



NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V SLOVENIJI V LETU 2016

NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V SLOVENIJI V LETU 2016

Uredniki:
Veronika Učakar
Irena Jeraj
Marta Grgič Vitek

Izdajatelj:
Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, Ljubljana

Za izdajatelja:
Ivan Eržen

Elektronski vir:
<http://www.nijz.si>

Kraj in leto izdaje:
Ljubljana, december 2017

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 2016**

Ljubljana, 2017

KAZALO

1. SPREMLJANJE NEŽELENIH UČINKOV (DOGODKOV) PRIDRUŽENIH CEPLJENJU	7
1.1 Program cepljenja v letu 2016	10
2. PODATKI IZ REGISTRA STRANSKIH POJAVOV PO CEPLJENJU	11
3. ANALIZA PRIJAV NEŽELENIH UČINKOV PRIDRUŽENIH CEPLJENJU V 2016	13
3.1 Neželeni učinki pridruženi cepljenju v letu 2016	13
3.2 Neželeni učinki pridruženi cepljenju v letu 2016 po cepljenjih z monovalentnimi cepivi, kombiniranimi cepivi in sočasnih cepljenjih	21
3.2.1 CEPLJENJE Z MONOVALENTNIMI CEPIVI	21
Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam, s konjugiranim cepivom	21
Cepljenje proti hepatitisu B (otroci)	21
Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (otroci)	22
Cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi	22
Cepljenje proti tetanusu	22
Cepljenje proti rotavirusnim okužbam	23
Cepljenje proti hepatitisu B (odrasli)	23
Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (odrasli)	24
Cepljenje proti gripi (odrasli)	24
Cepljenje proti steklini	25
Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam (23)	25
Cepljenje proti meningokoknim okužbam	25
3.2.2 CEPLJENJE S KOMBINIRANIMI CEPIVI	26
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovsckemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi	26
Cepljenje proti davici, tetanusu in oslovsckemu kašlju	26
Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam	27
Cepljenje proti davici in tetanusu	27
3.2.3 SOČASNO CEPLJENJE	28
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovsckemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter pnevmokoknim okužbam (konjugirano)	28
Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter hepatitisu B	28
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovsckemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi, ter rotavirusnim in pnevmokoknim okužbam (konjugirano)	29
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovsckemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter rotavirusnim okužbam	29
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovsckemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter klopnemu meningoencefalitisu (otroci)	29
Cepljenje proti hepatitisu A in hepatitisu B	30
Cepljenje proti rumeni mrzlici in klopnemu meningoencefalitisu (odrasli)	30
Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter pnevmokoknim okužbam (konjugirano)	30
Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter klopnemu meningoencefalitisu (otroci)	31
Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter hemofilusu influence tipa b	31
Cepljenje proti davici in tetanusu ter steklini	31
Cepljenje proti hepatitisu A ter klopnemu meningoencefalitisu (odrasli)	32
Cepljenje proti rumeni mrzlici in hepatitisu A in hepatitisu B	32
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovsckemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter ošpicam, mumpsu in rdečkam	33
Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovsckemu kašlju, hemofilusu influence tipa b, otroški paralizi in hepatitisu A in hepatitisu B ter meningokoknim okužbam	33
3.3 Resni neželeni učinki pridruženi cepljenju v letu 2016	34
4. OCENA PRIJAVLJENIH NEŽELENIH UČINKOV	37
5. VIRI	40
6. PRILOGA: OBRAZEC ZA PRIJAVO NEŽELENIH UČINKOV PO CEPLJENJU	41

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, konjugirano, 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
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 2016 je bilo v Register posredovanih 322 prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju. Največji delež prijav je bil zabeležen po cepljenju s kombiniranimi cepivi, ki se uporabljajo v programu obveznega cepljenja. Pri dobri petini prijavljenih neželenih učinkov (21,4 %) je šlo le za lokalne reakcije po cepljenju, ki so običajno blage in minejo brez posebnih ukrepov. V bolnišnici je bilo obravnavanih 17 oseb (5,3 % glede na posredovane prijave).

Analiza prijav neželenih učinkov v Register v letu 2016 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.

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

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

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

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

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

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

1. učinek povezan s cepivom - povzroččen ali okrepljen s cepivom zaradi ene ali več njegovih lastnosti, četudi je bilo dano na ustrezen način;
2. učinek povezan z neustrezno kakovostjo cepiva - povzroččen ali okrepljen s cepivom zaradi njegove neustrezne kakovosti (vključno z aplikatorjem), ki jo sicer zagotavlja proizvajalec;
3. učinek povezan z napako pri cepljenju - povzroččen z nepravilnim rokovanjem (napaka pri transportu in hladni verigi), predpisovanjem (neupoštevanje kontraindikacij) ali dajanjem cepiva (nesterilna aplikacija, neustrezen način ali mesto dajanja) in 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 dogodke ali učinke pridružene cepljenju lahko razdelimo v tri glavne skupine: lokalne, sistemske in alergične reakcije.

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

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

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

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

Vsak zdravnik, ki cepi, je bil v letu 2016 dolžan upoštevati 19. člen Pravilnika o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o cepljenju, zaščiti z zdravili in varstvu pred vnosom in razširjenjem nalezljivih bolezni (Ur. l. RS 92/2006): "Zdravnik, ki ugotovi neželene učinke po cepljenju ali zaščiti s specifičnimi imunoglobulini, mora o vsakem posameznem primeru takoj obvestiti Register za stranske pojave po cepljenju pri IVZ (sedaj Nacionalni inštitut za javno zdravje).

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

Register neželenih učinkov pridruženih cepljenju sloni na pasivnem spremljanju, 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,
- oceniti varnost novo registriranih cepiv.

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

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. Razvrstimo jih tudi glede na pričakovanost. Nepričakovani neželeni dogodki po cepljenju so vsi tisti, ki niso navedeni v glavnem povzetku značilnosti cepiva.

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 - laboratorijsko raziskavo (pri posamezniku), če je ta možna.

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«. Po klasifikaciji, ki je bila leta 2016 v uporabi pri nas za resne neželene dogodke po cepljenju, je vzročna povezanost lahko verjetna, možna, ni verjetna ali pa ocena zaradi pomanjkljivih podatkov ni možna.

