



Inštitut za varovanje zdravja
Republike Slovenije

**NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI
CEPLJENJU
V SLOVENIJI V LETU 2008**
LETNO POROČILO

INŠTITUT ZA VAROVANJE ZDRAVJA REPUBLIKE SLOVENIJE

Ljubljana, oktober 2009

NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V SLOVENIJI V LETU 2008

Izdal:

Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije

Za izdajatelja:

Marija Seljak, direktorica

Publikacijo so pripravili:

Oddelek za program cepljenja:

mag. Marta Grgič Vitek, dr.med.

Veronika Učakar, dr. med.

Tanja Metličar, univ.dipl.soc.

Maja Sevljak Jurjevec, dipl. med. sest.

prim. doc. dr. Alenka Kraigher, dr. med.

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

Spletna stran IVZ RS: <http://www.ivz.si>

Zahvala:

vsem, ki so poročali o pojavih pridruženih cepljenju in

vsem, ki so sodelovali pri pojasnjevanju pojavov pridruženih cepljenju

KAZALO

1. UVOD	7
1.1 PROGRAM CEPLJENJA V LETU 2008	8
2. METODOLOGIJA	10
3. REZULTATI	12
3.1 RESNI NEŽELENI UČINKI PRIDRUŽENI CEPLJENJU V LETU 2008	17
5. VIRI	21
6. PRILOGE	22

KAZALO TABEL

<i>Tabela 1: Število prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju in število izdanih odmerkov cepiv, 2003-2008</i>	12
<i>Tabela 2: Število izdanih odmerkov po posameznih cepivih, 2008</i>	13
<i>Tabela 3: Število in deleži prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju po posameznih cepivih oz. cepljenjih ter prijavna stopnja na 10.000 izdanih odmerkov cepiva, 2008</i>	14
<i>Tabela 4: Število prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju glede na starost in spol, 2008</i>	14
<i>Tabela 5: Število prijav neželenih učinkov glede na vrsto (lokalni, splošni), 2008</i>	15
<i>Tabela 6: Število in vrsta neželenih učinkov pridruženih cepljenju, 2003-2008</i>	16
<i>Tabela 7: Povprečen čas trajanja petih najpogostejših neželenih učinkov po cepljenju, 2008</i>	16
<i>Tabela 8: Izvedeni ukrepi zaradi neželenih učinkov pridruženih cepljenju, 2008</i>	17
<i>Tabela 9: Število in delež hospitalizacij glede na vse posredovane prijave neželenih učinkov v posameznem letu, 2003-2008</i>	17
<i>Tabela 10: Število prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju po posameznih monovalentnih cepivih, 2008</i>	22
<i>Tabela 11: Število prijav neželenih učinkov po posameznih kombiniranih cepivih in sočasnih cepljenjih, 2008</i>	23

Seznam kratic oz. krajšav za cepiva

BCG	cepivo proti tuberkulozi
DTP/Hib/IPV	cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi
hep B	cepivo proti hepatitisu B
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 virusom papiloma
IPV	cepivo proti otroški paralizi (inaktivirano)
KME	cepivo proti klopnemu meningoencefalitisu
meningo (ACWY)	cepivo proti meningokokom, polisaharidno, 4-valentno
meningo (C)	cepivo proti meningokokom, konjugirano, monovalentno
OMR	cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam
pneumo (7)	cepivo proti pnevmokokom, konjugirano, 7-valentno
pneumo (23)	cepivo proti pnevmokokom, polisaharidno, 23-valentno
rota	cepivo proti rotavirusom
T	cepivo proti tetanusu
Td	cepivo proti davici in tetanusu

Povzetek

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

Tako kot pri drugih zdravilih se tudi po cepljenju lahko pojavijo neželeni učinki, vendar so običajno redki. Dokazi o varnosti so nujen predpogoj za registracijo cepiva in pridobitev dovoljenja za široko uporabo. Dobro delujoč sistem spremljanja neželenih učinkov pridruženih cepljenju je eden glavnih elementov varnega cepljenja in omogoča sledenje varnosti cepiv tudi po tem, ko so ta že v široki uporabi. Takšne naloge pri nas opravlja Register neželenih učinkov pridruženih cepljenju, ki zbira, sporoča, obravnava in analizira prijave neželenih učinkov.

Po cepljenjih opravljenih v letu 2008 je bilo posredovanih 253 prijav neželenih učinkov. Največji delež prijav je bil zabeležen po cepljenju s kombiniranimi cepivi, ki se uporabljajo v programu obveznega cepljenja. Pri skoraj polovici (42,7%) prijav je šlo le za lokalne reakcije po cepljenju, ki so običajno blage in minejo brez posebnih ukrepov. Zaradi neželenih učinkov je bilo bolnišnično obravnavanih 11 oseb (3,9% glede na vse posredovane prijave).

Na podlagi analize prijav v Register neželenih učinkov pridruženih cepljenju v letu 2008 lahko zaključimo, da je bila velika večina neželenih učinkov blagih in so minili brez posledic. Resni neželeni učinki se lahko pojavljajo, vendar so zelo redki.

