



NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V SLOVENIJI V LETU 2018

NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V SLOVENIJI V LETU 2018

Uredniki in avtorji:

Veronika Učakar
Marta Grgič Vitek
Katja Krnc

Izdajatelj:

Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, Ljubljana

Za izdajatelja:

Ivan Eržen, v.d. direktorja

Elektronski vir:

<http://www.nijz.si>

Kraj in leto izdaje:

Ljubljana, april 2020

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 2018**

Ljubljana, 2020

KAZALO

1. SPREMLJANJE NEŽELENIH UČINKOV (DOGODKOV) PRIDRUŽENIH CEPLJENJU	7
1.1 Program cepljenja v letu 2018	11
2. PODATKI IZ »REGISTRA STRANSKIH POJAVOV PO CEPLJENJU«	12
3. ANALIZA PRIJAV NEŽELENIH UČINKOV PRIDRUŽENIH CEPLJENJU V LETU 2018.....	14
3.1 Neželeni učinki pridruženi cepljenju v letu 2018	14
3.2 Neželeni učinki pridruženi cepljenju v letu 2018 po cepljenjih z monovalentnimi cepivi, kombiniranimi cepivi in sočasnih cepljenjih.....	22
3.2.1 CEPLJENJE Z »MONO« CEPIVI.....	22
Cepljenje proti gripi (odrasli)	22
Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam, s konjugiranim cepivom	22
Cepljenje proti rotavirusnim okužbam	23
Cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi	23
Cepljenje proti hepatitisu B (otroci)	24
Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (odrasli).....	24
Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (otroci)	25
Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam (23).....	25
Cepljenje proti tetanusu.....	25
Cepljenje proti hepatitisu B (odrasli)	26
Cepljenje proti rumeni mrzlici	26
Cepljenje proti meningokoknim okužbam (skupine B)	26
Cepljenje proti hepatitisu A (odrasli)	27
Cepljenje proti noricam	27
Cepljenje proti gripi (otroci)	27
3.2.2 CEPLJENJE S KOMBINIRANIMI CEPIVI	28
Cepljenje proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju	28
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi	28
Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam.....	29
Cepljenje proti davici in tetanusu.....	29
3.2.3 SOČASNO CEPLJENJE.....	30
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu 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, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter rotavirusnim in pnevmokoknim okužbam (konjugirano)	31
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter rotavirusnim okužbam	31
Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter pnevmokoknim okužbam (konjugirano)	32
Cepljenje proti hepatitisu A ter hepatitisu B.....	32
Cepljenje proti gripi in pnevmokoknim okužbam	32
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter ošpicam, mumpsu in rdečkam	33
Cepljenje proti davici in tetanusu ter otroški paralizi	33
Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam in otroški paralizi.....	33
Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu ter noricam.....	34
Cepljenje proti hepatitisu A ter klopnemu meningoencefalitisu (odrasli)	34
Cepljenje proti davici in tetanusu ter pnevmokoknim okužbam	34
3.3 Resni neželeni učinki pridruženi cepljenju v letu 2018	36
4. OCENA PRIJAVLJENIH NEŽELENIH UČINKOV	40
5. VIRI	44
6. PRILOGA: OBRAZEC ZA PRIJAVO NEŽELENIH UČINKOV PO CEPLJENJU.....	46

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
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 (B)	cepivo proti meningokoknim okužbam, skupine B, monovalentno
OMR	cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam
OMRN	cepivo proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam
ošpice	cepivo proti ošpicam
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 2018 je bilo v Register posredovanih 418 prijav neželenih učinkov po cepljenju. Največji delež prijav je bil zabeležen po cepljenju s kombiniranimi cepivi, ki se uporabljajo v programu obveznega cepljenja. Pri večini je šlo za splošne težave in spremembe na mestu cepljenja, kot so bolečina, rdečina in oteklina, ki minejo brez posebnih ukrepov. Od splošnih oziroma sistemskih neželenih učinkov je bila najpogosteje prijavljena povišana telesna temperatura. Enaindvajset prijav je vsebovalo neželene učinke, ki smo jih klasificirali kot resne (5 % glede na vse posredovane prijave).

Analiza prijav neželenih učinkov v Register v letu 2018 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 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

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 med cepljenimi 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 ne odtehtajo več 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« neželjenih 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 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, 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 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,
- 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).

Načeloma pa naj bi zdravstveni delavci v skladu z zakonodajo, ki ureja zdravila (5, 6) in cepljenje (7), posredovali prijave neželenih učinkov po cepljenju pri katerih gre za odziv na cepivo ali cepljenje, ki je škodljiv in nenamerno. Kar vključuje tudi domnevne neželene učinke po cepljenju, pri katerih je vzročna povezava med cepivom in neželenim dogodkom vsaj razumno mogoča.

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 2018 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 2018

V letu 2018 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 gestacije 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«

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 ali v elektronski obliki v posebnem modulu Elektronskega registra cepljenih oseb in neželenih učinkov po cepljenju (eRCO), poročajo NIJZ (Nacionalni inštitut za javno zdravje).

Na NIJZ smo pripravili enoten modul eRCO, ki zdravnikom omogoča prijavo neželenih učinkov po cepljenju. Skrbniki programskih rešitev pri izvajalcih so ta modul vgradili v njihove ambulantne programe, tako, da je omogočena poenotena prijava in posredovanje podatkov o neželenih učinkih na NIJZ. Modul omogoča prijavo neželenih učinkov po cepljenjih, za katere so podatki so že bili posredovani v eRCO.

V primeru, da zdravnik želi prijaviti neželene učinke po cepljenju, ki ni zabeleženo v eRCO (npr.: oseba je bila cepljena v tujini ali pri izvajalcu, ki ni vključen v eRCO), prijavo neželenih učinkov posreduje na papirnatem obrazcu (priloga) po pošti na NIJZ.

V obrazec za prijavo neželenih učinkov, ki je bil v letu 2018 prenovljen in vsklajen z elektronskim obrazcem eRCO (v prilogi), se vnašajo naslednji podatki:

- ime in priimek cepljene osebe, datum rojstva, spol, naslov;
- vrsta in datum cepljenja;
- serijska številka cepiva, proizvajalec cepiva;
- neželeni učinki: bolečina na mestu vboda, rdečina na mestu vboda, oteklina na mestu vboda, povišana telesna temperatura, utrujenost, nerazpoloženost, razdražljivost, persistenten jok, nespečnost, glavobol, vrtoglavica, navzea, bruhanje, diareja, izguba apetita, bolečine v mišicah, sklepah, parastezije, kolaps, limfadenitis, limfadenopatija, izpuščaj, alergična reakcija (brez anafilaksije), absces na mestu vboda, celulitis na mestu vboda, parotitis, artritis, invaginacija črevesja, trombocitopenija, anafilaksija, generalizirani konvulzivni krči, hipotonična epizoda z zmanjšano odzivnostjo, sindrom Guillain Barre, druge pareze, paralize, aseptični meningitis, encefalitis, encefalopatija, drugo (datumi začetka in prenehanja oziroma trajanje);
- vrsta ukrepov;
- posledice neželenega učinka (izid);
- sočasno uporabljena zdravila;
- pomembni podatki v anamnezi;
- dodatni komentar;
- 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 2018 prikazuje prijave neželenih učinkov pri osebah, ki so bile cepljene v obdobju 01. 01. - 31. 12. 2018. Če Register prejme prijavo neželenega učinka za osebo, ki je bila cepljena 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 isti osebi.

Za leto 2018 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 in starost cepljene osebe. Za nekatere 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 neželenih učinkov po cepljenju, ki smo jih v skladu z definicijo razvrstili med resne, 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 2018, s podatki zbranimi v predhodnih štirih letih (2014 - 2017). Prikazan je časovni trend števila prijav, število posameznih neželenih učinkov pridruženih cepljenju in število prijav resnih neželenih učinkov po cepljenju ter deleži, glede na število vseh prijav neželenih učinkov.

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 2018 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 prijav neželenih učinkov posredujejo zdravniki prijavitelji. V zaključku te publikacije je predstavljena tudi njihova ocena.

3. ANALIZA PRIJAV NEŽELENIH UČINKOV PRIDRUŽENIH CEPLJENJU V LETU 2018

3.1 NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V LETU 2018

Do 1. avgusta 2019 je bilo v Register neželenih učinkov prejetih 418 prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju pri osebah, pri katerih je bilo cepljenje opravljeno v letu 2018. V tem letu je bilo v Sloveniji izdanih več kot 650.000 odmerkov cepiv. Največ cepiv se uporabi pri osebah starih 65 let in več (cepljenje proti gripi), odraslih (proti klopnemu meningoencefalitisu) in za 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, 2014-2018

leto	št. prijav	št. izdanih odmerkov
2014	458	520.390
2015	413	528.374
2016	329	544.207
2017	385	600.893
2018	418	652.819

Vir: Zbirka podatkov NIJZ 51. Register stranskih pojavov po cepljenju po ZZPPZ, 01. 08. 2019

V letu 2018 je bilo izdanih 652.819 odmerkov različnih cepiv. Od tega 19 % 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, 2018

Cepivo	št. izdanih odmerkov
gripa*	122.295
KME (odrasli)	85.875
DTP/Hib/IPV	78.421
hep B (otroci)	61.580
T	41.835

*v sezoni 2018/19 je bilo v Sloveniji na voljo cepivo proti gripi registrirano za uporabo pri otrocih in odraslih.

OMR	48.490
pneumo (kon.)	41.292
KME (otroci)	39.427
Td	36.880
DTP	24.521
HPV	17.699
rota	12.099
hep B (odrasli)	8.517
BCG	7.650
hep A/B	5.625
hep A (odrasli)	4.985
tifus	3.629
pneumo (23)	2.704
rumena mrzlica	2.037
steklina	1.524
meningo (ACWY, kon.)	1.410
hep B*	1.143
norice	802
hep A (otroci)	739
IPV	538
meningo (B)	547
Hib	263
OMRN	110
DTP/Hib/IPV/hep B	73
gripa (otroci)*	67
ošpice	20
zoster	22
SKUPAJ	652.819

Največji delež prijavljenih neželenih učinkov je bil zabeležen po cepljenju s kombiniranimi cepivi, predvsem po cepljenju s 3-valentnim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (20,6 %) in s 5-valentnim cepivom proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi (18,0 %), ki se uporabljata v rutinskem programu cepljenja otrok. Prijave neželenih učinkov smo beležili tudi po sočasnih cepljenjih, ko so osebe istočasno cepljene z več različnimi cepivi (tabela 3).

Med kombiniranimi cepivi je bila najvišja prijavna stopnja (35,1/10.000 izdanih odmerkov cepiva) zabeležena po cepljenju s 3-valentnim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju, najnižja (0,3/10.000 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 (149,2/10.000 izdanih odmerkov cepiva) zabeležena po cepljenju proti gripi za otroke. V tem primeru je bilo izdano relativno majhno število odmerkov cepiva (67 odmerkov), zato ima vsaka prijava neželenih učinkov velik vpliv na prijavno stopnjo. Najnižja prijavna stopnja (1,4/10.000 izdanih odmerkov cepiva) je bila zabeležena po cepljenju proti klopnemu meningoencefalitisu za odrasle in po cepljenju proti gripi za odrasle (v sezoni 2018/19 za odrasle in otroke) (1,7/10.000 izdanih odmerkov cepiva) ter tetanusu (1,9/10.000 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, 2018

cepljenje/ cepivo	št. prijav	delež prijav (%)	prijavna stopnja (na 10.000 izdanih odmerkov)
»MONO« CEPIVA			
gripa	21	5,0	1,7
pneumo (kon.)	20	4,8	4,8
rota	18	4,3	14,9
HPV	15	3,6	8,5
hep B (otroci)	15	3,6	2,4
KME (otroci)	12	2,9	3,0
KME (odrasli)	12	2,9	1,4
T	8	1,9	1,9
pneumo (23)	8	1,9	29,5
hep B (odrasli)	4	1,0	4,7
rumena mrzlica	2	0,5	9,8
meningo (B)	1	0,2	114,9
norice	1	0,2	12,5
hep A (odrasli)	1	0,2	2,0
gripa (otroci)	1	0,2	149,2

cepljenje/ cepivo	št. prijav	delež prijav (%)	prijavna stopnja (na 10.000 izdanih odmerkov)
KOMBINIRANA CEPIVA			
DTP	86	20,6	35,1
DTP/Hib/IPV	75	18,0	9,6
OMR	36	8,6	7,4
Td	2	0,5	0,3
SOČASNO CEPLJENJE			
DTP/Hib/IPV+pneumo (kon.)	47	11,2	-
OMR+hep B	10	2,4	-
DTP/Hib/IPV+pneumo (kon.)+rota	8	1,9	-
DTP/Hib/IPV+rota	3	0,7	-
OMR+pneumo (kon.)	2	0,5	-
hep A+hep B	2	0,5	-
gripa+pnevmo	1	0,2	-
DTP/Hib/IPV+OMR	1	0,2	-
KME+norice	1	0,2	-
hep A+KME (odrasli)	1	0,2	-
DTP/Hib/IPV+KME (otroci)	1	0,2	-
Td+IPV	1	0,2	-
Td+pnevmo	1	0,2	-
OMR+IPV	1	0,2	-
SKUPAJ	418	100	

Pri 411 osebah za katere so bile posredovane prijave neželenih učinkov je bilo možno izračunati starost ob cepljenju. Povprečna starost je znašala 10 let in 2 mesece (razpon: <1 - 88 let). Pri 7 osebah podatek o datumu rojstva ali datumu cepljenja na prijavi ni bil naveden in ga ni bilo mogoče pridobiti, zato starosti ob cepljenju ni bilo mogoče izračunati.

Največji delež (45,5 %) predstavljajo prijave neželenih učinkov pri cepljenih pred drugim letom starosti, ko so otroci po rutinskem programu cepljenja prejeli štiri odmerke cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b ter otroški paralizi in proti pnevmokoknim okužbam, ter en odmerek cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam. 19,0 % 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 2018 jih je bilo 47,7 % pri moških in 52,3 % pri ženskah. Pri treh osebah ni bilo mogoče pridobiti podatka o spolu.

V letu 2018 je bilo v 418 prijavah zabeleženih 910 neželenih učinkov, ki se s pomočjo prijavnega obrazca zbirajo standardizirano (tabela 4).