1.1 PROGRAM CEPLJENJA V LETU 2016

V letu 2016 smo v Sloveniji, v skladu s Programom cepljenja in zaščite z zdravili, cepili predšolske in šolske otroke proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b, otroški paralizi, pnevmokoknim okužbam, ošpicam, mumpsu in rdečkam, hepatitisu B ter proti okužbam s humanimi (človeškimi) papilomavirusi (HPV).

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

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

V Sloveniji smo v letu 2016 v okviru programa uporabljali naslednja cepiva:

- kombinirano 5-valentno cepivo DTP/Hib/IPV proti davici (D), tetanusu (T), oslovskemu kašlju (P), hemofilusu influence tipa b (Hib) in otroški paralizi (IPV);
- kombinirano 3-valentno cepivo DTP proti davici (D), tetanusu (T) in oslovskemu kašlju (P);
- kombinirano 2-valentno cepivo Td proti davici (d) in tetanusu (T);
- kombinirano 3-valentno cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR);
- kombinirano 2-valentno cepivo proti hepatitisoma A in B;
- 4- in 9-valentno cepivo proti okužbam s HPV;
- monovalentna cepiva proti tetanusu, tuberkulozi, rumeni mrzlici, gripi, hemofilusu influence tipa b, hepatitisu A, hepatitisu B (za odrasle, otroke in bolnike z ledvično okvaro), klopnemu meningoencefalitisu, steklini, tifusu, pnevmokoknim okužbam (10-valentno, 13-valentno in 23-valentno), meningokoknim okužbam in noricam.

2. PODATKI IZ REGISTRA STRANSKIH POJAVOV PO CEPLJENJU

Veronika Učakar, Irena Jeraj

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

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

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

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

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

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

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

Za leto 2016 je bila opravljena deskriptivna analiza prijav neželenih učinkov, z uporabo statističnega programa Epi Info 7. Prikazana je prijavna stopnja na 10.000 izdanih odmerkov posameznih monovalentnih in kombiniranih cepiv. Rezultati so prikazani glede na spol, starostno skupino in vrsto prijavljenega neželenega učinka (lokalni, splošni, lokalni in splošni). Za posamezne neželene učinke, ki se zbirajo standardizirano (predhodno so že navedeni na obrazcu za prijavo), je prikazano njihovo število in delež po vseh in tudi po posameznih cepivih in cepljenjih.

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

Prikazani so tudi izvedeni ukrepi in število ter delež hospitalizacij glede na število 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 2016, s podatki zbranimi v predhodnih štirih letih (2012 - 2015). Prikazan je časovni trend števila prijav, število posameznih neželenih učinkov pridruženih cepljenju in število hospitalizacij ter deleži, glede na število vseh prijav neželenih učinkov. Za te analize so bili uporabljeni podatki, ki so bili že predstavljeni v poročilih za pretekla leta.

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

Podatke o številu razdeljenih odmerkov vsako leto posreduje Služba za preskrbo s cepivi na NIJZ. Za leto 2016 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 evalvacija.

3. ANALIZA PRIJAV NEŽELENIH UČINKOV PRIDRUŽENIH CEPLJENJU V 2016

Veronika Učakar, Irena Jeraj, Marta Grgič Vitek

3.1 NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V LETU 2016

Do 7. julija 2017 je bilo v Register neželenih učinkov prejetih 322 prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju pri osebah, pri katerih je bilo cepljenje opravljeno v letu 2016. Največ cepljenj se opravi do drugega leta starosti (rutinski program cepljenja otrok) in po 65. letu starosti (cepljenje proti gripi).

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

Tabela 1: Število prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju in število izdanih odmerkov cepiv, 2012-2016

leto	št. prijav	št. izdanih odmerkov
2012	374	578.318
2013	457	527.377
2014	442	520.390
2015	406	528.374
2016	322	544.207

V letu 2016 je bilo izdanih 544.207 odmerkov različnih cepiv. Od tega 15 % predstavlja cepivo proti gripi. Po številu izdanih odmerkov sledi 5-valentno cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi, monovalentno cepivo proti hepatitisu B za otroke, cepivo proti klopnemu meningoencefalitisu za odrasle in monovalentno cepivo proti tetanusu (tabela 2).

Tabela 2: Število izdanih odmerkov po posameznih cepivih, 2016

Cepivo	št. izdanih odmerkov
gripa (odrasli)	83.766
DTP/Hib/IPV	78.800
hep B (otroci)	61.268
KME (odrasli)	57.146
T	44.261

OMR	42.100
Td	39.150
pneumo (kon.)	30.817
KME (otroci)	27.058
DTP	21.265
HPV	10.709
rota	9.756
BCG	8.200
hep B (odrasli)	7.843
hep A/B	4.499
steklina	3.936
hep A (odrasli)	3.858
tifus	2.305
pneumo (23)	2.096
meningo (ACWY, kon.)	1.149
rumena mrzlica	1.129
hep B*	868
Hib	450
IPV	424
hep A (otroci)	402
norice	395
gripa (otroci)	356
OMRN	107
DTP/Hib/IPV/hep B	56
meningo (C)	22
ošpice	10
zoster	6
SKUPAJ	544.207

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 (29,8 %) in s 3-valentnim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskega kašlju (17,1 %), 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 (25,9/10.000 izdanih odmerkov cepiva) zabeležena po cepljenju s 3-valentnim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskega kašlju, najnižja (0,3/10.000 izdanih odmerkov cepiva) pa po cepljenju z 2-valentnim cepivom proti davici in tetanusu. Med monovalentnimi cepivi je bila najvišja prijavna stopnja (10,2/10.000 izdanih odmerkov cepiva) zabeležena po cepljenju proti steklina in po cepljenju s 4-valentnim cepivom proti meningokoknim okužbam (8,7/10.000 izdanih odmerkov cepiva). V teh primerih je bilo izdano relativno majhno število odmerkov cepiva, zato ima vsaka prijava neželenih učinkov velik vpliv na prijavno stopnjo. Najnižja prijavna stopnja (0,5/10.000 izdanih odmerkov cepiva) je bila zabeležena po cepljenju proti gripi za odrasle in po cepljenju proti klopnemu meningoencefalitisu za odrasle (0,7/10.000 izdanih odmerkov cepiva) ter tetanusu (1,8/10.000 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, 2016

cepljenje/ cepivo	št. prijav	delež prijav (%)	prijavna stopnja (na 10.000 izdanih odmerkov)
MONOVALENTNA CEPIVA			
pneumo (kon.)	15	4,7	4,9
hep B (otroci)	14	4,3	2,3
KME (otroci)	12	3,7	4,4
HPV	9	2,8	8,4
T	8	2,5	1,8
rota	5	1,6	5,1
hep B (odrasli)	5	1,6	6,4
KME (odrasli)	4	1,2	0,7
gripa (odrasli)	4	1,2	0,5
steklina	4	1,2	10,2
meningo (ACWY, kon.)	1	0,3	8,7
pneumo (23)	1	0,3	4,8

cepljenje/ cepivo	št. prijav	delež prijav (%)	prijavna stopnja (na 10.000 izdanih odmerkov)
KOMBINIRANA CEPIVA			
DTP/Hib/IPV	96	29,8	12,2
DTP	55	17,1	25,9
OMR	23	7,1	5,5
Td	1	0,3	0,3
SOČASNO CEPLJENJE			
DTP/Hib/IPV+pneumo (kon.)	39	12,1	-
OMR+hep B	7	2,2	-
DTP/Hib/IPV+pneumo (kon.) +rota	3	0,9	-
DTP/Hib/IPV+KME (otroci)	2	0,6	-
DTP/Hib/IPV+rota	2	0,6	-
hep A+hep B	2	0,6	-
rumena mrzlica+KME (odrasli)	2	0,6	-
DTP/Hib/IPV+OMR	1	0,3	-
OMR+pneumo (kon.)	1	0,3	-
OMR+KME (otroci)	1	0,3	-
OMR+Hib	1	0,3	-
steklina+Td	1	0,3	-
hep A+KME (odrasli)	1	0,3	-
rumena mrzlica+hep A+hep B	1	0,3	-
hep A+hep B+tifus+meningo (ACWY, kon.)	1	0,3	-
SKUPAJ	322	100	

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

Največji delež (50,2 %) 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. Dvajset odstotkov predstavljajo prijave neželenih učinkov pri cepljenih osebah starih od 7 do 9 let, ki prejmejo tretji odmerek cepiva proti hepatitisu B in odmerek cepiva proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju.

Med vsemi prijavami neželenih učinkov v letu 2016 jih je bilo 51,9 % pri moških in 48,1 % pri ženskah.

Pri dobri petini prijav neželenih učinkov (21,4 %) v letu 2016 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 41,3 % prijav je šlo samo za splošne neželene učinke, pri 37,3 % pa za lokalne in splošne skupaj (tabela 4). Najpogostejša prijavljena neželena učinka sta bila oteklina (153-krat) in povišana telesna temperatura (151-krat).

Tabela 4: Število prijav in delež neželenih učinkov glede na vrsto (lokalni, splošni), 2016

neželeni učinki	št. prijav	delež (%)
samo lokalni	69	21,4
samo splošni	133	41,3
lokalni in splošni	120	37,3
skupaj	322	100,0

V letu 2016 je bilo v 322 prijavah zabeleženih 820 neželenih učinkov, ki se s pomočjo prijavnega obrazca zbirajo standardizirano (tabela 5).

Kot v preteklih štirih letih, so bili tudi v letu 2016 najpogosteje prijavljeni lokalni neželeni učinki kot sta oteklina (18,6 %) in rdečina (18,0 %). Prijavljene oteklinae so bile v povprečju velike 10,4 cm.

Od splošnih neželenih učinkov je bila, tako kot v preteklih štirih letih (2012-2016), najpogosteje prijavljena povišana telesna temperatura (18,4 %), ki je v povprečju znašala 38,5 °C. Od ostalih splošnih neželenih učinkov pa so bili najpogostejši utrujenost (7,1 %), glavobol (5,0 %) in izpuščaj (3,4 %) (tabela 5).

Tabela 5: Število neželenih učinkov pridruženih cepljenju, ki se standardizirano zbirajo na prijavnih obrazcih, 2012-2016 ter deleži neželenih učinkov glede na vrsto za leto 2016

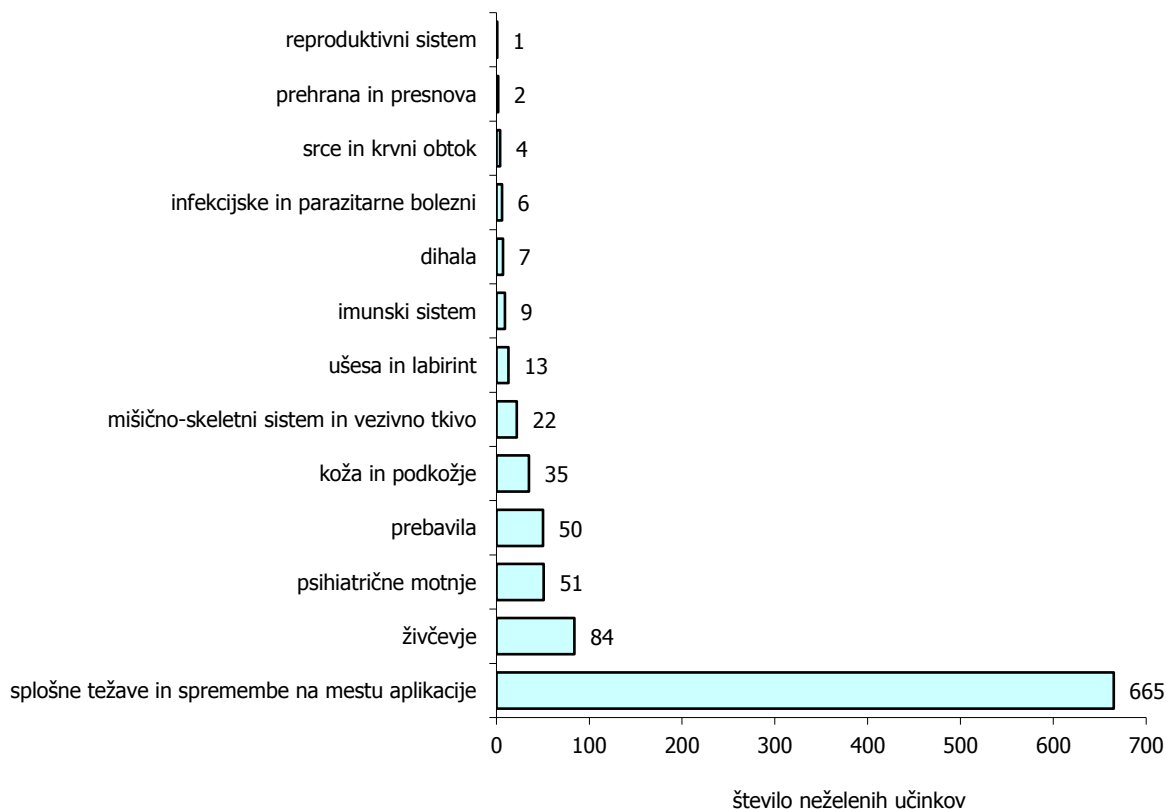
neželen učinek	2012	2013	2014	2015	2016	2016 (%)
LOKALNI						
bolečina	140	184	164	174	143	17,4
rdečina	196	272	221	198	148	18,0
oteklina	181	252	210	198	153	18,6
SPLOŠNI						
temperatura	130	188	186	184	151	18,4
slabost	48	30	34	30	25	3,0
diareja	23	13	18	17	10	1,2
utrujenost	52	61	58	50	58	7,1
glavobol	29	39	44	44	41	5,0
nespečnost	24	26	17	23	19	2,3
zaspanost	38	23	28	27	22	2,7
perzistentno ječanje	13	13	11	12	14	1,7
krči po telesu	9	6	6	8	6	0,7
povečane slinavke	2	3	3	2	2	0,2
izpuščaj	34	51	51	33	28	3,4
anafilaktična reakcija	0	0	0	0	0	0,0
meningitis, nevritis, encefalopatija	1	0	0	0	0	0,0
skupaj	920	1161	1051	1000	820	100

Poleg omenjenih neželenih učinkov pridruženih cepljenju, ki se zbirajo standardizirano, so izvajalci cepljenja v letu 2016 pod »drugo« na obrazcu za prijavo opisovali tudi (po organskih sistemih):

- dihala: kašelj, izcedek iz nosu, kihanje, hripavost;
- koža in podkožje: srbenje, eritem obraza, ekcem, rdeče lise po koži hrbta;
- mišično-skeletni sistem in vezivno tkivo: bolečine v udih, mišicah, sklepih, bolečine v prsnem košuu, vratu, otrdel vrat, artritis, okorelost, bolečine v čeljustih, oteklina stopala;
- prebavila: bruhanje, bolečine v trebuhu/krči, invaginacija črevesja, razjeda na ustnici;
- srce in krvni obtok: bledica, tahikardija, bradikardija, nepravilnosti v EKG;

- ušesa in labirint: vrtoglavica, vnetje ušes;
- živčevje: jokavost/hud jok, mravljinčenje, kolaps, afektivni napad, tresenje, ohlapnost, govorni zaostanek, stokanje, necritis, akutna motorična aksonska nevropatija;
- infekcijske in parazitarne motnje: herpes zoster, viroza, prehlad, faringitis, rinitis;
- prehrana in presnova: slab apetit;
- psihiatrične motnje: nerazpoloženost, razdražljivost, blodnje, strah;
- splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: potenje, mrzlica, zatrdlina na mestu cepljenja, slabo počutje, izpuščaj na mestu cepljenja, mrazenje, bolečina po celem telesu, srbenje na mestu cepljenja, celulitis in hematoma;
- imunski sistem: urtikarija, oteklina ustnice, oteklina veke, alergična reakcija, angioedem, prehodna hipogamaglobulinemija;
- reproduktivni sistem: izostanek menstruacije.

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, 2016 (n=949)

V 285 prijavah (88,5 %) 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 (48,4 %) ali pa je bilo potrebno ambulantno zdravljenje (41,0 %) (tabela 6).

Tabela 6: Izvedeni ukrepi zaradi neželenih učinkov pridruženih cepljenju, 2016

ukrepi	št. prijav	delež (%)
opazovanje	138	48,4
ambulantno zdravljenje	117	41,0
specialistični pregled	13	4,6
hospitalizacija	17	6,0
skupaj	285	100,0

V letu 2016 je bilo zaradi neželenih učinkov pridruženih cepljenju hospitaliziranih 17 oseb, kar predstavlja 5,3 % glede na vse posredovane prijave (322).

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, 2012-2016

leto	št. hospitalizacij	delež (%)
2012	23	6,1
2013	16	3,5
2014	20	4,5
2015	26	6,4
2016	17	5,3

3.2 NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V LETU 2016 PO CEPLJENJIH Z MONOVALENTNIMI CEPIVI, KOMBINIRANIMI CEPIVI IN SOČASNIH CEPLJENJIH

3.2.1 CEPLJENJE Z MONOVALENTNIMI CEPIVI

Cepljenje proti pneumokoknim okužbam, s konjugiranim cepivom														
Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 15														
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
7	8	8	9	0	0	2	1	0	0	1	0	0	1	nerazpoložnost (1), bolečina v nogah (1), bolečina v prsnem košu (1)

Cepljenje proti hepatitisu B (otroci)														
Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 14														
Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0														
Število neželenih učinkov: 44														
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	8	7	6	1	0	4	1	0	0	0	0	0	3	kolaps (2), bledica (1), oteklina ustnice (1), rinitis (1), faringitis (1), izcedek iz nosa (1), kašelj (1)

Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (otroci)

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

Število neželenih učinkov: 33

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	1	1	4	0	1	4	8	1	0	1	0	0	2	bolečine v vratu (1), bolečine v nogah (1), bruhanje (1), vrtoglavica (1), kolaps (1), mrzlica (1), potenje (1), razdražljivost (1)

Cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 2

Število neželenih učinkov: 25

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	4	0	2	2	0	1	0	0	0	0	vrtoglavica (5), bruhanje (2), bolečina v trebuhu (2), mravljinčenje po udih (1), potenje (1), srbenje zg. okončin (1)

Cepljenje proti tetanusu

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

Število neželenih učinkov: 28

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	6	6	4	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	poliartritis (1)

Cepljenje proti rotavirusnim okužbam

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

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	0	2	0	0	1	0	1	0	0	1	bruhanje (2), razdražljivost (1), invaginacija črevesa (1), krči v trebuhu (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: 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
2	0	0	0	2	0	3	0	0	3	0	0	0	0	bolečine v mišicah (1), izostanek menstruacije (1)

Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (odrasli)

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

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
0	0	0	2	2	0	1	2	1	1	0	0	0	0	nevritis (1), bolečine v mišicah (1), bolečina po celem telesu (1), otrdel vrat (1), slabo počutje (1), akutna motorična aksonska nevropatija (1)

Cepljenje proti gripi (odrasli)

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

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
3	3	3	2	2	1	2	2	1	1	0	0	0	1	kihanje (1), potenje (1), bolečine v sklepih (1), tiščanje v prsih (1), srbenje na mestu cepljenja (1), kašljanje (1)

Cepljenje proti steklini

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 14

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	1	1	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	blodnje (1), srbenje (1), povišan srčni utrip (1), strah (1), bolečine v čeljustih (1), okorelost (1)

Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam (23)

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 6

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

Cepljenje proti meningokoknim okužbam

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 9

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	mraženje (1), bolečine v mišicah (1), bolečine v udih (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): 95

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 4

Število neželenih učinkov: 269

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	63	65	47	1	4	8	2	6	2	4	0	0	5	bruhanje (1), nerazpoloženost (3), jok (5), ekcem (1), oteklina stopala (1), bolečina v nogi (1), izcedek iz nosu (1), eritem obraza (1), rdeče lise po hrbtu (1), prehlad (2), zatrdlina (1), prehodna hipogamaglobulinemija (1), tresenje glave in roke (1), kašelj (1), hripavost (1)

Cepljenje proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 55

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

Število neželenih učinkov: 200

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
48	45	48	13	7	0	14	8	2	4	0	0	0	0	vrtočlavinica (5), herpes zoster (1), kolaps (1), bolečina v trebuhu (1), mravljinčenje roke (2), slabši apetit (1)

Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam

Število prijav neželenih učinkov (oseb z neželenimi učinki): 23

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 2

Število neželenih učinkov: 57

neželen učinek/število

bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
4	2	2	12	1	1	5	0	2	4	1	0	2	8	urtikarija (3), vnetje srednjega ušesa (1), afektivni napad (1), bruhanje (1), celulitis in hematoma na roki (1), govorni zaostanek (1), izpuščaj po obrazu, trupu in stegnih (1), jok (1), razdražljivost (2), edem vek in hrbtišča rok (1), angioedem (1)

Cepljenje proti davici in tetanusu

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

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: 2

Število neželenih učinkov: 76

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
7	4	5	30	0	0	4	1	3	1	3	2	0	3	jok (4), stokanje (2), razdražljivost (1), zatrdlina na mestu cepljenja (1), ohlapnost (1), bolečina v nogah (2), slab apetit (1), petehialen izpuščaj po spodnjih okončinah (1)

Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter hepatitisu B

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 1

Število neželenih učinkov: 20

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	0	0	4	2	0	2	4	0	1	1	2	0	2	alergična reakcija (1), razjeda na ustnici (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: 7

neželen učinek/število														
bolečina	rdečina	oteklina	temperatura	slabost	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	0	0	3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	jok (1), razdražljivost (1)

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

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 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
1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	bolečina v trebuhu (1)

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

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 7

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

Cepljenje proti hepatitisu A in hepatitisu B

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 6

neželen učinek/število

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

Cepljenje proti rumeni mrzlici in klopnemu meningoencefalitisu (odrasli)

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	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	bolečine v mišicah (1), bolečine v sklepih (1)

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

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
0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	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: 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	0	0	0	0	0	0	0	0	viroza (1), vnetje ušesa (1)

Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter hemofilusu influence tipa 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	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	/

Cepljenje proti davici in tetanusu ter 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	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	/

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: 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 rumeni mrzlici in hepatitisu A in hepatitisu B

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 4

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

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

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

Število prijav z resnimi neželenimi učinki: 0

Število neželenih učinkov: 9

neželen učinek/število

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

Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b, otroški paralizi in hepatitisu A in hepatitisu B ter meningokoknim 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	driska	utrujenost	glavobol	nespečnost	zaspanost	perzistentno ječanje	krči po telesu	povečane slinavke	izpuščaj	drugi neželeni učinki
1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	/

3.3 RESNI NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V LETU 2016

Med resne neželene učinke pridružene cepljenju se uvrščajo smrt, življenje ogrožajoče stanje ali bolezen, stanje, ki zahteva hospitalizacijo ali podaljšanje hospitalizacije, trajna okvara, prirojena anomalija in druga klinično pomembna stanja. V letu 2016 je bila 17-krat prijavljena hospitalizacija cepljene osebe zaradi neželenih učinkov. Posamezni primeri so podrobno opisani v nadaljevanju, njihov komentar in ocena pa sta navedena v zaključku.

Hospitalizacija je bila potrebna po naslednjih cepljenjih:

- 4-krat po cepljenju proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi;
- 2-krat po cepljenju proti ošpicam, mumpsu in rdečkam
- 1-krat po cepljenju proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju;
- 2-krat po cepljenju proti okužbam s humanimi papilomavirusi;
- 1-krat po cepljenju proti rotavirusnim okužbam;
- 2-krat po cepljenju proti klopnemu meningoencefalitisu;
- 1-krat po cepljenju proti tetanusu;
- 2-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 in otroški paralizi ter hkrati proti rotavirusnim okužbam;
- 1-krat po cepljenju proti ošpicam, mumpsu in rdečkam in hkrati proti hepatitisu B.

4-mesečni otrok je bil cepljen z 2. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Naslednji dan se mu je na mestu cepljenja pojavila lokalna reakcija, ki se je kasneje še povečala in povišana telesna temperatura. Čez dva dni je bil sprejet v bolnišnico, kjer so ob sprejemu ugotovili še znake celulitisa. Po petih dneh je bil odpuščen v izboljšanjem stanju.

4-mesečni otrok je bil cepljen z 2. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Nekaj ur po cepljenju so se mu pojavili krči po telesu, ki so trajali 10 minut, ob tem niso zabeležili povišane telesne temperature. Tri dni je bil obravnavan v bolnišnici in odpuščen brez posledic (več podatkov niso posredovali).

18-mesečni otrok je bil cepljen s 4. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Naslednji dan so se mu na mestu cepljenja pojavile bolečina, rdečina in večja oteklina. En dan je bil na opazovanju v bolnišnici zaradi močnejše lokalne reakcije na mestu cepljenja, odpuščen je bil v izboljšanjem stanju. Po 2. in 3. odmerku enakega cepiva je že imel manjše lokalne reakcije na mestu cepljenja.

23-mesečni otrok je bil cepljen s 4. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi**. Naslednji dan so se mu na mestu cepljenja pojavile bolečina, rdečina in večja oteklina. En dan je bil obravnavan v bolnišnici, kjer so poleg močnejše lokalne reakcije na mestu cepljenja ugotovili še povečane ingvinalne bezgavke. Odpuščen je bil v izboljšanjem stanju z diagnozo celulitis.

12-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **ošpicam, mumpsu in rdečkam**. Dan po cepljenju se mu je pojavila povišana telesna temperatura (do 39,2°C), bil je razdražljiv. Naslednji dan je bil napoten v bolnišnico zaradi povišanih vnetnih kazalnikov v krvi, kjer so

ugotovili da ima pordelo žrelo in droben makuloeritematozen izpuščaj po koži. Rentgensko slikanje pljuč pa je pokazalo znake začetne okužbe. Po treh dneh je bil v izboljšanem stanju odpuščen z diagnozo sum na sepsa.

14-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **ošpicam, mumpsu in rdečkam**. Tri dni po cepljenju je imel dva dni povišano telesno temperaturo (do 40°C), šest dni po cepljenju droben makulopapulozen izpuščaj po trupu (ki je izginil v 3 dneh) in nato deset dni po cepljenju zlivajoč morbiliformni izpuščaj po trupu. Nato je bil sprejet v bolnišnico, kjer so ugotovili še, da je otekel okrog oči in ima blago pordelo žrelo. Po štirih dneh je bil odpuščen brez posledic z diagnozo suma na enterovirozo ali eksantem v sklopu pričakovane reakcije po cepljenju.

8-letni otrok je bil cepljen s 5. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu in oslovskemu kašlju**. Naslednji dan se mu je na mestu cepljenja pojavila rdečina, ki se je kasneje povečala, nato pa še bolečina in rdečina. Tretji dan po cepljenju je bil sprejet v bolnišnico, kjer so ugotovili, da gre za celulitis s sekundarno impetigizacijo. Po treh dneh je bil odpuščen v izboljšanem stanju.

11-letni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **okužbam s humanimi papilomavirusi**. Eno uro po cepljenju se mu je začelo vrteti, postalo mu je slabo, zelo ga je bolela roka v katero je bil cepljen. Ker je vrtoglavica še vedno vztrajala je bil čez dva dni sprejet na opazovanje v bolnišnico, kjer so težave v izzvenele. Odpuščen je bil brez posledic.

12-letni otrok je bil cepljen z 2. odmerkom cepiva proti **okužbam s humanimi papilomavirusi**. Še isti dan je bil sprejet na opazovanje v bolnišnico, ker so se mu nekaj minut po cepljenju pojavili znaki reakcije podobne anafilaksiji. Nato so se začeli pojavljati še mravljinici v dlani, vrtoglavica in dvojne slike pri pogledu navzgor, ter tremor nog in nesigurna hoja. Bil je dva tedna hospitaliziran, izvidi vseh opravljenih preiskav so bili v mejah normale. Ugotovili so le slabši vid in zaključili, da bi bile lahko težave povezane z neustrezno korekcijo vida. Težave so tekom hospitalizacije izzvenele in odpuščen je bil brez posledic.

3-mesečni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **rotavirusnim okužbam**. Pet dni kasneje za en dan sprejet v bolnišnico zaradi zavračanja hranjenja in dehidracije, postavili so diagnozo alergijskega proktokolitisa in možne okužbe z rotavirusi, ker je bila v blatu zaznana rotavirusna RNA. En mesec po cepljenju je bila rotavirusna RNA ponovno zaznana v blatu. Dva meseca po cepljenju je bil otrok ponovno sprejet v bolnišnico zaradi ileokolične invaginacije, ki so jo razrešili s hidrokonom. Tri mesece po cepljenju je bila rotavirusna RNA ponovno zaznana v blatu. Predhodno so pri otroku v starosti nekaj tednov ugotavljali izrazit atopijski dermatitis in krvave nitke na blatu ob sumu alergije na kravje mleko in jajca.

5-letni otrok je bil cepljen s 1. odmerkom cepiva proti **klopnemu meningoencefalitisu**. Tri ure po cepljenju je začel tožiti zaradi vsiljenih misli, bil je zaskrbljen. Šest tednov po cepljenju je bil za dvanajst dni sprejet v bolnišnico, ker so bile težave z vsiljenimi mislimi še vedno prisotne vendar v manjši meri in so tekom hospitalizacije izzvenele. Izvidi seroloških preiskav na borelijo so bili mejno pozitivni. Tri mesece po cepljenju so se težave z vsiljenimi mislimi ponovno pojavile, postavili so sum na nevroboreliozo. Sedem mesecev po cepljenju je bil na kontrolnem pregledu pri nevrologu brez težav, vsiljene misli se niso več ponovile.

65-letna oseba je bila cepljena s 4. odmerkom cepiva proti **klopnemu meningoencefalitisu**. Štiri dni kasneje je bila sprejeta v bolnišnico zaradi dva dni trajajoče napredujoče oslabelosti nog in rok, slabše moči v rokah in mravljinčenja v prstih rok. Tekom hospitalizacije se je razvila napredujoča tetrapareza v sklopu težje oblike akutne aksonske motorične in senzorične

nevropatije. Po zdravljenju z imunoglobulini je postopno okreval in bil odpuščen v izboljšanem stanju za nadaljevanje zdravljenja z rehabilitacijo. Na kontrolnem pregledu po šestih mesecih so ocenili, da je bila rehabilitacija uspešna, še vedno pa je bila funkcionalna zmogljivost manjša.

61-letna oseba je bila po poškodbi cepljena s cepivom proti **tetanusu**, sočasno je prejela tudi imunoglobuline proti tetanusu. Enajst dni po cepljenju so se ji začele pojavljati otekline in bolečine v malih sklepih roke, v obeh gležnjih, ter v malih sklepih obeh stopal. Šestnajst dni po cepljenju je bila sprejeta v bolnišnico zaradi suma na septični artritis. Izvidi vseh preiskav razen vnetnih kazalnikov v krvi so bili v mejah normale. Po štiri-dnevnem zdravljenju je bila odpuščena v izboljšanem stanju.

5-mesečni otrok je bil sočasno cepljen z 2. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** in proti **pnevmokoknim okužbam**. Čez nekaj ur je začel stokati in postal apatičen, ponoči se mu je pojavila povišana telesna temperatura (39 °C). Naslednji dan je bil sprejet v bolnišnico zaradi suma reakcije na cepivo ali akutne okužbe nejasne lokalizacije. Po enem dnevu je bil odpuščen v izboljšanem stanju, okužbe s kliničnim pregledom in preiskavami niso potrdili.

6-mesečni otrok je bil sočasno cepljen s 3. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** in proti **pnevmokoknim okužbam**. Pol ure po cepljenju z otrokom ni bilo mogoče vzpostaviti kontakta nekaj minut, nato in bil neprizadet. Še isti dan je bil sprejet na opazovanje v bolnišnico, kjer pa pri pregledu niso ugotovili posebnosti, izvidi preiskav so bili v mejah normale. Naslednji dan je bil odpuščen brez posledic. Gre za otroka s kronično boleznijo pljuč zaradi nedonošenosti, ki je bil predhodno že hospitaliziran zaradi poslabšanja osnovne bolezni.

5-mesečni otrok je bil sočasno cepljen z 2. odmerkom cepiva proti **davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi** in proti **rotavirusnim okužbam**. Sedem dni po cepljenju so se mu pojavile kolike v trebuhu in neutolažljiv jok. Še isti dan je bil sprejet v bolnišnico, UZ trebuha ni pokazal znakov za invaginacijo, bolečine v trebuhu so pojenjale, pojavila pa se je povišana telesna temperatura (39,5°C). Po dveh dneh je bil odpuščen brez posledic, z diagnozo neopredeljene bolečine v trebuhu.

5-letni otrok je bil cepljen z 2. odmerkom cepiva proti **ošpicam, mumpsu in rdečkam** in 1. odmerkom cepiva proti **hepatitisu B**. Eno uro po cepljenju ga je začela boleti noga, nato pa še glava, namerili so povišano telesno temperaturo (39,2°C). Dva dni je bil obravnavan v bolnišnici in odpuščen brez posledic, z diagnozo burne reakcije po cepljenju.

4. OCENA PRIJAVLJENIH NEŽELENIH UČINKOV

Veronika Učakar, Marta Grgič Vitek

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

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

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

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

V letu 2016 smo na Nacionalni inštitut za javno zdravje v Register prejeli nekoliko manj prijav neželenih učinkov po cepljenju kot v preteklih letih.

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

Pri večini prijavljenih neželenih učinkov v letu 2016 je šlo za blage neželene učinke, ki so brez posledic izzveneli v nekaj dneh. Pri več kot petini prijav je šlo le za lokalne reakcije, kot so bolečina, rdečina in oteklina na mestu cepljenja. Od splošnih oziroma sistemskih neželenih učinkov je bila najpogosteje prijavljena povišana telesna temperatura.

V letu 2016 je bilo zaradi neželenih učinkov pridruženih cepljenju hospitaliziranih 17 oseb. V takih primerih se neželeni učinek klasificira kot resen, čeprav je bilo pri večini navedeno, da se je stanje v nekaj dneh izboljšalo in so bili iz bolnišnice odpuščeni brez posledic.

V skoraj teh polovici primerov je šlo za že poznane, pričakovane neželene učinke, kjer je povezanost s cepljenjem verjetna in so tudi že navedeni v navodilu za uporabo pri posameznem cepivu (lokalna reakcija na mestu cepljenja, povišana telesna temperatura, celulitis na mestu cepljenja, stokanje, apatičnost, reakcija podobna anafilaksiji...).

V treh primerih resnih neželenih učinkov je bila povezanost med neželenimi učinki in cepljenjem sicer možna, vendar pa bi bili ti lahko tudi posledica sočasnih okužb ali osnovnih bolezni in ne cepljenja (enteroviroza ali eksantem v sklopu pričakovane reakcije po cepljenju, neopredeljene bolečine v trebuhu, težave povezane z neustrezno korekcijo vida).

V dveh primerih je šlo za sočasno dogajanje, kjer so bili neželeni učinki oziroma dogodki zelo verjetno povezani z osnovnimi boleznimi ali okužbami (znaki začetne okužbe in sum na sepsa, kronična bolezen pljuč zaradi nedonošenosti) in niso bili posledica cepljenja.

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 starejši osebi po cepljenju proti tetanusu pojavili znaki poliartritisa malih sklepov rok in stopal. Med bolnišnično obravnavo so izključili morebitne infektivne in revmatološke vzroke. Po zdravljenju z antibiotikom in nesteroidnimi antirevmatiki se je stanje naglo izboljšalo. Gre za nepričakovan neželen učinek oziroma dogodek po cepljenju, ki ni naveden v glavnem povzetku značilnosti cepiva. Podatki o podobnih primerih opisanih v strokovni literaturi so zelo skopi, zato povezave s cepljenjem v tem primeru ni možno popolnoma izključiti. Po našem vedenju je bil do sedaj v strokovni literaturi opisan en podoben primer reaktivnega artritisa kolenskega sklepa pri starejši osebi, ki so ga pripisali cepljenju proti tetanusu. Po zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki se je stanje hitro izboljšalo (1).

V enem primeru so se pri starejši osebi dva dni po cepljenju proti klopnemu meningoencefalitisu začeli pojavljati znaki napredujoče tetrapareze v sklopu težje oblike akutne motorične in senzorične aksonske nevropatije (AMSAN). Med hospitalizacijo prisotnosti nevtropnih virusov v likvorju niso dokazali, izvidi seroloških preiskav na borelijo so bili negativni, preiskav na okužbo s kampilobaktri niso opravili (10 dni pred pojavom simptomov enkrat odvajal bolj tekoče blato). Po zdravljenju z imunoglobulini je postopno okrevala in je bila odpuščena v izboljšanem stanju. Senzorične in motorične motnje s parezami so navedene med neželenimi učinki - boleznimi živčevja v glavnem povzetku značilnosti cepiva. AMSAN je ena izmed redkih oblik sindroma Guillain-Barre (2), vendar pa ta oblika obolenja po cepljenju proti klopnemu encefalitisu po našem vedenju v strokovni literaturi še ni bila opisana. Opisanih so le posamezni podobni primeri v časovni povezavi s cepljenjem proti hepatitisu B in pandemski gripi (3, 4). Etiologija sindroma Guillain-Barre še vedno ni poznana, kaže pa se, da lahko okužbe s povzročitelji kot so virus influence, citomegalovirus, virus Zika ter *Campylobacter jejuni* delujejo kot sprožilci pri nastanku tega sindroma (4, 5). Do sedaj so v glavnem preučevali povezavo med cepljenjem proti gripi in pojavom tega sindroma, vendar raziskave niso dale enoznačnega odgovora. Kaže pa se, da je tveganje za pojav sindroma Guillain-Barre znatno višje po naravno preboleli okužbi kot po cepljenju (5).

V enem primeru je otrok nekaj ur po cepljenju proti klopnemu meningoencefalitisu začel tožiti zaradi vsiljenih misli. Pri prvi specialistični obravnavi so bili mnenja, da opisane težave niso navedene v dokumentaciji cepiva in da niso infekcijske narave. Kasneje, ko so se navedene težave ponovile, je bil ob mejno pozitivnih izvidih seroloških preiskav na borelijo postavljen sum na nevroboreliozo. Gre za nepričakovan neželen učinek oziroma dogodek po cepljenju, ki ni naveden v glavnem povzetku značilnosti cepiva in po našem pregledu strokovne literature še ni bil opisan. Po mnenju psihologa so omenjene težave posledica doseganja mejnikov v psihosocialnem razvoju, stresnih dogodkov poleg morebitnih nevrobioloških dejavnikov, ki vplivajo pri kontroli določenih psiholoških procesov in izražanju simptomov.

V enem primeru je otrok pet dni po cepljenju proti rotavirusnim okužbam zavračal hranjenje in dehidriral zaradi alergijskega proktokolitisa, ki pa je bil verjetno prisoten že pred cepljenjem, saj so pri otroku v starosti nekaj tednov ugotavljali krvave nitke na blatu, ob sumu alergije na kravje mleko in jajca. Ob tem so poročali o možni okužbi z rotavirusi, ker je bila v blatu zaznavna rotavirusna RNA. Ta je bila zaznana še en in tri mesece po cepljenju, vendar ni bilo mogoče ugotoviti ali gre za cepilni virus ali naravno okužbo. Glavni povzetek značilnosti cepiva navaja, da se po cepljenju lahko cepilni virus izloča z blatom. Izločanje je največje približno sedmi dan po cepljenju. V eni izmed raziskav, kjer so pri cepljenih otrocih še en mesec

opazovali izločanje cepilnega virusa z blatom, so ugotovili, da je bilo to najbolj pogosto 5-7 dan po cepljenju in je lahko trajalo tudi do 25-28 dni (6). Po naravni okužbi z rotavirusi, ti ponavadi 8 dni po okužbi niso več zaznavni v blatu, poročajo pa o primerih izločanja virusov z blatom še 30 in več dni po okužbi pri posameznikih z oslabiljeno imunostjo (7). Pri otroku je nato dva meseca po cepljenju prišlo do invaginacije črevesja, ki so jo razrešili s hidrokolonom. Zaradi dolgega časovnega intervala med cepljenjem in pojavom invaginacije je povezava malo verjetna. Podatki iz opazovalnih študij varnosti kažejo, da cepiva proti rotavirusom spremlja povečano tveganje za invaginacijo črevesja, večinoma v prvih 7 dneh po cepljenju (8-11). V Angliji so tako ugotovili do 2 dodatna primera invaginacije črevesja na 100.000 cepljenih otrok s 1. odmerkom cepiva. Na podlagi rezultatov te raziskave 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 (11). Koristi cepljenja proti rotavirusom pri preprečevanju hospitalizacij zaradi hude driske in smrti zaradi okužbe z rotavirusi vsekakor še vedno bistveno presegajo tveganje zaradi invaginacije (8-11).

Na podlagi analize prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju lahko zaključimo, da je bila v letu 2016 večina neželenih učinkov blagih 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. Sahin N, Salli A, Enginar AU, Ugurlu H. Reactive arthritis following tetanus vaccination: a case report. *Mod Rheumatol*. 2009;19(2):209-11.
2. Bril V, Katzberg HD. Acquired immune axonal neuropathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2014;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1261-73.
3. Vital C, Vital A, Gbikpi-Benissan G, Longy-Boursier M, Climas MT, Castaing Y, Canron MH, Le Bras M, Petry K. Postvaccinal inflammatory neuropathy: peripheral nerve biopsy in 3 cases. *J Peripher Nerv Syst*. 2002 Sep;7(3):163-7.
4. Sato N, Watanabe K, Ohta K, Tanaka H. Acute transverse myelitis and acute motor axonal neuropathy developed after vaccinations against seasonal and 2009 A/H1N1 influenza. *Intern Med*. 2011;50(5):503-7.
5. D'alò GL, Zorzoli E, Capanna A, Gervasi G, Terracciano E, Zaratti L, Franco E. Frequently asked questions on seven rare adverse events following immunization. *J Prev Med Hyg*. 2017 Mar;58(1):E13-E26.
6. Hsieh YC, Wu FT, Hsiung CA, Wu HS, Chang KY, Huang YC. Comparison of virus shedding after lived attenuated and pentavalent reassortant rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2014 Feb 26;32(10):1199-204.
7. Rotavirus infection. In: Heymann DL. *Control of communicable diseases*, 18th ed. Washington:American public health association; 2004: p. 524-526.
8. Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, Klein NP, Glanz JM, Jacobsen SJ, Naleway A, Jackson LA, DeStefano F. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med* 2014;370(6):513-9.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

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 ___ / ___ / ___

Drugo: _____

Ukrepi: opazovanje, ambulantno zdravljenje, spec. pregled, hospitalizacija
začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___

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

Datum: _____ Zdravstvena organizacija / zdravnik: _____