Register neželenih učinkov pridruženih cepljenju ima velik javno zdravstveni pomen. Z doslednim prijavljanjem neželenih učinkov in pojasnjevanjem bo možno zaznati redke, potencialno resne neželene učinke pridružene cepljenju. Takšna spoznanja so pomembna za izboljšanje varnosti cepiv in procesa cepljenja.

1. UVOD

Spremljanje varnosti cepiv in poteka varnega cepljenja je pomemben element sistema spremljanja nalezljivih bolezni, ki jih preprečujemo s cepljenjem. Spremljanje učinkovitosti programa cepljenja v posamezni državi naj bi bilo sestavljeno iz treh elementov: epidemiološkega spremljanja bolezni, ki jih preprečujemo s cepljenjem, spremljanja precepljenosti in spremljanja neželenih učinkov pridruženih cepljenju.

Laična in strokovna javnost sta do pojava resnih neželenih učinkov pridruženih cepljenju veliko manj strpni kot do le-teh pri zdravilih. Cepiva se najpogosteje dajejo zdravim osebam za zaščito pred določenimi nalezljivimi boleznimi. Najbolj množično se uporabljajo v rutinskih programih cepljenja, ki običajno vključujejo dojenčke in majhne otroke.

Glavni namen spremljanja varnosti cepiv tudi po tem, ko ta pridobijo dovoljenje za široko uporabo, je spremljanje pojavov pridruženih cepljenju in odkritje 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 pa lahko pomaga tudi pri pojasnjevanju učinkov, ki se lahko povezujejo s cepljenjem oziroma dvomov glede varnosti cepljenja.

Zaradi relativno visokega deleža cepljenih oseb proti posameznim nalezljivim boleznim v državah z dobro razvitim programom cepljenja se večina nalezljivih bolezni, ki jih preprečujemo s cepljenjem, pojavlja zelo redko ali pa sploh ne več. V takšnih razmerah pa postaja varnost cepiv in cepljenja čedalje pomembnejša.

Za razliko od učinkovitosti cepiv, varnosti cepiv ni mogoče meriti direktno. O varnosti cepiv sklepamo na podlagi deleža neželenih učinkov, predpogoj pa je delujoč in učinkovit sistem spremljanja neželenih učinkov.

Učinkovit sistem spremljanja neželenih učinkov pridruženih cepljenju omogoča njihovo zgodnje zaznavanje, pravočasno sporočanje, obravnavanje, raziskovanje, analizo podatkov in hitro ukrepanje, če je to potrebno.

Neželen učinek pridružen cepljenju je dogodek, ki se pojavi po cepljenju in za katerega se predpostavlja, da je povzročen s cepljenjem.

Neželeni učinki pridruženih cepljenju lahko vključujejo:

1. »prave« ali »resnične« neželene učinke (povzroči ali sproži jih cepivo zaradi svojih lastnosti in je bilo dano na ustrezen način);
2. časovno zaporedje oziroma sosledje dogodkov, ki bi se zgodili, tudi če oseba ne bi bila cepljena (neželeni učinek se zgodi po cepljenju in ga ni povzročilo cepivo, gre za koincidenco);
3. napake, povezane z nepravilno pripravo cepiva (napake pri raztapljanju), nepravilnim rokovanjem s cepivom (napake pri transportu in hladni verigi) ali njegovim dajanjem (nesterilna aplikacija, neustrezen način ali mesto cepljenja, neupoštevanje kontraindikacij);
4. predhodno nepoznane dogodke, ki jih ne moremo neposredno povezati s cepivom ali njegovim dajanjem.

Neželene 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 ponavadi najmanj resne (težke) in najbolj pogoste, so 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 bolj pogoste po cepljenju z živimi oslABLjenimi cepivi kot je npr. OMR. Redko pa so sistemske reakcije resne ali življenjsko ogrožajoče.

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

Skoraj vsi nacionalni programi cepljenja imajo vzpostavljen vsaj sistem pasivnega spremljanja neželenih učinkov pridruženih cepljenju. Poleg tega morajo tudi proizvajalci cepiv vzdrževati lasten mednarodni sistem farmakovigilance za svoje proizvode. Poročila so dolžni posredovati pristojnim državnim organom (pri nas Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke) in Evropski agenciji za zdravila (EMA).

V Sloveniji je vsak zdravnik, ki cepi, zavezan upoštevati 45. člen Pravilnika o cepljenju, zaščiti z zdravili in varstvu pred vnosom in razširjenjem nalezljivih bolezni, ki pravi:

“Zdravnik, ki ugotovi stranske pojave po cepljenju ali zaščiti s specifičnimi imunoglobulini, mora o vsakem posameznem primeru takoj obvestiti register za stranske pojave po cepljenju pri IVZ.”

Na Inštitutu za varovanje zdravja RS zbiramo prijave neželenih učinkov pridruženih cepljenju že od leta 1960.

Register neželenih učinkov pridruženih cepljenju je pasiven sistem spremljanja, ki beleži vse prijavljene neželene učinke, ki se pojavijo v časovni povezavi s katerimkoli cepljenjem v Sloveniji.