Kot v preteklih štirih letih, so bili tudi v letu 2018 najpogosteje prijavljeni lokalni neželeni učinki kot sta oteklina (20,4 %), rdečina (19,5 %), sledi bolečina (17,4 %). Prijavljene otekline so bile v povprečju velike 8,7 cm.

Od splošnih neželenih učinkov je bila, tako kot v preteklih štirih letih (2014-2017), najpogosteje prijavljena povišana telesna temperatura (16,7 %), ki je v povprečju znašala 38,5 °C. Od ostalih splošnih neželenih učinkov pa so bili najpogostejši utrujenost (5,1 %), glavobol (4,4 %) in slabost (3,8 %) (tabela 4).

Tabela 4: Število neželenih učinkov pridruženih cepljenju, ki se standardizirano zbirajo na prijavnih obrazcih, 2014-2018 ter deleži neželenih učinkov glede na vrsto, 2018

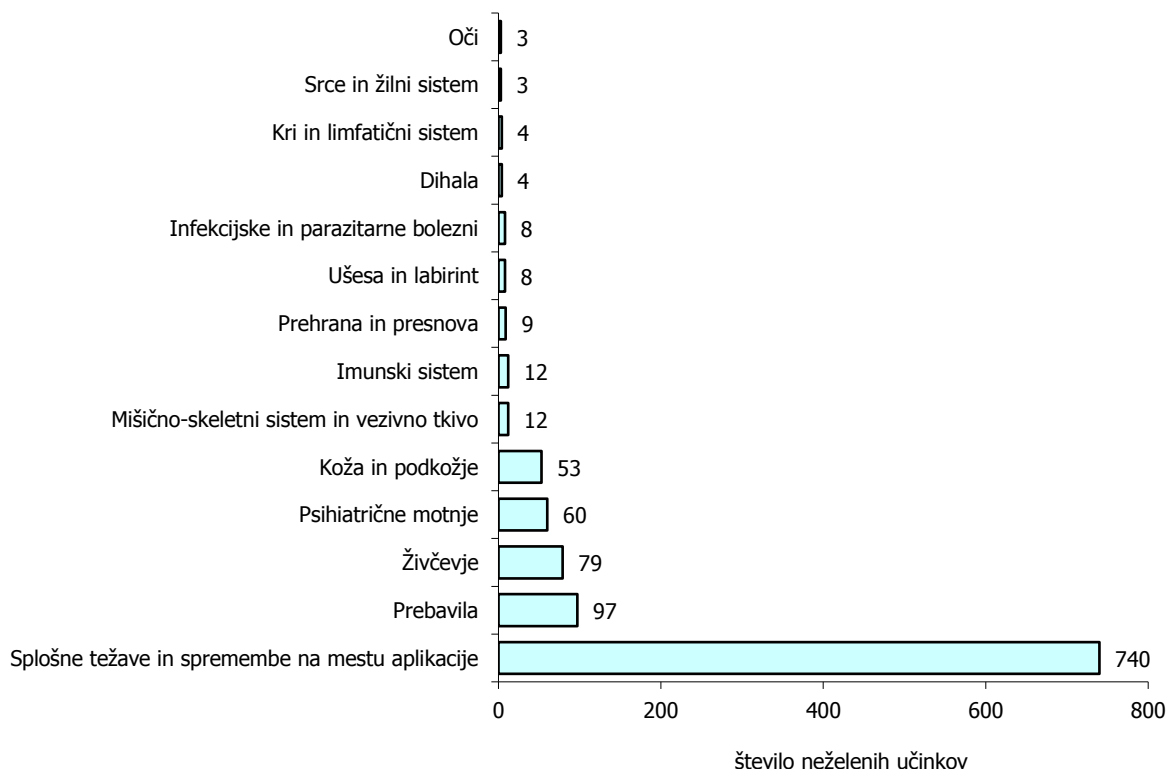
neželen učinek	2014	2015	2016	2017	2018	2018 (%)
LOKALNI						
bolečina	164	174	143	169	158	17,4
rdečina	221	198	148	170	177	19,5
oteklina	210	198	153	178	186	20,4
SPLOŠNI						
temperatura	186	184	151	132	152	16,7
slabost	34	30	25	37	35	3,8
diareja	18	17	10	18	18	2,0
utrujenost	58	50	58	48	46	5,1
glavobol	44	44	41	51	40	4,4
nespečnost	17	23	19	19	14	1,5
zaspanost	28	27	22	18	23	2,5
perzistentno ječanje	11	12	14	6	9	1,0
krči po telesu	6	8	6	13	8	0,9
povečane slinavke	3	2	2	1	2	0,2
izpuščaj	51	33	28	27	42	4,6
anafilaktična reakcija	0	0	0	0	0	0,0
meningitis, nevritis, encefalopatija	0	0	0	1	0	0,0
skupaj	1051	1000	820	888	910	100

Poleg omenjenih neželenih učinkov pridruženih cepljenju, ki so se v preteklih letih zbirali standardizirano, so izvajalci cepljenja v letu 2018 pod »drugo« na obrazcu za prijavo opisovali tudi (po organskih sistemih):

- dihala: težje dihanje, bolečine v grlu, izcedek iz nosu;
- koža in podkožje: dermatitis, poslabšanje luskavice, izpadanje las, osip po telesu, hiperpigmentacija kože, depigmentacija;
- mišično-skeletni sistem in vezivno tkivo: bolečine v udih, mišicah, sklepih, po trupu, otrdel vrat, otrdeli prsti rok, krč mišic čeljusti;
- prebavila: bruhanje, bolečine/krči v trebuhu, invaginacija črevesja, kri na blatu, boleče slinavke, napenjanje, pekoč občutek v ustih;

- srce in žilni sistem: purpura Henoch Schoenlein, fokalni arteritis in možganski infarkt, znižan krvni tlak;
- ušesa in labirint: vrtoglavica, vnetje ušesa, oteklo uho, nistagmus;
- živčevje: (neutolažljiv) jok, tremor, mravljinčenje, omotica, sinkopa, kolaps, tresenje, nevritis (brahialnega živca), pritisk v glavi, sum na cerebralni paroksizem, nestabilnost, tonično-klonični krči;
- infekcijske in parazitarne motnje: laringitis, prehlad, vnetje mehurja, pielonefritis, akutni respiratorni infekt zgornjih dihal, podanjčice v blatu;
- prehrana in presnova: izguba apetita/slab apetit;
- psihiatrične motnje: nerazpoloženost, razdražljivost, odsotnost, halucinacije;
- splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: znojenje, mrzlica, zatrdlina na mestu cepljenja, slabo počutje, srbenje/srbečica, granulom na mestu cepljenja, infiltracija na mestu cepljenja, mehurček na mestu cepljenja, celulitis na mestu cepljenja, bolečina po telesu;
- imunski sistem: urtikarija/urtike, oteklina ustnic/jezika, angioedem, alergijski proktokolitis;
- oči: motnje vida, fotofobija.

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, 2018 (n=1092)

V 367 prijavah (87,8 %) so izvajalci cepljenja posredovali tudi podatke o ukrepih, ki so bili izvedeni v sklopu obravnave neželenih učinkov pridruženih cepljenju. Med temi je bilo pri največjem deležu oseb potrebno le opazovanje (59,4 %) ali pa je bilo potrebno ambulantno zdravljenje (31,3 %) (tabela 5).

Tabela 5: Izvedeni ukrepi zaradi neželenih učinkov pridruženih cepljenju, 2018

ukrepi	št. prijav	delež (%)
opazovanje	218	59,4
ambulantno zdravljenje	115	31,3
specialistični pregled	14	3,8
hospitalizacija	17	4,6
ni podatka	2	0,5
drugo	1	0,3
skupaj	367	100,0

Za osebe, ki so bile cepljene v letu 2018 smo na NIJZ prejeli 418 prijav neželenih učinkov po cepljenju, od tega smo 21 (5 %) prijav v skladu z navedeno definicijo razvrstili med resne neželene učinke.

V zadnjih 5 letih se delež prijav z resnimi neželenimi učinki glede na vse posredovane prijave neželenih učinkov v posameznem letu spreminja. Najnižji je bil v letu 2017 (4,7 %), najvišji (7,3 %) pa v letu 2015 (tabela 6).

Tabela 6: Število in delež prijav z resnimi neželenimi učinki, glede na vse posredovane prijave neželenih učinkov v posameznem letu, 2014-2018

leto	št. prijav z resnimi NU	delež (%)
2014	22	4,8
2015	30	7,3
2016	20	6,1
2017	18	4,7
2018	21	5,0

Vir: Zbirka podatkov NIJZ 51. Register stranskih pojavov po cepljenju po ZZPPZ, 01. 08. 2019

3.2 NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V LETU 2018 PO CEPLJENJIH Z MONOVALENTNIMI CEPIVI, KOMBINIRANIMI CEPIVI IN SOČASNIH CEPLJENJIH

3.2.1 CEPLJENJE Z »MONO« CEPIVI

Cepljenje proti gripi (odrasli)														
Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 21														
Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0														
Število neželenih učinkov: 54														
neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
10	8	7	2	1	0	5	5	0	1	0	1	0	4	mrzlica (3), potenje (1), izguba apetita (1), bolečine v mišicah(1), ravninčenje roke (1), omotičnost (1), oteklo uho (1), zatrdlina (1)

Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam, s konjugiranim cepivom														
Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 20														
Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0														
Število neželenih učinkov: 50														
neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
7	12	11	8	2	1	2	0	2	1	0	0	0	1	nerazpoloženost (1), izguba apetita (1), razdražljivost (1)

Cepljenje proti rotavirusnim okužbam

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 18

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 3

Število neželenih učinkov: 26

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	0	0	2	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	krči v trebuhu (1), bruhanje (10), inaginacija črevesja (2), kri na blatu (2), alergijski proktokolitis (1), napenjanje (2), jok (1)

Cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

Število neželenih učinkov: 29

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
5	3	4	1	4	1	1	2	0	1	0	0	0	0	mrzlica (1), podanjčice v blatu (1), granulom na mestu cepljenja (1), poslabšanje luskavice (1), halucinacije (1), vrtoglavica (1), kolaps (1)

Cepljenje proti hepatitisu B (otroci)

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 2

Število neželenih učinkov: 44

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
4	4	4	6	3	1	6	5	0	3	0	0	0	0	izpadanje las (2), purpura Henoch Schonlein (1), sinkopa (1), otrdel vrat (2), bolečine v prsih (1), prehlad (1), akutni respiratorni infekt zg.dihal (1)

Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (odrasli)

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 54

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
6	2	4	2	4	0	4	6	1	3	0	1	1	0	bolečine v mišicah (2), bruhanje (2), pritisk v glavi (1), nistagmus (1), vrtoglavica (3), mravljinčenje vrat (1), otekle ustnice (1), povečane bezgavke (1), otrdeli prsti rok (1), mravljinčenje prstov nog (1), slabo počutje (2), bolečine v sklepih (1), krč mišic čeljusti (1), motnje vida (2)

Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (otroci)

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 22

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
4	3	3	5	2	0	1	0	0	0	0	0	0	2	bruhanje (1), urtike (1)

Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam (23)

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 28

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
7	7	7	2	0	0	3	1	0	1	0	0	0	0	/

Cepljenje proti tetanusu

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 29

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
4	4	6	3	0	0	1	2	0	0	0	0	0	1	osip po prsnem košu (1) laringitis (1), vnetje mehurja (1), srbečica (1), utrujenost (1), nespečnost (1), omotičnost (1), fotofobija (1)

Cepljenje proti hepatitisu B (odrasli)

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 12

neželen učinek/število

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

Cepljenje proti rumeni mrzlici

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 2

neželen učinek/število

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

Cepljenje proti meningokoknim okužbam (skupine B)

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	driareja	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	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: 2

neželen učinek/število

bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	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	1	0	0	kolaps (1)

Cepljenje proti noricam

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 7

neželen učinek/število

bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	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	0	0	1	izpuščaj (1), boleče grlo (1)

Cepljenje proti gripi (otroci)

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	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	bruhanje (1)

3.2.2 CEPLJENJE S KOMBINIRANIMI CEPIVI**Cepljenje proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju**

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 86

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 2

Število neželenih učinkov: 270

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
63	72	73	15	5	0	8	11	1	2	0	1	0	5	bolečina po celem telesu (1), bruhanje (2), srbečica (3), lokalno mehurček (1), povečana bezgavka (2), infiltracija (1), hiperpigmentacija kože (1), izguba apetita (1), sum na cerebralni paroksizem (1), urtike (1)

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

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 75

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

Število neželenih učinkov: 193

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
30	42	46	34	0	4	4	0	3	4	1	0	0	5	razdražljivost (1), nerazpoloženost (7), srbečica (1), bolečine v nogi (1), bruhanje (3), celulitis (1), urtikarija (1), izcedek iz nosu (1), jok (1), kontaktni dermatitis (1), lokalna srbečica (1), oteklina ustnic (1), izguba apetita (1)

Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 36

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 3

Število neželenih učinkov: 79

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	2	2	20	5	2	4	0	2	6	0	0	1	14	depigmentacija (1), težko dihanje (2), tresavica (1), osip po telesu (1), razdražljivost (1), angioedem (1), otečene ustnice in jezik (1), vrtoglavica (1), boleče slinavke (1), bruhanje (2), izguba apetita (1), urtikarija (1), prehladni znaki (1), vnetje ušesa (1), povečane bezgavke (1), urtike (1), izpuščaj po telesu (1), nestabilnost (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: 7

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	mravlinčenje prstov (1), nevritis brahialnega živca (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): 47

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 7

Število neželenih učinkov: 104

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
10	11	9	34	2	2	2	1	3	2	8	2	0	3	nerazpoloženost (3), razdražljivost (3), idiopatska epilepsija (1), izguba apetita (4), tonično-klonični krči (1) (1), neutolažljiv jok (2), mrzlica (1)

Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter hepatitisu B

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

Število neželenih učinkov: 17

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	1	1	3	2	0	2	0	1	0	0	0	0	2	bruhanje (1), fokalni arteritis in možganski infarkt (1), otrdel vrat (1), tremor (1), urtikarija (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): 8

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

Število neželenih učinkov: 16

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	1	2	4	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	bruhanje (3), nerazpoloženost (1), jok (1), pielonefritis (E.coli) (1), krči v trebuhu (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): 3

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 11

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	0	0	2	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	krči v trebuhu (1), bruhanje (1), nerazpoloženost (1), razdražljivost (1), odsotnost (1)

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	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nerazpoloženost (1)

Cepljenje proti hepatitisu A ter hepatitisu B

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 5

neželen učinek / število

bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	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	1	pekoč občutek v ustih (1), urtikarija (1), slabost (1), znižan krvni tlak (1)

Cepljenje proti gripi in pnevmokoknim okužbam

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	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	/

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: 3

neželen učinek/število

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

Cepljenje proti davici in tetanusu ter otroški paralizi

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	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	bruhanje (1)

Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam in otroški paralizi

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	driareja	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	0	0	0	bruhanje (1), bolečine v trebuhu (1)

Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu ter noricam

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	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	prehlad (1)

Cepljenje proti hepatitisu A ter klopnemu meningoencefalitisu (odrasli)

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	driareja	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	/

Cepljenje proti davici in tetanusu ter pnevmokoknim okužbam

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	driareja	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	/

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): 1

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 2

neželen učinek / število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driareja	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	1	/

3.3 RESNI NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V LETU 2018

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 2018 smo na NIJZ prejeli 418 prijav neželenih učinkov po cepljenju, od tega smo 21 (5 %) 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:

- 1-krat po cepljenju proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi;
- 3-krat po cepljenju proti ošpicam, mumpsu in rdečkam;
- 2-krat po cepljenju proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju;
- 1-krat po cepljenju proti okužbam s humanimi papilomavirusi;
- 3-krat po cepljenju proti rotavirusnimi okužbam;
- 2-krat po cepljenju proti okužbam z virusom hepatitisa B;
- 7-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 hkrati proti pnevmokoknim okužbam ter hkrati proti rotavirusnim okužbam;
- 1-krat po cepljenju proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter hkrati proti okužbam z virusom hepatitisa B.

21-mesečni otrok je bil cepljen s 4. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Dva dni po cepljenju je bil sprejet v bolnišnico zaradi večje lokalne reakcije na mestu cepljenja ter povišane telesne temperature, posumili so na celulitis. Po treh dneh je bil odpuščen v dobrem zdravstvenem stanju.

42-letna oseba je bila cepljena s 1. odmerkom cepiva proti **ošpicam, mumpsu in rdečkam**. Nekaj minut po cepljenju so se ji je pojavili znaki alergične reakcije v smislu otekanja (lokalizirani edem), težkega dihanja in vrtoglavice. Ob ustreznem zdravljenju je bila nekaj ur na opazovanju, nato pa odpuščena v izboljšanem stanju.

12-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **ošpicam, mumpsu in rdečkam**. Dva dni po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura in epizoda enostavnih vročinskih krčev. Za en dan je bil sprejet v bolnišnico, kjer so ugotovili znake respiratorne okužbe zgornjih dihal. Odpuščen je bil brez posledic z diagnozo prve epizode vročinskih krčev ob prebolevanju akutnega respiratornega infekta zgornjih dihal, možen tudi neželen učinek po cepljenju.

13-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **ošpicam, mumpsu in rdečkam**. Nekaj ur kasneje je bruhal in dobil povišano telesno temperaturo. Sprejet je bil v bolnišnico, kjer je bil postavljen sum na meningitis, prisotna je bila akutna okužba s humanim herpes virusom 6. Po sedmih dneh je bil odpuščen v izboljšanem stanju z mnenjem, da je šlo najverjetneje za virusni meningitis in cerebelitis, ob tem je preboleval 6. otroško bolezen.

5-letni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu in oslovskemu kašlju**. Nekaj ur kasneje je ob sedenju udaril z glavo, po nekaj urah je iznenada glavo in trup zategnil nazaj in v stran, bil je nekaj sekund neodziven. Sprejet je bil v bolnišnico, kjer

so bili izvidi opravljenih preiskav brez posebnosti. Naslednji dan je bil odpuščen brez posledic z diagnozo sum na cerebralni paroksizem. Predhodno je imel že nekajkrat podobne težave (ob prebolevanju viroze), opravljene preiskave niso pokazale odstopanj.

8-letni otrok je bil cepljen s 5. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu in oslovskemu kašlju**. Dan po cepljenju se mu je na mestu cepljenja pojavila lokalna reakcija, ki se je naslednji dan še povečala. Bil je en dan hospitaliziran in odpuščen je bil v izboljšanem stanju.

11-letni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **okužbam s humanimi papilomavirusi**. Nekaj ur po cepljenju se mu je pojavil glavobol, ob tem je slišal glasove, naslednji dan pa še blaga vrtoglavica. Bil je prejet v bolnišnico, kjer so bili izvidi vseh opravljenih preiskav brez posebnosti. Glavobol je tekom hospitalizacije postopno izzvenel, po dveh dneh je bil odpuščen v izboljšanem stanju z diagnozo glavobol in halucinacije po cepljenju.

4-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **okužbam z rotavirusi**. Po nekaj urah ga je začelo zvijati v trebuhu, kar je trajalo cel teden, nato pa se mu je pojavil rdeč sluzast skupek na blatu. Ob pregledu v urgentni ambulanti je UZ trebuha je pokazal invaginacijo črevesja, ki se je razrešila sama, odpuščen brez težav. Predhodno je bil že obravnavan zaradi alergijskega vnetja črevesja.

3-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **rotavirusnim okužbam**. Še isti dan so se mu pojavili krči v trebuhu, naslednji dan pa krvavkasti strdki na blatu. Pet dni po cepljenju je bil hospitaliziran, kjer UZ trebuha ni pokazal nenormalnosti, alergijski testi so bili negativni, po dveh dneh odpuščen v izboljšanem stanju. Čez nekaj tednov je bil ponovno hospitaliziran, ker je bil hematest blata ponovno pozitiven, ob tem so bili izvidi testov na morebitne okužbe negativni, po treh dneh odpuščen v izboljšanem stanju.

3-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **rotavirusnim okužbam**. Tri dni po cepljenju se mu je pojavila invaginacija črevesja, ki je bila potrjena z RTG in UZ trebuha. Bil je sprejet v bolnišnico, kjer so invaginacijo z operacijo uspešno razrešili.

6-letni otrok je bil cepljen s 3. odmerkom cepiva proti **okužbi z virusom hepatitisom B**. Dan po cepljenju je padel in se udaril z glavo, po tem je bruhal in imel glavobol. Bil je sprejet na opazovanje v bolnišnico. Že pred padcem so mu zaradi vnetja srednjega ušesa predpisali antibiotik, ob tem naj bi se mu pojavila povišana telesna temperatura. Po opazovanju je bil odpuščen brez posledic.

7-letni otrok je bil cepljen s 3. odmerkom cepiva proti **okužbi z virusom hepatitisa B**. Nekaj ur po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura, tri dni po cepljenju pa še droben petehialni izpuščaj po spodnjih okončinah. Naslednji dan je bil sprejet v bolnišnico in po štirih dneh odpuščen v izboljšanem stanju z diagnozo purpura Henoch-Schonlein. Dva do tri tedne pred cepljenjem je preboleval daljšo virozo s povišano telesno temperaturo.

18-mesečni otrok je bil cepljen s 4. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** in s 3. odmerkom cepiva proti **pnevmokoknim okužbam**. Nekaj ur kasneje se mu je na mestu cepljenja pojavila večja lokalna reakcija, povišana telesna temperatura, slabost in bruhanje. Sprejet je bil v bolnišnico kjer so ugotavljali tudi povišane vnetne parametre, nato pa po treh dneh odpuščen v izboljšanem stanju.

3-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** in 1. odmerkom cepiva proti **pnevmokoknim okužbam**. Na dan cepljenja se mu je pojavila večja lokalna reakcija na obeh mestih cepljenja, bil je

razdražljiv in jokav, zato je bil še isti dan sprejet v bolnišnico, kjer je bil en dan na opazovanju in odpuščen brez posledic.

20-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 in lokalni reakciji na obeh mestih cepljenja. Za en dan je bil sprejet v bolnišnico in odpuščen v izboljššanem stanju.

3-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** in 1. odmerkom cepiva proti **pnevmokoknim okužbam**. Po cepljenju so se mu pojavile apnoične atake, otrok je bil že prej hospitaliziran zaradi osnovne bolezni kot posledica nedonošenosti. Stanje je bilo razrešeno brez posledic.

20-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**. Nekaj ur po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura, nato pa še tonično-klonični krči, zato je bil sprejet v bolnišnico, kjer pa se krči niso več ponovili. CT je pokazal močno zadebeljeno sluznico sinusov. Po treh dneh je bil odpuščen brez posledic z diagnozo akutni infekt zgornjih dihal in status epilepticus neopredeljen.

7-mesečni otrok je bil cepljen s 3. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** in 2. odmerkom cepiva proti **pnevmokoknim okužbam**. Dan po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura in nespečnost, ob tem je zategoval telo v eno stran. Petnajst dni po cepljenju je bil hospitaliziran, pri pregledu so opazili ekstenzijske vzorce in asimetrijo gibanja. EEG je pokazal nekoliko počasnejšo možgansko aktivnost. Naslednji dan je bil odpuščen, ker je prišlo do izboljšanja, z mnenjem - prehodna encefalopatija po cepljenju z več cepivi hkrati, predlagali so posvet pri pediatričnem imunologu.

3-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** in 1. odmerkom cepiva proti **pnevmokoknim okužbam**. Dan po cepljenju so se začeli pojavljati nekaj sekund trajajoči trzljaji oči, tri tedne po cepljenju pa nenadna zakrčenost telesa v napadih, ki so prav tako trajali nekaj sekund. Sprejet je bil v bolnišnico, kjer je bila postavljena diagnoza generalizirane idiopatske epilepsije. Po enem mesecu je bil odpuščen ob ustrezni terapiji v izboljššanem stanju. V družini je prisotna epilepsija.

4-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**, s 1. odmerkom cepiva proti **pnevmokoknim okužbam** in s 1. odmerkom cepiva proti **rotavirusnim okužbam**. Dvanajsti dan po cepljenju je bruhal, šestnajsti dan po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura. Dva dni kasneje je bil hospitaliziran, kjer so ugotovili da ima pielonefritis (bakterija E. coli izolirana iz urina). Po štirih dneh je bil odpuščen v izboljššanem stanju z mnenjem, da je povezava s cepljenjem malo verjetna.

5-letni otrok je bil cepljen z 2. odmerkom cepiva **ošpicam, mumpsu in rdečkam** in 1. odmerkom cepiva proti **okužbam v virusom hepatitis B**. Devet dni po cepljenju ga je močno zbolelo v glavi, padel je po stopnicah, postal je zmeden, večkrat je tudi bruhal. Se isti dan je bil sprejet v bolnišnico kjer so ugotavljali hemiplegijo in potrdili akutni ishemični možganski infarkt kot posledico akutnega fokalnega (lokalnega) arteritisa notranje karotidne arterije. Izvedli so obsežno laboratorijsko diagnostiko za etiološko opredelitev možganske kapi – izvidi so bili mejah normale. Po enem mesecu je bil odpuščen v izboljššanem stanju na rehabilitacijo.

V letu 2018 pa smo na NIJZ prejeli z zamikom tudi tri prijave neželenih učinkov po cepljenju, ki so bili razvrščeni med resne neželene učinke, vendar so bile te osebe cepljene v letih 2016 oziroma 2017, zato jih prikazujemo posebej.

8-letni otrok je bil v letu 2016 cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **klopnemu meningoencefalitisu**. Štiri dni po cepljenju so se mu pojavile bolečine v kolku ob gibanju, zato je bil dan kasneje hospitaliziran. Gibljivost kolka je bila zavrta, UZ je pokazal znake vnetja sklepa. V laboratorijskih izvidih so bili pokazatelji vnetja in RF negativni. Naslednji dan je bil odpuščen z diagnozo reaktivni koksitis, čez en mesec na kontrolnem pregledu ni imel več bolečin, noga je bila normalno gibljiva.

19-mesečni otrok je bil v letu 2016 cepljen s 4. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Dva dni po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura in viroza, čez dva dni so se mu pojavili tresljaji v udih. Bil je sprejet v bolnišnico, kjer so opazovali mioklonizme, njihovo število se je z upadom temperature zmanjševalo. Ugotovili so tudi, da ima nekoliko pordelo žrelo in povišane vnetne parametre v krvi. EEG ni vseboval vzorcev značilnih za epilepsijo, virusnega povzročitelja niso uspeli izolirati. Po dveh dneh je bil odpuščen v izboljšanem stanju z diagnozo mioklonizmi ob povišani telesni temperaturi. Kasneje še dvakrat ob prebolevanju respiratornega vročinskega obolenja pojav tresljajev v okončinah. Predhodno pa je bil po cepljenju z 2. odmerkom cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi že hospitaliziran zaradi suma na cerebralni paroksizem.

6-mesečni otrok je bil v letu 2017 cepljen z 2. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Nekaj ur po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura, bruhanje in zaspanost, štiri dni kasneje pa še makulopapulozni izpuščaj. Sprejet je bil v bolnišnico in naslednji dan odpuščen v izboljšanem stanju – z mnenjem, da je šlo najverjetneje za prebolevanje exanthema subitum.

4. OCENA PRIJAVLJENIH NEŽELENIH UČINKOV

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 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 sistem spremljanja neželenih učinkov po cepljenju, ki ga omogoča register, 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 2018 smo na Nacionalni inštitut za javno zdravje v Register prejeli nekoliko več prijav neželenih učinkov po cepljenju kot v preteklem letu, kar je odraz implementacije novega modula Elektronskega registra cepljenih oseb in neželenih učinkov po cepljenju (eRCO) pri izvajalcih, ki omogoča elektronsko prijavo neželenih učinkov.

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

Za osebe, ki so bile cepljene v letu 2018 smo na NIJZ v Register prejeli 418 prijav neželenih učinkov po cepljenju, pri večini teh oseb je šlo za blage neželene učinke, ki so brez posledic izzveneli v nekaj dneh. Pri večini je šlo za splošne težave in spremembe na mestu cepljenja, kot so bolečina, rdečina in oteklina. Od splošnih oziroma sistemskih neželenih učinkov je bila najpogosteje prijavljena povišana telesna temperatura.

Od 418 prijav neželenih učinkov po cepljenju, jih je le 21 (5 %) vsebovalo resne neželene učinke. Vseh 21 oseb z resnimi neželenimi učinki je bilo hospitaliziranih ali obravnavanih v urgentnih ambulantah. 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 šestih 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 glavnem povzetku značilnosti posameznega cepiva (alergična reakcija z lokaliziranim edemom, večje lokalne reakcije na mestu cepljenja z ali brez povišane telesne temperature, sum na celulitis na mestu cepljenja).

Pri štirih 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 ob prebolevanju akutnega respiratornega infekta, pozitiven hematest po cepljenju z rotavirusi, kar se je ponovilo več tednov po cepljenju, ko so bili izvidi preiskav na povzročitelje črevesnih okužb negativni).

V enem primeru je nekaj ur po cepljenju proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju prišlo do pojava krča in neodzivnosti, kar je bilo opredeljeno kot sum na cerebralni paroksizem. Podobni dogodki so se pri tej osebi pojavljali že pred cepljenjem. Hipotonično-hiporesponzivne epizode in krči so sicer navedeni v spremni dokumentaciji cepiva (glavni povzetek značilnosti zdravila) kot pričakovani neželeni dogodek po cepljenju s cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju.

V enem primeru je pri nedonošenčku nekaj ur po cepljenju proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter proti pnevmokoknim okužbam prišlo do pojava dihalnih premorov oziroma apnoičnih atak. Apnoične atake pri cepljenju nedonošenčkov, ki so se rodili pri zelo nizki gestacijski starosti, so navedene tudi v glavnih povzetkih značilnosti obeh cepiv. Gre za pričakovane neželene učinke in zato se priporoča cepljenje takih otrok pod nadzorom v zdravstveni ustanovi.

Prijavljena sta bila tudi dva primera, kjer je po cepljenju proti rotavirusom prišlo do invaginacije črevesa. Gre za pričakovani neželeni dogodek po cepljenju, ki je naveden v glavnem povzetku značilnosti cepiva proti rotavirusom. Povezava s cepljenjem je sicer možna, lahko pa gre le za časovno sosledje, saj se invaginacija črevesja pojavlja tudi pri necepljenih otrocih. 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 (11, 12). 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 (13). 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 (14). 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 pretehtajo tveganje za invaginacijo (11-14).

Pri štirih osebah je šlo za sočasno dogajanje, kjer so bili neželeni učinki oziroma dogodki povezani z drugimi osnovnimi boleznimi ali okužbami (virusni meningitis in cerebelitis ob prebolevanju 6. bolezni, bruhanje in glavobol po udarcu z glavo in ob prebolevanju vnetja srednjega ušesa, pielonefritis povzročeni z E. coli, tonično-klonični krči ob povišani telesni temperaturi zaradi akutnega respiratornega infekta) in niso bili posledica cepljenja oziroma povezava s cepljenjem ni bila verjetna.

Prijavljena sta bila tudi dva primera vaskulitisa, ki sta se pojavila v časovni povezavi s cepljenjem. V enem primeru so se pri otroku, ki je v obdobju pred cepljenjem preboleval daljšo virozo, tri dni po cepljenju proti okužbi z virusom hepatitisa B pojavili znaki Henoch-Schonlein-ove purpore. V drugem primeru se je pri otroku devet dni po cepljenju proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter proti okužbi z virusom hepatitisa B pojavil akutni možganski infarkt kot posledica lokalnega vnetja možganske arterije. V teh dveh primerih gre sicer za pričakovani neželeni učinek oziroma dogodek po cepljenju, saj je pojav vaskulitisa naveden v glavnem povzetku značilnosti cepiva proti hepatitisu B (ne pa pri cepivu proti

ošpicam, mumpsu in rdečkam). Inštitut za medicino, ki je v Združenih državah Amerike svetovalec vladi tudi na področju cepljenja in neželenih učinkov, je v obširnem poročilu pregledal dokaze za vzročno povezanost med številnimi neželenimi dogodki in cepljenjem. Pregledali so tudi raziskave, ki so obravnavale pojav ali poslabšanje vaskulitisa po cepljenju proti hepatitisu B, šlo je za opise posameznih primerov s časovno povezanostjo. Njihov zaključek je bil, da ni na voljo zadosti dokazov, ki bi podpirali ali zavrgli vzročno povezanost med cepljenjem proti hepatitisu B in pojavom oziroma poslabšanjem vaskulitisa (15). Tudi v sistematičnem pregledu literature, v katerega je bilo vključenih 75 raziskav, so zaključili, da večje kvalitetne raziskave niso pokazale vzročne povezanosti med cepljenjem in pojavom vaskulitisa po cepljenju (vključno s Kawasakijsko boleznijo in purpuro Henoch-Schonlein) (16). Pojav vaskulitisa je odvisen tudi od okolijskih sprožilcev, vključno z okužbami. Tako naj bi uspešni kampanji cepljenja proti hepatitisu B v Franciji sledil upad pojavnosti enega izmed vaskulitisa - poliarteritis nodoza. Avtorji v prispevku navajajo širok spekter etioloških povzročiteljev povezanih z nastankom vaskulitisa kot so okužbe z mikroorganizmi, boleznine vezivnega tkiva, malignomi, različna zdravila in toksini ter tudi drugi neznani vzroki. Kljub številnim spontanim poročilom ter objavljenim poročilom o posameznih primerih in serijah primerov, kjer navajajo časovno sosledje med cepljenjem in pojavom vaskulitisa, pa z opazovalnimi raziskavami in kliničnimi preskusi vzročne povezave med različnimi cepivi in pojavu različnih podtipov vaskulitisa niso potrdili (16).

Prijavljeni so bili tudi trije primeri, kjer je šlo za nepričakovane neželene dogodke po cepljenju. V enem primeru so se pri mladostniku nekaj ur po cepljenju proti okužbi s humanimi papilomavirusi začeli pojavljati glavobol in slušne halucinacije, ki pa so kmalu izzveneli. V tem primeru gre za nepričakovan neželen učinek oziroma dogodek po cepljenju, pojav halucinacij ni naveden v glavnem povzetku značilnosti cepiva proti okužbam s humanimi virusi papiloma. V strokovni literaturi je opisan podoben posamezen primer hudega glavobola s halucinacijami v časovni povezavi s cepljenjem, zaradi katerega je bila potrebna hospitalizacija. O tem primeru so poročali iz kanadske pokrajine Ontario, kjer so v obdobju 2007-2011 v okviru programa cepljenja proti okužbam s humanimi virusi papiloma razdelili skoraj 700.000 odmerkov cepiva. V tem obdobju so zabeležili 133 prijav neželenih učinkov po cepljenju, od tega pa jih je bilo le 10 razvrščenih med resne neželene učinke (17).

V dveh primerih je po cepljenju proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi ter proti pnevmokoknim okužbam prišlo do pojava krčev oziroma konvulzij in drugih nevroloških simptomov, ki so bili kasneje opredeljeni kot idiopatska epilepsija oziroma prehodna encefalopatija. Krči (vročinski ali ne vročinski) so sicer navedeni v spremni dokumentaciji cepiva (glavni povzetek značilnosti zdravila) kot pričakovan neželen dogodek po cepljenju s cepivom proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi ter pri cepivu proti pnevmokoknim okužbam, epilepsija in encefalopatija pa ne, zato gre za nepričakovan neželen dogodek po cepljenju. Inštitut za medicino je pregledal dokaze za vzročno povezanost med cepivi, ki vsebujejo komponente proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju in pojavom konvulzij. Njihov zaključek je bil, da ni na voljo zadosti dokazov, ki bi podpirali ali zavrgli vzročno povezanost med cepljenjem proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju in pojavom konvulzij (15). Številne raziskave so preučevale etiologijo konvulzij, encefalopatije in epilepsije, ki so se pojavile v časovni povezavi s cepljenjem, vendar razen za zvečano tveganje za pojav vročinskih krčev, take povezave niso potrdile (18 - 21). V eni izmed takih raziskav na Nizozemskem so preučevali 990 otrok, ki so se jim pojavile konvulzije po cepljenju v prvih 2 letih življenja. Bolj podrobno so preučili primere otrok, katerim je bila kasneje postavljena diagnoza epilepsija – v večini primerov je bila le ta posledica genetske ali strukturne okvare in ne cepljenja (19). Preučevali pa so tudi tveganje za pojav konvulzij po cepljenju pri otrocih, ki že imajo postavljeno diagnozo epilepsije in ugotovili, da ti nimajo zvečanega tveganja za pojav konvulzij po cepljenju, zaradi katerih bi potrebovali medicinsko intervencijo, kar nakazuje, da je cepljenje pri otrocih z epilepsijo varno in koristi cepljenja odtehtajo morebitna tveganja (22).

Med prijavami z resnimi neželenimi učinki, ki smo jih na NIJZ v letu 2018 prejeli z zamikom je šlo v enem primeru za reaktivno vnetje kolčnega sklepa po cepljenju s cepivom proti klopnemu meningoencefalitisu. Gre za nepričakovan neželen učinek, ki ni naveden v glavnem povzetku značilnosti cepiva. Pri tem je šlo najverjetneje za tranzitorni sinovitis katerega definitivni vzrok za nastanek ni poznan. Čeprav so bili predlagani post traumatski ali alergijski mehanizmi, se domneva, da je najpogostejši vzrok okužba, saj naj bi imelo od 32 do 50 odstotkov otrok, pri katerih se je pojavil prehodni sinovitis, pred tem okužbo zgornjih dihal (23).

Na podlagi analize prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju lahko zaključimo, da je bila v letu 2018 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 potrilih, 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 2018. Ur. l. 24/2018.
11. Weintraub ES1, 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines; Institute of Medicine. Adverse Effects of Vaccines. Evidence and Causality. Editors: Kathleen Stratton, Andrew Ford, Erin Rusch, and Ellen Wright Clayton. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Pridobljeno s spletne strani 13.1.2020: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190024/>
16. Bonetto C, Trotta F, Felicetti P, Alarcón GS, Santuccio C, Bachtiar NS, et al; Brighton Collaboration Vasculitis Working Group. Vasculitis as an adverse event following immunization - Systematic literature review. Vaccine. 2016 Dec 12;34(51):6641-6651.
17. Harris T, Williams DM, Fediurek J, Scott T, Deeks SL. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. Vaccine. 2014 Feb 19;32(9):1061-6.
18. Verbeek NE, Jansen FE, Vermeer-de Bondt PE, de Kovel CG, van Kempen MJ, Lindhout D, et al. Etiologies for seizures around the time of vaccination. Pediatrics. 2014 Oct;134(4):658-66.

19. Lateef TM, Johann-Liang R, Kaulas H, Hasan R, Williams K, Caserta V, Nelson KB. Seizures, encephalopathy, and vaccines: experience in the National Vaccine Injury Compensation Program. *J Pediatr*. 2015 Mar;166(3):576-81.
20. Doja A. Genetics and the myth of vaccine encephalopathy. *Paediatr Child Health*. 2008 Sep;13(7):597-9.
21. Sun Y, Christensen J, Hviid A, Li J, Vedsted P, Olsen J, Vestergaard M. Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B. *JAMA* 2012;307(8):823-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357833>
22. Top KA, Brna P, Ye L, Smith B. Risk of seizures after immunization in children with epilepsy: a risk interval analysis. *BMC Pediatr*. 2018 Apr 11;18(1):134.
23. Nigrovic PA. Approach to hip pain in childhood. UpToDate. Pridobljeno s spletne strani 13.1.2020: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-hip-pain-in-childhood?sectionName=Transient%20synovitis&search=Transient%20synovitis%20of%20the%20hip&topicRef=6460&anchor=H18&source=see_link#H18

6. PRILOGA: OBRAZEC ZA PRIJAVO NEŽELENIH UČINKOV PO CEPLJENJU



Nacionalni inštitut
za javno zdravje

PRIJAVA NEŽELENIH UČINKOV PO CEPLJENJU PROTI
(navedite) _____

CEPLJENA OSEBA

Ime in priimek:	Spol: M Ž
Naslov:	Datum rojstva:

PODATKI O CEPLJENJU/ UPORABLJENIH CEPIVIH

Datum cepljenja:

Ime cepiva	Serijska številka	Odmerek (označite)
		1. 2. 3. 4. 5. 6.
		1. 2. 3. 4. 5. 6.
		1. 2. 3. 4. 5. 6.

NEŽELENI UČINKI – LOKALNI:

	Datum začetka	Trajanje*		Datum začetka	Trajanje*
bolečina			absces		
rdečina			celulitis		
oteklina (_____ cm)					

NEŽELENI UČINKI – SPLOŠNI:

	Datum začetka	Trajanje*		Datum začetka	Trajanje*
povišana telesna temperatura (_____ °C)			izpuščaj		
utrujenost			alergična reakcija (brez anafilaksije)		
nerazpoloženost, razdražljivost			parotitis		
perzistenten jok			artritis		
nespečnost			intususcepcija, invaginacija črevesja		
glavobol			trombocitopenija		
vrtočlavliva			anafilaksija		
navzea			generalizirani konvulzivni krči		
bruhanje			hipotonična epizoda z zmanjšano odzivnostjo		
diareja			sindrom Guillain Barre		
izguba apetita			druge pareze, paralize		
bolečine v mišicah, sklepah			aseptični meningitis		
parastezije			encefalitis, encefalopatija		
kolaps			drugo:		
limfadenitis, limfadenopatija			drugo:		

*navedite čas trajanja v minutah, urah, dnevih, tednih, mesecih,.....

NEŽELENI UČINKI – DRUGO (opišite neželene učinke, ki niso navedeni na prejšnjem seznamu):

SOČASNO UPORABLJENA ZDRAVILA (vpišite zdravila, ki jih je oseba jemala v času cepljenja in v času, ko so se pojavili neželeni učinki):

POMEMBNI PODATKI V ANAMNEZI (ostale sočasne in predhodne bolezni, ter stanja pomembna za pojav neželenih učinkov, alergije, nosečnost,...):

UKREP (označite):

- 1 – opazovanje
- 2 – zdravljenje na primarni ravni
- 3 – specialistični pregled
- 4 – hospitalizacija
- 5 – drugo
- 9 – neznano

POSLEDICE/IZID (označite):

- 1 – brez posledic
- 2 - izboljšanje
- 3 - neposredna življenjska ogroženost
- 4 – dolgotrajna ali izrazita nezmožnost
- 5 – trajna okvara
- 6 – prirojena anomalija
- 7 – drugo klinično pomembno stanje
- 8 – smrt
- 9 – neznano

DODATEN KOMENTAR K PRIJAVI NEŽELENIH UČINKOV:

DATUM PRIJAVE:

ZDRAVNIK, ZDRAVSTVENA ORGANIZACIJA: