



NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V SLOVENIJI V LETU 2017

NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V SLOVENIJI V LETU 2017

Uredniki:

Veronika Učakar

Katja Krnc

Marta Grgič Vitek

Izdajatelj:

Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, Ljubljana

Za izdajatelja:

Nina Pirnat

Elektronski vir:

<http://www.nijz.si>

Kraj in leto izdaje:

Ljubljana, januar 2019

Publikacija ni lektorirana.

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

ISSN: 2536-4170

**NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V
SLOVENIJI V LETU 2017**

Ljubljana, 2019

KAZALO

1. SPREMLJANJE NEŽELENIH UČINKOV (DOGODKOV) PRIDRUŽENIH CEPLJENJU	7
1.1 Program cepljenja v letu 2017	11
2. PODATKI IZ »REGISTRA STRANSKIH POJAVOV PO CEPLJENJU«	12
3. ANALIZA PRIJAV NEŽELENIH UČINKOV PRIDRUŽENIH CEPLJENJU V LETU 2017	14
3.1 Neželeni učinki pridruženi cepljenju v letu 2017	14
3.2 Neželeni učinki pridruženi cepljenju v letu 2017 po cepljenjih z monovalentnimi cepivi, kombiniranimi cepivi in sočasnih cepljenjih	22
3.2.1 CEPLJENJE Z »MONO« CEPIVI	22
Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (odrasli)	22
Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam, s konjugiranim cepivom	22
Cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi	23
Cepljenje proti rotavirusnim okužbam	23
Cepljenje proti hepatitisu B (otroci)	24
Cepljenje proti gripi (odrasli)	24
Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (otroci)	25
Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam (23)	25
Cepljenje proti hepatitisu B (odrasli)	25
Cepljenje proti tetanusu	26
Cepljenje proti meningokoknim okužbam (skupine B)	26
Cepljenje proti rumeni mrzlici	26
Cepljenje proti hepatitisu A (odrasli)	27
Cepljenje proti tifusu	27
3.2.2 CEPLJENJE S KOMBINIRANIMI CEPIVI	28
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskega kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi	28
Cepljenje proti davici, tetanusu in oslovskega kašlju	28
Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam	29
Cepljenje proti davici in tetanusu	29
3.2.3 SOČASNO CEPLJENJE	30
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskega kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter pnevmokoknim okužbam (konjugirano)	30
Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter hepatitisu B	30
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskega kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter rotavirusnim okužbam	31
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskega kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi, ter rotavirusnim in pnevmokoknim okužbam (konjugirano)	31
Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter pnevmokoknim okužbam (konjugirano)	31
Cepljenje proti rumeni mrzlici ter tifusu	32
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskega kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter hepatitisu B in pnevmokoknim okužbam (konjugirano)	32
Cepljenje proti pnevmokoknim (kon.) in meningokoknim okužbam (ACWY, kon.)	32
Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter klopnemu meningoencefalitisu (otroci)	33
Cepljenje proti hepatitisu A in steklini	33
Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam (kon.) ter klopnemu meningoencefalitisu (otroci)	33
Cepljenje proti rumeni mrzlici ter hepatitisu A	34
3.3 Resni neželeni učinki pridruženi cepljenju v letu 2017	35
4. OCENA PRIJAVLJENIH NEŽELENIH UČINKOV	38
5. VIRI	41
6. PRILOGA: OBRAZEC ZA PRIJAVO NEŽELENIH UČINKOV PO CEPLJENJU	42

Seznam (kratic oz.) okrajšav za cepiva

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

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 zbiramo prijave neželenih učinkov, ki jih klasificiramo, ocenjujemo, analiziramo in sporočamo drugim deležnikom v sistemu farmakovigilance.

V letu 2017 je bilo v Register posredovanih 385 prijav neželenih učinkov po cepljenju. Največji delež prijav je bil zabeležen po cepljenju s kombiniranimi cepivi, ki se uporabljajo v programu obveznega cepljenja. Pri skoraj četrtini prijav (24,4 %) je šlo le za lokalne reakcije po cepljenju, kot so bolečina, rdečina in oteklina, ki so običajno blage in minejo brez posebnih ukrepov. Sedemnajst prijav je vsebovalo neželene učinke, ki smo jih klasificirali kot resne (4,4 % glede na vse posredovane prijave).

Analiza prijav neželenih učinkov v Register v letu 2017 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 zagotavljati 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

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 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 (1).

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. V Sloveniji takšen sistem spremljanja podpira Register neželenih učinkov po cepljenju (stranskih pojavov pridruženih cepljenju) na NIJZ (2). Spontana poročila o dogodkih pridruženih cepljenju (poslana neposredno od zdravstvenih delavcev ali bolnikov) so eden od načinov spremljanja varnosti cepiva v celotnem obdobju njegove uporabe in so pomembna za odkrivanje varnostnih signalov (3). Ti podatki in primerjava s podatki iz drugih virov lahko pomembno doprinesejo k oceni varnosti. 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 (1).

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 (1, 4).

Varnosti cepiv, za razliko od učinkovitosti, ni mogoče meriti neposredno. O varnosti cepiv sklepamo in jo ocenjujemo na podlagi deleža neželenih učinkov in tehtamo razmerje med koristjo in tveganjem. Predpogoj za dobre, z dokazi podprte ocene je delujoč in učinkovit sistem spremljanja neželenih učinkov (dogodkov) po cepljenju. Stalno spremljanje cepiv v široki uporabi (po pridobitvi dovoljenja za promet) je pomembno tudi za sprotno dopolnjevanje navodil za njihovo uporabo z namenom zagotoviti njihovo čim bolj varno uporabo. Če bi bila na podlagi ocene zbranih podatkov ugotovljeno, da koristi cepljenja z določenim cepivom več ne odtehtajo njegovih tveganj, bi se dovoljenje za promet s tem cepivom lahko odvzelo in cepivo ne bi bilo več v uporabi (3).

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 (4): *»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 nenamern znak, nenormalen*

laboratorijski rezultat, simptom ali bolezen.« To pomeni, da se pri spremljanju varnosti cepiv v splošni uporabi, v Registru na NIJZ 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 (z objektivno diagnostično metodo) ali pa na ravni populacije s kvalitetnimi epidemiološkimi raziskavami (4).

Glede na zgoraj navedeno definicijo Svetovne zdravstvene organizacije se neželeni dogodki po cepljenju glede na vzrok delijo v naslednje skupine (1, 4):

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

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

Lokalne reakcije, kot so bolečina, oteklina in rdečina na mestu cepljenja, so najbolj pogoste in najmanj resne (težke), običajno kratkotrajne, minejo brez ukrepanja 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 oslavljenimi 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, 27/17) je poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za zdravstvene delavce obvezno. Zdravstveni delavci o domnevnih neželenih učinkih zdravil poročajo nacionalnemu centru za farmakovigilanco, ki se nahaja na Javni agenciji za zdravila RS (JAZMP). 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 (5, 6).

Spremljanje neželenih učinkov po cepljenju v Sloveniji podpira Register neželenih učinkov (stranskih pojavov) pridruženih cepljenju, ki ga v skladu z Zakonom o zbirkah podatkov s

področja zdravstvenega varstva (Ur. l. RS, št. 65/2000, 47/2015) upravlja NIJZ (2). V Register neželenih učinkov po cepljenju so podatke dolžni posredovati vsi javno zdravstveni zavodi (JZZ) ter druge pravne in fizične osebe v zdravstveni dejavnosti, ne glede na koncesijo. Po Pravilniku o potrdilih, vodenju evidenc in zagotavljanju podatkov o cepljenju, neželenih učinkih po cepljenju in zdravstvenih napakah pri cepljenju (Ur. l. RS, št. 12/2017) je vsak zdravnik, ki opravlja cepljenje dolžan NIJZ zagotavljati podatke o neželenih učinkih po cepljenju (7).

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, to je beleženje vseh prijavljenih neželenih učinkov (dogodkov), ki se pojavijo v časovni povezavi s katerikoli 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,
- pridobiti podatke za oceno varnosti novo registriranih cepiv.

Pri spremljanju varnosti cepiv ima senzitivnost prednost pred specifičnostjo. V Registru se zbirajo podatki o kateremkoli klinično pomembnem dogodku, ki se je zgodil po cepljenju, četudi poročevalec ni prepričan, da je bil dogodek povzročen s cepivom (8).

Neželene dogodke razvrstimo glede na resnost in njihove posledice na resne in ne-resne. Resni neželeni dogodki po cepljenju so: življenje ogrožajoče stanje ali bolezen, stanje, ki zahteva hospitalizacijo ali podaljšanje hospitalizacije, trajna okvara, prirojena anomalija, drugo resno (klinično pomembno) stanje in smrt.

Neželene dogodke razvrstimo tudi glede na pričakovanost. Nepričakovani neželeni dogodki po cepljenju so vsi tisti, ki niso navedeni v glavnem povzetku značilnosti cepiva (5).

Pri številnih prijavljenih neželenih dogodkih vzroka oziroma vzročne povezanosti s cepljenjem ni mogoče neposredno določiti. 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 – objektivno diagnostično metodo (pri posamezniku), če je ta možna (1, 4).

Pri posameznih primerih, ki so sporočeni v Register, ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko govorili o vzročni povezanosti, zato lahko ocenjujemo le "verjetnost" vzročne povezanosti oziroma »skladnost z vzročno povezavo« (4, 9). Po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (WHO – UMC Algorithm), ki je bila leta 2017 v uporabi pri nas za resne neželene dogodke po cepljenju, je bila vzročna povezanost lahko ocenjena kot gotova, verjetna, možna, ni verjetna ali pa ocena zaradi pomanjkljivih podatkov ni možna (3).

Za oceno gotova se odločimo, če smo v povezavo prepričani (npr. gre za značilen farmakološki fenomen, imamo z objektivno diagnostično metodo pridobljen dokaz ali v danih razmerah cepivo po ponovnem dajanju spet sproži določen neželen učinek). Kadar je

povezanost ocenjena kot verjetna pomeni, da ni druge enakovredne obrazložitve za pojav neželenega učinka, kadar je povezanost ocenjena kot možna, iz podatkov lahko sklepamo, da je možna tudi druga enakovredna razlaga. Za oceno, da vzročna povezanost ni verjetna pa se odločimo, ko najdemo drugo bolj verjetno razlago oz. menimo, da povezava ni verjetna zaradi časovnega poteka dogodkov (3).

1.1 PROGRAM CEPLJENJA V LETU 2017

V letu 2017 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) (10).

STAROST/ ŠOLSKO OBDOBJE	NALEZLJIVE BOLEZNI PROTI KATERIM CEPIMO
Prvo leto starosti	
3 mesece	davica (D), tetanus (T), oslovski kašelj (P), hemofilus influence tip b (Hib), otroška paraliza (IPV) (1. odmerek DTPHibIPV), pnevmokokne okužbe (1.odmerek PCV)
4 do 5 mesecev	davica (D), tetanus (T), oslovski kašelj (P), hemofilus influence tip b (Hib), otroška paraliza (IPV) (2. odmerek DTPHibIPV, pnevmokokne okužbe (2.odmerek PCV)
6 mesecev	davica (D), tetanus (T), oslovski kašelj (P), hemofilus influence tip b (Hib), otroška paraliza (IPV) (3. odmerek DTPHibIPV)
Drugo leto starosti	
12 do 18 mesecev	ošpice, mumps, rdečke (1. odmerek OMR) pnevmokokne okužbe (3.odmerek PCV)
12 do 24 mesecev	davica (D), tetanus (T), oslovski kašelj (P), hemofilus influence tip b (Hib), otroška paraliza (IPV) (4. odmerek - revakcinacija DTPHibIPV),
Pred vstopom v šolo	
5 do 6 let	ošpice (O), mumps (M), rdečke (R) (2. odmerek OMR), hepatitis B (1. in 2. odmerek HBV)
Šolsko obdobje	
1. razred OŠ	hepatitis B (3. odmerek HBV)
3. razred OŠ	davica (D), tetanus (T), oslovski kašelj (P) (5. odmerek - revakcinacija DTP)
6. razred OŠ (samo deklice)	okužbe s humanimi papilomavirusi (1. in 2. odmerek HPV cepiva)
ob sistematskem pregledu v srednji šoli	tetanus (T) (6. odmerek - revakcinacija T)

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 »mono« cepivi (proti eni bolezni/povzročitelju), kombiniranimi cepivi (proti več boleznim/povzročiteljem) ali sočasno z več cepivi (proti več boleznim istočasno na različna vbodna mesta).

2. PODATKI IZ »REGISTRA STRANSKIH POJAVOV PO CEPLJENJU«

Veronika Učakar, Katja Krnc

Epidemiološko spremljanje neželenih učinkov/dogodkov pridruženih cepljenju pomeni zbiranje, analiziranje, klasificiranje in njihovo ocenjevanje. Zaznajo jih izvajalci cepljenja (in tudi drugi zdravniki) o njih pisno na pripravljenih obrazcih poročajo Registru 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. Tako poročilo za leto 2017 prikazuje prijave neželenih učinkov za cepljenja oseb, ki so bila opravljena v obdobju 1.1.-31.12.2017. Če Register prejme prijavo neželenega učinka za osebo po cepljenju, ki je bilo opravljeno leto ali več nazaj, se prijavo 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 2017 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 prijav s hospitalizacijami po cepljenju glede na število vseh 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 2017, s podatki zbranimi v predhodnih štirih letih (2013 - 2016). Prikazan je časovni trend števila prijav, število posameznih neželenih učinkov pridruženih cepljenju in število prijav s hospitalizacijami po cepljenju 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 2017 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, stanje, ki zahteva hospitalizacijo 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. V zaključku te publikacije je predstavljena tudi njihova ocena.

3. ANALIZA PRIJAV NEŽELENIH UČINKOV PRIDRUŽENIH CEPLJENJU V LETU 2017

Veronika Učakar, Katja Krnc, Marta Grgič Vitek

3.1 NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V LETU 2017

Do 11. julija 2018 je bilo v Register neželenih učinkov prejetih 385 prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju pri osebah, pri katerih je bilo cepljenje opravljeno v letu 2017. V tem letu je bilo v Sloveniji izdanih več kot 600.000 odmerkov cepiv. Največ cepiv se porabi za osebe starih 65 let in več (cepljenje proti gripi), odraslih (proti klopnemu meningoencefalitisu) in cepljenje otrok do drugega leta starosti (rutinski program cepljenja s 5-valetnim cepivom). 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, 2013-2017

leto	št. prijav	št. izdanih odmerkov
2013	463	527.377
2014	458	520.390
2015	413	528.374
2016	329	544.207
2017	385	600.893

Vir: Zbirka podatkov NIJZ 51. Register stranskih pojavov po cepljenju po ZZPPZ, 11.7.2018

V letu 2017 je bilo izdanih 600.893 odmerkov različnih cepiv. Od tega 16 % predstavlja cepivo proti gripi. Po številu izdanih odmerkov sledi cepivo proti klopnemu meningoencefalitisu za odrasle, 5-valentno cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi, monovalentno cepivo proti hepatitisu B za otroke, in monovalentno cepivo proti tetanusu (tabela 2).

Tabela 2: Število izdanih odmerkov po posameznih cepivih, 2017

Cepivo	št. izdanih odmerkov
gripa (odrasli)	96.823
KME (odrasli)	79.602
DTP/Hib/IPV	76.599
hep B (otroci)	62.100
T	44.550

OMR	42.790
Td	39.130
pneumo (kon.)	37.944
KME (otroci)	36.396
DTP	23.762
rota	11.287
HPV	10.646
hep B (odrasli)	8.770
BCG	8.100
hep A/B	4.743
hep A (odrasli)	4.573
tifus	2.713
pneumo (23)	2.342
rumena mrzlica	1.560
steklina	1.264
meningo (ACWY, kon.)	1.243
hep B*	941
gripa (otroci)	650
hep A (otroci)	577
norice	531
IPV	529
Hib	318
DTP/Hib/IPV/hep B	152
OMRN	131
meningo (B)	87
meningo (C)	21
ošpice	10
zoster	9
SKUPAJ	600.893

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 (25,4 %) in s 3-valentnim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskega kašlju (23,4 %), ki se uporabljata v rutinskem programu cepljenja otrok. Prijave neželenih učinkov smo beležili tudi po sočasni cepljenjih, ko so osebe istočasno cepljene z več različnimi cepivi (tabela 3).

Med kombiniranimi cepivi je bila najvišja prijavna stopnja (37,9/10.000 izdanih odmerkov cepiva) zabeležena po cepljenju s 3-valentnim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskega kašlju, najnižja (0,2/10.000 izdanih odmerkov cepiva) pa po cepljenju z 2-valentnim cepivom proti davici in tetanusu. Med cepivi proti eni bolezni/povzročitelju je bila najvišja prijavna stopnja (114,9/10.000 izdanih odmerkov cepiva) zabeležena po cepljenju proti meningokoknim okužbam skupine B. V tem primeru je bilo izdano relativno majhno število odmerkov cepiva (87 odmerkov), 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 tetanusu (1,1/10.000 izdanih odmerkov cepiva) ter hepatitisu B za otroke (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, 2017

cepljenje/ cepivo	št. prijav	delež prijav (%)	prijavna stopnja (na 10.000 izdanih odmerkov)
»MONO« CEPIVA			
KME (odrasli)	19	4,9	2,4
pneumo (kon.)	18	4,7	4,7
HPV	14	3,6	13,1
rota	12	3,1	10,6
hep B (otroci)	9	2,3	1,4
gripa (odrasli)	6	1,6	0,6
KME (otroci)	6	1,6	1,6
pneumo (23)	6	1,6	25,6
hep B (odrasli)	5	1,3	5,7
T	5	1,3	1,1
meningo (B)	1	0,3	114,9
rumena mrzlica	1	0,3	6,4
hep A (odrasli)	1	0,3	2,2
tifus	1	0,3	3,7

cepljenje/ cepivo	št. prijav	delež prijav (%)	prijavna stopnja (na 10.000 izdanih odmerkov)
KOMBINIRANA CEPIVA			
DTP/Hib/IPV	98	25,4	12,8
DTP	90	23,4	37,9
OMR	22	5,7	5,1
Td	1	0,3	0,2
SOČASNO CEPLJENJE			
DTP/Hib/IPV+pneumo (kon.)	39	10,4	-
OMR+hep B	12	3,1	-
DTP/Hib/IPV+rota	4	1,0	-
DTP/Hib/IPV+pneumo (kon.)+rota	3	0,8	-
OMR+pneumo (kon.)	2	0,5	-
hep A+tifus	2	0,5	-
rumena mrzlica+tifus	1	0,3	-
DTP/Hib/IPV/hep B+pnevmo (kon.)	1	0,3	-
pneumo (kon.)+meningo (ACWY, kon.)	1	0,3	-
OMR+KME (otroci)	1	0,3	-
steklina+hep A (odrasli)	1	0,3	-
pnevmo (kon.)+KME (otroci)	1	0,3	-
rumena mrzlica+hep A (odrasli)	1	0,3	-
neznano*	1	0,3	-
SKUPAJ	385	100	

*imena cepiva zaradi pomakljivih podatkov na prijavi ni bilo mogoče pridobiti

Pri osebah za katere so bile posredovane prijave neželenih učinkov je bilo možno izračunati starost ob cepljenju. Povprečna starost je znašala 9 let in 3 mesece (razpon: <1 - 86 let). Pri eni osebi podatek o datumu rojstva na prijavi ni bil naveden in ga ni bilo mogoče pridobiti, zato starosti ob cepljenju ni bilo mogoče izračunati.

Največji delež (44,1 %) 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. 23,1 % 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 prijavami neželenih učinkov v letu 2017 jih je bilo 48,3 % pri moških in 51,7 % pri ženskah. Pri treh osebah ni bilo mogoče pridobiti podatka o spolu.

Pri skoraj četrtini prijav neželenih učinkov (24,4 %) v letu 2017 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 37,4 % prijav je šlo samo za splošne neželene učinke, pri 38,2 % pa za lokalne in splošne skupaj (tabela 4). Najpogostejša prijavljena neželena učinka sta bila oteklina (178-krat) in povišana telesna temperatura (132-krat).

Tabela 4: Število prijav in delež neželenih učinkov glede na vrsto (lokalni, splošni), 2017

neželeni učinki	št. prijav	delež (%)
samo lokalni	94	24,4
samo splošni	144	37,4
lokalni in splošni	147	38,2
skupaj	385	100,0

V letu 2017 je bilo v 385 prijavah zabeleženih 887 neželenih učinkov, ki se s pomočjo prijavnega obrazca zbirajo standardizirano (tabela 5).

Kot v preteklih štirih letih, so bili tudi v letu 2017 najpogosteje prijavljeni lokalni neželeni učinki kot sta oteklina (20,0 %) in rdečina (19,1 %) in bolečina (19,0 %). Prijavljene otekline so bile v povprečju velike 9,2 cm.

Od splošnih neželenih učinkov je bila, tako kot v preteklih štirih letih (2013-2016), najpogosteje prijavljena povišana telesna temperatura (14,9 %), ki je v povprečju znašala 38,6 °C. Od ostalih splošnih neželenih učinkov pa so bili najpogostejši glavobol (5,7 %) utrujenost (5,4 %), in slabost (4,2 %) (tabela 5).

Tabela 5: Število neželenih učinkov pridruženih cepljenju, ki se standardizirano zbirajo na prijavnih obrazcih, 2013-2017 ter deleži neželenih učinkov glede na vrsto, 2017

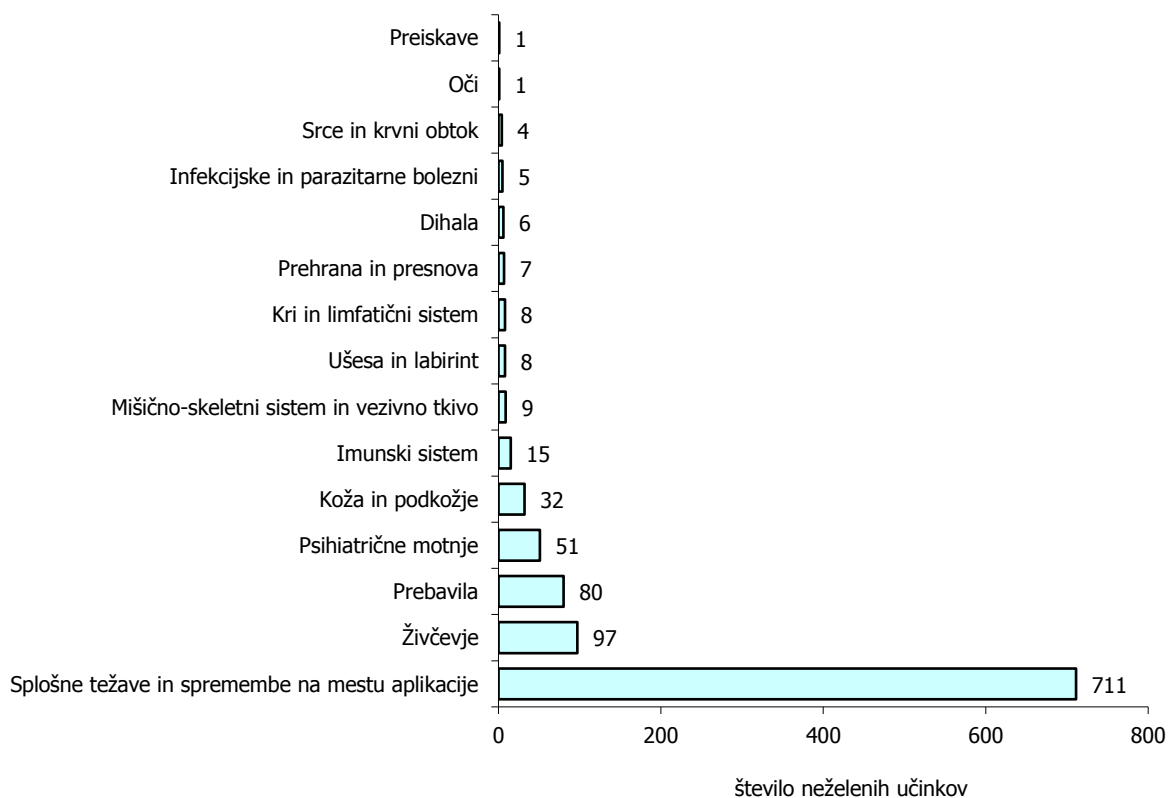
neželen učinek	2013	2014	2015	2016	2017	2017 (%)
LOKALNI						
bolečina	184	164	174	143	169	19,0
rdečina	272	221	198	148	170	19,1
oteklina	252	210	198	153	178	20,0
SPLOŠNI						
temperatura	188	186	184	151	132	14,9
slabost	30	34	30	25	37	4,2
diareja	13	18	17	10	18	2,0
utrujenost	61	58	50	58	48	5,4
glavobol	39	44	44	41	51	5,7
nespečnost	26	17	23	19	19	2,1
zaspanost	23	28	27	22	18	2,0
perzistentno ječanje	13	11	12	14	6	0,7
krči po telesu	6	6	8	6	13	1,5
povečane slinavke	3	3	2	2	1	0,1
izpuščaj	51	51	33	28	27	3,0
anafilaktična reakcija	0	0	0	0	0	0,0
meningitis, nevritis, encefalopatija	0	0	0	0	1	0,1
skupaj	1161	1051	1000	820	888	100

Poleg omenjenih neželenih učinkov pridruženih cepljenju, ki se zbirajo standardizirano, so izvajalci cepljenja v letu 2017 pod »drugo« na obrazcu za prijavo opisovali tudi (po organskih sistemih):

- dihala: kašelj, prenehanje dihanja (apnoična ataka), hripavost;
- koža in podkožje: srbeči lišaji, rdečica obraza, dermatitis, drobne pikice pod kožo, razpokane ustnice;
- mišično-skeletni sistem in vezivno tkivo: bolečine v udih, mišicah, otežena hoja, šepanje, odrevenelost okončine;
- prebavila: bruhanje, bolečine v trebuhu, občutljiv trebuh, sum na invaginacijo črevesja, bolečine v žrelu, zeleno blato;

- srce in krvni obtok: bledica, pomodrele ustnice, tahikardija, akutni miokarditis;
- ušesa in labirint: vrtoglavica, bolečine v ušesih, motnje ravnotežja;
- živčevje: neutolažljiv jok, tremor, mravljinčenje, omotica, sinkopa, kolaps, tresenje, nevritis, atipični zgibki glave, zgibki okončin, tresenje mehkega neba (palatinalni mioklonus);
- infekcijske in parazitarne motnje: herpes zoster (pasavec), nahod, prehlad, okužba sečil;
- prehrana in presnova: izguba apetita/slab apetit;
- psihiatrične motnje: nerazpoloženost, razdražljivost, otopelost, agresivno vedenje;
- splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: znojenje, eritem, zatrdlina na mestu cepljenja, srbenje, zbadanje po telesu, bolečina po celem telesu, srbenje na mestu vboda, celulitis, papula na mest vboda;
- imunski sistem: urtikarija/urtike, oteklina obraza, angioedem, oteklina prstov, občutek oteklina sapnika;
- oči: ptoza;
- preiskave: povišani vnetni parametri.

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, 2017 (n=1035)

V 340 prijavah (88,1 %) so izvajalci cepljenja posredovali tudi podatke o ukrepih, ki so bili izvedeni v sklopu obravnave neželenih učinkov pridruženih cepljenju. Med temi je bilo pri največjem deležu oseb potrebno le opazovanje (63,2 %) ali pa je bilo potrebno ambulantno zdravljenje (27,1 %) (tabela 6).

Tabela 6: Izvedeni ukrepi zaradi neželenih učinkov pridruženih cepljenju, 2017

ukrepi	št. prijav	delež (%)
opazovanje	215	63,2
ambulantno zdravljenje	92	27,1
specialistični pregled	17	5
hospitalizacija	16	4,7
skupaj	340	100,0

V letu 2017 je bilo zaradi neželenih učinkov pridruženih cepljenju hospitaliziranih 16 oseb, kar predstavlja 4,2 % glede na vse posredovane prijave (385).

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, 2013-2017

leto	št. hospitalizacij	delež (%)
2013	16	3,5
2014	20	4,5
2015	26	6,4
2016	17	5,3
2017	16	4,2

3.2 NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V LETU 2017 PO CEPLJENJIH Z MONOVALENTNIMI CEPIVI, KOMBINIRANIMI CEPIVI IN SOČASNIH CEPLJENJIH

3.2.1 CEPLJENJE Z »MONO« CEPIVI

Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (odrasli)														
Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 19														
Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1														
Število neželenih učinkov: 43														
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	3	3	4	6	4	6	0	3	0	0	0	2	bolečine v mišicah (1), urtikarija (2), okužba sečil (1), srbeči lišaji po koži (1), rdečica obraza (1), prehlad (1), pasavec (1), vrtoglavica (1), nevritis (1), akutni miokarditis (1),

Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam, s konjugiranim cepivom														
Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 18														
Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0														
Število neželenih učinkov: 40														
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	6	8	5	0	0	0	1	3	1	0	2	0	0	agresivno vedenje (1), eritem (1), srbenje (1), atipični zgbki glave (1), nerazpoloženost (1), slab apetit (1), šepanje (1), razdražljivost (1)

Cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 14

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

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
8	3	3	4	4	1	3	5	1	0	0	0	0	0	bolečine v mišicah (1), kolaps (4), tremor rok (1), povišan utrip (1), vrtoglavica (2), zgibki okončin (1), občutljiv trebuh (1)

Cepljenje proti rotavirusnim okužbam

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 15

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	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	bruhanje (3), krči v trebuhu (2), razdražljivost (1), utrujenost (1), sum na invaginacijo črevesja (1), zeleno blato (1)

Cepljenje proti hepatitisu B (otroci)

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 9

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 22

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	4	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	bruhanje (1), oteklina vratne bezgavke (1), srbenje na mestu vboda (1), urtikarija (2)

Cepljenje proti gripi (odrasli)

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 6

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 16

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	0	0	3	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	bolečine v mišicah (1), urtikarija (1), angioedem (1), oteklina obraza (1), mravljinčenje v okončini (1), hripavost (1)

Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (otroci)

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 6

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 15

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	0	3	2	0	3	2	0	0	0	0	0	1	izguba apetita (1)

Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam (23)

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 6

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

Število neželenih učinkov: 27

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	2	5	1	2	1	2	1	0	1	0	0	0	0	ptoza (1), omotica (2), kolaps (1), bruhanje (1), znojenje (1), povečani vnetni parametri (1)

Cepljenje proti hepatitisu B (odrasli)

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 11

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	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	bolečine v žrelu (1), mravinčenje rok (1), srbenje (1), odrevenelost okončine (1)

Cepljenje proti tetanusu

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 12

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	3	4	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	/

Cepljenje proti meningokoknim okužbam (skupine B)

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

Število neželenih učinkov: 2

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	0	0	0	0	0	1	0	0	/

Cepljenje proti rumeni mrzlici

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	0	1	0	0	0	0	0	0	kašelj (1), trombocitopenija (1)

Cepljenje proti hepatitisu A (odrasli)

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	dermatitis (1)

Cepljenje proti tifusu

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 11

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	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	tresenje (1), vrtoglavica (1), motnje ravnotežja (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): 98

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 6

Število neželenih učinkov: 266

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
40	54	60	43	4	2	10	2	5	5	2	3	0	9	bruhanje (3), otopelost (3), bolečine v udih (1), izguba apetita (3), zatrdlina (2), drobne pikice pod kožo (1), papula na mestu vboda (2), neutolažljiv jok (3), razdražljivost (4), pomodrele ustnice (1), povečane bezgavke (1), šepanje (1), urtika (2)

Cepljenje proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 90

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 301

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
72	78	72	20	8	2	7	21	2	4	0	0	0	1	kolaps (1), bolečina celega telesa (1), bruhanje (2), celulitis(1), urtikarija (2), limfadenitis (1), nahod (1), oteklina prstov (1), razdražljivost (1), boleč trebuh (1), slabši apetit (1), trombocitopenija(1)

Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 22

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 2

Število neželenih učinkov: 54

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	16	2	1	4	3	2	1	2	2	1	11	bruhanje (1), nerazpoloženost (1), povečane bezgavke (1), kašelj (1), trombocitopenija (1), levkopenija (1)

Cepljenje proti davici in tetanusu

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

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	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	razpokane ustnice (1), bolečine v žrelu (1), tresenje mehkega neba (palatalni mioklonus) (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): 39

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 3

Število neželenih učinkov: 82

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
13	9	9	26	1	0	4	0	3	1	0	2	0	3	neutolažljiv jok (3), prenehanje dihanja (1), bruhanje (2), izguba apetita (1), nerazpoloženost (1), otežena hoja (1), šepanje (1), zatrdlina na mestu cepljenja (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: 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
0	1	1	4	5	0	3	5	0	2	0	1	0	1	bledica (1), bruhanje (2), sinkopa (1), občutek oteklega sapnika(1), urtikarija/urtike (2)

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

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 4

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 5

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	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	neutolažljiv jok (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): 3

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 5

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	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	/

Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter pnevmokoknim okužbam (konjugirano)

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

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	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	jok (1), boleče uho (1)

Cepljenje proti rumeni mrzlici ter tifusu

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 2

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	/

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

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

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	apnoična ataka (1)

Cepljenje proti pnevmokoknim (kon.) in meningokoknim okužbam (ACWY, kon.)

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 2

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	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	/

Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter klopnemu meningoencefalitisu (otroci)

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	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	/

Cepljenje proti hepatitisu A in steklini

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 5

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	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	vrtočlavičica (1), zbadanje po telesu (1)

Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam (kon.) ter klopnemu meningoencefalitisu (otroci)

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
1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	prehlad (1)

Cepljenje proti rumeni mrzlici ter 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	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	kašelj (1)

3.3 RESNI NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V LETU 2017

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. Za osebe, ki so bile cepljene v letu 2017 smo na NIJZ prejeli 385 prijav neželenih učinkov po cepljenju, od tega smo 17 (4,4 %) prijav v skladu z navedeno definicijo razvrstili med resne neželene učinke. Posamezni primeri so podrobno opisani v nadaljevanju, njihov komentar in ocena pa sta navedena v zaključku.

Prijave z resnimi neželenimi učinki so bile posredovane po naslednjih cepljenjih:

- 6-krat po cepljenju proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi;
- 1-krat po cepljenju proti ošpicam, mumpsu in rdečkam
- 1-krat po cepljenju proti davici in tetanusu;
- 1-krat po cepljenju proti okužbam s humanimi papilomavirusi;
- 1-krat po cepljenju proti pnevmokoknim okužbam;
- 1-krat po cepljenju proti meningokoknim okužbam skupine B;
- 1-krat po cepljenju proti klopnemu meningoencefalitisu;
- 3-krat po cepljenju proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi ter hkrati proti pnevmokoknim okužbam;
- 1-krat po cepljenju proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib, otroški paralizi in hepatitisu B ter hkrati proti pnevmokoknim okužbam;
- 1-krat po cepljenju z neznanim cepivom.

21-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib** in **otroški paralizi**. Trinajst dni po cepljenju se je začel tresti, postal je neodziven in pojavili so se mu generalizirani krči. Ob tem ni imel povišane telesne temperature. Bil je sprejet v bolnišnico in po enem dnevu odpuščen v izboljšanem stanju z diagnozo neopredeljene konvulzije, stanje po prvem cerebralnem paroksizmu. Otrok je bil že pred cepljenjem v obravnavi pri nevrologu zaradi suma na nevrometabolno obolenje (mitohondrijsko encefalopatijo).

14-mesečni otrok je bil cepljen z 2. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib** in **otroški paralizi**. Dan po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura (do 38,5°C), tresljaji zgornjih okončin (trajali 1 minuto), od tem je bil odsoten in pojavila se mu je lokalna reakcija na mestu cepljenja. Za en dan je bil sprejet na opazovanje v bolnišnico in odpuščen brez posledic z diagnozo suma reakcije na cepljenje (vročinski krči), verjetna tudi akutna okužba, ki sovпада s cepljenjem.

8-mesečni otrok je bil cepljen s 3. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib** in **otroški paralizi**. Dve uri kasneje je postal neodziven, mlahav, pomodrel je v ustnice, kar je trajalo 5-10 sekund. Enaka epizoda se je pojavila še 4 ure po cepljenju, krčev ali trzljajev niso opazili. Še isti dan je bil sprejet v bolnišnico, kjer se mu je pojavila povišana telesna temperatura (do 38°C), znakov okužbe ni razvil. Po dveh dneh je bil odpuščen brez posledic z diagnozo možni vročinski krči ali respiratorna afektivna apneja.

17-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 povišana telesna

temperatura (do 38,2°C), bil je nerazpoložen, bruhal je in odklanjal hrano. Zaradi težje dehidracije je bil za en dan sprejet v bolnišnico in odpuščen brez posledic.

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 povišana telesna temperatura (do 39,5°C), naslednje jutro pa epizoda neodzivnosti, od tem je bil mlahav v telo in imel oči obrnjene navzgor, kar je trajalo 7 minut. Bil je sprejet v bolnišnico, kjer so zabeležili še en porast telesne temperature, krči pa se niso več pojavljali. Naslednji dan je bil odpuščen v izboljšanem stanju z diagnozo stanje po epizodi vročinskih krčev po cepljenju.

4-letni otrok je bil cepljen s 4. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Dan po cepljenju se mu je na mestu vboda pojavila rdečina, ki se je širila. Tri dni po cepljenju pa se mu je po koži telesa pojavila še generalizirana urtikarija. Za tri dni je bil sprejet v bolnišnico in odpuščen brez posledic, nadaljevanje cepljenja so svetovali pod nadzorom.

13-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **ošpicam, mumpsu in rdečkam**. Štiri dni po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura (do 38°C) in krči po telesu. Sprejet je bil v bolnišnico, kjer so mu potrdili okužbo z adenovirusi. Po dveh dneh je bil odpuščen z diagnozo prva epizoda vročinskih krčev ob prebolevanju okužbe z adenovirusi.

18-letna oseba je bila cepljena s 6. odmerkom cepiva proti **davici in tetanusu**. Tri mesece po cepljenju je opazila tresenje mehkega neba, ki ga je spremljal klikajoč zvok. Otorinolaringolog je po pregledu postavil diagnozo mioklonus mehkega neba. Kasneje je bila pregledana še pri nevrologu, ki je potrdil diagnozo palatinalnega mioklonusa, za katerega je menil, da je najverjetneje esencialni, možni sprožilni dejavnik vnetje ušes, ki ga je oseba prebolela v času cepljenja.

13-letni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **okužbam s humanimi papilomavirusi**. Na dan cepljenja se mu je pojavil glavobol. Sedem dni po cepljenju je bil sprejet v bolnišnico zaradi razjasnitve glavobola, ki je tekom hospitalizacije izzvenel. Opravljene preiskave niso pokazale posebnosti. Po štirih dneh je bil odpuščen brez posledic z mnenjem, da je šlo za glavobol v časovni povezavi s cepljenjem, tako da etiološke povezave s cepljenjem niso mogli niti ovreči niti potrditi.

12-letni otrok je bil v bolnišnici po operaciji vstavitve polževega vsadka cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **pnevmokoknim okužbam**. Dan po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura (do 38°C) in lokalna reakcija na mestu cepljenja z znaki celulitisa. Po štirih dneh je bil odpuščen v izboljšanem stanju.

2,5-letni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **meningokoknim okužbam skupine B**. Tri ure po cepljenju je imel dve minuti trajajoč napad generaliziranih krčev, ki so spontano minili. Bil je za dva dni sprejet v bolnišnico in odpuščen brez posledic. Že pred cepljenjem je prejemal antiepileptično terapijo in imel patološki izvid EEG (diagnoze epilepsije še nima).

24-letna oseba je bila cepljena s 3. odmerkom cepiva proti **klopnemu meningoencefalitisu**. Tri dni po cepljenju je čutila oslabelost, imela občutek mrzlice in bruhalo ter imela drisko. Sedem dni po cepljenju se ji je pojavila bolečina v prsnem košu, ki se je širila v ramena in levo roko. Bila je sprejeta v bolnišnico, kjer so ji ugotovili v krvi povišano raven troponina, pri preiskavi srca z magnetno resonanco pa pozno obarvanje

stene enega od prekatov. Po petih dneh je bila odpuščena v izboljšanem stanju z diagnozo akutni miokarditis, neopredeljen. Predhodno je bila enkrat že zdravljena zaradi akutnega miokarditisa.

3-mesečni otrok je bil cepljen sočasno s 1. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** ter s 1. odmerkom cepiva proti **pnevmokoknim okužbam**. Štiri ure po cepljenju je začel neutolažljivo jokati. Še isti dan je bil sprejet na opazovanje v bolnišnico, kjer je imel kratkotrajen napad trebušnih kolik. Po enem dnevu je bil odpuščen v izboljšanem stanju.

4-mesečni otrok je bil cepljen sočasno s 1. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** ter s 1. odmerkom cepiva proti **pnevmokoknim okužbam**. Zvečer se mu je pojavila povišana telesna temperatura (do 38,2 °C), zavračal je hranjenje, postal razdražljiv in začel kašljati. Čez dva dni je bil sprejet v bolnišnico, kjer so ugotovili, da ima blag bronhitis in vnetje srednjega ušesa. Po dveh dneh je bil odpuščen v izboljšanem stanju.

18-mesečni otrok je bil cepljen s 4. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** in 3. odmerkom cepiva proti **pnevmokoknim okužbam**. Dan po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura (do 39°C), v naročju je omahnil in blago z glavo udaril ob mizo, zavil z očmi in postal mlahav, kar je trajalo 3 minute. Za tri dni je bil sprejet v bolnišnico in odpuščen v izboljšanem stanju. Glede na anamnezo ni bilo mogoče razjasniti ali je šlo za enostaven vročinski krč ali afektivno respiratorno apnejo ob udarcu v glavo.

3,5-mesečni otrok je bil cepljen z 1. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib, otroški paralizi in hepatitisu B** ter s 1. odmerkom cepiva proti **pnevmokoknim okužbam**. Sedem ur po cepljenju se mu je pojavil dihalni premor zaradi katerega je bil za nekaj ur sprejet na opazovanje v enoto intenzivne terapije in nato odpuščen brez posledic. Otrok je nedonošenček, rojen v 24. tednu nosečnosti, po porodu obravnavan zaradi dihalne stiske, predhodno so se mu že pojavljali dihalni premori.

2,5-letni otrok je bil cepljen s 3. odmerkom cepiva, katerega imena na prijavi niso navedli. Na dan cepljenja se mu je pojavila povišana telesna temperatura (do 38°C) in krči po telesu. Bil je za en dan sprejet v bolnišnico. Dodatnih podatkov nismo mogli pridobiti.

4. OCENA PRIJAVLJENIH NEŽELENIH UČINKOV

Veronika Učakar, Marta Grgič Vitek

Spremljanje neželenih učinkov s podporo Registra neželenih učinkov (stranskih pojavov) pridruženih cepljenju je zelo pomemben sestavni del sistema varnega cepljenja in s tem spremljanja uspešnosti in varnosti programa cepljenja. Poročanje o neželenih učinkih zdravil vključno s cepivi je zakonsko obvezujoče za vse zdravstvene delavce.

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

- število dejanskih prijav je odvisno od tega ali jih izvajalci cepljenja zaznajo in registrirajo/prijavijo;
- prijavljajo se neželeni učinki (dogodki), 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.

Kljub omejitvam je 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. Pomemben je za ocenjevanje varnosti novih cepiv med določenimi skupinami prebivalstva (starejše osebe, kronični bolniki, nosečnice), pomaga pri ocenjevanju dogodkov, ki jih povezujejo s cepljenjem oziroma pri pojasnjevanju dvomov glede varnosti cepljenja.

V letu 2017 smo na Nacionalni inštitut za javno zdravje v Register prejeli nekoliko več prijav neželenih učinkov po cepljenju kot v preteklem letu.

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.

Za osebe, ki so bile cepljene v letu 2017, smo na NIJZ v Register prejeli 385 prijav neželenih učinkov po cepljenju, pri večini teh oseb je šlo za blage neželene učinke, ki so brez posledic izzveneli v nekaj dneh. Pri skoraj četrtini oseb 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.

Od 385 prijav neželenih učinkov po cepljenju, za leto 2017, jih le 17 (4,4 %) vsebovalo resne neželene učinke. Od 17 oseb z resnimi neželenimi učinki jih je bilo 16 hospitaliziranih. V skladu z definicijo se tudi v primeru hospitalizacije zaradi neželenih učinkov po cepljenju ti klasificirajo kot resni, čeprav je bilo pri večini označeno, da se je stanje v nekaj dneh izboljšalo in so bili iz bolnišnice odpuščeni brez posledic.

Pri štirih osebah z resnimi neželenimi učinki je šlo za že poznane, pričakovane neželene učinke, kjer je bila povezanost s cepljenjem verjetna in so tudi že navedeni v navodilu za uporabo pri posameznem cepivu (povišana telesna temperatura z nerazpoloženostjo in bruhanjem, epizoda vročinskih krčev, generalizirana urtikarija, lokalna reakcija s celulitisom na mestu cepljenja).

Pri sedmih osebah je bila povezanost med neželenimi učinki in cepljenjem sicer možna, vendar pa je istočasno obstajala enako velika verjetnost, da bi bile opisane težave lahko posledica kakšne druge bolezni, kot na primer sočasnih okužb ali poslabšanja (prej obstoječih) osnovnih bolezni in ne cepljenja (vročinski krči z verjetno akutno okužbo, možni vročinski krči ali respiratorna afektivna apneja, glavobol v časovni povezavi s cepljenjem (kjer etiološke povezave niso mogli niti ovreči niti potrditi), generalizirani krči pri osebi na antiepileptični terapiji, neutolažljiv jok pri kratkotrajnem napadu trebušnih kolik, vročinski krč ali afektivna respiratorna apnea ob udarcu z glavo, dihalni premor pri nedonošenčku).

Pri štirih osebah je šlo za sočasno dogajanje, kjer so bili neželeni učinki oziroma dogodki povezani z drugimi osnovnimi boleznimi ali okužbami (cerebralni paroksizem pri osebi v obravnavi zaradi suma na nevrometabolno obolenje (mitohondrijsko encefalopatijo), prva epizoda vročinskih krčev ob prebolevanju okužbe z adenovirusi, esencialni palatinalni mioklonus z možnim sprožilnim dejavnikom vnetje ušes, povišana telesna temperatura z blagim bronhitisom in vnetjem srednjega ušesa) in niso bili posledica cepljenja oziroma povezava s cepljenjem ni bila verjetna.

V enem primeru povezave med neželenimi učinki/dogodki (krči po telesu) in cepljenjem ni bilo mogoče oceniti, ker ni bilo na voljo zadosti podatkov.

V enem primeru so se pri mlajši osebi tri dni po cepljenju s tretjim odmerkom cepiva proti klopnemu meningoencefalitisu začeli pojavljati oslabeledost, občutek mrzlice in bruhanje, kasneje pa še bolečina v prsnem košu. Med bolnišnično obravnavo so ji diagnosticirali akutni miokarditis, ki ni bil opredeljen. Podatkov o izključitvi morebitnih drugih infektivnih ali revmatoloških vzrokov za pojav tega obolenja ni bilo na voljo. Ta oseba je bila predhodno že enkrat zdravljena zaradi akutnega miokarditisa.

V tem primeru gre za nepričakovan neželen učinek oziroma dogodek po cepljenju, pojav akutnega miokarditisa ni naveden v glavnem povzetku značilnosti cepiva proti klopnemu meningoencefalitisu (11). Prav tako po našem vedenju pojav akutnega miokarditisa po cepljenju s cepivom proti klopnemu meningoencefalitisu v strokovni literaturi še ni bil opisan. Nekaj raziskav je pokazalo na možno povezavo med pojavom miokarditisa po cepljenju s cepivom proti črnim kozam, gre za »živo« virusno cepivo, ki se v rutinskih programih cepljenja že nekaj desetletji ne uporablja več (12, 13). Ena izmed novejših raziskav v katero je bilo vključenih več kot 400.000 cepljenih oseb, je pokazala, da osebe cepljene z živimi virusnimi cepivi (brez cepiva proti črnim kozam) niso imele povečanega tveganja za pojav mioperikarditisa v 42 dneh po cepljenju. Pojavnost tega obolenja po cepljenju z »živimi« virusnimi cepivi je bila zelo redka in ni bila višja od pojavnosti mioperikarditisa v necepljeni populaciji (14). Po cepljenju z drugimi (»mrtvimi«) cepivi pa so bili do sedaj opisani le zelo redki posamezni primeri miokarditisa v časovni povezavi s cepljenjem (15, 16, 17). Kot povzročitelji akutnega miokarditisa se v literaturi najpogosteje omenjajo virusne okužbe, možni pa so tudi drugi manj pogosti vzroki kot so drugi infekcijski agensi, različna zdravila, hipersenzitivnost in avtoimuna obolenja (15, 18). Glede na to, da v tem primeru niso bili na voljo podatki o izključitvi drugi bolj pogostih povzročiteljih tega obolenja in da so podatki v strokovni literaturi o podobnih primerih po cepljenju zelo skopi, povezave med pojavom akutnega miokarditisa in cepljenjem proti klopnemu meningoencefalitisu ni mogoče oceniti.

Na podlagi analize prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju lahko zaključimo, da je bila v letu 2017 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. World Health Organization (WHO). Immunization safety surveillance: Guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization. 2nd ed. Manila:WHO;2013.
2. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva. Ur. l. 65/2000 in 47/2015.
3. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke RS. Kako poročati o domnevnem neželenem učinku zdravila. Dostopno na: https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SFV/JAZMP_navodila/Kako_poro_cati_o_domnevnem_NUZ_posodobitev_julij_2017_corr.pdf
4. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (Second edition). Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Zakon o zdravilih. Ur. l. 17/2014.
6. Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini. Ur. l. 57/2014.
7. Pravilnik o potrdilih, vodenju evidenc in zagotavljanju podatkov o cepljenju, neželenih učinkih po cepljenju in zdravstvenih napakah pri cepljenju. Ur. l. 12/2017.
8. Iskander JK, Chen RT. Vaccine preventable diseases. Part 2: Public health surveillance for vaccine adverse events. In: M'ikanatha NM, Lynfield R, Van Benbden CA, de Valk H, editors. Infectious Disease Surveillance. 1st ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007:241-53.
9. Učakar V, Grgič-Vitek M, Pibernik T. Ocenjevanje vzročnosti neželenih dogodkov po cepljenju. Enboz 2016; 6 (10):10-18.
10. Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2017. Ur. l. 24/2017.
11. FSME IMMUN. Glavni povzetek značilnosti zdravila. Centralna baza zdravil. Dostopno 24.7.2018 na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/925518BEB571860BC1257D8D0004F5EF/\\$File/s-018403.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/925518BEB571860BC1257D8D0004F5EF/$File/s-018403.pdf)
12. Engler RJ, Nelson MR, Collins LC Jr, Spooner C, Hemann BA, Gibbs BT, et al. A prospective study of the incidence of myocarditis/pericarditis and new onset cardiac symptoms following smallpox and influenza vaccination. PLoS One 2015;10(3):e0118283. doi: 10.1371/journal.pone.0118283. eCollection 2015.
13. Bruner DI, Butler BS. Smallpox vaccination-associated myopericarditis is more common with the newest smallpox vaccine. J Emerg Med 2014;46(3):e85-7. doi: 10.1016/j.jemermed.2013.06.001.
14. Kuntz J, Crane B, Weinmann S, Naleway AL; Vaccine Safety Datalink Investigator Team. Myocarditis and pericarditis are rare following live viral vaccinations in adults. Vaccine 2018;36(12):1524-1527. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.030.
15. Thanjan MT, Ramaswamy P, Lai WW, Lytrivi ID. Acute myopericarditis after multiple vaccinations in an adolescent: case report and review of the literature. Pediatrics 2007;119(6):e1400-3.
16. Cheng MP, Kozoriz MG, Ahmadi AA, Kelsall J, Paquette K, Onrot JM. Post-vaccination myositis and myocarditis in a previously healthy male. Allergy Asthma Clin Immunol 2016;12:6. doi: 10.1186/s13223-016-0114-4.
17. Dilber E, Karagöz T, Aytemir K, Ozer S, Alehan D, Oto A. Acute myocarditis associated with tetanus vaccination. Mayo Clin Proc 2003;78(11):1431-3.
18. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT Jr. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2016;68(21):2348-2364. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.937.

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 ___ / ___ / ___

serozni meningitis, nevritis, encefalopatija začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___

serozni meningitis, nevritis, encefalopatija začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___

Datum: _____

Zdravstvena organizacija / zdravnik: _____