Namen pasivnega spremljanja je:

- zaznati nove, nenavadne ali redke neželene učinke cepiv,
- zaznati porast poznanih neželenih učinkov,
- določiti 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 katerem koli klinično pomembnem dogodku, ki se je zgodil po cepljenju, četudi poročevalec ne more biti prepričan, da je bil dogodek povzročen s cepivom.

Pri večini prijavljenih neželenih učinkov je vzrok oziroma vzročno povezanost s cepljenjem težko določiti. Problemi glede varnosti cepiv, ki jih identificiramo skozi tak pasivni sistem spremljanja skoraj vedno zahtevajo potrditev vzročnosti z epidemiološko ali drugo usmerjeno (laboratorijsko) raziskavo.

1.1 Program cepljenja v letu 2008

V letu 2008 smo v skladu z Programom imunoprofilakse in kemoprofilakse, ki je bil objavljen v Uradnem listu številka 22/2007 cepili predšolske in šolske otroke proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b, otroški paralizi, ošpicam, mumpsu in rdečkam ter hepatitisu B.

Druge skupine prebivalcev smo zaradi povečanega tveganja (zdravstveno stanje, izpostavljenost pri delu, izpostavljenost pri izobraževanju, potovanje, epidemiološka indikacija) cepili proti otroški paralizi, hepatitisu A in B, klopnemu meningoencefalitisu, tetanusu, steklini, rumeni mrzlici, davici, tifusu, gripi, pnevmokoknim okužbam, tuberkulozi, meningokoknim okužbam in noricam. Cepili smo tudi proti rotavirusnim okužbam in okužbam s humanimi virusi papiloma (HPV). V primerih tveganja (poškodbe, vbodi, ugrizi) smo nekatere osebe zaščitili s specifičnimi imunoglobulini proti steklini, hepatitisu B in tetanusu. Nedonošenčke, rojene do 28. tedna gestacije, in nekatere druge otroke z določenimi dejavniki tveganja smo zaščitili proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV).

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

Za izvajanje programa cepljenja smo uporabljali:

- kombinirano 5-valentno cepivo DTP/Hib/IPV proti davici (D), tetanusu (T), oslovskemu kašlju (aP-*acelularno cepivo*), hemofilusu influence tip b (Hib) in otroški paralizi - mrtvo cepivo (IPV);
- kombinirano 2-valentno cepivo Td proti davici (d) in tetanusu (T);
- kombinirano 3-valentno cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR);

- kombinirano 2-valentno cepivo proti hepatitisu A in B;
- monovalentna cepiva proti tetanusu, davici, tuberkulozi, rumeni mrzlici, gripi, hemofilusu influence tipa b, hepatitisu A, hepatitisu B za odrasle in otroke, klopnemu meningoencefalitisu, steklini in tifusu.

2. METODOLOGIJA

Epidemiološko spremljanje neželenih učinkov pridruženih cepljenju pomeni spremljanje, registriranje, analiziranje, klasificiranje in njihovo ocenjevanje. Zaznajo jih izvajalci cepljenja in o njih poročajo.

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.

Podatki o laboratorijskih rezultatih in drugih preiskavah, ki so bile opravljene za pojasnjevanje pojava neželenih učinkov, so dopolnilo obrazca. Ob prijavi neželenega učinka, zaradi katerega je bila oseba poslana na dodatne specialistične preiskave ali pa je bila obravnavana v bolnišnici, je potrebno poleg vprašalnika posredovati tudi kopijo dokumentacije o rezultatih preiskav, zdravljenju, drugih ugotovitvah, posledicah ipd.

Druge pomembne podatke pridobivamo s poizvedbami po telefonu.

V poročilu je predstavljena analiza prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju z datumom cepljenja od 1. januarja 2008 do 31. decembra 2008. Včasih prejmemo prijavo neželenega učinka tudi za leto ali več nazaj, štejemo ga k letu, v katerem je bilo cepljenje opravljeno.

Za razliko od številnih drugih sistemov spremljanja, ki spremljajo enkratno izpostavljenost in z njo povezane izide, register neželenih učinkov pridruženih cepljenju spremlja multiple izpostavitve (več cepiv pogosto apliciranih simultano v različnih kombinacijah) in večje število možnih izidov, kar pomeni, da posamezna prijava tipično vključuje več prijavljenih neželenih učinkov.

Opravljena je bila deskriptivna analiza prijav, z uporabo statističnega programa Epi Info 3.5.1. Prikazana je prijavna stopnja glede na 10.000 izdanih odmerkov posameznih monovalentnih in kombiniranih cepiv. Prijave neželenih učinkov so natančneje opredeljene glede na spol, starost in vrsto prijavljenega neželenega učinka (lokalni, splošni). Za pet najpogostejše prijavljenih neželenih učinkov je prikazan povprečen čas pojava po cepljenju in njihovo trajanje. Prikazani so tudi izvedeni ukrepi zaradi neželenih učinkov in število ter delež hospitalizacij glede na število prijav neželenih učinkov.

Kjer je bilo možno, je prikazana primerjava podatkov iz leta 2008 s podatki zbranimi v predhodnih letih (2003-2007). Prikazan je časovni trend števila prijav, skupne prijavne stopnje, števila posameznih tipov neželenih učinkov pridruženih cepljenju in

števila hospitalizacij ter deleži glede na število prijav neželenih učinkov. Za te analize so bili uporabljeni podatki, ki so bili že predstavljeni v predhodnjih poročilih, nekateri pa so predstavljeni prvič.

Prijavne stopnje neželenih učinkov so izračunane tudi glede na število izdanih odmerkov za posamezno koledarsko leto od 2003 do 2008, ker ni znano natančno število opravljenih cepljenj in ni znano koliko odmerkov je bilo dejansko apliciranih.

Število razdeljenih odmerkov služi kot približen imenovalec za stopnjo prijave neželenih učinkov v odsotnosti 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 Enota za nabavo in distribucijo cepiv IVZ. Za leto 2008 sta podatke posredovala še dva druga distributerja.

Kjer imamo dobre podatke o precepljenosti oziroma številu opravljenih cepljenj, so prijavne stopnje izračunane tudi na ta imenovalec.

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

Blagi neželeni učinki pridruženi cepljenju so v poročilu prikazani le tabelarično. Resni neželeni učinki, kamor se uvrščajo smrt, življenje ogrožajoče stanje ali bolezen, hospitalizacija ali podaljšanje hospitalizacije, trajna okvara, prirojena anomalija in drugo resno stanje, pa so podani opisno.

3. REZULTATI

Do 1. julija 2009 je bilo v Register neželenih učinkov prejetih 253 prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju pri osebah, pri katerih je bilo cepljenje opravljeno v letu 2008. Tabela 1 prikazuje skupno število prijav in število izdanih odmerkov cepiv.

Tabela 1: Število prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju in število izdanih odmerkov cepiv, 2003-2008

leto	št. prijav	št. izdanih odmerkov
2003	202	854.825
2004	235	726.324
2005	201	746.885
2006	173	626.480
2007	216	617.358
2008	253	636.366

V letu 2008 je bilo izdanih skupno 636.366 odmerkov različnih cepiv. Od tega skoraj tretjino izdanih odmerkov predstavlja cepivo proti gripi. Po številu izdanih odmerkov sledijo cepiva, ki se uporabljajo za izvedbo obveznega programa cepljenja, kot so 5-valentno cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi, 2-valentno cepivo proti davici in tetanusu, monovalentno cepivo proti tetanusu, monovalentno cepivo proti hepatitisu B in cepivo proti klopnemu meningoencefalitisu za odrasle (tabela 2).

Največji delež prijavljenih neželenih učinkov je bil zabeležen po cepljenju s kombiniranimi cepivi, predvsem po cepljenju s 5-valentnim cepivom proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi (46,6%), z 2-valentnim cepivom proti davici in tetanusu (14,6%) in 3-valentnim cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (7,9%), ki se uporabljajo v obveznem programu cepljenja. Prijave neželenih učinkov smo beležili tudi po simultanjem cepljenju, ko je oseba istočasno cepljena z več različnimi cepivi (tabela 3).

Tabela 2: Število izdanih odmerkov po posameznih cepivih, 2008

cepivo	št. odmerkov
gripa (odrasli)	191.238
DTP/Hib/IPV	82.348
Td	69.880
T	64.613
hep B (otroci)	53.680
KME (odrasli)	46.978
OMR	39.090
KME (otroci)	18.544
hep B (odrasli)	16.134
BCG	10.280
rota	10.279
HPV	5.056
steklina	3.678
hep A (odrasli)	3.512
pneumo (23)	3.423
rumena mrzlica	2.457
tifus	1.658
hep A (otroci)	1.319
gripa (otroci)	962
meningo (ACWY)	903
pneumo (7)	516
IPV	320
hib	236
norice	127
meningo (C)	109
DTP/Hib/IPV/hep B	30
rdečke	8
ošpice	6
davica	2
SKUPAJ	636.366

Med kombiniranimi cepivi je bila najvišja prijavna stopnja zabeležena po cepljenju s 5-valentnim cepivom proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi (14,3/10.000 izdanih odmerkov cepiva), najnižja pa po cepljenju s 3-valentnim cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (5,1/10.000 izdanih odmerkov cepiva). Med monovalentnimi cepivi je bila najvišja prijavna stopnja zabeležena po cepljenju proti HPV (21,8/10.000 izdanih odmerkov cepiva) in steklini (19,0/10.000 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 je bila zabeležena po cepljenju proti gripi za odrasle (0,4/10.000 izdanih odmerkov cepiva) (tabela 3).

Tabela 3: Število in deleži prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju po posameznih cepivih oz. cepljenjih ter prijavna stopnja na 10.000 izdanih odmerkov cepiva, 2008

cepljenje/ cepivo	št. prijav	delež prijav (%)	prijavna stopnja (na 10.000 izdanih odmerkov)
MONOVALENTNA CEPIVA			
HPV	11	4,7	21,8
hep B (odrasli)	9	3,5	5,6
steklina	7	2,8	19,0
gripa (odrasli)	7	2,8	0,4
KME (odrasli)	6	2,4	1,3
hep B (otroci)	6	2,4	1,1
T	6	2,4	0,9
rota	2	0,8	1,9
rumena mrzlica	2	0,8	8,1
gripa (otroci)	1	0,4	10,4
pneumo (23)	1	0,4	2,9
KOMBINIRANA CEPIVA			
DTP/Hib/IPV	118	46,6	14,3
Td	37	14,6	5,3
OMR	20	7,9	5,1
hep A/B	5	2,0	5,6
SIMULTANO CEPLJENJE			
OMR+hep B	6	2,4	-
DTP/Hib/IPV+rota	3	1,2	-
rumena mrzlica+hep A/B	2	0,8	-
gripa+Td	1	0,4	-
DTP/Hib/IPV+rota+pneumo(7)	1	0,4	-
gripa(odrasli)+pneumo(23)	1	0,4	-
rumena mrzlica+hep A	1	0,4	-
SKUPAJ	253	100	

Največ cepljenj se opravi do drugega leta starosti (obvezni program cepljenja otrok) in po 65. letu starosti (cepljenje proti gripi).

Pri 236 (93%) osebah, za katere so bile posredovane prijave neželenih učinkov, je bilo možno izračunati starost ob cepljenju. Povprečna starost je znašala 8 let (razpon: <1 - 67 let). Največji delež predstavljajo prijave neželenih učinkov cepljenih v drugem letu starosti (30,1%), ko otroci po obveznem programu cepljenja prejmejo prvi pozitivni odmerek cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b ter otroški paralizi in prvi odmerek cepiva proti ošpicam, mumpsu ter rdečkam. Velik delež predstavljajo tudi prijave neželenih učinkov pri cepljenih mlajših od 1 leta (23,7%) in nato pri cepljenih otrocih starih 8 let (10,6%), ko prejmejo 2. pozitivni odmerek proti davici in tetanusu (tabela 4).

V letu 2008 so se neželeni učinki pridruženih cepljenju približno enako pogosto pojavljali pri obeh spolih, pri moških 124 (49,0%) in pri ženskah 129 (51,0%).

Tabela 4: Število prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju glede na starost in spol, 2008

starost	št. prijav	delež (%)	moški	ženske
<1	56	23,7	30	26
1	71	30,1	32	39
2	6	2,5	1	5
3	1	0,4	1	0
4	0	0,0	0	0
5	8	3,4	6	2
6	7	3,0	4	3
7	2	8,5	1	1
8	25	10,6	14	11
9	8	3,4	5	3
10-18	20	8,5	6	14
19-64	31	13,1	14	17
>65	1	0,4	1	0
skupaj	236	100	115	121

Pri skoraj polovici (42,7%) prijav neželenih učinkov v letu 2008 je šlo le za lokalne reakcije po cepljenju, bolečine, rdečine in otekline, ki so običajno blage in minejo brez ukrepov. Pri skoraj četrtini prijav je šlo za splošne neželene učinke, največkrat za povišano telesno temperaturo, pri tretjini pa za lokalne in splošne skupaj (tabela 5).

Tabela 5: Število prijav neželenih učinkov glede na vrsto (lokalni, splošni), 2008

neželeni učinki	št. prijav	delež (%)
samo lokalni	108	42,7
samo splošni	61	24,1
lokalni in splošni	84	33,2
skupaj	253	100

V letu 2008 je bilo ob 253 prijavah zabeleženih 629 neželenih učinkov, ki se s pomočjo prijavnega obrazca zbirajo standardizirano (glej tabelo 6 in priloge).

Kot v preteklih štirih letih so bili najpogosteje prijavljeni lokalni neželeni učinki: rdečina (24,2%), oteklina (23,5%) in bolečina (17,2%). Oteklina je bila v povprečju velika 7,8 cm.

Od splošnih neželenih učinkov je bila tako kot v preteklih štirih letih najpogosteje prijavljena povišana telesna temperatura (13,7%), ki je v povprečju znašala 38,4 °C. Od ostalih splošnih neželenih učinkov pa so bili najpogostejši utrujenost (4,9%), glavobol (4,6%) in slabost (4,6%). V letu 2008 je bila po cepljenju prijavljena ena težja alergična reakcija (tabela 6).

Tabela 6: Število in vrsta neželenih učinkov pridruženih cepljenju, 2003-2008

neželen učinek	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2008 (%)
LOKALNI							
bolečina	82	112	89	80	105	108	17,2
rdečina	137	164	124	95	144	152	24,2
oteklina	130	155	116	95	135	148	23,5
povp. velikost oteklina(cm)	10	10	10,1	9,6	7,8	7,8	-
SPLOŠNI							
temperatura	67	82	75	75	72	86	13,7
povp. temperatura (°C)	38	38,5	38,3	38,5	38,4	38,4	-
slabost	9	21	20	13	17	29	4,6
diareja	5	7	5	6	11	12	1,9
utrujenost	24	29	25	25	30	31	4,9
glavobol	15	17	19	18	25	29	4,6
nespečnost	2	10	6	9	12	4	0,6
zaspanost	5	9	13	15	14	10	1,6
ječanje	2	8	4	7	6	1	0,2
krči	2	2	4	1	3	0	0,0
povečane slinavke	4	6	2	4	1	0	0,0
izpuščaj	55	26	34	31	24	18	2,9
težja alergična reakcija*	4	2	0	1	0	1	0,2
meningitis	1	0	0	0	0	0	0,0
skupaj	544	650	536	475	599	629	100

*kot težja alergijska reakcija je upoštevan dogodek, kjer je bila potrebna antišokovna obravnava.

Poleg zgoraj že omenjenih neželenih učinkov pridruženih cepljenju, so izvajalci cepljenja v letu 2008 pod »drugo« na prijavnem obrazcu več kot enkrat opisovali tudi bruhanje, bolečine v trebuhu, otekle regionalne bezgavke, urtikarijo, bolečine po različnih delih telesa (vrat, mišice, rebra, grlo), izcedek iz nosu, meglen vid, omedlevico, omotico, vrtoglavico, razdražljivost, mrazenje in srbenje na mestu cepljenja.

Po enkrat pa so navedli oteklino vratu, slabo počutje, neutolažljiv jok, palpatorno povečano vranico, cmok v grlu in občutek dušenja, poslabšanje astme, nevrokardiogeno refleksno sinkopo, atopični dermatitis, nevritis in sum na prehodno invaginacijo. Resni neželeni učinki so navedeni posebej v nadaljevanju.

Za pet najpogosteje prijavljenih neželenih učinkov po cepljenju je bilo možno izračunati tudi čas pojava po cepljenju in trajanje pojava.

Lokalni neželeni učinki, kot so bolečina, rdečina in oteklina, so se pri cepljenih osebah najpogosteje pojavili v prvem dnevu po cepljenju in so v povprečju trajali od 3 do 4 dni.

Pri 77% cepljenih oseb, pri katerih je bila prijavljena povišana telesna temperatura, se je le ta pojavila v 48 urah po cepljenju. Povišana telesna temperatura je trajala v povprečju 1,6 dni. Pri 93% cepljenih oseb, pri katerih je bila prijavljena utrujenost, se je le-ta pojavila v 72 urah po cepljenju. Utrujenost je v povprečju trajala 1,8 dni (tabela 7).

Tabela 7: Povprečen čas trajanja petih najpogostejših neželenih učinkov po cepljenju, 2008

neželen učinek	trajanje (povprečje)
bolečina	3,0 dni
rdečina	3,9 dni
oteklina	4,1 dni
temperatura	1,6 dni
utrujenost	1,8 dni

V 202 (80%) prijavah so izvajalci cepljenja posredovali tudi podatke o ukrepih, ki so bili izvedeni v sklopu obravnave neželenih učinkov pridruženih cepljenju. Največji delež oseb je bil zdravljen ambulantno (53,0%) ali pa so jih zgolj opazovali (39,6%)(tabela 8).

Tabela 8: Izvedeni ukrepi zaradi neželenih učinkov pridruženih cepljenju, 2008

ukrepi	št. prijav	delež (%)
opazovanje	80	39,6
ambulantno zdravljenje	107	53,0
specialistični pregled	4	2,0
hospitalizacija	11	5,4
skupaj	202	100

V letu 2008 je bilo zaradi neželenih učinkov pridruženih cepljenju hospitaliziranih 11 oseb, kar predstavlja 4,3% glede na vse posredovane prijave (253).

V zadnjih 6 letih se število in delež hospitalizacij glede na vse posredovane prijave neželenih učinkov v posameznem letu spreminjata. Najvišji sta bila v letu 2004, najnižja pa v letu 2003 (tabela 9).

Tabela 9: Število in delež hospitalizacij glede na vse posredovane prijave neželenih učinkov v posameznem letu, 2003-2008

leto	št. hospitalizacij	delež hospitalizacij (%)
2003	6	3,0
2004	17	7,2
2005	16	8,0
2006	12	6,9
2007	8	3,7
2008	11	4,3

3.1 Resni neželeni učinki pridruženih cepljenju v letu 2008

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. Od navedenih kategorij je bila v letu 2008 enajstkrat prijavljena hospitalizacija zaradi neželenih učinkov. Posamezni primeri so podrobno opisani v nadaljevanju, njihova ocena pa je prikazana v zaključku.

Hospitalizacija je bila potrebna po naslednjih cepljenjih:

- 5-krat po cepljenju proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi;
- 3-krat po cepljenju proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib in otroški paralizi ter hkrati proti rotavirusom;
- 2-krat po cepljenju proti gripi;
- 1-krat po cepljenju proti hepatitisu B (otroški).

5-mesečni deček je bil cepljen z drugim odmerkom cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi. Po tem je bil tri dni hospitaliziran zaradi povišane telesne temperature, ki je trajala en dan, in povišanih parametrov vnetja. Otrok je preboleval virusno okužbo. Odpuščen je bil brez posledic.

21-mesečni deček je bil revakciniran proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi. Na dan cepljenja se mu je pojavila povišana telesna temperatura, ki je trajala dva dni. Dan po cepljenju so se pojavili še bolečina, rdečina in 8 cm velika oteklina. Tri dni je bil hospitaliziran, ugotavljali so celulitis na mestu cepljenja. Zdravljen je bil z antibiotikom in ga zaključil brez posledic.

3-mesečna deklica je bila cepljena s prvim odmerkom cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi. Na dan cepljenja sta se ji na mestu cepljenja pojavili rdečina in oteklina, ki se je širila. Ugotavljali so gnojno epidermolizo. Šest dni je bila hospitalizirana, rana je bila ustrezno obravnavana, prejela je tudi antibiotično terapijo.

5-mesečna deklica je bila cepljena z drugim odmerkom cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi. V nekaj urah po cepljenju so se ji pojavili povišana telesna temperatura, utrujenost in perzistentno ječanje. Zaradi suma prizadetost centralnega živčevja je bila tri dni hospitalizirana. Odpuščena je bila brez posledic v izboljšanem stanju, sicer je bila v obravnavi zaradi hipotrofije in slabega napredovanja.

3-mesečni deček je bil cepljen s prvim odmerkom cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi. 21. dan po cepljenju je zbolel z enterovirusnim encefalitisom in cerebelitisom, opredeljenim kot nepovezan s cepljenjem. Mesec dni je bil hospitaliziran in odpuščen z minimalnim grobo-motoričnim zaostankom.

4-mesečna deklica je bila cepljena z drugim odmerkom cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter cepivom proti rotavirusom. Dva dni kasneje je bila hospitalizirana zaradi bruhanja in levkocitoze. Diagnosticirali so akutno limfoblastno levkemijo. Zdravljenje še poteka.

5-mesečna deklica je bila cepljena z drugim odmerkom cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter cepivom proti rotavirusom. Dva dni po cepljenju je začela močno bruhati. Bila je hospitalizirana en dan, ugotavljali so ileokolično invaginacijo, ki so jo razrešili z insuflacijo zraka pod RTG kontrolo. Odpuščena je bila brez posledic.

3-mesečna deklica je bila cepljena s prvim odmerkom cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi ter drugim odmerkom cepiva proti rotavirusom. Dva dni po cepljenju so se ji poslabšali znaki alergičnega dermatitisa in pojavila se je diareja. Dva meseca kasneje je bila šest dni hospitalizirana zaradi prolongirane driske ob atopičnem dermatitisu. Ugotavljali so alergični enterokolitis. Kožni testi na DTP/Hib/Polio so bili negativni.

10-letni deček je bil cepljen proti gripi. Po cepljenju so se mu pojavili lokalna reakcija na mestu cepljenja, izpuščaj po telesu in Quinquerjev edem brez težav z dihanjem. En dan je bil hospitaliziran in odpuščen brez posledic.

19-letno dekle je bilo cepljeno proti gripi. Po cepljenju so se ji pojavili povišana telesna temperatura, utrujenost in glavobol. Šest dni je bila hospitalizirana zaradi febrilne nevtropenije. Obolenje so opredelili kot pridružen pojav ob sočasni uporabi spironolaktone. Odpuščena je bila v izboljšanem stanju.

7-letni deček je bil po cepljenju s tretjim odmerkom otroškega cepiva proti hepatitisu B en dan hospitaliziran zaradi urtikarije, ki je po antihistaminiku takoj izzvenela. Zaključili so, da je bila urtikarija lahko posledica preobčutljivosti na živila.

4. ZAKLJUČEK: Ocena prijavljenih neželenih učinkov pridruženih cepljenju

Spremljanje neželenih učinkov pridruženih cepljenju (Register 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 sistemu spremljanja in ima zato nekatere omejitve:

- prijavljanje lahko podceni dejanski obseg neželenih učinkov, ker jih izvajalci ne prijavijo;
- prijavljanje neželenih učinkov, ki so zgolj časovno povezani s cepljenjem (koincidenca);
- prijavljanje nepotrjenih diagnoz;
- pomanjkanje podatkov o imenovalcu (število vseh cepljenih oseb);
- pomanjkanje nepristranskih (kontrolnih) skupin za primerjavo.

Poleg tega so prijave včasih pomanjkljivo izpolnjene, zato pri njihovi analizi včasih manjkajo želeni podatki. Zaradi teh omejitev je ugotavljanje vzročne povezanosti med cepljenji in prijavljenimi neželenimi učinki običajno še težje.

V letu 2008 ugotavljamo porast v prijavi stopnji neželenih učinkov pridruženih cepljenju glede na predhodno petletno obdobje (2003-2007), kar pripisujemo izboljšavam v sistemu prijave in pa postopnemu uvajanju novih cepljenj, kot sta cepljenje proti rotavirusom in humanim virusom papiloma. Stalne komunikacije z izvajalci cepljenja (posvetovanja, učne delavnice) in poudarjanje pomembnosti spremljanja neželenih učinkov so verjetno pripomogli k boljši prijavi pojavov pridruženih cepljenju. Vsekakor je treba ozaveščanje o pomenu spremljanja neželenih učinkov še okrepiti.

Pri večini prijav neželenih učinkov v letu 2008 je šlo za blage neželene učinke, ki so izzveneli v nekaj dneh brez posledic. Pri skoraj polovici prijav je šlo le za lokalne reakcije, kot so bolečina, rdečina in otekline na mestu cepljenja. Od splošnih oziroma sistemskih neželenih učinkov je bila najpogosteje prijavljena povišana telesna temperatura. Prijavljena je bila ena resna alergična reakcija.

V letu 2008 je bilo zaradi resnih neželenih učinkov pridruženih cepljenju hospitaliziranih 11 oseb, pri večini (8) se je stanje že v nekaj dneh izboljšalo in so bili odpuščeni brez posledic.

Na podlagi analize prijav v Register neželenih učinkov pridruženih cepljenju v letu 2008 lahko zaključimo, da je bila večina neželenih učinkov blagih in so minili brez posledic. Resni neželeni učinki se lahko pojavljajo, vendar so zelo redki. Vsaka omenjena težava je gotovo zelo moteča, še zlasti, kadar se pri isti osebi pojavi več težav hkrati, zato se moramo vsi, ki sodelujemo v programu cepljenja truditi, da varnemu cepljenju tudi v prihodnje namenjamo dovolj pozornosti.

Register neželenih učinkov pridruženih cepljenju ima velik javno zdravstveni pomen. Tehtno ugotavljanje kontraindikacij, pravočasno in natančno poročanje neželenih učinkov po cepljenju ter ustrezno lajšanje nastalih težav morajo biti sestavni del preprečevanja in obvladovanja bolezni proti katerim cepimo.

5. VIRI

1. 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.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries. Surveillance for Safety After Immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)-United states, 1991-2001. MMWR 2003;52(No. SS-1).
3. Public Health Agency of Canada. Canadian National Report on Immunization, 2006. CCDR 2006;32S3:1-44.
4. World Health Organization. Immunization Safety Surveillance. WHO, Western Pacific Regional Office (WPRO)/EPI/99.01.

6. PRILOGE

Tabela 10: Število prijav neželenih učinkov pridruženih cepljenju po posameznih monovalentnih cepivih, 2008

Neželeni učinki	gripa (odr., otr.)	T	hepB (otr.)	KME (odr.)	rumena mrzlica	pneum o (23)	steklina	HPV	rota	hepB (odr.)
bolečina	4	6	1	0	1	0	3	6	0	1
rdečina	1	5	2	0	0	1	4	2	0	1
oteklina	1	5	1	0	0	1	3	1	0	1
povprečna velikost oteklina (cm)	6,5	5,8	2	/	/	4	2,7	/	/	6
temperatura	0	1	3	2	1	0	3	2	0	4
povprečna temperatura (°C)	39,7	/	38,4	37,7	38	/	38	37,8	/	38,1
slabost	1	2	3	5	0	0	2	7	0	1
diareja	0	1	1	2	0	0	0	0	1	1
utrujenost	4	1	1	3	0	0	3	0	0	1
glavobol	2	0	1	3	2	0	6	2	0	0
nespečnost	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
zaspanost	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
ječanje	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
krči	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
povečane slinavke	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
izpuščaj	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0
težja alergična reakcija	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
meningitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAMO LOKALNI	0	3	1	0	0	1	0	0	0	1
SAMO SPLOŠNI	2	0	3	6	1	0	3	3	1	3
LOKALNI IN SPLOŠNI	6	3	2	0	1	0	4	8	1	2

Tabela 11: Število prijav neželenih učinkov po posameznih kombiniranih cepivih in sočasnih cepljenjih, 2008

Neželeni učinki	DTP/ Hib/ IPV	Td	OMR	Td + gripa (odr.)	hep A/B	Rumena mrzlica + hep A/B	gripa (odr.)+ pneumo (23)	DTP/Hib/IPV+ rota + pneumo (7)	OMR+ hepB	DTP/Hib/IPV+ rota	rumena mrzlica+ hepA
bolečina	48	32	3	1	1	0	1	0	0	0	0
rdečina	93	35	7	0	0	0	1	0	0	0	0
oteklina	94	34	6	0	1	0	0	0	0	0	0
povprečna velikost otekline (cm)	8,6	7,9	4,3	/	2	/	/	/	/	/	/
temperatura	41	5	11	1	1	2	1	1	6	0	1
povprečna temperatura (°C)	38,5	37,9	38,5	38,7	39,4	38,2	38,4	35,1	38,9	/	37,6
slabost	2	1	0	0	2	1	1	0	1	0	0
diareja	3	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
utrujenost	4	3	0	1	2	2	1	0	5	0	0
glavobol	2	1	0	1	2	2	0	0	4	0	1
nespečnost	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
zaspanost	2	3	0	0	0	0	0	0	3	0	0
ječanje	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
krči	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
povečane slinavke	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
izpuščaj	2	0	11	0	0	0	0	0	0	1	0
težja alergična reakcija	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
meningitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAMO LOKALNI	67	28	6	0	0	0	0	0	0	0	0
SAMO SPLOŠNI	11	2	10	0	3	2	0	1	6	2	1
LOKALNI IN SPLOŠNI	40	7	4	1	2	0	1	0	0	1	0

**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 ___ / ___ / ___

diareja začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___

utrujenost začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___

glavobol začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___

nespečnost začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___

zaspanost 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 ___ / ___ / ___

Drugo: _____

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

začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___

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

Datum:

Zdravstvena organizacija / zdravnik: