catal F, Mete E, Bozkaya D, Namuslu M. Serum transaminase elevation in children with rotavirus gastroenteritis: seven years' experience. *Scand J Infect Dis*;45(5):362-7.
12. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Espo M, Lebacqz E, Forster J, Zepp F, Delem A, De Vos B. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine* 2004;22(21-22):2836-42.
13. Institute of Medicine of the National academies. Board on population Health and Public Health Practice. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines: Adverse events of vaccines: Evidence and Causality. Washington: The national academies press, 2012.
14. Duclos P. Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2(3):225-31.

15. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaber BE, Sy LS, Chao C, Hechter R, Tseng HF. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol* 2014;71(12):1506-13.

## 6. PRILOGA: OBRAZEC ZA PRIJAVO NEŽELENIH UČINKOV PO CEPLJENJU

**NEŽELENI UČINKI PO CEPLJENJU PROTI** \_\_\_\_\_

Ime in priimek \_\_\_\_\_ spol: moški, ženski

Naslov \_\_\_\_\_

Datum (DD/MM/LL) rojstva \_\_\_\_\_

Datum cepljenja \_\_\_\_\_ Proizvajalec \_\_\_\_\_

Serija \_\_\_\_\_

Cepljenje: doza: I. II. III. Revakcinacija: I. II. III. IV.

**NEŽELENI UČINKI:****1. LOKALNI:**

**bolečina** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_  
 trajanje v urah, če je manj kot 24 ur \_\_\_\_\_ ur

**rdečina** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_  
**oteklina** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_  
 premer \_\_\_\_\_ cm

**2. SPLOŠNI:**

**temperatura** \_\_\_ °C začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_  
 trajanje v urah, če je manj kot 24 ur \_\_\_\_\_ ur

**slabost** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**driska** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**utrujenost** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**glavobol** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**nespečnost** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**zaspantost** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**persistentno ječanje** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**krči po telesu** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**povečane obušesne slinavke** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**makulopapulozen izpuščaj** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**anafilaktična reakcija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**serozni meningitis, nevritis, encefalopatija** začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Drugo:** \_\_\_\_\_

**Ukrepi:** opazovanje, ambulantno zdravljenje, spec. pregled, hospitalizacija

začetek \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ konec \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Izid bolezni:** brez posledic, izboljšanje, lažje posledice, invalidnost, smrt

Datum:

Zdravstvena organizacija / zdravnik: