

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



IZZIVI, PRILOŽNOSTI IN IZKUŠNJE CEPLJENJA V LEKARNIŠKI DEJAVNOSTI

strokovno izpopolnjevanje
s področja farmacije

Ljubljana, 8. in 15. junij 2022

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



Strokovno izpopolnjevanje s področja farmacije

**IZZIVI, PRILOŽNOSTI IN IZKUŠNJE
CEPLJENJA V LEKARNIŠKI
DEJAVNOSTI**

Urednici

Mojca Kerec Kos, Urška Nabergoj Makovec

IZZIVI, PRILOŽNOSTI IN IZKUŠNJE CEPLJENJA V LEKARNIŠKI DEJAVNOSTI

Urednici: izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, asist. dr. Urška Nabergoj Makovec

Recenzentke: izr. prof. dr. Anja Pišlar, asist. dr. Ana Kodrič, izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, asist. dr. Urška Nabergoj Makovec

Avtorji: izr. prof. dr. Martina Gobec, asist. dr. Jasna Omersel, izr. prof. dr. Tomaž Bratkovič, asist. dr. Eva Cedilnik Gorup, dr. Veronika Učakar, Mario Fafangel, prof. dr. Mitja Kos, Ema Paulino, dr. Markus Messerli, asist. dr. Nanča Čebren Lipovec, asist. dr. Tijana Markovič, asist. Lucija Ana Vrščaj, doc. dr. Simona Jurkovič Mlakar, izr. prof. dr. Nataša Karas Kuželički

Lektorica: Marija Babnik Gatej

Oblikovanje: asist. dr. Urška Nabergoj Makovec

Grafično oblikovanje naslovnice: Nina Gašperlin, Zaya Kreativni Studio, www.zaya.si

Založila: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Izdaja: 1. elektronska izdaja. Vsebina spletne izdaje je enaka tiskani.

URL naslov: Gradivo bo v pdf formatu, prosto dostopno: <http://www.ffa.uni-lj.si/knjiznica/e-knjige/>

Kraj in leto izida: Ljubljana, 2022

Cena: 0€

Prispevki v zborniku podajajo aktualno strokovno znanje o imunskem sistemu, delovanju in varnosti cepiv ter izkušnje, izzive in priložnosti cepljenja v lekarniški dejavnosti. Kljub skrbnemu delu je lahko v knjigi ostala posamezna tiskarska napaka. Avtorji, recenzenti, urednika in založnik ne prevzemajo odgovornosti za škodo, ki bi nastala z uporabo te knjige.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 110530819

ISBN 978-961-6378-92-5 (PDF)

UVODNE BESEDE

Cepljenje je učinkovit zdravstveni ukrep za preprečevanje nalezljivih bolezni in s tem pomemben pristop pri ohranjanju javnega zdravja. Dobra dostopnost lekarniških farmacevotov in zgrajeno zaupanje v lokalni skupnosti predstavljata veliko priložnost tako za samo izvajanje cepljenja kot za ozaveščanje in informiranje javnosti o cepljenju in cepivih. V mnogih državah po svetu lekarniški farmacevti že cepijo, nekje le v sklopu pilotnih projektov, drugje kot del redne lekarniške dejavnosti. Cepljenje v lekarniški dejavnosti se izvaja s ciljem izboljšanja precepljenosti za izbrane skupine oseb oz. za omejen nabor cepljenj. Pred začetkom izvajanja cepljenja morajo farmacevti pridobiti potrebne dodatne kompetence in zadostiti vsem zakonskim zahtevam.

Zbornik zajema uvodne prispevke, ki predstavljajo različne vrste cepiv in odziv imunskega sistema nanje ter glavne dejavnike, ki vplivajo na klinično presojo pacienta pred cepljenjem, npr. kako je s cepljenjem nosečnic ali pacientov z oslabljenim imunskim sistemom. Vključujemo tudi prispevke o potencialnih neželenih učinkih cepiv, sistemu njihovega spremljanja v Sloveniji ter o zdravstvenih napakah pri cepljenju. Osrednji del zbornika namenjamo izkušnjam iz tujine – priložnostim in glavnim izzivom cepljenja v lekarniški dejavnosti, najprej s pregledom trenutnih aktivnosti na tem področju, potem pa s predstavitvami konkretnih izkušenj kolegov iz lekarniške dejavnosti na Portugalskem in v Švici. Zaključimo s komunikološkimi pristopi, ki olajšajo naslavljanje cepljenja pacientom v lekarni, ter z izkušnjami z vzpostavitvijo spletnega foruma na obravnavano tematiko in ustreznega komuniciranja znanosti laični javnosti.

V zborniku želimo podati izkušnje, izzive in priložnosti cepljenja v lekarniški dejavnosti ter vas ob tem spodbuditi k nadaljnjim aktivnostim v tej smeri.

izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos

asist. dr. Urška Nabergoj Makovec

KAZALO

UVODNE BESEDE	4
KAZALO.....	6
ODZIV IMUNSKEGA SISTEMA NA CEPIVO	8
VRSTE CEPIV.....	18
KLINIČNA PRESOJA PACIENTA PRED CEPLJENJEM.....	32
VARNOSTNI IZZIVI PRI CEPLJENJU	40
MEDNARODNE IZKUŠNJE S CEPLJENJEM V JAVNIH LEKARNAH.....	50
VACCINATION IN COMMUNITY PHARMACY IN PORTUGAL	62
VACCINATION IN COMMUNITY PHARMACY IN SWITZERLAND	74
KOMUNIKACIJA S PACIENTOM O CEPLJENJU: KAJ DELUJE IN KAJ NE?	88
IZZIV KOMUNIKACIJE ZNANOSTI IN STROKE Z JAVNOSTJO V ČASU INFODEMIJE COVID-19	98

ODZIV IMUNSKEGA SISTEMA NA CEPIVO

izr. prof. dr. Martina Gobec, mag. farm.

asist. dr. Jasna Omersel, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za klinično biokemijo

POVZETEK

Cepiva spodbudijo učinkovit in hiter imunski odziv posameznika na določen patogen (virus ali bakterijo). Ta je posledica nastanka imunskega spomina ob prvem stiku s patogenom. Večina cepiv vsebuje oslABLJENO obliko patogena ali majhen del le-tega. V takšni obliki ne povzročajo bolezenskih stanj, a vseeno izzovejo imunski odziv, saj telo te komponente prepozna kot tujek. Slednji deluje kot antigen, ki vodi v sproščanje raznolikih topnih komponent in aktivacijo številnih imunskih celic. Končni cilj je nastanek imunskega spomina, zaradi katerega bo ob sekundarnem stiku s patogenom prišlo do bistveno hitrejše in učinkovitejše mobilizacije efektorskih celic (limfocitov B in T). Ta hitri odziv bo preprečil nastanek bolezni oziroma ščitil pred le-to. Različna cepiva nudijo različne ravni zaščite. Nekatera cepiva lahko zaščitijo pred boleznijo le za kratek čas in potrebujejo poživitvene odmerke; pri drugih lahko imunost traja vse življenje. Trajanje zaščite je odvisno od številnih dejavnikov, kot so vrsta patogena, formulacija cepiva, starost in imunski status osebe.

1. UVOD

Imunost oziroma odpornost organizma na okužbo lahko dosežemo z naravno ali umetno imunizacijo. Naravna imunizacija se zgodi z okužbo, ki običajno vodi v razvoj bolezni, medtem ko umetno imunizacijo dosežemo s cepljenjem, po katerem se bolezenski znaki načeloma ne pojavijo. Prvi poskusi proženja imunosti so potekali že v petnajstem stoletju, ko so poskušali izzvati zaščito proti bolezni črnih koz. V ta namen so pripravili prah iz posušenih ran bolnikov in le-tega bodisi vdihavali bodisi aplicirali v majhne zareze v koži. Čeprav so se prakse cepljenja začele pred več kot 500 leti, je izraz cepivo v 18. stoletju prvič opisal Edward Jenner. Beseda v osnovi izvira iz latinske besede vacca, kar pomeni krava. Takrat je namreč inokuliral osemletnega dečka s pripravkom iz lezij kmetic, okuženih z virusom kravjih črnih koz, ter sprožil imuniteto proti črnim kozam. 80 let kasneje je Louis Pasteur razvil prvo živo oslABLJENO cepivo proti steklini, ki je bilo zelo uspešno, in s tem začrtal pot do hitrega razvoja vedno širšega nabora cepiv (1). Kot je razvidno, so začetki razvoja cepiv potekali predvsem na empiričnih dognanjih – šele v zadnjih desetletjih bolje razumemo mehanizme delovanja imunskega odziva. Gre za kompleksne procese, pri čemer odigrata vlogo tako prirojena kot pridobljena veja imunskega odziva. Ob prvem stiku s patogenom pride do takojšnjega, a nespecifičnega odziva, v katerem sodelujejo makrofagi, nevtrofilci, naravne celice ubijalke, dendritične celice in številne topne komponente prirojene imunosti (kot so citokini, kemokini in komplement). Ob vstopu patogena (virusa ali bakterije) v organizem, imunske celice prepoznajo njegove površinske antigene, se aktivirajo in poskušajo neposredno odstraniti patogen prek izločanja interferonov, encimov in perforinov. Sočasno nekateri topni mediatorji aktivirajo okoliške celice tkiv in druge imunske celice, kar vodi v kaskado procesov, v sklopu katerih pride do proženja pridobljene veje imunskega odziva. Le-ta se razvije v 6–8 dneh po okužbi ter zajema celični in protitelesni odziv. Povzetek ključnih komponent in lastnosti obeh vej imunosti je podan v preglednici 1 (2–4).

SLOVARČEK

BCR (*angl. B cell receptor*): B-celični receptorji so transmembranski imunoglobulini, ki prepoznajo specifične antigene. Vezava le-teh na receptor sproži kaskado procesov, ki vodijo v aktivacijo limfocitov B.

MHC (*angl. major histocompatibility complex*): molekule pglavitnega kompleksa tkivne skladnosti so proteini, katerih naloga je, da predstavijo peptide na površini celic limfocitov T. Poznamo dva razreda: (i) MHC I, ki ga izražajo vse celice z jedrom in omogoča interakcije s citotoksičnimi limfociti T CD8+; (ii) MHC II, ki se nahaja le na antigen predstavitevni celicah in omogoča interakcije z limfociti T CD4+. Pri človeku imenujemo MHC tudi sistem humanega levkocitnega antigena (HLA).

PRR (*angl. pattern recognition receptors*): vzorce prepoznavajoči receptorji so nepogrešljiv del naravne veje imunskega odziva, saj prepoznavajo konzervativno ohranjene molekule patogenov (npr. virusna RNA ali lipopolisaharid na bakteriji) ali druge signale za nevarnost. Njihova aktivacija omogoča učinkovit imunski odziv.

TCR (*angl. T cell receptor*): T-celični receptorji so proteini, ki se nahajajo na membrani limfocitov T. Specifično se vežejo na antigene, ki so predstavljeni preko MHC.

Preglednica 1: Primerjava nekaterih parametrov prirojene in pridobljene imunosti.

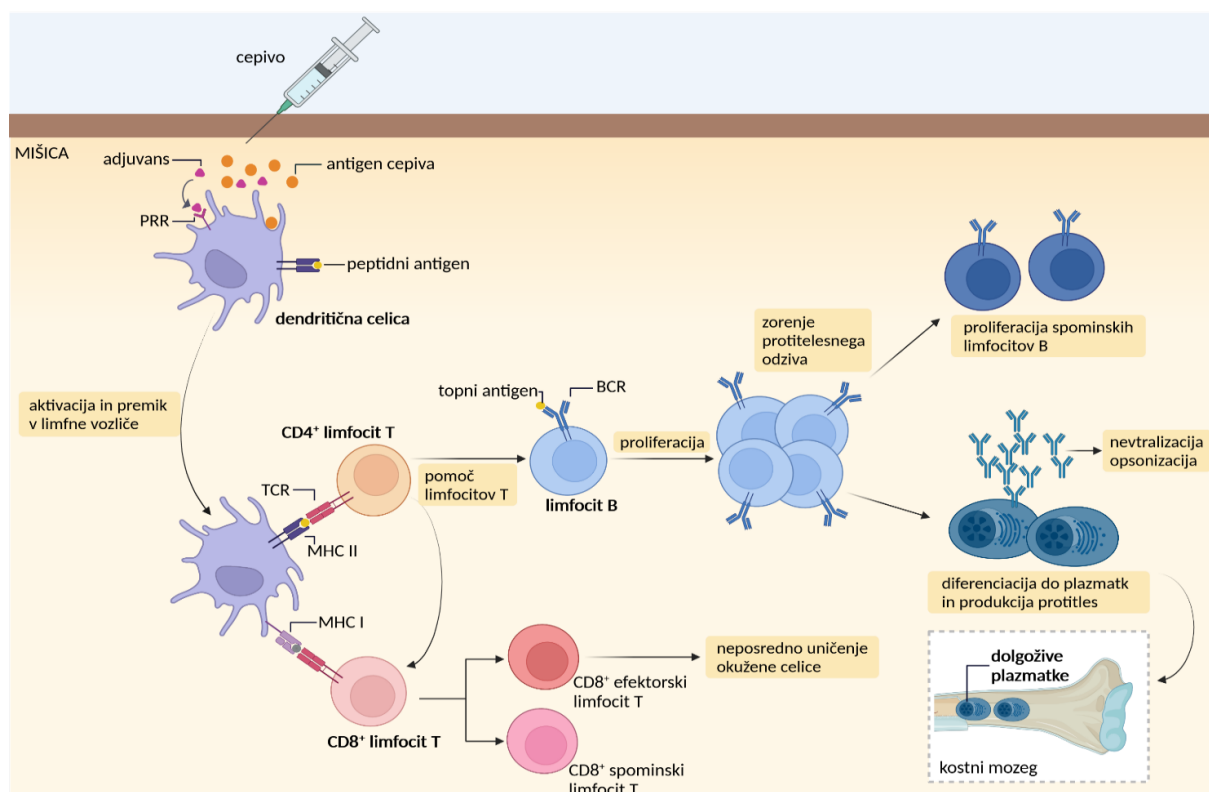
	PRIROJENA IMUNOST	PRIDOBLJENA IMUNOST
celice	granulociti (nevtrofilci, bazofilci, eozinofilci), naravne celice ubijalke, monociti, dendritične celice, makrofagi	limfociti B in T
topne komponente	komplement, citokini, kemokini	protitelesa, citokini, kemokini
receptorji	vzorci prepoznavajoči receptorji (PRR)	T- in B-celični receptor (TCR, BCR)
efektorski mehanizmi	fagocitoza, celično posredovana smrt, neposredno uničenje	nevtralizacija, opsonizacija, celično posredovana smrt
zaščita	lokalna	sistemska
imunski spomin	odsoten	prisoten
imunski odziv	takojšen	zakasnen
specifičnost	nizko specifično prepoznavanje konzervativno ohranjenih molekulskih vzorcev in signalov nevarnosti	visoko specifično prepoznavanje antigenov

2. IMUNSKI ODZIV IN CEPIVO

2.1. Odziv na antigen

Prvi korak v doseganju imunosti se odvija na mestu aplikacije cepiva. Pri tem odigrajo ključno vlogo nezrele dendritične celice, ki se ob stiku s komponentami cepiva aktivirajo. Slednje je po eni strani posledica zajemanja samega antigena, po drugi strani pa aktivacije vzorce prepoznavajočih receptorjev (receptorji PRR). Le-ti so del prirojene veje imunskega odziva, s katerim organizem prepozna konzervativno ohranjene molekulske strukture patogenov (npr. lipopolisaharide, virusno DNK in RNK). Aktivacija receptorjev PRR povzroči zorenje dendritične celice, ki prične izločati številne vnetne dejavnike. Le-ti usmerijo druge imunske celice na mesto okužbe in tako vzpostavijo vnetno mikrookolje, ki je ključno za zagotavljanje učinkovitega imunskega odziva. Tako aktivirana oziroma zrela dendritična celica sočasno migrira v limfne vozličke, kjer procesiran antigen izpostavi na površino preko receptorjev MHC I in MHC II. Preko teh nato vzpostavi imunsko sinapso (stik) z limfociti T. Interakcija med T-celičnim receptorjem (TCR) na limfocitu T CD4+ in MHC II na dendritični celici (ob zadostni podpori drugih kostimulatornih dejavnikov) vodi v zorenje limfocitov T, ki nato pripomorejo k učinkovitemu zorenju protitelesnega odziva. Ob tem se namnožijo limfociti B, ki dozori bodisi v plazmatke, ki izločajo za antigen specifična protitelesa, bodisi v dolgožive spominske limfocite B. Protitelesa, ki jih izločijo plazmatke, delujejo preko različnih efektorskih mehanizmov, ki vključujejo

neposredno nevtralizacijo patogena, aktivacijo komplementa, označevanje (opsonizacijo) antigena za fagocitozo ali za proženje programirane smrti v okuženi celici. Dendritične celice lahko dodatno tvorijo stike preko molekul MHC I in TCR na naivnih limfocitih T CD8+, kar v ustreznem mikrookolju vodi v proliferacijo in diferenciacijo limfocitov T do spominskih in efektorskih celic. Slednje specifično prepoznajo okužene celice, ki jih nato odstranijo s citotoksičnimi mehanizmi (2–4). Shema oblikovanja imunskega odziva na cepivo je prikazana na Sliki 1.



Slika 1: Nastanek celičnega in protitelesnega odziva na cepivo. Povzeto po (5). TCR – T-celični receptor; BCR – B-celični receptor; PRR – vzorce prepoznavajoči receptorji; MHC – poglobitni kompleks tkivne skladnosti.

2.2. Značilnosti s cepivi povzročene imunosti

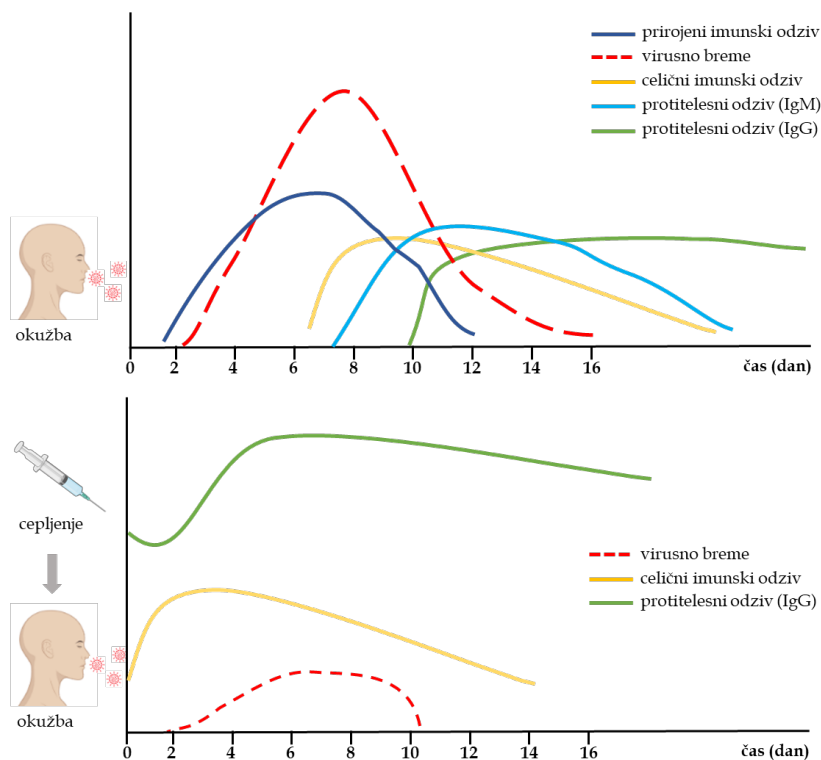
Cilj cepiv je zagotoviti neposredno zaščito proti dotičnemu patogenu. To se zgodi z aktivacijo učinkovitega B- in T-celičnega odziva ter zaradi imunskega spomina, ki se oblikuje ob prvi izpostavitvi antigenu. Pa vendar proučevanje učinkov cepiv kaže, da lahko njihovo učinkovito zaščito v populaciji pripišemo tudi drugim dejavnikom, kot so nespecifični učinki in nastanek čredne imunosti.

2.2.1. Imunski spomin

Ob prvem stiku našega organizma z antigenom se protitelesni odziv oblikuje šele po približno enem tednu. Razlog za to so kompleksni mehanizmi, ki vodijo v aktivacijo limfocitov B. Na genetskem nivoju se zgodijo številne spremembe (somatske hipermutacije), ki limfocitom B omogočijo prehod iz proizvodnje šibko afinitetnih protiteles IgM v proizvodnjo visoko afinitetnih protiteles IgG. Manjša populacija limfocitov B, ki ima zapis za takšna protitelesa, kot tudi populacija za antigen specifičnih efektorskih limfocitov CD8⁺, se ohrani tudi kasneje, ko okužba ni več prisotna. Te celice same po sebi niso sposobne nuditi zaščite (na primer proizvajati protiteles), a se ob vnovični prisotnosti antigena hitro reaktivirajo, kar vodi v njihovo pospešeno proliferacijo in diferenciacijo v efektorske celice (plazmatke ali citotoksične limfocite T). Zaradi teh spominskih celic pride pri cepljeni osebi ob vnovični okužbi do učinkovitega, robustnega in specifičnega odziva že v prvih dneh. Dinamika imunskega odziva na prvo okužbo z virusom in na okužbo pri cepljeni osebi je prikazana na sliki 2. Ustvarjanje imunskega spomina je torej ključna lastnost cepiv.

2.2.2. Čredna imunost

Čeprav je zaščita posameznika osrednji cilj cepiv, želimo pogosto z njimi doseči tudi čredno imunost, ki se pojavi, ko je v populaciji visok odstotek posameznikov, imunih na bolezen (zaradi cepljenja ali naravne prebolelosti).



Slika 2: Obseg in dinamika protitelesnega in celičnega imunskega odziva pri necepljeni (zgoraj) in cepljeni osebi (spodaj).

2.2.3. Nespecifični učinki cepiv

Epidemiološke študije nekaterih cepiv so pokazale, da pride do svetovnega upada umrljivosti in obolevnosti otrok v večjem obsegu, kot je to možno pripisati neposredni zaščiti pred okužbo s patogenom, za katerega so bila cepiva zasnovana. Razlogi za te učinke so različni. V primeru cepiva proti ošpicam gre predvsem za preprečevanje obolevnosti za drugimi okužbami. Virus ošpic namreč okuži imunske celice in deluje akutno imunosupresivno, hkrati pa zmanjša celotni humoralni imunski spomin. Posledično ošpice povzročajo višjo obolevnost in smrtnost zaradi okužbe z nesorodnimi patogeni še leta po okužbi z virusom ošpic. O nespecifičnih učinkih je veliko znanega tudi na primeru cepiva proti tuberkulozi, ki pa v tem primeru niso posledica preprečevanja same bolezni, temveč učinkov na naravno vejo imunskega odziva. Mehanizmi, ki privedejo do teh učinkov, sicer še niso pojasnjeni, a študije kažejo, da prihaja do sprememb na nivoju izražanja nekaterih genov v celicah naravnega imunskega odziva. Zaradi tega pride ob sekundarni izpostavitvi (nesorodnim) patogenom do močnega ojačanja imunskega odziva. Ta dognanja do neke mere nakazujejo na morebiten intrinzičen spomin prirojene veje imunskega odziva (8). Razumevanje proženja nespecifičnih učinkov bo v prihodnje preoblikovalo razvoj cepiv, saj bo omogočilo dodatno optimizacijo le-teh v smislu višjega in širšega nivoja zaščite (5, 9).


3. DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA UČINKOVITOST CEPIV

Stopnja zaščite, ki jo ustvari določeno cepivo, je močno odvisna tako od genetskih kot okoljskih dejavnikov, ki se jih je treba zavedati ob razvoju cepiva in pripravljanju protokolov cepljenja. V nadaljevanju predstavljamo nekatere ključne dejavnike in primer njihovih vplivov na doseganje učinkovite in dolgotrajne imunosti.

3.1. Dejavniki, vezani na cepivo

Pri razvoju cepiv predstavljajo največji izziv predvsem hipervariabilni in kompleksni patogeni, ki imajo zapletene življenjske cikle (npr. plazmodij), ki hitro mutirajo (npr. virus gripe) ali imajo mehanizme, s katerimi se lahko izognejo imunskemu odzivu gostitelja (npr. HIV). Za te patogene nimamo cepiv ali pa so le-ta nizko učinkovita. Znano pa je, da vrsta cepiva neposredno vpliva na nivo zaščite. Načeloma velja, da oslabljena cepiva povzročijo močnejši in dolgotrajnejši protitelesni odziv, predvsem zato, ker bolje ponazarjajo naravne antigene in naravno pot okužbe. To pomeni, da pride do migracije virusnih delcev po celotnem organizmu in posledično do večjega števila stikov med virusnimi antigeni in celicami prirojene veje imunskega odziva; zato pride do aktivacije številnih receptorjev PRR, ki ključno sooblikujejo nadaljnje

kaskade imunskega odziva. Prav tako je v teh cepivih običajno na voljo večja količina antigena, ki je dlje časa prisoten v telesu, kar načeloma vodi v večji protitelesni odziv. Zaradi migracije virusa po celotnem organizmu način aplikacije takih cepiv (intramuskularno ali podkožno) nima velikega vpliva na učinkovitost proženja imunskega odziva. Nasprotno so pri mrtvih cepivih, ki ostanejo na mestu aplikacije, primernejša mesta aplikacije, kjer je prisotnih veliko antigen predstavitev celic (npr. koža, mišica, sluznica). Osnovne razlike med oslabljenimi in mrtvimi cepivi so povzete na sliki 3 (5, 10, 11).

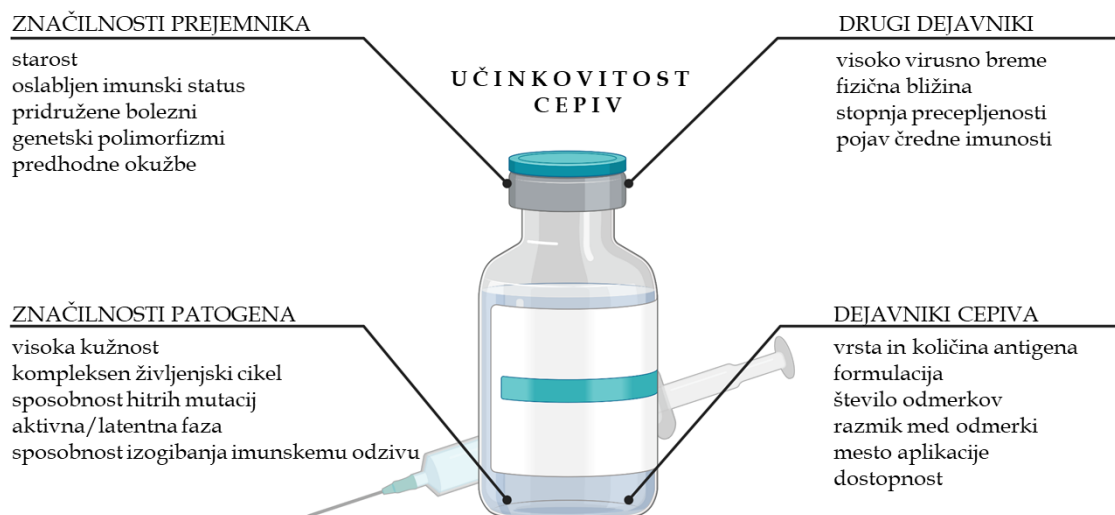
OSLABLJENA CEPIVA	MRTVA CEPIVA
<ul style="list-style-type: none">• sprožijo zelo močan, učinkovit celični in protitelesni imunski odziv• zagotavljajo dolgotrajno (večletno) imunost s samo enim ali dvema odmerkoma cepiva, zato v formulaciji cepiva adjuvansi niso potrebni• značilne so visoke koncentracije zaščitnih protiteles IgG v krvi in na sluznicah (dihala, prebavila), kar preprečuje kolonizacijo patogena• obstaja možnost povratnih mutacij sicer oslabljenega virusa. Virus postane znova virulenten, kar povzroči bolezen pri cepljeni osebi.• zaradi možnosti okužbe cepiva niso primerna za osebe z oslabljenim imunskim odzivom (npr. bolniki z imunskimi pomanjkljivostmi, na kemoterapiji ali okuženi z virusom HIV ter nosečnice)	<ul style="list-style-type: none">• sprožijo šibkejši protitelesni in celični imunski odziv kot živa cepiva, za doseg imunosti so zato potrebni pozitivitveni odmerki in uporaba adjuvansov• visoke koncentracije zaščitnih protiteles IgG v krvi; sluznična imunost ni prisotna• ni tveganja za povratne mutacije mrtvega patogena, kar pomeni, da niso zmožna povzročati bolezni 

Slika 3: Primerjava značilnosti oslabljenih in mrtvih cepiv.

Poleg vrste cepiva in mesta aplikacije je pomembna tudi struktura samega antigena. Znano je, da bakterijski polisaharidi aktivirajo imunski odziv, ki ne vključuje aktivacije limfocitov T. Posledično ne pride do afinitetnega zorenja protiteles in indukcije spominskih limfocitov B. To pomeni, da nastajajo protitelesa, ki imajo nižjo afiniteto do antigena, hkrati pa je zaščita kratkotrajna. Imunski odziv je bistveno učinkovitejši in dolgotrajnejši, če polisaharide konjugirajo s proteini. V tem primeru se namreč aktivirajo tudi limfociti T, ki pomagajo limfocitom B pri dozorevanju tako v plazmatke kot tudi v spominske celice B (12). Študije kažejo, da je v primeru nizke imunogenosti antigena nujno potrebna aktivacija receptorjev PRR. To vlogo v cepivu dosegamo z dodatkom adjuvansov. Raziskave kažejo, da proženje različnih vrst receptorjev PRR zagotavlja obsežnejši imunski odziv. To so pokazali na primeru cepiva proti HPV. Na tržišču sta dve cepivi, ki se razlikujeta le v tem, da ima eno poleg aluminija še dodaten adjuvans. Čeprav sta obe cepivi učinkoviti, so raziskave pokazale, da cepivo z dodatnim adjuvansom en mesec po cepljenju povzroči skoraj 4-krat višje titre nevtralizacijskih protiteles ter večje število spominskih limfocitov B (13).

3.2. Dejavniki, vezani na osebo

Velik izziv v napovedovanju imunskega odziva cepljene osebe predstavljajo dejavniki, kot so genetska variabilnost ter vpliv okolja, ki sooblikuje imunski spomin (slika 4).



Slika 4: Predstavitev dejavnikov, ki vplivajo na učinkovitost delovanja cepiv.

3.2.1. Starost

Odziv na cepivo je pogosto drugačen v robnih starostnih populacijah, to je pri otrocih in starejših osebah. Popolnoma razvit in dozorjen imunski sistem lahko pričakujemo nekje okoli 7 leta starosti. Pri mlajših otrocih je odziv omejen, kar še posebej velja za tiste do 2. leta starosti. To je posledica nizke razvojne stopnje organov, vpetih v imunski sistem (nerazvite fiziološke strukture, kjer proliferirajo in diferencirajo antigen specifični limfociti B), in/ali prisotnosti materinih protiteles. Posledično protitelesni odziv, ki ga sprožimo do prvega leta starosti, pogosto hitro izzveni. Za ohranjanje dolgotrajnega imunskega odziva (vsaj desetletje ali več) so zato potrebni poživitveni odmerki (4, 13). Medtem ko je pri mlajših otrocih omejen imunski odziv posledica tkivne nerazvitosti, pa je pri starejših odraslih razlog upad v delovanju tako prirojene kot pridobljene imunosti. Pri teh osebah (predvsem starejših od 75 let) so okužbe zato pogostejše in resnejše, prav tako pa so zaščitni učinki cepiv omejeni. Staranje vpliva tako na količino, specifičnost in trajanje protitelesnega odziva na cepivo, kar je razvidno na primeru cepljenja proti gripi in tetanusu. Pri teh namreč pride do značilno nižjih serumskih koncentracij protiteles kot pri mlajših populacijah. Manj obsežen in kvaliteten je tudi celični imunski odziv. Po nekaterih študijah pride do nižjega odziva na cepljenje že po 20. letu starosti. Strategije, s katerimi želijo povišati učinkovitost cepiv, zajemajo višje količine antigena in/ali uporabo specifičnih adjuvansov ter pogostejše poživitvene odmerke (4, 5, 14).

3.2.2. Imunski status osebe

Odziv imunskega sistema je lahko okrnjen ali oslabljen zaradi genetskih okvar (znanih je več kot 1.000 genov, ki uravnavajo imunski odziv), primarnih bolezni (npr. okužba

s HIV) in/ali terapije (imunosupresivi, kortikosteroidi, zdravila za vnetne revmatske bolezni, protitumorna terapija). Osebe z znano imunsko motnjo ali na terapiji potrebujejo posebno obravnavo, s katero ocenimo smotrnost dotičnega cepljenja. V določenih primerih potrebujejo dodatni odmerek cepiva za doseganje učinkovite zaščite. Pri bolnikih s krvnimi rakavimi obolenji tako običajno apliciramo dodaten odmerek cepiva proti okužbi s pnevmokoki, pri osebah z okužbo HIV pa cepivo proti hepatitisu B. V pomoč pri odločitvi je lahko laboratorijsko določanje titra zaščitnih protiteles po opravljeni osnovni shemi cepljenja. Pa vendar so ti rezultati smotrni samo v primerih, ko je znano, kolikšna količina protiteles preprečuje nastanek bolezni. Interpretacija je težavna tudi v primerih otrok do približno 18. meseca starosti, saj njihov rezultat ne odraža le lastnih protiteles, temveč tudi tiste, ki so jih dobili od matere (pasivna imunizacija).

V splošnem velja, da so pri osebah s hudo prirojeno ali pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo in nosečnicah oslABLJENA cepiva kontraindicirana. Pri teh osebah bi lahko namreč prišlo do nastanka bolezni zaradi šibkega imunskega odziva. V nekaterih primerih je smotrni razmislek, ali koristi prevladajo nad tveganjem (npr. cepljenje proti rumeni mrzlici pri bolnikih z okužbo HIV) (15, 16).

4. SKLEP

Primarni cilj cepljenja je preprečevanje okužbe in vzpostavljanje imunosti na okužbo. Najučinkovitejša cepiva to dosežejo z aktivacijo tako celičnega kot protitelesnega odziva, ki ob sočasni vzpostavitvi imunskega spomina ustvarita zaščito pred boleznijo. Kvaliteta in kvantiteta imunskega odziva sta pogojeni tako z vrsto in lastnostmi cepiva kot tudi z biološkimi dejavniki cepljenje osebe. Še posebno pozornost je smiselno posvečati osebam na imunosupresivih in osebam z imunskimi pomanjkljivostmi ter otrokom do 2. leta starosti, saj so dovzetnejši za okužbo in manj odzivni na cepivo. Razvoj cepiv pričakujemo v smeri povečane in dolgotrajnejše imunosti, s sočasno visoko varnostjo za posameznika (personalizacija cepljenja) ter razvojem formulacij, ki omogočajo aplikacije na mestih, kjer patogeni vstopajo v naš organizem (na primer na sluznici za doseganje sluznične imunosti).

LITERATURA

1. Saleh A, Qamar S, Tekin A, Singh R, Kashyap R. Vaccine Development Throughout History. *Cureus*. 13(7):e16635.
2. Kennedy MA. A Brief Review of the Basics of Immunology: The Innate and Adaptive Response. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1. maj 2010;40(3):369–79.
3. Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol*. junij 2011;12(6):509–17.
4. Siegrist C. 2 – Vaccine immunology. V 2013.
5. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. februar 2021;21(2):83–100.
6. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines (Basel)*. 30. november 2021;9(12):1413.
7. Masterson L, Lechner M. HPV vaccination in boys – will the UK join the fight? *Nat Rev Clin Oncol*. december 2016;13(12):721–2.
8. Uthayakumar D, Paris S, Chapat L, Freyburger L, Poulet H, De Luca K. Non-specific Effects of Vaccines Illustrated Through the BCG Example: From Observations to Demonstrations. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2018 [citirano 22. april 2022];9. Dostopno na: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.02869>
9. Pollard AJ, Finn A, Curtis N. Non-specific effects of vaccines: plausible and potentially important, but implications uncertain. *Archives of Disease in Childhood*. 1. november 2017;102(11):1077–81.
10. Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Palese P, Poland GA. Current Challenges in Vaccinology. *Front Immunol*. 25. junij 2020;11:1181.
11. Yadav DK, Yadav N, Khurana SMP. Chapter 26 - Vaccines: present status and applications. V: Verma AS, Singh A, uredniki. *Animal Biotechnology (Second Edition)* [Internet]. Boston: Academic Press; 2020 [citirano 22. april 2022]. str. 523–42. Dostopno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128117101000240>
12. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*. marec 2009;9(3):213–20.
13. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, idr. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 14. avgust 2006;24(33–34):5937–49.
14. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, idr. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 14. avgust 2014;371(7):635–45.
15. ACIP General Best Practice Guidelines for Immunization | CDC [Internet]. 2022 [citirano 22. april 2022]. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>
16. Health AGD of. Vaccination for people who are immunocompromised [Internet]. *The Australian Immunisation Handbook*. The Australian Immunisation Handbook; 2018 [citirano 22. april 2022]. Dostopno na: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccination-for-special-risk-groups/vaccination-for-people-who-are-immunocompromised>

VRSTE CEPIV

izr. prof. dr. Tomaž Bratkovič, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za farmacevtsko biologijo

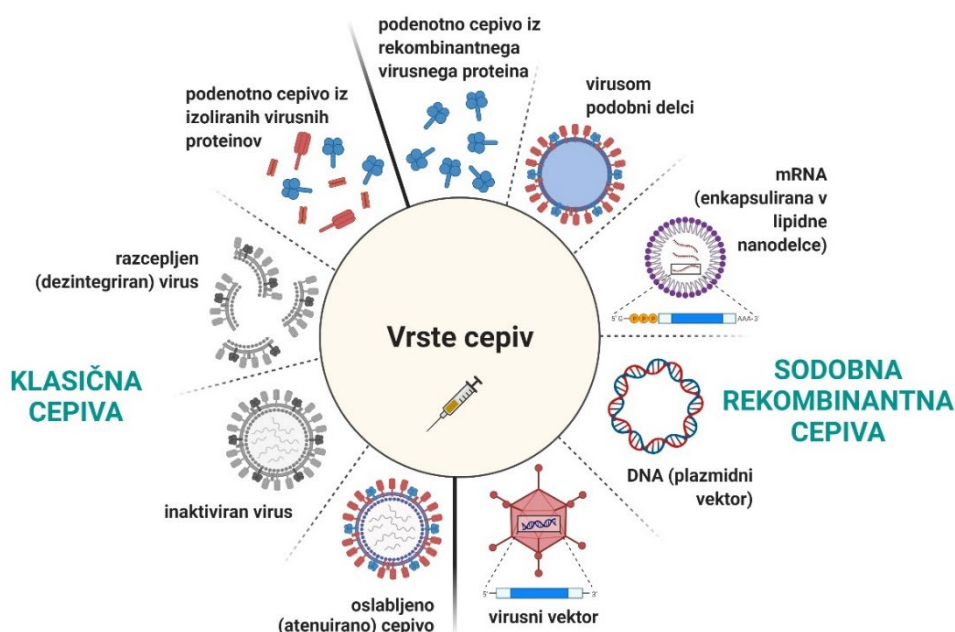
POVZETEK

Cepiva so profilaktična biološka zdravila, namenjena preprečevanju infekcijskih bolezni. Sprva so jih pripravljali povsem empirično, danes pa s poznavanjem imunologije ter strukturne biologije in genetike patogenov cepiva načrtujemo racionalno. V splošnem razlikujemo tri skupine cepiv. Oslabljena (atenuirana) cepiva vsebujejo žive mikroorganizme, sposobne pomnoževanja v imunokompetentnih posameznikih, a ne dovolj, da bi izzvali bolezen. Oslabitev dosežemo z dolgotrajnim gojenjem patogena v zanj neoptimalnih pogojih rasti in previdno selekcijo klonov, ki nastanejo z naključnimi mutacijami. Inaktivirana cepiva vključujejo mrtve bakterije oz. replikacijsko onesposobljene viruse ali zgolj njihove dele (proteinske ali polisaharidne antigene), pripravljene z izolacijo ali s tehnologijo rekombinantne DNA. Tretjo, najnovejšo skupino predstavljajo cepiva na osnovi nukleinskih kislin. Njihova posebnost je, da proteinski antigen, značilen za patogeni mikroorganizem, po cepljenju nastaja na osnovi genskega zapisa, ki ga vnašamo neposredno v celice. V prispevku predstavljamo značilnosti (sposobnost proženja različnih imunskih odzivov, trajanje imunosti, varnost) in navajamo primere predstavnikov cepiv iz vsake od treh skupin.

1. UVOD

Cepiva so heterogena skupina bioloških zdravil, ki spodbudijo imunski sistem k specifičnemu odzivu proti antigenu. Specifične imunske odgovore praviloma spremlja oblikovanje dolgoživih spominskih limfocitov B in T, ki so nosilci t. i. imunskega spomina. Spominske imunske celice se hitro in močno odzovejo na enake (oz. visoko sorodne) antigene, zato cepljenje zagotavlja zaščito pred okužbo ali boleznijo po naknadnem stiku s patogenom (1). Cepiva so običajno *profilaktična*, tj. nudijo zaščito za primer srečanja s povzročiteljem bolezni, kot so virusi ali bakterije, a poznamo tudi koncept *terapevtskih* vakcin. Slednja razvijajo zlasti za področje onkologije in se od profilaktičnih ločijo po tem, da so namenjena zdravljenju obstoječega (rakavega) obolenja, pogosto so prilagojena posamezniku (t. i. personalizirano zdravljenje) in usmerjena zlasti k indukciji celične imunosti (2). Pričujoči prispevek se osredotoča izključno na profilaktična cepiva.

Osnovna komponenta vsakega cepiva je en antigen ali več le-teh, ki predstavljajo strukturne komponente patogenov in so kemijsko gledano največkrat proteini, v primeru nekaterih cepiv proti bakterijskim patogenom pa tudi polisaharidi. Antigeni v *oslabljenih (atenuiranih)* cepivih in *inaktiviranih* celotnih virusih ali *mrtvih* bakterijah so številčni in raznoliki, ohranjajo pa tudi strukturno organizacijo, značilno za patogene, zato so dobro imunogeni. Nasprotno *dezintegrirana* cepiva (npr. razcepljeni virusi) in zlasti *podenotna* cepiva, ki vsebujejo posamezne antigene, iztrgane iz strukturnega konteksta patogena, izkazujejo bistveno nižjo imunogenost (a so tudi manj reaktogena – ne izzovejo močne vnetne reakcije), zato jim dodajamo adjuvante (3). Aktualna pandemija covid-19 je spodbudila razvoj inovativnih platform cepiv, kot so vektorska in mRNA-cepiva, katerih posebnost je nastajanje antigena *in situ*, s čimer posnemamo virusno okužbo in posledično sprožimo širok spekter imunskih odzivov (4, 5). V nadaljevanju predstavljamo posamezne vrste cepiv (preglednica 1 in slika 1), vse od »klasičnih« do sodobnih rekombinantnih, pri čemer se osredotočamo na razlike v učinkovitosti (ki so med drugim odvisne od zasnove in načina pridobivanja antigena), sposobnosti proženja imunskih odzivov in varnosti.



Slika 1: Različne vrste protivirusnih cepiv glede na zasnovo antigena. Protibakterijska cepiva pripravljamo podobno, poznamo pa še (konjugirana) polisaharidna cepiva (ni prikazano).

Preglednica 1: Vrste cepiv s primeri (preglednica se nadaljuje še na naslednji strani). Za podrobnosti glej glavno besedilo.

VRSTA CEPIVA	ZNAČILNOST	PRIMERI	
atenuirano (oslabljeno) cepivo	patogen ohranja sposobnost pomnoževanja v imunokompetentnih prejemnikih cepiva, a ne izzove bolezni	protibakterijsko	cepivo proti tuberkulozi (BCG)
		protivirusna	mešano cepivo MMR (ošpice, mumps, rdečke) cepivo proti noricam peroralno cepivo proti rotavirusom reasortirano nazalno cepivo proti sezonski gripi peroralno cepivo proti otroški paralizi cepivo proti rumeni mrzlic
inaktivirano/mrtvo cepivo	patogen, nezmožen pomnoževanja v prejemniku cepiva, ali le deli patogena		
celoten patogeni mikroorganizem	kemijsko ali fizikalno inaktiviran virus, mrtva bakterija	protibakterijsko	cepivo proti oslovskemu kašlju
		protivirusna	cepivo proti otroški paralizi cepivo proti hepatitisu A cepivo proti steklini cepivo proti klopnemu meningoencefalitisu

VRSTA CEPIVA	ZNAČILNOST	PRIMERI	
razcepljen virus	po inaktivaciji virus razcepljen s površinsko aktivnimi snovmi, genski material odstranjen	protivirusno	reasortirano cepivo proti gripi
podenotno cepivo	izolirani antigeni mrtvih bakterij/inaktiviranih virusov ali rekombinantni antigeni	protibakterijski	acelularno cepivo proti oslovskemu kašlju (rekombinantno) cepivo proti meningokokom
		protivirusna	podenotno cepivo proti gripi rekombinantno cepivo proti hepatitisu B rekombinantno cepivo proti virusu SARS-CoV-2
toksoidno cepivo	kemijsko inaktiviran bakterijski toksin	protibakterijska	cepivo proti tetanusu cepivo proti davici cepivo proti oslovskemu kašlju (toksoid kot del acelularnega cepiva)
polisaharidno cepivo	izolirani polisaharidi bakterijske kapsule	protibakterijsko	cepivo proti pnevmokokom
konjugirano polisaharidno cepivo	polisaharidni antigeni, vezani na inaktiviran bakterijski toksin	protibakterijska	cepivo proti pnevmokokom cepivo proti meningokokom cepivo proti hemofilusu influence tipa b
virusom podobni delci	rekombinantni proteini virusnega plašča, ki spontano asociirajo	protivirusno	cepivo proti človeškim papiloma virusom
cepivo na osnovi nukleinske kisline	antigen nastaja <i>in situ</i> na podlagi genskega zapisa, ki vstopi v celice cepljenega		
mRNA-cepivo	genska informacija v obliki mRNA	protivirusno	cepivo proti virusu SARS-CoV-2
virusno vektorsko cepivo	genska informacija na genomu rekombinantnega, replikacijsko onesposobljenega in s patogenom nepovezanega virusa, ki se ne integrira v genom	protivirusni	cepivo proti ebolavirusu cepivo proti virusu SARS-CoV-2

2. OSLABLJENA (ATENUIRANA) CEPIVA

Oslabljena cepiva vsebujejo žive mikroorganizme, ki so sposobni omejenega pomnoževanja v imunokompetentnih posameznikih, a ne dovolj, da bi izzvali bolezen. Tradicionalen razvoj atenuiranih cepiv sloni na dolgotrajnem precepljanju bakterijskih patogenov v umetnem gojišču ali virusov na celičnih kulturah, zlasti pri suboptimalnih pogojih rasti. Nekoč so uporabljali tudi tehniko dolgotrajnega gojenja človeških patogenov v nenaravnih gostiteljih, kot so miši, a pri tem težavo predstavlja nesterilno okolje. Med prilagajanjem na novo okolje doživlja patogen mutacije v genih za virulenčne dejavnike, kar omeji njegovo sposobnost okužbe človeka (6). Selekcija primerne kлона po atenuaciji je ključnega pomena v procesu razvoja cepiva, saj stremimo k ugodnemu razmerju med imunogenostjo (tj. sposobnostjo proženja imunskih odzivov) in varnostjo (nezmožnostjo izzvati simptomatsko bolezen) (1). Če poznamo genetiko patogenega mikroorganizma, lahko k načrtovanju atenuiranih cepiv pristopimo povsem racionalno: s pristopi genskega inženirstva je namreč moč načrtno izbiti gene za virulenčne dejavnike (t. i. pristopi reverzne genetike) (1). Atenuirana cepiva, načrtovana na ta način, so sicer šele v eksperimentalni fazi razvoja.

V splošnem so oslabljena cepiva zelo učinkovita, saj aktivirajo nespecifične imunske mehanizme ter izzovejo humoralne in celične imunske odzive, ki so pogosto dolgotrajni in močni. Za imunokompetentne posameznike so atenuirana cepiva varna; povratne mutacije genov za virulenčne dejavnike so namreč izjemno redke (7). Cepljenje nosečnic in bolnikov s hujšimi imunskimi pomanjkljivostmi z oslabljenimi cepivi ni priporočljivo, saj obstaja nevarnost, da cepilni sev povzroči bolezen. Včasih je z atenuirano vakcino zaradi možnosti prenosa cepilnega seva odsvetovano celo cepljenje imunokompetentnih družinskih članov, ki so v stiku z imunokompromitiranim otrokom (8).

Primeri tovrstnih vakcin so Calmette-Guérinov bacil (BCG; cepivo proti tuberkulozi, pripravljeno iz oslabljenega seva *Mycobacterium bovis*, ki je živalski patogen, a soroden glavnemu povzročitelju tuberkuloze pri ljudeh, *Mycobacterium tuberculosis*), cepiva proti ošpicam, rdečkam, mumpsu in noricam, peroralno cepivo proti otroški paralizi, peroralno cepivo proti rotavirusu ter tetravalentno nazalno cepivo proti sezonski gripi. Slednje vsebuje reasortiran virus gripe, občutljiv na visoko temperaturo. Proces reasortiranja zajema izmenjavo delov genoma med različnimi sevi virusov s segmentiranimi genomi (9). Cepilni sev tako izraža hemaglutinin in nevraminidazo (dva osrednja glikoproteina virusne ovojnice, ključna za vdor in sproščanje iz celic, ki sta tarči nevtralizacijskih protiteles) iz štirih različnih podtipov virusa gripe – po dveh sevov iz skupin A (H1N1 in H3N2) in B (liniji Victoria in Yamagata). Točna sestava cepilnega seva se sicer spreminja na podlagi uradnega priporočila Svetovne zdravstvene organizacije za vsakoletno sezono gripe. Cepilni virus je prilagojen pomnoževanju pri nižjih temperaturah, zato se po nanosu na nosno

sluznico zadržuje le v zgornjih dihalih (3). Cepivo je namenjeno otrokom in mladostnikom od drugega leta dalje. Pripravljamo ga na enak način kot večino drugih cepiv proti gripi – s klasično metodo pomnoževanja v oplojenih kokošjih jajcih.

3. INAKTIVIRANA CEPIVA

Za pripravo inaktiviranih cepiv patogene mikroorganizme po pomnožitvi onesposobimo s kemijskimi dejavniki, kot sta formaldehid in β -propiolakton, ali fizikalnimi dejavniki (npr. ultravijolično sevanje ali toplota). Če tako inaktivirane viruse izpostavimo še dietil etru ali površinsko aktivnim snovem (natrijev dodecilsulfat), dobimo dezintegrirana (tudi »razcepljena«) cepiva (angl. split vaccines), ki vključujejo delce virusov. Iz teh je moč prečistiti virusne proteine, ki predstavljajo antigene v podenotnih cepivih (angl. subunit vaccines). Alternativno lahko posamezne strukturne proteine patogena pridobimo tudi s tehnologijo rekombinantne DNA (3, 6). Ta skupina cepiv sproži ožji nabor imunskih odzivov v primerjavi z živimi oslavljenimi cepivi; osnovno cepljenje praviloma sestavlja več odmerkov, imunost je kratkotrajnejša in vzdrževanje zaščite zahteva uporabo pozitivitvenih odmerkov.

3.1. Celotni inaktivirani mikroorganizmi

Inaktivirani mikroorganizmi ohranjajo celoten nabor potencialnih antigenov in njihovo strukturno organizacijo. Proces inaktivacije ne sme biti izveden preveč agresivno, sicer pride do spremembe konformacijskih epitopov in posledično znižanja kakovosti antigenov, a mora hkrati zagotavljati popolno inaktivacijo patogena, da je cepivo varno (10). Pri inaktiviranih virusih je vsaj delno okrnjena sposobnost vezave na celične receptorje in fuzije s celično membrano (11), vendar kljub temu ob humoralni imunosti učinkovito spodbujajo tudi celične imunске odzive (pogosto celo v odsotnosti adjuvantov). Primeri inaktiviranih vakcin iz celotnih organizmov so cepivo proti oslovskemu kašlju (po svetu v veliki meri nadomeščeno z acelularnim cepivom; glej 3.2), otroški paralizi, hepatitisu A, steklini in klopnem meningoencefalitisu.

3.2. Razcepljeni mikroorganizmi

Razmeroma visoka reaktogenost cepiv na osnovi celotnih inaktiviranih mikroorganizmov je razlog za množičnejšo uporabo razcepljenih cepiv. Najpomembnejši predstavniki teh vakcin so cepiva proti gripi. Inaktivirane (reasortirane) viruse izpostavijo površinsko aktivnim snovem, kar poruši integriteto

virusne lipidne ovojnice. Med procesom izolacije in čiščenja antigenskih komponent (pretežno hemaglutinina in nevraminidaze, a tudi dela matriksnih in nukleoproteinov), ki ostanejo povezane z ostanki lipidnega dvosloja, odstranijo sproščene nukleinske kisline in virusne proteine visoke molekulske mase (12). Takšna formulacija omogoča koncentriranje relevantnih antigenov in posledično obsežen humoralni odziv po aplikaciji cepiva celo brez uporabe adjuvantov. Odsotnost ostalih strukturnih komponent virusa je razlog za nižjo reaktogenost in izboljššan varnostni profil cepiva.

3.3. Podenotna cepiva

Podenotna cepiva vsebujejo enega ali več antigenov, pridobljenih z izolacijo iz inaktiviranih patogenih mikroorganizmov ali izraženih v kvasovkah, sesalskih ali insektnih celicah z uporabo genskega inženirstva. Tehnologija rekombinantne DNA prinaša možnost proizvodnje antigenov, ki odlično posnemajo strukturo antigenov. Klasično pomnoževanje virusov v kokošjih jajcih lahko namreč vodi v prilagoditvene mutacije, zaradi katerih se cepilni sev razlikuje od patogena, ki kroži v človeški populaciji (1). Gensko inženirstvo prinaša tudi možnost obsežne proizvodnje cepiv, odsotnosti jajčnih alergenov (povezano s klasičnim pomnoževanjem virusov v kokošjih jajcih), hitrega prilagajanja cepiv novim različicam patogenov.

Primer proteinskega podenotnega cepiva proti bakterijskemu patogenu je acelularno (razcepljeno) cepivo proti oslovskega kašlju, ki vsebuje tri ali več izoliranih antigenov bakterije *Bordetella pertussis*. Izkazuje primerljivo učinkovitost in manjšo reaktogenost kot cele mrtve bakterije (glej 3.1), a zaščita upada hitreje (13). Med protivirusnimi podenotnimi cepivi velja omeniti cepiva proti gripi (večinoma pridobljena z izolacijo hemaglutinina iz inaktiviranih virusov) ter rekombinantni cepivi proti hepatitisu B (površinski antigen virusa – HBsAg) in meningokokom (kot antigene vsebuje 3 rekombinantne proteine in vezikle zunanje membrane bakterije *Neisseria meningitidis*). Nedavno je bila v Evropski uniji odobrena tudi uporaba rekombinantnega proteinskega cepiva proti virusu SARS-CoV-2, s katerim pa imamo izjemno malo izkušenj. Omejena imunogenost tovrstnih cepiv običajno zahteva uporabo adjuvantov, zlasti aluminijevih soli ali emulzij tipa olje v vodi (MF59, sestavljen iz skvalena in neionskih površinsko aktivnih snovi Tween-80 in Span-85).

3.4. Toksoidi

Toksoidi so s formaldehidom inaktivirani eksotoksini, ki jih prečistimo iz bakterijskih kultur. S toksoidnimi cepivi torej imunski sistem usmerimo proti bakterijskemu toksinu in ne samemu mikroorganizmu, ki povzroča bolezen (6). Najpomembnejša

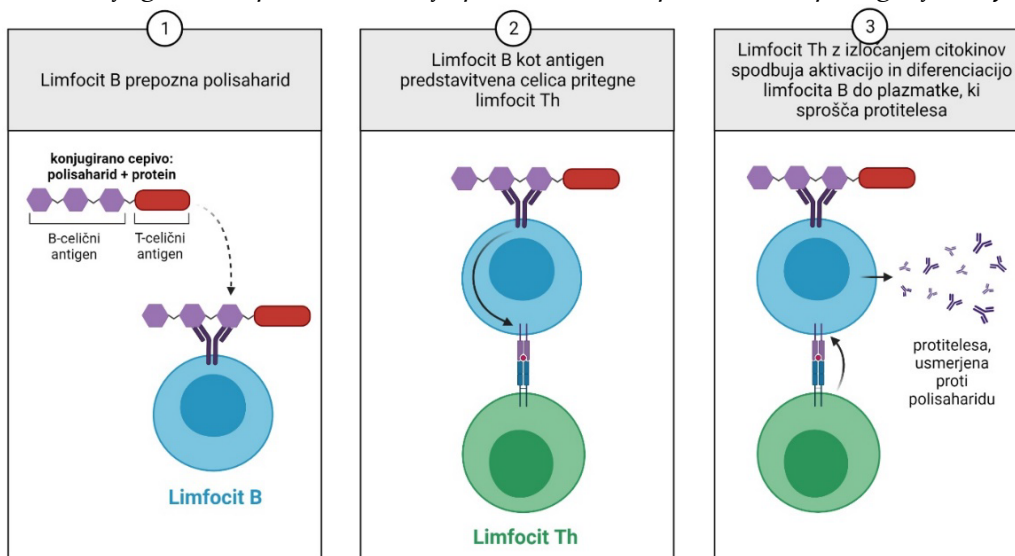
predstavnik toksoidnih vakcin sta cepivi proti tetanusu (inaktiviran tetanospazmin – Clostridium tetani) in davici (inaktiviran toksin davice – Corynebacterium diphteriae). Nizko intrinzično imunogenost toksoidov izboljšamo z adsorpcijo na aluminijev hidroksid ali aluminijev fosfat. Potrebni je več odmerkov cepiva: v otroštvu in adolescenci skupaj za tetanus 6 in za davico 5.

3.5. Polisaharidna in konjugirana polisaharidna cepiva

Številni bakterijski patogeni so obdani s polisaharidno kapsulo, ki je pomemben virulenčni dejavnik, saj nudi zaščito pred s komplementom posredovano fagocitozo in izsušitvijo. Protitelesa, usmerjena proti kapsuli, po drugi strani spodbujajo fagocitozo in preprečijo bolezen, a humoralni imunski sistem dojenčkov, ki predstavljajo najranljivejšo skupino za respiratorne bolezni in meningitise, se na polisaharidne antigene ne odzove. Primer polisaharidnega cepiva je 23-valentno cepivo proti najpogostejšim serotipom pnevmokokov, namenjeno starejšim od dveh let.

Pomembno izboljšavo imunogenosti predstavlja konjugacija polisaharidov s proteini (toksoid tetanusa ali gensko spremenjen toksoid davice CRM197), kar omogoči sodelovanje limfocitov T pomagalk pri oblikovanju protitelesnega odziva proti polisaharidom (slika 2) (1, 6). Konjugirana cepiva, s katerimi lahko cepimo že dojenčke, starejše od 6 tednov, so 13-valentno pnevmokokno cepivo (konjugirano s CRM197), 4-valentno meningokokno cepivo proti N. meningitidis skupin A, C, W-135 in Y ter cepivo proti hemofilusu influence tipa b (oba konjugirana s toksoidom tetanusa).

Slika 2: Konjugirana cepiva izkoriščajo proteinsko komponento, da pritegnejo limfocite T



pomagalk (Th) k pomoči pri aktivaciji limfocitov B proti polisaharidom, sicer od limfocitov T neodvisnim antigenom (slike smo pripravili s programom BioRender.com).

3.6. Virusom podobni delci

Virusom podobni delci (VPD) so posebna skupina podenotnih cepiv, ki po velikosti in strukturi organizaciji antigenov spominjajo na viruse, a ne vsebujejo virusnega genetskega materiala. Posledično VPD niso infektivni ali sposobni pomnoževanja in imajo odličen varnostni profil, a hkrati učinkovito sprožijo tako humoralne kot celične imunске odzive (3). Primer VPD je cepivo proti humanemu papiloma virusu (HPV). Vsebuje rekombinantne, v kulturi kvasovk ali insektnih celic izražene proteine virusnega plašča L1 devetih tipov HPV, ki spontano asociirajo v izrazito imunogene makromolekularne strukture. Namenjeno je aktivni imunizaciji starejših od 9 let pred spolno prenosljivimi boleznimi, ki jih povzročajo HPV, tj. genitalnim bradavicam ter predrakavim lezijam in rakom materničnega vratu, vulve, nožnice in anusa.

4. CEPIVA NA OSNOVI NUKLEINSKIH KISLIN

Cepiva na osnovi nukleinskih kislin so naj sodobnejša skupina vakcin, ki velja za izrazito modularno: njihova proizvodnja je vselej enaka in je neodvisna od specifičnega nukleotidnega zaporedja, ki je napotek za sintezo proteinskega antigena. Modularnost dovoljuje tudi izjemno hitro spremembo cepiva, kadar se zaradi mutacij pojavijo nove različice patogena. Antigen nastaja neposredno v celicah cepljenega (in situ), zato je popolnoma enak tistemu, ki bi nastal kot posledica naravne virusne okužbe (npr. z vidika lokalizacije, oligomerizacije in posttranslacijskih modifikacij), hkrati pa sama nukleinska kislina znotrajcelično aktivira nespecifične imunске mehanizme, ki so ključni za močan in širok specifičen imunski odziv na antigen (tj. nadomešča klasične adjuvante, ki jih z istim namenom dodajamo inaktiviranim cepivom) (14, 15).

Gensko informacijo za sintezo antigena lahko celicam ponudimo neposredno v obliki kratkožive informacijske RNA (mRNA) ali posredno, zapisano na vektorju. Z izrazom vektor v molekularni biologiji označujemo molekulo DNA, ki predstavlja sistem za dostavo genskega zapisa v prejemno celico. Osnovna funkcija vektorja je pomnoževanje vanj vstavljene genske informacije v prejemni celici (za pomnožitev cepilnega vektorja in vitro) in izražanje transgena, tj. transkripcija genskega zapisa v mRNA (in posledična translacija v protein in vivo).

4.1. Cepiva na osnovi informacijske RNA

Molekule RNA so nagnjene k razgradnji z RNazami, ki so prisotne v zunajceličnem okolju tkiv, in so izrazito polarne, kar otežuje njihovo dostavo v celice. Da jih zaščitijo pred zunanjimi vplivi in izboljšajo dostavo v celice, jih običajno vgradijo v lipidne nanodelce (lipoplekse) premera 50–150 nm (16). Glavne komponente lipopleksov so

kationski lipidi, ki nevtralizirajo negativne naboje fosfatnih skupin na mRNA in so ključnega pomena za tvorbo elektrostatskih interakcij z negativno nabito celično površino. Tem dodajo tudi naravne fosfolipide, ki pomagajo pri tvorbi lipidnega dvosloja, holesterol kot stabilizator membran in na lipide vezani polietilenglikol (PEG) za izboljšanje koloidne stabilnosti nanodelcev. Lipopleksi vstopajo v celice z endocitozo (17), pri čemer se celična membrana z adsorbiranimi nanodelci cepiva uviha, odcepi in tvori endosomske vezikle. Ti zorijo in se zlivajo z lizosomi, ki dostavljajo presnovne hidrolitične encime, zato mora mRNA še pravočasno zapustiti endosome – membrani endosoma in lipopleksa se zlijeta in mRNA vstopi v citosol, kjer neposredno prenese navodilo za sintezo proteinskega antigena ribosomom.

Informacijsko RNA (mRNA) sintetizirajo encimsko v procesu transkripcije in vitro in jo kromatografsko prečistijo (5, 14). Ta vrsta cepiv je torej povsem sintezne narave in zato ne vsebuje nečistot, ki jih v sledovih najdemo v drugih cepivih (npr. proteini celic, v katerih pomnožujemo viruse ali izražamo rekombinantne antigene). Pomanjkljivost mRNA-cepiv je potreba po transportu in shranjevanju pri izjemno nizkih temperaturah (tudi do $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$), kar zaplete distribucijo in organizacijo cepljenja. Edini mRNA-cepivi, odobreni za uporabo na ljudeh, sta namenjeni zaščiti pred virusom SARS-CoV-2 in vsebujeta mRNA s spremenjenimi nukleotidi, ki kodira virusni protein S. Izkazujeta zelo visoko stopnjo zaščite pred hudim potekom covid-19 tudi ob okužbi z novejšimi različicami virusa (sploh po osvežitvenem, tretjem odmerku) in v splošnem ugoden varnostni profil, zato sta primerni tudi za cepljenje otrok. Z uporabo mRNA-cepiv je povezan redek resen neželeni učinek, zlasti pri mlajših moških, tj. miokarditis ali perikarditis, seznam neželenih učinkov pa so po vstopu cepiv na tržišče dopolnili tudi s parestezijo (neprijeten občutek v koži kot žarenje, zbadanje ali gomazenje), hipestezijo (zmanjšana občutljivost na dotik) in akutno periferno ohromelostjo obraza.

4.2. Virusna vektorska cepiva

Transdukcija je izraz, s katerim označujemo izjemno učinkovito dostavo genskega zapisa v celico z virusnim vektorjem. Cepilni virusni vektorji so iz varnostnih razlogov praviloma načrtovani tako, da so nezmožni pomnoževanja v človeških celicah, ohranijo pa sposobnost transdukcije. Ta se nanaša na prepoznavo specifičnih površinskih receptorjev na tarčnih celicah, kar pogojuje proces endocitoze, kot tudi na mehanizme za dostavo virusne DNA v celično jedro, kjer se genska informacija prepíše v mRNA. Neesencialne dele genoma cepilnega virusnega vektorja nadomestijo z genskim zapisom za izražanje strukturnih proteinov patogenega virusa (15, 18). Najpogostejši vektorji za izdelavo cepiv so adenovirusni vektorji. Adenovirusi divjega tipa pri ljudeh izzovejo prehladna obolenja in bolezni spodnjih dihalnih poti, številni (npr. serotip Ad5) so v človeški populaciji precej razširjeni. Obstoječa imunost omejuje

uporabnost adenovirusov kot vektorjev, saj imunski sistem v tem primeru inaktivira virus, še preden uspe le-temu po cepljenju dostaviti gensko informacijo v celice. Proteinske komponente virusnih vektorjev predstavljajo nevarnost za odziv imunskega sistema proti vektorju, kar utegne oslabiti učinkovitost poživitvenih odmerkov cepiv. Vektorski imunosti se lahko izognemo z uporabo adenovirusnih vektorjev nečloveškega izvora (npr. šimpanzi adenovirusi), redkih serotipov z majhno razširjenostjo med človeško populacijo (npr. Ad26) ali z uporabo različnih virusnih serotipov pri prvem in poživitvenem odmerku cepiva (18).

V Evropski uniji imata trenutno pogojno dovoljenje za uporabo dve adenovirusni cepivi proti SARS-CoV-2, a je večina držav članic omejila njuno uporabo na račun relativno nižje učinkovitosti v primerjavi s cepivoma na osnovi mRNA (glej 4.1) in sicer redkih, a zelo resnih neželenih učinkov (trombotična trombocitopenija v možganih in transverzni mielitis). Že pred cepivoma proti SARS-CoV-2 je Evropska agencija za zdravila izdala pozitivno mnenje za odobritev uporabe treh virusnih vektorskih cepiv proti ebolavirusu.

4.3. Plazmidna cepiva

Plazmidi so krožne dvoverižne molekule DNA, ki jih bakterijske celice pomnožujejo neodvisno od kromosomske DNA. Cepilni plazmidni vektorji nosijo genski zapis za antigen pod nadzorom močnega evkariontskega promotorja in poliadenilacijski signal, ki zagotavlja transport mRNA iz jedra v citosol, stabilnost in učinkovito translacijo mRNA (19). Pri poskusu dostave plazmidov v celice se srečujemo s podobnimi težavami kot pri transfekciji mRNA, dodatna težava pri nedelečih se celicah, kot so miociti, pa je tudi zahteva po translokaciji v jedro (20), saj so le tam na voljo mehanizmi za transkripcijo genskega zapisa na DNA. Prenos v jedro je učinkovitejši, če v plazmid vgradimo ojačevalna zaporedja, na katera se že v citosolu vežejo transkripcijski dejavniki, ki nudijo DNA zaščito pred razgradnjo z DNazami in pomagajo pri aktivnem transportu plazmida skozi jedrne pore.

V Indiji je že dostopno cepivo proti virusu SARS-CoV-2 na osnovi plazmidnega vektorja (še več jih razvijajo po svetu), več tovrstnih cepiv pa je odobrenih za veterinarske aplikacije (21), npr. za zaščito konj pred virusom Zahodnega Nila, za zaščito perutnine pred virusom influence H5 in za imunizacijo gojenih lososov pred virusom bolezni trebušne slinavke.

5. SKLEP

Kljub izjemnemu napredku v razumevanju delovanja in zasnove cepiv za doseganje aktivacije potrebnih imunskih mehanizmov, ki vodijo v specifičen, močan in dolgotrajen imunski odgovor, učinkovitih cepiv za preprečevanje nekaterih nalezljivih bolezni še ne poznamo. Določeni patogeni, npr. virus humane imunске pomanjkljivosti (HIV) ali virus hepatitisa C (HCV), mutirajo tako hitro (celo v okuženem posamezniku), da je izjemno težko identificirati antigene za indukcijo zaščitnih protiteles (1). Podobno je težaven izbor ustreznih antigenov (odločamo se glede na napovedi širjenja bolezni po zemeljski obli) za pripravo cepiv proti boleznim, ki jih povzročajo raznoliki sevi patogena. Značilen primer so cepiva proti sezonski gripi, ki med leti izkazujejo precejšnjo variabilnost v stopnji izzvane zaščite (22). Nekatera cepiva, četudi ne izzovejo sterilizacijske imunosti ali preprečijo simptomatske bolezni, nudijo zelo učinkovito zaščito pred hudim potekom bolezni, kar pojasnjujemo z vlogo T-celične imunosti pri preprečevanju nenadzorovanega širjenja patogena navkljub suboptimalni humoralni imunosti. To je značilno npr. za cepivo BCG (23) ter virusna vektorska in mRNA-cepiva proti bolezni covid-19, ki jo izzovejo različice virusa SARS-CoV-2 (24). Pogosta težava, zlasti pri inaktiviranih (mrtvih) cepivih, je tudi postopno upadanje imunosti po cepljenju zaradi zniževanja titrov zaščitnih protiteles. Obnavljanje imunosti tako zahteva aplikacijo poživitvenih odmerkov (npr. revakcinacija proti klopnemu meningoencefalitisu ali tetanusu). Novo srečanje s cepilnim antigenom aktivira spominske limfocite B, ki se preobrazijo v plazmatske in sproščajo protitelesa višje afinitete (25).

Nasprotovanje cepljenju je pereč problem, ki predstavlja resno grožnjo javnemu zdravju in zahteva odkrito komunikacijo o dobrobitih in morebitnih neželenih učinkih cepljenja. Sodelovanje staršev pri cepljenju otrok kot ene izmed najranljivejših skupin izboljšamo tudi s skrbnim načrtovanjem cepilnih shem, ki pogosto zajemajo uporabo mešanih cepiv (namenjenim sočasni imunizaciji proti več boleznim, kot je enotno cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi, hepatitisu B in okužbi s hemofilusom influence tipa b), sploh kadar je za dobro imunost potrebnih več odmerkov. Pri načrtovanju cepljenja je treba upoštevati tudi starost in zdravstveno stanje cepljenih. Tako na primer polisaharidna cepiva pri majhnih otrocih zaradi nezrelosti imunskega sistema ne izzovejo humoralne imunosti; specifična protitelesa, ki jih dojenčki prek placentе od matere dobijo še med nosečnostjo, lahko zavrejo imunske odzive na cepivo; pri starejših odraslih z opešanim imunskim sistemom pa so za učinkovit odgovor na cepljenje običajno potrebni višji odmerki antigena ali uporaba adjuvantov (1).

LITERATURA

1. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* 2021; 21 (2): 83–100.
2. Marcu A, Eyrich M. Therapeutic vaccine strategies to induce tumor-specific T-cell responses. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54 (Suppl 2): 806–809.
3. Carvalho SB, Peixoto C, Carrondo MJT, Silva RJS. Downstream processing for influenza vaccines and candidates: An update. *Biotechnol Bioeng* 2021; 118 (8): 2845–2869.
4. Milota T, Strizova Z, Smetanova J, Sediva A. An immunologist's perspective on anti-COVID-19 vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021; 21 (6): 545–552.
5. Vencelj A, Bratkovič T. Profilaktična cepiva na osnovi informacijske RNA proti nalezljivim boleznim. *Farm Vestn* 2021; 72 (3): 211–225.
6. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111 (34): 12283–12287.
7. Hanley KA. The double-edged sword: How evolution can make or break a live-attenuated virus vaccine. *Evolution (NY)* 2011; 4 (4): 635–643.
8. Avčin T, Bregant L, Markelj G, Toplak N, Vesel T. Cepljenje posebnih skupin. V: Kraigher A, Ihan A, Avčin T. Cepljenje in cepiva - dobre prakse varnega cepljenja. Sekcija za preventivno medicino SZD, Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD, Inštitut za varovanje zdravja, 2011; 66–77.
9. Pérez-Losada M, Arenas M, Galán JC, Palero F, González-Candelas F. Recombination in viruses: Mechanisms, methods of study, and evolutionary consequences. *Infect Genet Evol* 2015; 30: 296–307.
10. Delrue I, Verzele D, Madder A, Nauwynck HJ. Inactivated virus vaccines from chemistry to prophylaxis: merits, risks and challenges. *Exp Rev Vaccines* 2012; 11 (6): 695–719.
11. Herrera-Rodriguez J, Signorazzi A, Holtrop M, de Vries-Idema J, Huckriede A. Inactivated or damaged? Comparing the effect of inactivation methods on influenza virions to optimize vaccine production. *Vaccine* 2019; 37 (12): 1630–1637.
12. Chen J, Wang J, Zhang J, Ly H. Advances in development and application of influenza vaccines. *Front Immunol* 2021; 12: 711997.
13. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD001478.
14. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17 (4): 261–279.
15. Vrba SM, Kirk NM, Brisse ME, Liang Y, Ly H. Development and applications of viral vectored vaccines to combat zoonotic and emerging public health threats. *Vaccines* 2020; 8 (4): 680.
16. Nogueira SS, Schlegel A, Maxeiner K, Weber B, Barz M, Schroer MA, et al. Polysarcosine-functionalized lipid nanoparticles for therapeutic mRNA delivery. *ACS Appl Nano Mater* 2020; 3 (11): 10634–10645.
17. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today* 2019; 28: 100766.
18. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol* 2018; 9: 1963.
19. Gómez LA, Oñate AA. Plasmid-based DNA vaccines. V: Gull M. Plasmid. InTech Open, 2019.
20. Lam AP, Dean DA. Progress and prospects: nuclear import of nonviral vectors. *Gene Ther* 2010; 17 (4): 439–447.
21. Jazayeri SD, Poh CL. Recent advances in delivery of veterinary DNA vaccines against avian pathogens. *Vet Res* 2019; 50 (1): 78.
22. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12 (1): 36–44.

23. Barker LF, Hussey G. The immunological basis for immunization series: Module 5: Tuberculosis. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44733>. Datum dostopa: 14. 2. 2022.
24. Liu J, Chandrashekar A, Sellers D, Barrett J, Jacob-Dolan C, Lifton M, McMahan K, Sciacca M, VanWyk H, Wu C, Yu J, Collier AY, Barouch DH. Vaccines elicit highly conserved cellular immunity to SARS-CoV-2 omicron. *Nature* 2022; 603(7901): 493–496
25. Parham P. Immunological memory and vaccination. V: Parham P. *The immune system*. Garland Science, 2015; 295–327.

KLINIČNA PRESOJA PACIENTA PRED CEPLJENJEM

asist. dr. Eva Cedilnik Gorup, dr. med., spec. druž. med.
Univerze v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za družinsko medicino
Zdravstveni dom Vrhnika

POVZETEK

Cepljenje je eden od najpomembnejših javnozdravstvenih ukrepov. Kljub splošni varnosti cepljenja pa lahko pride, kot pri vsakem medicinskem ukrepu, do neželenih učinkov ali slabše učinkovitosti. Pred cepljenjem je zato treba pridobiti natančno anamnezo o prejšnjih cepljenjih, morebitnih alergijah in anafilaktičnih reakcijah, bolnikovih pridruženih boleznih ter pri ženskah o morebitni prisotni ali načrtovani nosečnosti. Najpomembnejše kontraindikacije so anafilaktična reakcija na komponente cepiva ali komponente snovi, uporabljene pri izdelavi cepiva, ter hude posledice po prejšnjem cepljenju z istim cepivom. Za živa atenuirana cepiva poleg tega velja, da jih ne smejo prejeti bolniki z oslabljenim imunskim sistemom zaradi bolezni ali zdravljenja in nosečnice. Pri nekaterih skupinah bolnikov oziroma pri nekaterih pridruženih boleznih je treba pretehtati tveganje in potencialno korist cepljenja ter cepljenje ustrezno časovno umestiti (na primer v obdobje med dvema kemoterapijama, s čimer zagotovimo boljši imunski odziv na cepljenje) ali se odločiti, ali potencialno tveganje zaradi okužbe pretehta tveganje za neželene učinke po cepljenju (na primer pri rumeni mrzlici). Pri cepljenju teh bolnikov so potrebni dobro poznavanje lastnosti cepiva, bolnikove bolezni in soodločanje skupaj z bolnikom.

1. UVOD

Cepljenje je eden od najpomembnejših in najučinkovitejših javnozdravstvenih ukrepov. Prve oblike »cepljenja« v obliki variolizacije so poznali že na Kitajskem v šestnajstem stoletju, od koder se je praksa razširila v Indijo in Afriko. Pri variolizaciji, ko so na kožo vpraskali vsebino posušene kruste črnih koz, je bil potek bolezni sicer praviloma blag, ne pa vedno – tveganje za težji potek in smrt je bilo relativno visoko (1). V osemnajstem stoletju so ljudje prepoznali, da okužba z virusom govejih koz – tipična bolezen mlekaric – zaščiti pred okužbo s črnimi kozami. Edward Jenner je leta 1796 izvedel več eksperimentov z namerno okužbo z govejimi kozami s postopkom, ki ga je poimenoval vakcinacija (2).

Črne kože so postale tudi prva (in pri ljudeh zaenkrat edina) bolezen, ki smo jo s pomočjo cepljenja uspeli izkoreniniti. S cepljenjem smo uspeli tudi močno zmanjšati pojavljanje številnih drugih nalezljivih bolezni. V Sloveniji na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (NIJZ) vsako leto izdajo Program cepljenja in zaščite z zdravili, ki opredeljuje obvezna in druga cepljenja za predšolske otroke, šolarje, dijake, študente in druge mlade odrasle do 26. leta, zaposlene, ostale prebivalce ter potnike v mednarodnem prometu (3).

2. PREGLED PACIENTA PRED CEPLJENJEM

Cepljenje je v splošnem varen postopek, vendar ima lahko, tako kot vsak medicinski ukrep, neželene učinke ali pa je v določenem trenutku zaradi nekih okoliščin pri določenem bolniku manj učinkovito. Pred cepljenjem je zato treba ugotoviti, ali so pri bolniku prisotni dejavniki, ki bi lahko predstavljali kontraindikacijo za cepljenje ali zahtevali posebno previdnost pri cepljenju (4).

Za ugotavljanje zgoraj navedenega potrebujemo predvsem dobro anamnezo ter poznavanje bolnikovih okoliščin in pridruženih bolezni. Ženske v rodni dobi moramo povprašati glede možnosti nosečnosti in dojenja (gl. poglavje 3.1).

Poseben telesni pregled kot tak pri sicer zdravih odraslih praviloma ni potreben. Nimamo dokazov, da bi lahko s kliničnim pregledom ali diagnostičnimi testi ocenili, ali bo pri sicer zdravi osebi prišlo do neželenih učinkov po cepljenju, zato jih ne priporočamo (4).

2.1. Kontraindikacije za cepljenje

Na splošno je pravih kontraindikacij za cepljenje malo, še posebej pri mrtvih cepivih in cepivih, ki ne vsebujejo celotnih mikroorganizmov.

Za vsa cepiva velja, da z njimi ne cepimo bolnikov, ki prebolevajo akutno vročinsko bolezen. Blage okužbe, kot je prehlad, niso ovira za cepljenje in zaradi njih cepljenja ni treba odlagati.

Cepljenju se izognemo v naslednjih okoliščinah:

- Osebna anamneza poprejšnje anafilaktične reakcije na komponente cepiva (aktivne učinkovine in pomožne sestavine) ali snovi, uporabljene v proizvodnji cepiv. Tu gre najpogosteje za alergijo na jajčne beljakovine, ki so pri nekaterih cepivih uporabljene pri gojenju virusov v cepivu (inaktivirano cepivo proti gripi, cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam, cepivo proti klopnemu meningitisu), lahko pa tudi na druge snovi v cepivih. Blage alergične reakcije na sestavine cepiva ne predstavljajo prave kontraindikacije (gl. poglavje 2.2) (4-7).
- Hudi neželeni učinki po prejšnjem odmerku cepiva, na primer anafilaktična reakcija na isto cepivo, predvsem če je tveganje, povezano z boleznijo, ki jo poskušamo preprečiti, zmerno ali nizko.

Živa atenuirana cepiva so kontraindicirana:

- Pri bolnikih s stanji hude primarne ali pridobljene imunske pomanjkljivosti, kot so na primer agamaglobulinemija, pomanjkanje T-celic, okužba s HIV, kjer je delež celic CD4+ nižji od 15 % celotnega števila limfocitov.
- Pri bolnikih s farmakološko inducirano depresijo imunskega sistema:
 - kemoterapija, radioterapija še 6 mesecev po zaključku terapije;
 - visoke doze steroidov, ki jih bolnik prejema vsaj 2 tedna (ekvivalent prednizona ≥ 20 mg/dan ali 2 mg/kg telesne teže) in še 1 mesec po ukinitvi (inhalacijski steroidi, kratko zdravljenje s steroidi ali nadomestno zdravljenje s steroidi pri pomanjkanju niso kontraindikacija);
 - visoke doze imunosupresivnih zdravil (na primer metotreksat ≥ 0.4 mg/kg/teden, azatioprin ≥ 0.3 mg/kg/dan, 6-merkaptopurin ≥ 1.5 mg/kg/dan).
- 6 mesecev po presaditvi organov. Pri teh bolnikih pri mrtvih cepivih cepljenje sicer ni kontraindicirano, je pa treba upoštevati, da je verjetnost zadostnega imunskega odziva na cepivo manjša (4, 8).
- Pri nosečnicah (4).

Za posamezna cepiva veljajo še dodatne kontraindikacije:

- Cepljenje proti oslovskemu kašlju je kontraindicirano pri bolnikih z encefalopatijo neznanega vzroka, ki se je pojavila v sedmih dneh po predhodnem cepljenju s cepivom s komponento proti oslovskemu kašlju (10).
- Cepljenje proti covidu-19 s cepivoma Vaxzevria in Jcovden je kontraindicirano pri bolnikih, ki imajo v anamnezi potrjen sindrom tromboze s trombocitopenijo

(TTS) po cepljenju s katerikoli cepivom proti covidu-19 ali imajo v anamnezi sindrom kapilarnega prepuščanja. Razlog je pojav TTS s trombozami neobičajnih mest, ki so ga v redkih primerih zabeležili po cepljenju s tema dvema cepivoma (10, 11).

2.2. Okoliščine, pri katerih je pri cepljenju potrebna posebna previdnost

- Osebna anamneza poprejšnje blage alergije oziroma alergične reakcije na komponente cepiva ali na snovi, uporabljene v njegovi proizvodnji. Znana blažja alergijska reakcija ni nujno kontraindikacija, vendar je treba cepljenje izpeljati tako, da sta na voljo ustrezna urgentna medicinska oskrba in nadzor za obvladovanje preobčutljivostnih reakcij.
- Osebna anamneza alergije na mlečne in jajčne beljakovine s takojšnjimi simptomi pri cepivih, ki vsebujejo te beljakovine.
- Rakave bolezni krvi in krvotvornih organov.
- Prejemanje imunosupresivne terapije v nizkih dozah.
- Avtoimune bolezni v aktivni fazi ali med relapsom (4, 12, 8).
- Pri bolniku, ki je nedavno prejel cepivo (gl. poglavje 2.3).
- Pri bolnikih, ki imajo trombocitopenijo ali drugo motnjo strjevanja krvi, je pri vseh cepivih potrebna previdnost pri aplikaciji cepiva, saj lahko pride do krvavitve oziroma hematoma v mišici. Pri večini cepiv se lahko zapletu izognemo s subkutano aplikacijo (ki sicer lahko privede do več lokalnih neželenih učinkov), vendar je pred aplikacijo priporočljivo preveriti Povzetek glavnih značilnosti (SmPC) cepiva.

Pri živih atenuiranih cepivih je potrebna previdnost pri blagi do zmerni imunski pomanjkljivosti (na primer selektivno pomanjkanje IgA), pri genetskih boleznih, ki so povezane z možno imunsko pomanjkljivostjo, kot sta Downov sindrom ali DiGeorgov sindrom, ter pri jemanju imunosupresivne terapije v nizkih ali vzdrževalnih dozah (4, 12).

Nekatera cepiva nosijo različna tveganja glede na starost cepljene osebe. Cepivo proti rumeni mrzlici lahko povzroči neželene učinke v obliki nevtrotropne bolezni, povezane s cepivom proti rumeni mrzlici (Yellow Fever Vaccine – Associated Neutrotropic Disease – YEL-AND), in viscerotropne bolezni, povezane s cepivom proti rumeni mrzlici (Yellow Fever Vaccine – Associated Viscerotropic Disease), za katero imajo višje tveganje osebe starejše od 60 let in mlajše od 9 meseci starosti, vključno z otroki doječih mater, ki so prejele cepivo. Pri teh osebah je treba natančno pretehtati tveganje za okužbo (13).

2.3. Možne interakcije med cepivi ter med cepivi in drugimi terapijami

Večinoma ni ovire, da ne bi oseba prejela več različnih cepljenj naenkrat ali v krajšem razmaku, obstaja pa nekaj izjem, predvsem pri dajanju živih atenuiranih cepiv. Če nismo dali dveh živih cepiv hkrati, je med njima potreben vsaj 4-tedenski razmak. Pri cepljenju proti pnevmokoku je med dozo PCV13 (pnevmokoknim konjugiranim cepivom) in PPV23 (pnevmokoknim polisaharidnim cepivom) potreben vsaj 8-tedenski razmak. Če je bolnik slučajno najprej prejel PPV23, mora do odmerka PCV13 miniti vsaj 12 mesecev (11, 13). V praksi cepljenja pogosto časovno ločimo predvsem zato, da je možno razjasniti potencialni vzrok morebitnih neželenih učinkov. Sovplivi cepljenja in drugega zdravljenja so prikazani v preglednici 1.

Preglednica 1: Medsebojno učinkovanje cepljenja in drugih zdravil. Povzeto po (4).

CEPIVO	ŽE PRISOTNO ZDRAVLJENJE	VPLIV
Mumps, ošpice, rdečke (MMR)	Imunoglobulini	Zmanjšana učinkovitost cepljenja
Varicella (norice)	Salicilati	Povišano tveganje za Reyeov sindrom
	Imunoglobulini	Zmanjšana učinkovitost cepljenja
	Aciklovir	Zmanjšana učinkovitost cepljenja
Rotavirus	Imunoglobulini	Zmanjšana učinkovitost cepljenja
Gripa	Karbamazepin, fenitoin, teofilin, varfarin	Možnost povečane koncentracije zdravil v krvi
Peroralno cepivo proti tifusu	Amoksicilin, ciprofloksacin, kloramfenikol, doksiciklin, sulfamidi, progvanil	Zmanjšana učinkovitost cepljenja
Tuberkuloza (BCG)	etambutol, izoniazid in rifampicin	Zmanjšana učinkovitost cepljenja, cepljenje ni primerno pri aktivni terapiji tuberkuloze
Živa cepiva	Imunosupresivno in onkološko zdravljenje	Gl. poglavji 2.1 in 2.2

3. CEPLJENJE POSEBNIH SKUPIN

3.1. Nosečnice

Nosečnice lahko praviloma varno prejmejo vsa cepiva razen živih, ki lahko teoretično povzročijo fetalno viremijo oziroma bakteriemijo. Pred nosečnostjo ženskam, ki še niso bile cepljene proti mumpsu, ošpicam in rdečkam, to cepljenje svetujemo, vendar je potem treba odložiti nosečnost vsaj za 1 mesec.

Vsem nosečnicam svetujemo cepljenje proti gripi in osvežitveno cepljenje proti tetanusu, davici in oslovskemu kašlju (čim prej po 24. tednu).

Pri nosečnici se za cepljenje z živimi cepivi odločimo le, če je tveganje, da bi nosečnica za to boleznijo zbolela, takojšnje in visoko ter cepljenja torej ni mogoče odložiti (15).

3.2. Bolniki z rakom

Bolniki z rakom lahko praviloma brez zadržkov prejmejo neživa cepiva. Kemoterapija in imunosupresivno zdravljenje lahko vplivata na učinkovitost cepiva. Če je možno, je zato priporočeno, da bolnik prejme cepivo med cikli kemoterapij. Kot v drugih primerih zmanjšanega imunskega odziva je cepljenje z živimi oslabljenimi cepivi odsvetovano oziroma se jim je treba v času imunosupresije izogniti (16).

3.3. Bolniki z revmatološkimi boleznimi

Same avtoimune bolezni niso kontraindikacija za cepljenje, lahko pa je treba prilagoditi čas cepljenja. Generalna priporočila za bolnike z revmatološkimi boleznimi na imunosupresivni terapiji pri cepljenju priporočajo soodločanje revmatologa in zdravnika družinske medicine skupaj z bolnikom. Priporočljivo je, da bolnika cepimo v mirni fazi bolezni, če je le možno, pred načrtovano imunosupresijo. Če to ni mogoče, lahko bolnike varno cepimo z neživimi cepivi, čas cepljenja pa poskušamo izbrati tako, da zagotovimo čim boljši učinek cepiva. Pri atenuiranih cepivih je potrebna previdnost oziroma se jim je treba v času imunosupresije izogniti (8).

Za večino bolnikov z revmatološkimi boleznimi je priporočljivo cepljenje proti gripi in pnevmokoku. Zanje prav tako veljajo enaka priporočila glede cepljenja proti tetanusu in HPV kot pri preostali populaciji. Cepljenje proti rumeni mrzlici je odsvetovano (8).

Priporočljivo je tudi, da člani skupnega gospodinjstva bolnika z revmatološko boleznijo prejmejo vsa priporočena cepiva, z izjemo peroralnega cepiva proti otroški paralizi.

3.4. Bolniki z multiplo sklerozo

Enako kot pri bolnikih z revmatološkimi boleznimi velja, da je cepljenje pri bolnikih z multiplo sklerozo enako priporočljivo kot v splošni populaciji. Treba je upoštevati previdnostne ukrepe pri cepljenju z atenuiranimi cepivi; pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo, pa je treba upoštevati možnost manjše učinkovitosti cepiv in po potrebi preveriti ustreznost imunskega odziva na cepivo.

Ni dokazano, da bi cepljenje lahko povzročilo zagon bolezni pri multipli sklerozi. Izjema je cepljenje proti rumeni mrzlici, za katerega se zato odločimo le ob skrbni presoji tveganja okužbe za bolnika (17).

3.5. Bolniki po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC)

Po PKMC so bolniki imunsko oslabljeni in imajo večje tveganje za pojav okužb, te pa potekajo v težji obliki. Poleg tega se po PKMC raven protiteles proti boleznim zmanjšuje še več let, če oseba ni ponovno cepljena, zaradi česar je priporočljivo rutinsko cepljenje teh oseb. Cepljenje z mrtvimi cepivi lahko začnemo 6–12 mesecev po PKMC, proti gripi in pnevmokoknim okužbam lahko izjemoma prej. Cepljenja z živimi cepivi ni priporočljivo začeti prej kot 24 mesecev po PKMC. Pred cepljenjem je treba pridobiti pisno mnenje hematologa z jasnim stališčem glede imunske kompetentnosti bolnika (18).

4. SKLEP

Cepljenje je varen medicinski ukrep, pred katerim posebni zdravstveni pregledi ali preiskave niso potrebni. Kljub temu je v nekaterih okoliščinah treba pretehtati način in ustreznost cepljenja, predvsem pri bolnikih, ki so na komponento cepiva ali snov, uporabljeno v proizvodnji cepiva, alergični, ter pri bolnikih, ki imajo zaradi bolezni ali zdravljenja bolezni oslabilen imunski sistem. Posebej obravnavamo tudi nosečnice. Pomembno je, da osebam predlagamo cepljenje, ki je glede na njihove okoliščine priporočljivo ali potrebno, pojasnimo razloge za cepljenje in morebitna tveganja ter se skupaj odločimo za najučinkovitejši in za posameznika najudobnejši režim cepljenja.

LITERATURA

1. Louten J. Poxviruses. V: Louten J (ed): Essential Human Virology. Academic Press 2016; 273–290.
2. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014;369(1645):20130422.
3. NIJZ. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2021. Spletni vir: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/navodila_za_izvajanje_ip_2021.pdf. Dostopano 14.4.2022.
4. Opri R, Zanoni G, Caffarelli C, Bottau P, Caimmi S, Crisafulli G, Franceschini F, Liotti L, Saretta F, Vernich M, Peroni DG. True and false contraindications to vaccines. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018 Jan-Feb;46(1):99–104.
5. Vaxigrip Tetra SmPC. Spletni vir: Centralna baza zdravil. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/75D35DC8B3F1F233C12584C90005A8A3/\\$File/s-025802.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/75D35DC8B3F1F233C12584C90005A8A3/$File/s-025802.pdf). Dostopano: 8. 4. 2022
6. Priorix SmPC. Spletni vir: Centralna baza zdravil. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/EF70C861D5C3E762C12579C2003F4FA0/\\$File/s-025601.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/EF70C861D5C3E762C12579C2003F4FA0/$File/s-025601.pdf). Dostopano: 8. 4. 2022
7. FSME IMMUN SmPC. Spletni vir: Centralna baza zdravil. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/925518BEB571860BC1257D8D0004F5EF/\\$File/s-021240.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/925518BEB571860BC1257D8D0004F5EF/$File/s-021240.pdf). Dostopano: 8. 4. 2022
8. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, Landewé RB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulfraat NM, Elkayam O. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39–52.
9. Boostrix SmPC. Spletni vir: Centralna baza zdravil. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/75D35DC8B3F1F233C12584C90005A8A3/\\$File/s-025802.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/75D35DC8B3F1F233C12584C90005A8A3/$File/s-025802.pdf). Dostopano: 8. 4. 2022
10. COVID-19 Vaccine Janssen SmPC. European Medicines Agency. Spletni vir: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf. Dostopano: 8. 4. 2022
11. Vaxzevria SmPC. European Medicines Agency. Spletni vir: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_sl.pdf. Dostopano: 8. 4. 2022
12. Ngoh HL, Ng MC. Vaccination in the primary care setting: when is it safe to proceed? *Singapore Med J*. 2016 Jan;57(1):3–7.
13. Stamaril SmPC. Electronic medicines compendium. Spletni vir: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9846#gref>. Dostopano: 11. 4. 2022
14. NIJZ. Priporočila za cepljenje odraslih in otrok, starih 5 let in več, proti pnevmokoknim okužbam. Spletni vir: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/cepljenje_pnevmo_za_odrasle_in_otroke_nad_5 let_posodobljen_2019.pdf. Dostopano: 8. 4. 2022
15. Arora M, Lakshmi R. Vaccines - safety in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Oct;76:23–40.
16. Boehmer LM, Waqar SN, Govindan R. Influenza vaccination in patients with cancer: an overview. *Oncology (Williston Park)*. 2010 Nov 15;24(12):1167–70.
17. Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS, Boxberger N, Loebermann M, Wimmer I, Winkelmann A, Zettl UK. Vaccination in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol*. 2019 Aug 7;10:1883.
18. NIJZ. Priporočila za cepljenje oseb po presaditvi krvnih matičnih celic. Spletni vir: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/cepljenje_po_pkmc_posodobljena_2020.pdf. Dostopano: 9. 4. 2022

VARNOSTNI IZZIVI PRI CEPLJENJU

dr. Veronika Učakar, dr. med., spec.

Mario Fafangel, dr. med., spec.

Nacionalni inštitut za javno zdravje, Center za nalezljive bolezni,

POVZETEK

Cepiva so strogo nadzorovani celostni biološki pripravki, namenjeni učinkovitemu in varnemu ustvarjanju zaščitnega imunskega odziva na okužbo. Cepljenje je zelo učinkovit javnozdravstveni ukrep za preprečevanje širjenja določenih nalezljivih bolezni. Pričakovanja glede varnosti cepiv so zelo visoka, saj cepimo večinoma zdrave ljudi in pogosto večino populacije. Kadar cepljenju sledi neželen dogodek, je pogosto prenagljen zaključek, da je ta vzročno povezan s cepljenjem. Časovno sosledje ne pomeni vedno vzročne povezave. Preiskovanje neželenih dogodkov po cepljenju, ocenjevanje njihove vzročne povezanosti s cepljenjem in njihovo pojasnjevanje so zelo pomembni za ohranjanje zaupanja v cepljenje.

NIJZ je vzpostavil Elektronski register cepljenih oseb in neželenih učinkov po cepljenju (eRCO), ki izvajalcem cepljenja omogoča poenoten način beleženja opravljenih cepljenj. Sistem omogoča tudi poročanje neželenih učinkov po cepljenju.

Zdravstvena napaka pri cepljenju pomeni napako pri uporabi cepiva, neodobreno uporabo cepiva, ki ni v skladu z dovoljenjem za promet s cepivom oziroma nacionalnimi priporočili, ali nepravilno uporabo cepiva. Tak dogodek redko pripelje do za pacienta škodljivih posledic škodljivosti za bolnika, vendar ga je zaradi ugotavljanja morebitne odgovornosti udeležencev v dogodku in pomanjkljivosti v delovnem procesu treba vselej raziskati.

V prispevku so predstavljeni neželeni dogodki in učinki po cepljenju, določanje vzročne povezanosti med neželenim dogodkom in cepljenjem ter sistem njihovega spremljanja v Sloveniji. Poleg tega v povzetku predstavljamo tudi obravnavo zdravstvene napake pri cepljenju.

1. UVOD

Med specifičnimi ukrepi za preprečevanje in obvladovanje nalezljivih bolezni je najpomembnejše cepljenje (1, 2). Poleg izjemne koristi za posameznika je pomembno poudariti tudi koristi cepljenja za skupnost. Pri nekaterih nalezljivih boleznih, ki se prenašajo le s človeka na človeka, lahko z zadostnim deležem cepljene populacije dosežemo »kolektivno zaščito«. S tem omejimo kroženje povzročitelja v populaciji in zavarujemo pred okužbo tudi tiste osebe, ki zaradi zdravstvenih razlogov ne smejo biti cepljene ali pa se jim imunost po cepljenju ni razvila. Ob zniževanju precepljenosti se poveča verjetnost za ponovno pojavljanje in širjenje takih bolezni (2, 3).

Cepiva morajo ustrezati najvišjim varnostnim standardom. Ker načeloma cepimo zdrave ljudi, mora biti razmerje tveganje–korist predvsem v smeri koristi. Tudi po cepljenju se lahko pojavijo neželeni učinki, ki pa so običajno blagi in prehodni. Resni neželeni učinki so izjemno redki. Za posameznika je tveganje, da bo utrpel okvaro zaradi cepljenja, bistveno manjše od tveganja, da bo utrpel okvaro zaradi zapletov nalezljive bolezni (4). Za splošno in strokovno javnost je prag sprejemljivosti neželenih učinkov po cepljenju veliko nižji kot pri drugih zdravilih (3), zato je njihovo poznavanje, preprečevanje, spremljanje in pravilno ukrepanje ob njihovem pojavu zelo pomembno.

Namen prispevka je opredeliti neželene dogodke in neželene učinke po cepljenju, predstaviti določanje vzročne povezanosti med neželenim dogodkom in cepljenjem, predstaviti sistem njihovega spremljanja v Sloveniji ter opredeliti zdravstveno napako pri cepljenju.

2. NEŽELENI DOGODKI IN NEŽELENI UČINKI PO CEPLJENJU

Na področju farmakovigilance cepiv terminološko ločimo dva pojma, neželeni dogodek (ang. »adverse event«) in neželeni učinek (ang. »adverse reaction«) (5). Neželeni dogodek po cepljenju je katerikoli neugoden dogodek, ki vpliva na zdravstveno stanje in sledi cepljenju. Neželeni dogodek je lahko vsak neugoden znak, nenormalen laboratorijski rezultat, simptom ali bolezen. Pri spremljanju varnosti cepiv, ki so v splošni uporabi, se torej zbirajo podatki in informacije o neželenih dogodkih, ki so v časovni povezavi s cepljenjem. Ti niso nujno vzročno povezani s cepljenjem ali cepivom, čeprav večkrat (nepravilno) uporabljamo izraz neželeni učinki po cepljenju ali pa stranski pojavi po cepljenju. O »pravih« neželenih učinkih oziroma reakcijah, pridruženih cepljenju, bi praviloma lahko govorili le takrat, kadar bi določili vzročno povezanost med neželenim dogodkom in cepljenjem ali cepivom, bodisi pri posamezniku ali pa na ravni populacije (6).

Zakon o zdravilih, ki zajema tudi cepiva, neželeni učinek zdravila za uporabo v humani medicini definira kot odziv pacienta na zdravilo, ki je škodljiv in nenameren, domnevni neželeni učinek zdravila pa je sum na neželeni učinek, pri katerem je vzročna povezava med zdravilom in neželenim dogodkom vsaj razumno mogoča. Neželene dogodke razvrstimo glede na resnost in njihove posledice na resne in neresne. Resni neželeni dogodki so: življenje ogrožajoče stanje ali bolezen, stanje, ki zahteva hospitalizacijo ali podaljšanje hospitalizacije, trajna okvara, prirojena anomalija, drugo resno (klinično pomembno) stanje in smrt. Neželene dogodke razvrstimo tudi glede na pričakovanost. Nepričakovani neželeni dogodki so vsi tisti, ki niso navedeni v povzetku značilnosti cepiva (7, 8).

Neželene dogodke po cepljenju glede na vzrok razvrščamo v naslednje skupine:

- reakcija, povezana s cepivom (povzročena ali pospešena s samim cepivom zaradi ene njegove lastnosti ali več le-teh);
- reakcija, povezana z neustrezno kakovostjo cepiva (povzročena ali pospešena s cepivom zaradi njegove neustrezne kakovosti, vključno z aplikatorjem, ki ga zagotovi proizvajalec);
- reakcija, povezana z napako pri cepljenju (povzročena z nepravilnim rokovanjem, predpisovanjem ali dajanjem cepiva in jo je zato mogoče preprečiti);
- reakcija, povezana z anksioznostjo pri cepljenju (posledica strahu, tesnobe, zaskrbljenosti zaradi cepljenja);
- koincidenca (neželeni dogodek po cepljenju je posledica nečesa drugega, ne pa cepiva, napake ali anksioznosti pri cepljenju) (6).

Neželene učinke po cepljenju lahko razvrstimo v tri glavne skupine:

- lokalni (npr. bolečina, oteklina in rdečina na mestu cepljenja) – navadno so najmanj resni in najpogostejši, so kratkotrajni, minejo brez intervencije in zelo redko puščajo posledice;
- sistemski (npr. povišana telesna temperatura) – pojavljajo se redkeje kot lokalni, lahko so podobni blagi obliki bolezni, proti kateri cepimo, so pogostejši po cepljenju z živimi oslabljenimi cepivi, redko so resni;
- alergijski – npr. resne alergijske reakcije (anafilaksija), ki so zelo redke.

Neželeni učinki se po cepljenju z inaktiviranimi cepivi ponavadi pojavijo v 48 urah po cepljenju, po cepljenju z živimi cepivi pa se pojavijo glede na čas, ki ga virus potrebuje za replikacijo. Tako se ponavadi po cepljenju proti ošpicam povišana telesna temperatura ali izpuščaj lahko pojavita v 1–2 tednih od cepljenja (9).

3. VZROČNA POVEZANOST MED NEŽELENIM DOGODKOM PO CEPLJENJU IN CEPLJENJEM

Številni neželeni dogodki se pri ljudeh pojavljajo ne glede na to, ali so bili cepljeni ali ne. Na splošno lahko neželene dogodke po cepljenju povzročijo bolezen, genetska predispozicija, cepivo, lahko pa gre tudi za dogodek, ki se zgodi po cepljenju in ga ni povzročilo cepivo, ker gre za koincidenco oz. časovno zaporedje ali sosledje dogodkov, ki bi se zgodili, tudi če oseba ne bi bila cepljena. Taki primeri so pojav nevroloških obolenj v prvem letu otrokove starosti, avtizma ali multiple skleroze v obdobju, ko poteka program cepljenja (6, 10).

Dokazovanje vzročne povezanosti med neželenim dogodkom in cepljenjem ni vedno enostavno. Neposredno dokazovanje je možno pri alergičnih reakcijah na cepivo in pri oslabljenih živih cepivih, kjer iz prizadetega tkiva osamimo bakterijo ali virus oziroma antigen. Kadar takšnih dokazov ni na voljo, na vzročno povezavo sklepamo posredno, na podlagi epidemioloških raziskav, ki pokažejo povečano tveganje za pojav neželenega dogodka med cepljenimi v primerjavi z ustrezno izbranimi kontrolami ali splošno populacijo (4, 6).

Pri posameznih primerih neželenih dogodkov navadno ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko govorili o vzročni povezanosti, zato ocenjujemo "verjetnost" vzročne povezanosti oziroma skladnost z vzročno povezavo (11). Pri tem je treba upoštevati naslednje dejavnike: pravilno časovno sosledje (neželeni dogodek sledi cepljenju in ne obratno), morebitne dokaze, da je cepivo res povzročilo dogodek, dokaze o vzročnosti na ravni populacije iz relevantnih epidemioloških raziskav, biološko verodostojnost (v skladu z dosedanjim znanjem o bioloških mehanizmih delovanja cepiv in nastanku neželenega učinka), predhodne dokaze, da je enako cepivo pri osebi že povzročilo podoben neželeni dogodek. Poleg teh je vedno treba upoštevati tudi druge možne vzroke za pojav neželenega dogodka, kot so predhodno obstoječa ali na novo pridobljena bolezen, pojav genetsko pogojene bolezni, izpostavljenost zdravilom ali toksinom pred pojavom dogodka ali bolezni, ki je bila v inkubaciji v času cepljenja. Definitiven dokaz vzročne povezanosti pri posamezniku namreč lahko dobimo le z mehanističnimi raziskavami (npr. laboratorijskimi preiskavami), ki pa so mogoče samo pri določenih neželenih učinkih, kot so na primer alergijske reakcije na cepivo (4, 6).

4. SPREMLJANJE NEŽELENIH UČINKOV PO CEPLJENJU V SLOVENIJI

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 po cepljenju v Sloveniji podpira

Register neželenih učinkov (stranskih pojavov), pridruženih cepljenju, ki ga v skladu z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva upravlja NIJZ (12). V Register neželenih učinkov po cepljenju so podatke dolžni posredovati vsi javni zdravstveni zavodi ter druge pravne in fizične osebe v zdravstveni dejavnosti, ne glede na koncesijo. Po Pravilniku o potrdilih, vodenju evidenc in zagotavljanju podatkov o cepljenju, neželenih učinkih po cepljenju in zdravstvenih napakah pri cepljenju je vsak zdravnik, ki opravlja cepljenje, dolžan NIJZ zagotavljati podatke o neželenih učinkih po cepljenju (13).

NIJZ je v okviru eZdravja vzpostavil Elektronski register cepljenih oseb in neželenih učinkov po cepljenju (eRCO), ki izvajalcem cepljenja omogoča poenoten način beleženja opravljenih cepljenj v lokalne sisteme, podatki pa se potem sproti prenašajo v eRCO. Sistem omogoča tudi poročanje neželenih učinkov po cepljenju. Zdravniki posredujejo prijave neželenih učinkov po cepljenju na NIJZ prek posebnega modula eRCO. Poleg tega je možno prijavo neželenih učinkov posredovati na NIJZ tudi na papirnatem obrazcu (14).

V skladu z zakonodajo bolniki pošiljajo poročila o domnevnih neželenih učinkih zdravil in tudi cepiv Javni agenciji za zdravila in medicinske pripomočke Republike Slovenije (JAZMP). Zakon o zdravilih sicer predvideva, da poročilo o domnevnem neželenem učinku zdravila lahko pošlje tudi bolnik (starši, skrbnik) sam, vendar JAZMP priporoča, da se o njem najprej pogovori z zdravnikom, farmacevtom ali drugim zdravstvenim delavcem. Zdravnik lahko tudi oceni, ali je morda zaradi neželenega učinka treba kakorkoli ukrepati glede zdravljenja. Bolniki na JAZMP pošiljajo poročila o domnevnih neželenih učinkih v skladu z navodili, ki so objavljena na spletni strani te agencije (15).

V Registru na NIJZ zbiramo prijave neželenih dogodkov, ki jih klasificiramo, ocenjujemo, analiziramo in sporočamo drugim deležnikom v sistemu farmakovigilance (9). Resne neželene dogodke po cepljenju proti covidu-19 obravnava Komisija za ocenjevanje vzročne povezanosti pri Ministrstvu zdravje, ki poda oceno glede vzročne povezanosti s cepljenjem. Ostale neželene učinke obravnava NIJZ in JAZMP. Za končno oceno so ključnega pomena natančni in celoviti podatki, ki jih prijavitelj opredeli v elektronskem obrazcu eRCO. Po potrebi NIJZ prijavitelja pozove k posredovanju dodatnih podatkov oziroma vse relevantne medicinske dokumentacije.

NIJZ in JAZMP za zdravila in medicinske pripomočke izmenjujeta zbrane podatke o neželenih učinkih po cepljenju in druge pomembne podatke, ki se nanašajo na varnost, učinkovitost in uporabo cepiv. JAZMP posreduje poročila o neželenih učinkih po cepljenju v podatkovno bazo neželenih učinkov zdravil Evropske unije -

EudraVigilance, poročila o resnih neželenih učinkih pa tudi v podatkovno bazo Svetovne zdravstvene organizacije (15).

Število prijav neželenih učinkov po cepljenju, ki jih prejmemo v Register, se od leta do leta razlikuje. V 5-letnem obdobju (2016–2020) smo prejeli od 329 do 454 prijav letno, kar je relativno majhen delež glede na veliko število izdanih odmerkov cepiva v Sloveniji (544.000–768.000 odmerkov letno). Največji delež prijav je bil zabeležen po cepljenju s kombiniranimi cepivi, ki jih uporabljamo v programu obveznega cepljenja otrok. V letu 2020 je pri večini prijav šlo za splošne težave in spremembe na mestu cepljenja, kot so bolečina, rdečina in oteklina, ki minejo brez posebnih ukrepov. Od splošnih oziroma sistemskih neželenih učinkov je bila najpogosteje prijavljena povišana telesna temperatura. Deset prijav je vsebovalo neželene učinke, ki smo jih klasificirali kot resne (2,2 % glede na vse posredovane prijave), vse te osebe so bile zaradi težav po cepljenju hospitalizirane. V skladu z definicijo se v primeru hospitalizacije zaradi neželenih učinkov po cepljenju ti klasificirajo kot resni, čeprav je bilo pri večini le-teh označeno, da se je stanje v nekaj dneh izboljšalo in so bile osebe iz bolnišnice odpuščene brez posledic (9).

Konec leta 2020 smo v Sloveniji začeli izvajati nacionalno strategijo cepljenja proti covidu-19. Do začetka aprila 2022 smo na NIJZ v Register neželenih učinkov prejeli skupno 9.766 prijav neželenih učinkov po cepljenju s cepivi proti covidu-19. V tem obdobju je bilo v Sloveniji izvedenih najmanj 2.982.900 cepljenj s temi cepivi. Le 291 prijav je vsebovalo neželene učinke/dogodke, ki smo jih v skladu z definicijo klasificirali kot resne (3 % glede na vse posredovane prijave). Od vseh prijav z resnimi neželenimi dogodki, ki jih je do 10. 4. 2022 že obravnavala Komisija pri MZ, je bila le v petih primerih povezava s cepljenjem ocenjena kot gotova (4x sindrom tromboze s trombocitopenijo, 1x miokarditis). Razmerje med tveganjem in koristjo za cepiva proti covidu-19, uporabljena v Sloveniji, ostaja pozitivno (16).

5. POTENCIALNE NAPAKE PRI CEPLJENJU

Zdravstvena napaka je napaka, ki se zgodi pri opravljanju zdravstvene dejavnosti. Pomeni odstopanje od pričakovanih norm zdravstvene stroke in od tega, kar se v stroki smatra kot običajno in pravilno. Pri zdravstveni napaki gre za neželeni dogodek. Tak dogodek ne pripelje vedno do za pacienta škodljivih posledic, vendar ga je vselej treba raziskati zaradi ugotavljanja morebitne odgovornosti udeležencev v dogodku in pomanjkljivosti v delovnem procesu (17). Po Pravilniku o potrdilih, vodenju evidenc in zagotavljanju podatkov o cepljenju, neželenih učinkih po cepljenju in zdravstvenih napakah pri cepljenju zdravstvena napaka pri cepljenju pomeni napako pri uporabi cepiva, neodobreno uporabo cepiva, ki ni v skladu z dovoljenjem za promet s cepivom oziroma nacionalnimi priporočili, ali nepravilno uporabo cepiva (13).

Zdravstvene napake pri cepljenju lahko razdelimo v naslednje vrste dogodkov:

- tehnične napake pri izvedbi cepljenja (zamenjava cepiva, uporaba cepiva po pretečenem roku uporabe, uporaba cepiva po prekinitvi hladne verige, nepravilnosti pri transportu ali shranjevanju, raztapljanje cepiva s topilom, ki ni bilo priloženo cepivu ...);
- nepravilna aplikacija cepiva:
 - nepravilen odmerek cepiva (prevelik odmerek pri otroku, premajhen pri odraslem ...),
 - nepravilno mesto cepljenja (anterolateralni predel stegenske mišice, deltoidna mišica nadlahti ...),
 - mešanje dveh ali več cepiv skupaj,
 - prekratek presledek med posameznimi odmerki cepiva oz. med posameznimi cepivi in/ali drugimi krvnimi pripravki,
 - cepljenje v neprimernem starostnem obdobju,
 - napačna identiteta osebe (cepljenje napačne osebe);
- poškodba cepljene osebe (padec in poškodba zaradi kolapsa, poškodba z iglo - opraskanina ...);
- izpostavljenost tveganju za okužbo pri zdravstvenem delavcu (naključen vbod z uporabljen iglo, stik s krvjo ...).

Priporočila NIJZ za ukrepanje ob zdravstveni napaki pri cepljenju so naslednja: o dogodku je treba obvestiti odgovorno (predpostavljeno) osebo in cepljeno osebo, ki jo je treba seznaniti z možnimi neželenimi učinki, dogodek je treba dokumentirati v zdravstveno dokumentacijo cepljene osebe, narediti je treba kratek zapisnik dogodka (opisati postopek storjene napake) in ga posredovati NIJZ (lahko se uporabi obrazec, dostopen na spletni strani NIJZ). Če je potreben strokovni posvet glede nadaljevanja cepljenja, se odgovorna oseba (zdravnik cepitelj) lahko posvetuje z nacionalnim ali območnim koordinatorjem cepljenja na NIJZ, s katerim skupaj pripravita urnik nadaljevanja sheme cepljenja. Poleg tega je nujno treba analizirati in oceniti stanje dogodka ter predlagati izboljšave, da do njega ne bi več prišlo (17, 18).

6. SKLEP

Cepljenje je eden izmed najpomembnejših, najvarnejših in najučinkovitejših javnozdravstvenih ukrepov za preprečevanje in obvladovanje širjenja nalezljivih bolezni. Ranljivost ljudi povsod po svetu se je s svetovno soodvisnostjo povečala zaradi možnosti hitrega in nenadzorovanega širjenja nalezljivih bolezni v obliki epidemij in pandemij. Cepiva so sedaj varnejša, kot so bila v preteklosti, in vsako leto se na tržišču pojavijo nova. Novi komunikacijski mediji, kot je splet, omogočajo hitro

širjenje informacij, tudi različnih dilem v javnosti o koristih in tveganjih, povezanih s cepljenjem. S cepljenjem povezani neželeni dogodki, ki niso hitro in ustrezno obravnavani, spodkopljejo zaupanje javnosti v cepljenje, kar ima lahko velike posledice v zmanjšanju precepljenosti in zvečanju pojavnosti bolezni. Spremljanje neželenih dogodkov po cepljenju je ključna aktivnost za povečanje varnosti in zagotavljanje zaupanja javnosti v cepiva ter s tem zagotavljanje optimalnega deleža cepljene populacije. Analiza potencialnih zdravstvenih napak pri cepljenju je osnova za nadgradnjo v delovnem procesu, saj z njo skoraj zagotovo ugotovimo, zakaj je prišlo do nepričakovanega dogodka in kako izboljšati delovni proces, da ga bomo v bodoče lahko preprečili.

LITERATURA

1. Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86 (2): 140–146.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Ten great public health achievements--worldwide, 2001–2010. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2011; 60 (24): 814–818.
3. Kraigher A. Pomen cepljenja. V A. Kraigher, A. Ihan, T. Avčin T (ur.), *Cepljenje in cepiva, dobre prakse varnega cepljenja*. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino SZD, Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD, Inštitut za varovanje zdravja 2011; 15.
4. World Health Organization. Immunization safety surveillance: Guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization (2013). http://www.wpro.who.int/topics/immunization_safety/ImmunizationSafetySurveillance.pdf
Datum dostopa: 20. 4. 2022.
5. European Medicines Agency. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (1995). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002749.pdf Datum dostopa: 20. 4. 2022.
6. World Health Organization (WHO). Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): User manual for the revised WHO classification (second edition) (2018). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259959> Datum dostopa: 20. 4. 2022.
7. Zakon o zdravilih, 2014. Uradni list Republike Slovenije št. 17.
8. Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini, 2014. Uradni list Republike Slovenije št. 57.
9. Učakar V, Grgič Vitek M, Krnc K. Neželeni učinki pridruženi cepljenju v Sloveniji v letu 2020. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje 2021; 1–48. https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/porocilo_nu_2020_0.pdf Datum dostopa: 20. 4. 2022.
10. Hasley NA. The science of evaluation of adverse events associated with vaccination. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2002; 13 (3): 205–214.
11. Učakar V, Grgič-Vitek M, Pibernik T. Ocenjevanje vzročnosti neželenih dogodkov po cepljenju. *Enboz* 2016; 6: 10–18.
12. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva, 2000. Uradni list Republike Slovenije št. 65.
13. Pravilnik o potrdilih, vodenju evidenc in zagotavljanju podatkov o cepljenju, neželenih učinkih po cepljenju in zdravstvenih napakah pri cepljenju, 2017. Uradni list Republike Slovenije št. 24.

14. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Elektronski register cepljenih oseb in neželenih učinkov po cepljenju. <https://www.nijz.si/sl/elektronski-register-cepljenih-oseb-in-nezelenih-ucinkov-po-cepljenju-erco> Datum dostopa: 20. 4. 2022.
15. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke RS. Kako poročati o domnevnem neželenem učinku zdravila. https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SFV/JAZMP_navodila/Kako_porocati_o_domnevnem_NUZ_posodobitev_julij_2017_corr.pdf Datum dostopa: 20. 4. 2022.
16. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Spremljanje neželenih učinkov po cepljenju proti covid-19 v Sloveniji. Podatki o prijavah neželenih učinkov po cepljenju proti covid-19, posredovanih na NIJZ v obdobju 27. 12. 2020 – 10. 04. 2022. https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/poro-cilo_nu-covid19_2022_13-14.pdf Datum dostopa: 20. 4. 2022.
17. Kraigher A., Sevljak Jurjevec M. Dobra praksa v primeru nepričakovanih dogodkov ob cepljenju. V A. Kraigher, A. Ihan, T. Avčin T (ur.), Cepljenje in cepiva, dobre prakse varnega cepljenja. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino SZD, Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD, Inštitut za varovanje zdravja 2011; 109.
18. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Poročilo o zdravstveni napaki pri cepljenju. <https://www.nijz.si/sl/obrazci-za-zdravnike-ki-izvajajo-cepljenje> Datum dostopa: 20. 4. 2022.

MEDNARODNE IZKUŠNJE S CEPLJENJEM V JAVNIH LEKARNAH

prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za socialno farmacijo

POVZETEK

Cepljenje je eno izmed najvarnejših, najučinkovitejših in stroškovno najučinkovitejših ukrepov za preprečevanje nalezljivih bolezni. V zadnjih desetih letih je na mednarodni ravni opazen trend vpeljevanja storitve cepljenja tudi v javne (zunanje) lekarne. Glede na raziskavo Mednarodne farmacevtske zveze (FIP) iz leta 2020 se ta izvaja v vsaj 36 državah; med njimi tudi v 15 evropskih državah. Kot cepitelji se v storitev cepljenja aktivno vključujejo tudi farmacevti. Kljub dobri sprejetosti in pozitivnem vplivu na precepljenost v državah, kjer je cepljenje v lekarnah mogoče, še vedno obstajajo omejitve in izzivi pri implementaciji takšne storitve v prakso. Omejeno sprejemanje in podpora vladnih institucij ter drugih zdravstvenih delavcev predstavljata najpomembnejši oviri za vpeljavo nove storitve v zunanje lekarne. Prav tako so v nekaterih državah odprta vprašanja glede kritja stroškov storitve cepljenja. V večini primerov ne gre za financiranje iz naslova javnih sredstev, zato so posamezniki, ki se odločijo za cepljenje v lekarnah, pogosto samoplačniki. V nekaterih državah predstavlja izziv tudi dostop do dokumentacije posamezne osebe o predhodnih cepljenjih. Po pridobitvi prve izkušnje pacienti cenijo možnost cepljenja v lekarnah in izražajo visoko mero zadovoljstva s storitvijo. Posamezne države poročajo, da so z omogočanjem cepljenja v lekarnah zagotovile tudi dvig precepljenosti. Uspešnejše so tiste države, ki so uspele odpraviti ključne ovire za učinkovito implementacijo storitve v lekarniško dejavnost.

Ključne besede: cepljenje, javna lekarna, farmacevt cepitelj, precepljenost

1. UVOD

Cepljenje predstavlja enostaven, varen in učinkovit zdravstveni ukrep za zaščito posameznikov pred nalezljivimi boleznimi. Z obvladovanjem širjenja bolezni in kolektivno imunostjo zaščitimo pred okužbo tudi osebe, ki iz različnih razlogov niso bile cepljene (osebe z alergijami, imunsko oslABLJENE) ali pa po cepljenju niso razvile ustrezne zaščite. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) cepljenje vsako leto prepreči od 2 do 3 milijone smrti po svetu. V zadnjih desetletjih je bilo tako s cepljenjem preprečenih več smrti kot s katerikoli drugim zdravstvenim ukrepom (1, 2).

Trenutno imamo na voljo cepiva za preprečevanje več kot 20 življenjsko nevarnih nalezljivih bolezni. Nekatere se danes prav zaradi uvedbe cepljenja skoraj ne pojavljajo več ali so že povsem izkoreninjene, kljub učinkovitosti in razpoložljivosti cepljenja pa ostaja stopnja precepljenosti v številnih primerih neoptimalna (3).

2. CEPLJENJE V LEKARNAH IN FARMACEVT V VLOGI CEPITELJA

V Sloveniji cepljenje opredeljujejo Zakon o nalezljivih boleznih in drugi predpisi, ki trenutno ne podpirajo cepljenja v javnih lekarnah. Cepljenje izvaja zdravnik ter po njegovem naročilu in z njegovo vednostjo ustrezno usposobljena diplomirana medicinska sestra (4, 5).

Farmacevti so visoko usposobljeni zdravstveni delavci. Direktiva 2005/36/ES o priznavanju poklicnih kvalifikacij opredeljuje poklic farmacevta, ki je v EU reguliran poklic. Ta zahteva najmanj 5 let usposabljanja o zdravilih, njihovi izdelavi, preskušanju, delovanju, varnostnih izzivih, preskrbi ter o vrednotenju znanstvenih podatkov v zvezi z zdravili z namenom zagotavljanja varnega in učinkovitega zdravljenja z zdravili. Pri tem je ključno farmacevtovo strokovno znanje, ki je specializirano ravno za področje zdravil, med katere prištevamo tudi cepiva. S svojim znanjem o dobavnih verigah, zagotavljanju preskrbe z zdravili, hranjenju zdravil, vključujoč hladno verigo, kot tudi pripravi zdravil farmacevti zagotavljajo ustrezno varnost in kakovost cepiv (6, 7).

Mednarodna farmacevtska zveza (International Pharmaceutical Federation, FIP) je skupaj s SZO leta 2011 objavila Dobro lekarniško prakso (Good Pharmacy Practice, GPP). Ta za farmacevtsko stroko pomemben dokument med ključnimi vlogami farmacevta opredeljuje tudi aplikacijo cepiv in drugih zdravil za injiciranje. Farmacevti imajo lahko pomembno vlogo pri izobraževanju in ozaveščanju javnosti o pomenu cepljenja, sodelujejo v programih cepljenja ter s cepljenjem zagotavljajo dostopno, varno in kakovostno precepljenost prebivalstva (8-10).

Javne lekarne (s terminom opredeljujemo »zunanje« lekarne) predstavljajo eno prvih in najdostopnejših točk sistema zdravstvenega varstva. S svojo mrežo zagotavljajo idealno priložnost za promocijo cepljenja ter uspešno prepoznavanje ciljnih skupin prebivalstva, ki so izpostavljene večjemu tveganju za bolezen ali njihove zaplete, ki jih lahko uspešno preprečujemo s cepljenjem. Lekarne že imajo primerne prostore in opremo za zagotavljanje pogojev shranjevanja, rokovanja in dobre distribucijske prakse s cepivi. Implementacija cepljenja v lekarnah je vsaj s tega vidika enostavna, ker gre za sestavni del že utečenih procesov preskrbe z zdravili. Pomembni prednosti cepljenja v lekarni sta poleg tega tudi dostopnost ter širok razpon delovnega časa, kar omogoča posamezniku bolj prilagojeno odločanje glede termina in lokacije cepljenja (11).

Uspešni sistemi zdravstvenega varstva vedno iščejo priložnosti za še učinkovitejše in racionalnejše načine delovanja. Z uvajanjem storitev cepljenja v lekarnah lahko omogočimo dodatne kapacitete v zdravstvenem sistemu, zmanjšujemo obstoječe obremenitve zdravstvenega sistema in omogočimo priložnosti za zagotavljanje višje stopnje precepljenosti prebivalstva.

Seveda je za namen zagotavljanja kakovostnega cepljenja obvezno organizirati primeren način usposabljanja in certificiranja, s katerim se zagotavljajo ustrezne kompetence. Pomembno je tudi redno osveževanje pridobljenega znanja in veščin o cepivih in cepljenju, s posebnim poudarkom na varnostnih ukrepih za obvladovanje anafilaksije in postopkov oživljanja. V ta namen je treba pripraviti tudi protokole cepljenja, ki morajo biti usklajeni z obstoječimi programi in regulatornimi okviri. Cepljenje lahko zamejimo samo na določene vrste in populacijske skupine z manjšimi varnostnimi tveganji. Ne glede na navedeno pa že obstoječe strokovno znanje farmacevtov in umeščenost javnih lekarn v zdravstveni sistem omogočata, da postane cepljenje v lekarnah priložnost za uspešno nadgrajevanje storitev cepljenja in zagotavljanje višje stopnje precepljenosti prebivalstva.

3. IZKUŠNJE S CEPLJENJEM V LEKARNAH V DRUGIH DRŽAVAH

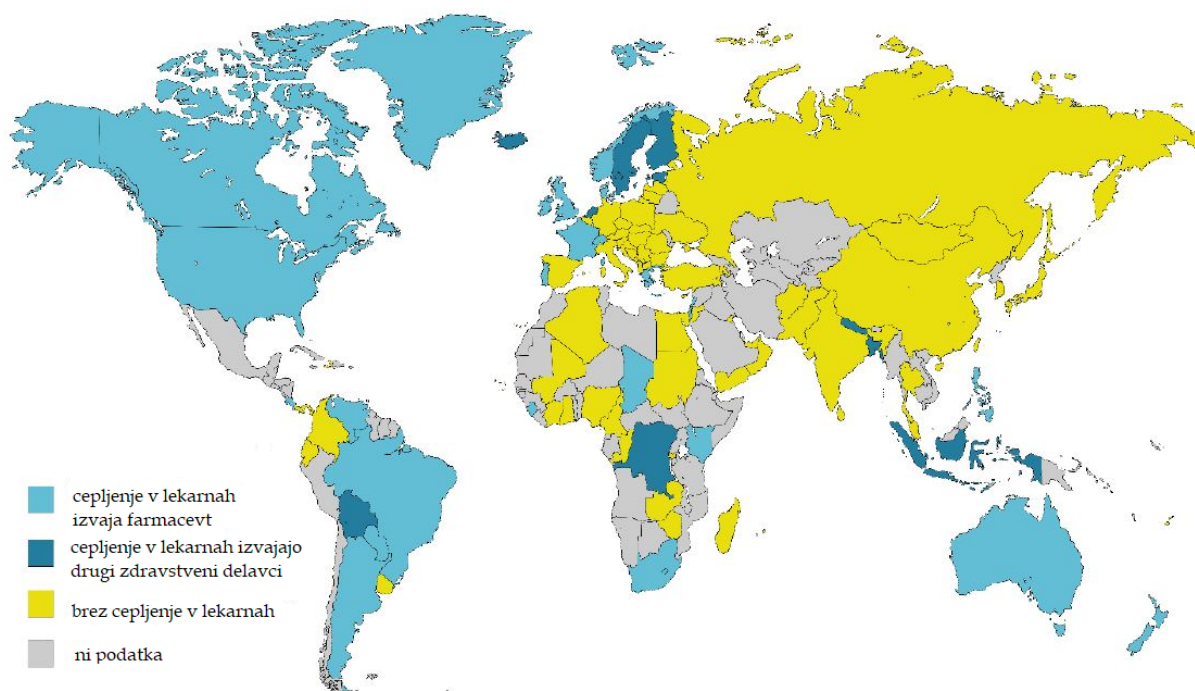
3.1. Začetki cepljenja v lekarnah

Začetki cepljenja v javnih lekarnah segajo v leto 1994, ko so v ZDA izvedli prvo organizirano usposabljanje za farmacevte, da bi lahko izvajali cepljenje (12, 13). V Združenem kraljestvu je bil najprej izveden pilotni projekt v letu 2002. Obenem so cepljenje v lekarnah omogočili z ustreznimi zakonskimi nadgradnjami. Od takrat so storitve cepljenja proti gripi, ki niso vključene v javno financiranje v okviru National Health Service (NHS), široko dostopne v lekarnah. Obstajajo dokazi, da je cepljenje,

ki ga v lekarnah izvajajo farmacevti, varno (14, 15) in da so uspeli dvigniti stopnjo precepljenosti, še posebej v socialno deprivilegiranih okoliših (16, 17). Cepljenje proti gripi je bilo v financiranje NHS na nacionalni ravni najprej vpeljano samo v Walesu, v Angliji pa prvič šele leta 2015. Prvim izkušnjam s cepljenjem v Veliki Britaniji so leta 2007 sledili kolegi na Portugalskem in v letu 2011 na Irskem (18, 19). Na Irskem so tako do danes cepili že več kot četrta milijona pacientov. Statistika kaže na to, da so s cepljenjem v lekarnah uspeli povečati precepljenost z vključevanjem oseb, ki se pred tem z izbranim cepivom niso še nikoli cepile. Takšna naj bi bila vsaka šesta oseba. Obenem je kar 99 % pacientov navajalo, da se bodo vrnil v lekarno na naslednje cepljenje. Zadovoljstvo pacientov s storitvijo je bilo zelo visoko, 93 % pacientov je namreč na 10-stopenjski lestvici storitev ocenilo z 9 ali 10 (20).

3.2. Stanje v letu 2020

Na podlagi anket, ki jih je FIP izvedel v letih 2020 in 2016, lahko opazimo porast cepljenja v javnih lekarnah. V letu 2020 je bilo cepljenje v lekarnah dostopno v vsaj 36 od 99 držav (36 %), ki so sodelovale v anketi. Navedeno pomeni 16 dodatnih držav (80-% povečanje), ki jih v anketi pred štirimi leti niso zaznali. Med 40 državami, ki so se odzvale na obe anketi, je bilo 18 držav v letu 2016 in 23 držav v letu 2020, kjer so cepljenje lahko izvajali v lekarnah. Navedeno pomeni povečanje za 28 %. V teh 36 državah, v katerih se je mogoče cepiti v lekarnah, živi cca 1,7 milijarde oseb oz. 22 % svetovne populacije. Pregled držav in teritorijev, ki so imeli v letu 2020 cepljenje organizirano v lekarnah, je prikazan na sliki 1. Lekarne tako predstavljajo ključen dodatni element zdravstvenih sistemov, ki lahko naslavlja to veliko množico oseb, izobražuje in ozavešča o pomenu cepljenja ter ji nudi kakovostno in dobro organizirano storitev cepljenja v že obstoječih in dobro reguliranih mrežah lekarniške dejavnosti (21).



Slika 1: Države in teritoriji, ki so imeli v letu 2020 cepljenje organizirano v lekarnah ($n = 99$ držav) (21).

Cepljenje v lekarnah v nekaterih državah izvajajo že obstoječi cepitelji, skladno z opredelitvami v posamezni državi, kar običajno pomeni zdravniki in medicinske sestre. Takšne pristope najdemo v Evropi v Estoniji, na Finskem, Islandiji, Nizozemskem in Švedskem. Spet druge države so v cepljenje vključene zgolj tako, da izdajo cepivo, pacienti pa se nato cepijo v cepilnih centrih. Na takšen način delujejo na primer v Belgiji, na Finskem in Poljskem ter v Španiji.

Skladno z zgornjimi navedbami je zato smiselno posebej spremljati in obravnavati možnosti cepljenja, ki ga izvajajo farmacevti. Od 36 držav, ki so lahko v letu 2020 izvajale cepljenje v lekarnah, jih je bilo 26 (72 %) takšnih, kjer je bil cepitelj farmacevt. Dejstvo, da so leta 2016 imeli farmacevti takšno pristojnost le v 13 državah, kaže na dinamiko sprememb na tem področju. Natančnejši pregled evropskih držav, ki so v letu 2020 izvajale cepljenje v lekarnah, je podan v preglednici 1. Iz prikaza vidimo, da se cepljenje v lekarnah izvaja v 15 evropskih državah oz. na delu njihovega ozemlja. V 10 od teh (71 %) je izvajalec cepljenja v lekarnah tudi farmacevt, v primeru Danske in Norveške pa celo farmacevtski tehnik (21).

Preglednica 1: Primerjava dostopnosti cepljenja v lekarnah in ostalih značilnosti v evropskih državah, ki so imele v letu 2020 cepljenje organizirano v lekarnah (21).

DRŽAVA	IZVAJALEC CEPLJENJA	DOSTOP DO ZAPISOV O PREDHODNIH CEPLJENJIH	PLAČILO STORITVE CEPLJENJA	CEPLJENJE POSEBNIH SKUPIN	
				OTROCI	NOSEČNICE
Danska	F/T	DA	javna ali zasebna sredstva	DA	DA
Estonija	D	NE	stranka	NP	NP
Finska	D	NE	javna sredstva	NP	NP
Francija	F	NE	javna ali zasebna sredstva	NE	DA
Grčija	F	NE	lekarna	NE	DA
Irska	F	DA	javna sredstva	NE (razen gripe ≥ 10 let)	DA
Islandija	D	NE	stranka	NP	NP
Izrael	F	NE	stranka	NP	NP
Malta	F/D	NE	stranka	NE	NE
Nizozemska	D	NE	stranka	NP	NP
Norveška	F/T/D	NE	stranka	NP	NP
Portugalska	F/D	NE	stranka	NE (adolescenti lahko)	DA
Švedska	D	NE	NP	NP	NP
Švica	F/D	NE	stranka	NE (večinoma ≥ 16 let)	NE
Velika Britanija (Wales in Severna Irska)	F	DA	javna sredstva	NE	DA

Legenda: F = farmacevt, T = farmacevtski tehnik, D = drugi zdravstveni delavec; NP = ni bilo neposredno poročano v anketi, v nekaterih primerih lahko iz podatkov v preglednici 3 sklepamo o možnosti cepljenja izbranih populacijskih skupin.

3.3. Načrti za prihodnost

Med 66 državami, ki trenutno ne izvajajo cepljenja v lekarnah, jih je 16 (24 %) dodatno poročalo, da že razvijajo ustrezne politike in temelje za postavitve takšne storitve v naslednjih 1–5 letih. V preglednici 2 so predstavljeni načrti 6 evropskih držav, ki so v letu 2020 poročale o svojih aktivnostih v povezavi s cepljenjem v lekarnah.

Preglednica 2: Evropske države, ki so v letu 2020 poročale o načrtih za implementacijo cepljenja v lekarnah (21).

Država	Načrti za cepljenje v lekarnah
Avstrija	V naslednjih 5–10 letih, predvideno je cepljenje proti gripi.
Belgija	V naslednjih 5 letih, osredotočajo se na cepiva za odrasle.
Hrvaška	Izvajanje pilotnega projekta cepljenja v lekarnah v letih 2019 in 2020 (22).
Latvija	V naslednjih 3–5 letih, predvideno je cepljenje proti gripi.
Nemčija	Od leta 2020 možno izvajanje pilotnih projektov na lokalnem/regijskem nivoju. Fokus je na cepljenju proti gripi za osebe, starejše od 18 let.
Romunija	Močna podpora farmacevtskih strokovnih združenj in diskusije na državni ravni, predvidoma cepljenje proti gripi.

3.4. Vrste cepljenja, ki jih izvajajo v lekarnah

Na vprašanje ankete FIP o vrstah cepljenja, izvajanih v lekarnah v letu 2020, je odgovorilo 31 držav. V lekarnah izvajajo cepljenje s 36 različnimi cepivi. Skoraj vse države so poročale, da v njihovih lekarnah cepijo proti gripi (94 %), temu pa po pogostosti sledita cepljenje proti hepatitisu B (61 %) in tetanusu (58 %) (21).

Na ravni evropskih držav vidimo podobno, a vendar malenkost drugačno sliko. Cepljenje proti gripi izvajajo v vseh 14 evropskih državah, ki izvajajo cepljenje v lekarnah. Manjka le podatek za Malto – predvidevamo lahko, da so tudi v tem primeru naprej pristopili k izvajanju cepljenja proti gripi. Ta očitno opredeljuje vstopna vrata v cepljenje v lekarniški dejavnosti. V dveh tretjinah navedenih evropskih držav cepijo tudi proti hepatitisu A in B, v polovici držav pa še proti pnevmokoknim okužbam in davici. Ostala cepljenja so v lekarnah na razpolago v približno tretjini od 14 evropskih držav. Pregled vrst cepljenja, izvajanih v lekarnah evropskih držav v letu 2020, je prikazan v preglednici 3 (21).

Preglednica 3: Vrste cepljenja v lekarnah po evropskih državah, ki so imele v letu 2020 cepljenje organizirano v lekarnah. Nabor 15 najpogostejših cepljenj (21).

Država	Gripa	Hepatitis A	Hepatitis B	Pnevmokokna okužba: PPV23 in PCV 13	Davica	Tetanus	Ošpice	Oslovski kašelj	Otroška paraliza	Herpes zoster	Mumps	Rdečke	Meningokokni meningitis: tetravalentno cepivo, A, C, Y, W135	HPV
Danska	✓	✓	✓		✓									
Estonija	✓													
Finska	✓	✓	✓	✓										
Francija	✓													
Grčija	✓													
Irska	✓			✓, samo PPV23						✓				
Islandija	✓													
Izrael	✓													
Nizozemska	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Norveška	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓
Portugalska	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓		✓			✓	✓
Švedska	✓	✓	✓	✓					✓	✓				
Švica	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓		
Velika Britanija (Wales in Severna Irska)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Skupaj	14	8	8	7	6	5	5	5	5	5	4	4	4	4

Opomba: Za Malto, kjer izvajajo cepljenje v lekarnah, ni bilo podatka o vrstah cepljenja, ki jih izvajajo.

4. PRILOŽNOSTI IN IZZIVI UVAJANJA CEPLJENJA V LEKARNE

4.1. Ključni deležniki

Skladno z raziskavo FIP predstavljata zelo pogosto največji oviri za implementacijo cepljenja v lekarnah omejeno sprejemanje in podpora vladnih institucij (71 % od 92 držav) ter drugih zdravstvenih poklicev (69 % držav). Tema sledijo drugi izzivi, ki so povezani z zadostnim financiranjem (50 %), zagotavljanjem ustreznega izobraževanja (41 %) in s tem povezanim občutkom ustrezne usposobljenosti za opravljanje nove storitve (34 %) (21).

Zanimivo je, kako se lahko percepcija javnosti hitro spremeni, ko je storitev prisotna v praksi. Sprejemanje laične javnosti tako predstavlja eno izmed pomembnih ovir, dokler storitev ni uvedena v praksi in jo imajo ljudje možnost osebno preizkusiti. Takšno oviro so prepoznali v 30 % držav, ki še niso imele storitve cepljenja v lekarnah. V državah, kjer je bilo cepljenje v lekarnah že implementirano, pa pacienti prepoznavajo njeno vrednost in jo tudi sprejemajo kot normalni, sestavni del storitev zdravstvenega varstva. O ovirah, povezanih s percepcijo laične javnosti, so tako v teh primerih poročali le še 3 % držav, kjer so storitev že vpeljali v lekarniško dejavnost. Raziskava FIP dokazuje, da po vpeljavi storitve cepljenja v lekarne pacienti prepoznajo njeno vrednost in jo aktivno iščejo. Podobno je tudi z zaupanjem do farmacevtov kot cepiteljev. Uporabniki navajajo, da so s storitvijo cepljenja, ki jo izvajajo farmacevti, zadovoljni v 97–99 % in bi jo priporočili ostalim (21, 23, 24).

4.2. Dostopnost dokumentacije o cepljenju

Eden izmed izzivov pri implementaciji storitve cepljenja v lekarnah je zagotavljanje dostopnosti podatkov o predhodnih cepljenjih ter poenoten sistem dokumentiranja cepljenja. O navedenem izzivu so poročale tudi evropske države, ki že imajo uvedeno cepljenje v lekarnah (glej preglednico 1) in nanj še posebej opozarjajo. Le z ustreznim informacijskim sistemom lahko omogočimo ustrezen prenos informacij med zdravstvenimi delavci in zagotovimo kakovost in varnost cepljenja na dolgi rok.

4.3. Način izvajanja storitve cepljenja v lekarnah

Med 34 državami, ki so poročale, da že izvajajo cepljenje v lekarnah, jih je 71 % poročalo, da farmacevti nimajo pristojnosti za predpisovanje cepiv. S tem je znatno zamejen potencial, ki ga omogoča angažma farmacevtov pri cepljenju. V primeru Irske, kjer lahko farmacevti predpišejo in izvedejo cepljenje proti gripi, je bil opazen dvig precepljenosti. Podobno so opažali tudi v pilotnem projektu na Portugalskem, kjer lahko farmacevti cepijo samo na podlagi recepta, ki ga predpiše zdravnik. V

okviru projekta so farmacevtom omogočili cepljenje brez zdravnikovega predhodnega predpisovanja cepiva, kar je povečalo precepljenost za 32 %. V znatno večji meri so bile namreč na ta način lahko izkoriščene vse prednosti, ki jih omogoča cepljenje v lekarnah (25, 26).

4.4. Plačilo storitve cepljenja v lekarnah

Čeprav cepljenje proti gripi izvajajo v večini obravnavanih držav, le-to pogosto ni financirano iz javnih sredstev in morajo stranke cepljenje same kriti neposredno iz lastnih sredstev. Navedeno je skladno s politikami posameznih držav. Tako se med 91 poročanimi državami cepljenje proti gripi uvršča šele na 12. mesto po pokritosti cepljenja iz javnih sredstev v 48 % držav. Najvišje na seznamu najdemo cepljenji proti davici in ošpicam, ki sta kriti iz javnih sredstev v 92 % obravnavanih držav. Cepljenje v lekarnah je tako med 33 obravnavanimi državami samo 30 % držav krilo iz sredstev javnega zdravstva, v 58 % so ga pacienti krili neposredno iz lastnih sredstev, v 15 % pa iz naslova zasebnih sredstev, to je dodatnih zavarovanj (21).

Iz preglednice 1 je razvidno, da so v Evropi z javnimi sredstvi financirana cepljenja v lekarnah na Danskem, Finskem, Irskem, v Franciji in Veliki Britaniji (v Walesu in na Severnem Irskem). V primeru Danske in Francije so na razpolago tudi sredstva iz naslova zasebnih sredstev, medtem ko so v ostalih državah morali stroške cepljenja kriti prebivalci sami. Poseben primer je Grčija, kjer stroške cepljenja krijejo lekarne.

Skladno s poročili 88 držav jih 79 % meni, da je ureditev financiranja storitev cepljenja pomembna oz. zelo pomembna (Likertova skala pomembnosti 1–5, odgovori 4 in 5 skupaj) za zagotavljanje vzdržnosti storitve na dolgi rok (21).

5. SKLEP

Uvajanje cepljenja v lekarne, ki ga po možnosti izvajajo farmacevti, lahko predstavlja pomembno širjenje kapacitet cepljenja in komunikacijskih kanalov, ki ozaveščajo prebivalstvo o pomenu cepljenja. Na podlagi izkušenj drugih držav lahko oblikujemo pristope, s katerimi se v največji možni meri izognemo morebitnim oviram, ki so bile zaznane v drugih zdravstvenih sistemih, ob čemer je treba način izvajanja cepljenja v lekarnah prilagoditi potrebam posameznih zdravstvenih sistemov.

ZAHVALA

Zahvaljujem se strokovnim sodelavcem Mednarodne farmacevtske zveze FIP, ki že več kot desetletje intenzivno spremljajo razvoj storitev cepljenja v javnih lekarnah in z objavami omogočajo vpogled v dogajanje na mednarodnem področju. Njihovi dokumenti se v veliki meri odražajo tudi v tem prispevku.

LITERATURA

1. Rappuoli R, Pizza M, Del Giudice G, De Gregorio E. Vaccines, new opportunities for a new society. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 12288–12293.
2. Vaccines and immunization. WHO. https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization?gclid=Cj0KCCQjwreT8BRDTARI-sAJLl0KJzeFdcYkYtKEDx39ulir5UlsnKgawO0GAL8UPgSqpfFofsgAL70dEkaAg6zE-ALw_wcB#tab=tab_1 Datum dostopa: 20. 4. 2022.
3. Poudel A, Lau ETL, Deldot M, Campbell C, Waite NM, Nissen LM. Pharmacist role in vaccination: Evidence and challenges. *Vaccine*. 2019;37(40):5939–45.
4. Kvas A, Prelec A. Cepljenje proti nalezljivim boleznim - imamo zdravstveni delavci zares dovolj informacij? Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, bobic in zdravstvenih tehnikov Slovenije; 2018. https://www.zdravniskazbornica.si/docs/default-source/novice-dokumenti/cepljenje-2018.pdf?sfvrsn=e5543336_2 Datum dostopa: 21. 4. 2022.
5. Kraigher A, Ihan A, Avčin T. Cepljenje in cepiva - dobre prakse varnega cepljenja. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino SZD : Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD: Inštitut za varovanje zdravja RS; 2011. http://www.imi.si/pedagoska-dejavnost/sodelavci/alozj-ihan/pedagoska_fajli/Cepljenje%20-%20knjiga.pdf Datum dostopa: 20. 4. 2022.
6. Direktiva 2005/36/ES o priznavanju poklicnih kvalifikacij. Uradni list Evropske unije. 2005;L255:22-142. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0036&from=PT> Datum dostopa: 15. 4. 2022.
7. Give it a shot. Expanding immunisation coverage through pharmacists. FIP <https://www.fip.org/file/4699>. Dostop: maj 2021.
8. International Pharmaceutical Federation (FIP). <http://www.fip.org> Datum dostopa: 14. 4. 2022.
9. World Health Organisation <http://www.who.int> Datum dostopa: 14. 4. 2022.
10. Good pharmacy practice. Joint FIP&WHO Guidelines on GPP. Standards for quality pharmacy services. FIP&WHO 2011. https://www.fip.org/files/fip/WHO/GPP%20guidelines%20FIP%20publication_final.pdf Datum dostopa: 14. 4. 2022
11. Zakon o lekarniški dejavnosti. Uradni list RS, št. 85/16, 77/17, 73/19 in 186/21.
12. Landis NT. More pharmacists administering vaccines. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54(5):490–493.
13. Traynor K. With Maine on board, pharmacists in all 50 states can vaccinate: H1N1 prompts emergency vaccination rules for pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66(21):1892–1894.
14. Brown D, Portlock J, Rutter P. Review of services provided by pharmacies that promote healthy living. *Int J Clin Pharm* 2012; 34(3):399–409.
15. Anderson C, Thornley T. 'It's easier in pharmacy': why some patients prefer to pay for flu jabs rather than use the National Health Service. *BMC Health Serv Res* 2014;14(35).
16. Todd A, Copeland A, Husband A, et al. The positive pharmacy care law: an area-level analysis of the relationship between community pharmacy distribution, urbanity and social deprivation in England. *BMJ Open* 2014. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005764> . Datum dostopa: 15. 4. 2022.
17. Coupland C, Harcourt S, Vinogradova Y, et al. Inequalities in uptake of influenza vaccine by deprivation and risk group: time trend analysis. *Vaccine* 2007; 25(42):7363–7371.

18. Evans AM, Wood FC, Carte B. National community pharmacy NHS influenza vaccination service in Wales: a primary care mixed methods study: Br J Gen Pract 2016. <http://dx.doi.org/10.3399/bjgp16X684349> Datum dostopa: 20. 4. 2022.
19. Rosado H, Bates I. An overview of current pharmacy impact on immunisation - A global report 2016 International Pharmaceutical Federation (FIP); 2016 https://www.fip.org/files/fip/publications/FIP_report_on_Immunisation.pdf Datum dostopa: 20. 4. 2022.
20. PGEU Best Practice Paper: Communicable Diseases and Vaccination. PGEU 2018. <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/07/180403E-PGEU-Best-Practice-Paper-on-Communicable-Diseases-and-Vaccination.pdf> Datum dostopa: 20. 4. 2022.
21. Sousa Pinto G, Hung M, Wrong A. An overview of pharmacy's impact on immunisation coverage. International Pharmaceutical Federation (FIP); 2020. <https://www.fip.org/file/4751> Datum dostopa: 20. 4. 2022.
22. Soldo A, Šolić I, Caktaš AM. Cijepljenje protiv gripe u ljekarnama. Medix 2020, 26, 146, Supplement I. <https://www.medix.hr/cijepljenje-protiv-gripe-u-ljekarnama> Datum dostopa: 11. 4. 2022.
23. Kirkdale CL, Nebout G, Megerlin F, Thornley T. Benefits of pharmacist-led flu vaccination services in community pharmacy. Annales Pharmaceutiques Françaises. 2017;75(1):3-8.
24. Kirkdale CL, Nebout G, Taitel M, Rubin J, Jacinto I, Horta R, et al. Implementation of flu vaccination in community pharmacies: Understanding the barriers and enablers. Annales Pharmaceutiques Françaises. 2017;75(1):9-16.
25. Finnegan G. Vaccines Today 2018. <https://www.vaccinestoday.eu/stories/does-pharmacy-vaccination-increase-overall-uptake/> Datum dostopa: 18. 4. 2022.
26. Finnegan G. Pharmacy pilot project increases flu vaccination by 32%. Vaccines Today 2019. <https://www.vaccinestoday.eu/stories/pharmacy-pilot-project-increases-flu-vaccination-by-32> Datum dostopa: 18. 4. 2022.

VACCINATION IN COMMUNITY PHARMACY IN PORTUGAL

Ema Paulino, pharmacist
Nuno Álvares Pharmacy

ABSTRACT

In Portugal, pharmacists have been allowed to vaccinate since 2008, based on legislation that was passed in 2007 increasing the scope of pharmaceutical services that can be provided in community pharmacies. Requisites to provide the service are specified in the legislation, such as premises, equipment, material and waste management. The legislation also establishes the Portuguese Pharmaceutical Society as the competent entity to recognize specific complementary training for pharmacists to provide the service. Several materials have been developed to support and guide pharmacists in the implementation, as well as to aid them in promoting the service to the population. At present, the vaccination service in community pharmacies is well known and recognised by the population and other stakeholders in healthcare. Satisfaction rates are very high, linked to the convenience of the pharmacy opening times, privacy, the advice provided about infectious diseases and vaccinations, the reduced waiting time, and the fact that patients do not have to book a vaccination appointment to be immunised. Current limitations include the lack of National Healthcare System reimbursement for the service, although other stakeholders have been financing the service, and patients have been willing to pay out-of-pocket. Pharmacists have not been involved in covid-19 vaccination, but are expected to do so in the future.

1. INTRODUCTION

In Portugal, pharmacists have been allowed to vaccinate since 2008, based on legislation that was passed in 2007 increasing the scope of pharmaceutical services that can be provided in community pharmacies. Further services included were information campaigns, health education programmes, screening activities, pharmaceutical care programmes, provision of first aid, home support, and medicines administration, as set out in the Governmental Decree (Portaria) 1429/2007 (1). This legislation was published as a result of negotiations between the national association of community pharmacy owners (the National Association of Pharmacies - ANF) and the government and was part of a memorandum of understanding that included further changes to the legislation of the pharmacy sector.

The legislation that was published allows pharmacists to administer all vaccines not included in the National Vaccination Programme, as the latter are centrally procured, distributed, and administered in healthcare centres belonging to the Portuguese National Healthcare System (SNS). Essentially, this means that pharmacists may administer all vaccines that are dispensed in community pharmacies, both to adults and paediatric populations. This includes but is not limited to influenza, pneumococcal, hepatitis B and human papillomavirus (HPV). Although these vaccines have since been included in the National Vaccination Programme for certain age groups, they can still be administered in pharmacies.

The provision of this service by pharmacists initially faced opposition from the Nursing Society, and a court action is still pending since 2008. However, based on the support from other healthcare professionals and the society in general, this is nowadays a widely recognised and accepted service.

2. TRAINING AND PROCEDURES

A national training drive was launched in 2008 in preparation for the 2008/2009 flu season. The first wave of training was led by ANF, which developed an educational programme based on the experience from the American Pharmacists Association (APhA) in training pharmacists for this purpose, in accordance with the Centres of Disease Control (CDC) requirements.

The drive was extremely successful in its first year, having delivered 11 training sessions on Pharmacy-Based Immunisation Delivery and 66 sessions on Basic Cardiac Life Support, involving nearly 2000 pharmacists from 1273 pharmacies – representing almost half of all Portuguese pharmacies – who completed the basic course, with 83% of these also completing the life support course (2).

According to Deliberation 145/CD/2010 later released by INFARMED – the Portuguese Medicines Agency – in 2010, the Portuguese Pharmaceutical Society (PPS) is the competent entity in Portugal to recognize specific complementary training for pharmacists, that allows medicines to be administered in community pharmacies, including vaccines (3). Community pharmacists are thus only able to administer vaccines if they have the specific competency conferred by PPS, which is the regulatory authority for pharmacists. The Deliberation 145/CD/2010 from INFARMED further clarifies that the vaccination service must be performed either by a trained pharmacist or by a nurse that is exclusively hired for this purpose (4).

The training for pharmacists to be able to immunise is provided at post-registration level and must comply with the guidelines published in 2013 by the PPS (5). These guidelines establish the minimum requirements that all training courses available should have both for the initial training and the training update, every five years. The PPS issues a certificate of pharmaceutical competency in administration of vaccines and injectable medicines, valid for five years, which must be paired with a certification for Basic Life Support (that falls out of the scope of the PPS, must be certified by the National Institute for Medical Emergency (INEM)), also valid for five years (5,6).

The education and training for the initial certification of the pharmacist in vaccination and administration of injectable medicines involves (5,6):

- Fundamental concepts of immunology;
- Vaccines and Injectable Medicines;
- Legislation and Good Pharmacy Practice as related to administration of vaccines and injectable medicines;
- Safety procedures (including anaphylaxis management);
- Person approach and interaction;
- Injectable Medicines and Vaccines Administration Techniques.

Even though the theoretical component can be provided through distance learning, the practical training must take place in-person, where real subjects or test dummies can be used for training purposes. This practice must never be less than 25% of the whole time of the training, whose overall duration is recommended to be over seven hours (5,6).

Re-certification training has specific requirements, if the pharmacist provides evidence of service provision in daily practice, and only involves a theoretical update on the state of the art concerning vaccines and injectable medicines. If the pharmacist does not provide evidence of service provision in daily practice, through a declaration of the technical director of the pharmacy where the service has been provided, the pharmacist must undergo the initial training again.

Currently, there are several education providers that offer initial and re-certification training, although the majority of pharmacists would attend either the programme by the Pharmaceutical Society or the Pharmacy Owners' Associations. These education providers have to comply with the requirements as set by the Pharmaceutical Society for the training, in order for pharmacists to access the certificate. Education providers may ask prior accreditation of their training programmes, in which case pharmacists who attend already know in advance that their certificate will be issued. It is also possible for individual pharmacists to ask the Pharmaceutical Society directly for recognition of their training, in which case they have to submit information about the training programme and the faculty involved.

As for vaccination procedures, in 2008, with the support and in collaboration with physicians and legal advisers, the ANF developed and disseminated a specific intervention model and a set of recommendations for the providers of vaccination services in community pharmacies (6).

In 2015, the PPS launched a book covering the various aspects of vaccine and injectable medicines administration, which is freely distributed to pharmacists (7). This book includes aspects related to the theoretical framework of vaccines and vaccine administration, as well as good practice guidelines for the provision of the service, and legal aspects related to vaccination.

3. INFRASTRUCTURE AND EQUIPMENT

The INFARMED Deliberations detail the mandatory requirements for the provision of immunisation services in community pharmacies, including specifications on the premises, equipment, material and waste management (3,4).

As for premises, pharmacists can use the private consultation area that was already mandatory by the general legislation that regulates pharmacies. This implies a separate, individualised room with at least 7 m².

The Deliberation does not specify any requirements for the storage of vaccines, because this is already included in the general pharmaceutical legislation. All pharmacies are required to own a refrigerator that can hold vaccines at 2-8° C and maintain records of the temperature and humidity inside the refrigerator at any time, through a thermohydrometer. If any readings fall outside the specified range, the pharmacist has to justify and implement a preventive and corrective plan. There are no requirements for vaccines to be stored separately from other medicines that require cold storage.

The required equipment is the following:

1. Table or reclining chair;
2. Cabinet or other structure suitable for storing the material to be used in the vaccination process;
3. Work surface that allows vaccine preparation;
4. Waste containers suitable for the collection of piercing and cutting material and for the collection of contaminated material;
5. Container with lid and pedal for common waste;
6. Hand disinfectant, surface disinfectant, 70° alcohol, gauze, gloves and plasters.

In order to guarantee basic life support, the pharmacy must also be equipped with the necessary means for the urgent treatment of an anaphylactic reaction subsequent to the administration of the vaccine, namely:

- Adrenaline 1:1000 (1mg/ml);
- Oxygen with a flowmeter at 15 l/min;
- Self-inflating resuscitators with different sizes of reservoir and respective face masks;
- Mini nebulizer with mask and tube, for single use;
- Physiological saline for intravenous administration;
- Salbutamol (respiratory solution);
- Hydrocortisone and prednisolone (injectable);
- Sphygmomanometer;
- Stethoscope.

Figures 1 and 2 depict a pharmacy consultation room used for vaccination, as well as the equipment used for the service.

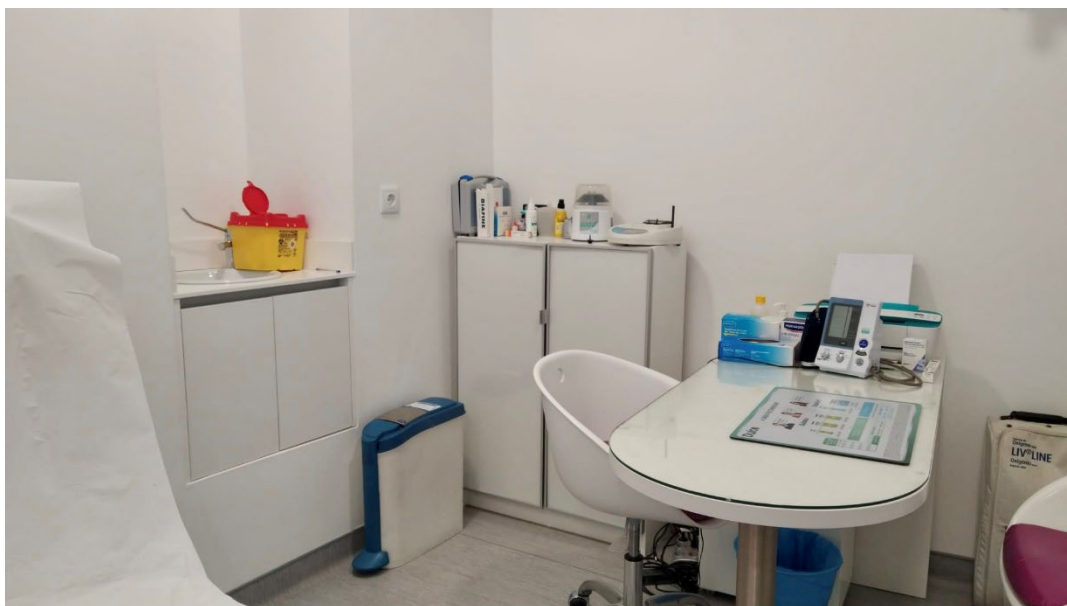


Figure 1. Private consultation room for vaccinations



Figure 2. Close-up of some of the equipment necessary for pharmacies to provide vaccinations

The availability of the immunization service needs to be clearly visible in the pharmacy, including information about schedules and cost.

Most vaccines have to be prescribed by the physician in order to be able to be dispensed, and thus administered, in pharmacies. However, from 2021, it is already possible for pharmacists to administer flu vaccines to people aged 65 and older, without a prescription.

4. VACCINATION RECORDS

The service provision must be recorded, and these records must be kept for traceability purposes. Records include the identification of the patient, birth date, the type of vaccine, batch number, route of administration, and the health professional that has administered the vaccine (Figure 3). Pharmacists also report if any adverse events were observed, namely anaphylactic events.

Figure 3. Software vaccination record (Sifarma MA)

These records were initially in paper format, but since 2012, the service is recorded in the pharmacy software. However, it wasn't until 2020 that the information about the vaccines administered in the pharmacy automatically fed the patient electronic vaccine bulletin. Nevertheless, the pharmacist himself cannot access/read the electronic vaccine bulletin information, which is a limitation that is being discussed with the Ministry of Health.

5. SERVICE PROMOTION

As stated above, the availability of the immunization service needs to be clearly visible in the pharmacy. In many pharmacies, the availability of the service is also promoted in pharmacy windows, and through their digital communication channels (e.g., website and social media accounts). Since 2008, the ANF has organised annual campaigns to promote the vaccination service in community pharmacies. Figures 4a, 4b and 4c depict some of the materials that were produced over the years for the flu campaign.



Figure 4. Examples of flu campaign promotion 4a) Flu campaign, 2008 (left) , 4b) Flu campaign, 2013 (middle), 4c) Flu campaign, 2020 (right)

Figures 5a and 5b depict some of the materials that were produced over the years to promote other vaccines' pharmacy administration.



Figure 5. Examples of other vaccine campaigns 5a) HPV campaign, 2009 (left) , 4b) Flu& pneumococcal campaign, 2011 (right)

These campaigns often use materials to be used inside the pharmacy, including window posters and leaflets, but also social media and even radio and TV advertisements. Most of the promotion, however, occurs at the pharmacy, at the moment of dispensing. This is an ideal time to let people know that they can get vaccinated at the pharmacy following vaccine dispensing.

6. OUTCOMES

Table 1 refers to the estimated number of immunizations in community pharmacy in Portugal for the past decade, provided by CEFAR – Centre for Health Evaluation & Research and HMR – Health Market Research from ANF.

Table 1: *Pharmacy-based immunizations in Portugal.*

Flu Season	2012/13 ^a	2013/14	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	2018/19	2019/20	2020/21	2021/22
Flu vaccines	319 800	223 393	295 791	232 835	238 042	221 482	231 246	248 459	411 831	547 772
Year	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
HPV vaccines	54	933	703	855	972	932	994	682	1 143	895
Other vaccines	23 960	17 118	16 210	18 214	19 792	19 576	21 149	23 436	52 807	42 963

^a Note: Vaccination rate for Flu seasons 2016/17 to 2019/2020 estimated based on 2015/2016 and 2020/2021 average

The number of participating pharmacies has increased every year, from approximately 1600 immediately in implementation year (2008), to the vast majority of community pharmacies in Portugal now providing this service to the population. As of 2022, more than 4000 pharmacists have the competency to administer vaccines in community pharmacies in Portugal.

From 2008 to 2011, the average number of flu vaccines administered in pharmacies increased from approximately 200 to 230 per pharmacy (6). From the 2012/2013 campaign, the National Healthcare System, through healthcare centres, started to provide a public flu immunisation service to citizens older than 65 years old. As a consequence, pharmacy vaccination rates decreased by over 20%, as people could access their vaccine and administration for free in healthcare centres. As of the 2020/2021 flu campaign, pharmacies have also been called upon by the Ministry of Health to participate in the public flu immunisation service to citizens older than 65 years old, thus providing 10% of the centrally procured vaccines free-of-charge to this population.

Satisfaction surveys for the service provided by pharmacists have been conducted over the years and have shown high levels of support (8). In 2008/2009 a survey of 2544 patients vaccinated against influenza in pharmacies showed a 95% satisfaction with the service provided and 99.5% satisfaction with the pharmacists that administered the vaccine. The reasons why patients were highly satisfied with the experience included the convenience of the pharmacy opening times, privacy, the advice provided about

flu and vaccinations, the reduced waiting time, and the fact that the majority of patients did not have to book a vaccination appointment. In this study, 97.9% of participants said they would choose to be vaccinated again at the pharmacy in the future, and 98% would recommend the pharmacy vaccination service to family and friends.

A more recent study showed a higher patient satisfaction rate with pharmacy-based influenza vaccination services than with those conducted in other settings (9).

7. REMUNERATION

The service is not yet reimbursed by the Government and is paid out-of-pocket by patients or financed by their employers, through specific agreements with ANF, or private insurers. The cost of the service varies across pharmacies but is usually between 2,00 € to 3,00 €.

For the public flu immunisation service provided to citizens older than 65 years old in the last two years, remuneration for the service at 2,50 € has been obtained from some municipalities.

8. CONCLUSION AND FUTURE DEVELOPMENTS

One of the main limitations that subsists in the present is the prescription requirement for most vaccine administrations in pharmacies. However, from 2021 it is already possible for pharmacists to administer flu vaccines to people aged 65 and older, without a prescription.

As stated above, ANF and PPS are also advocating for the pharmacist to be able to read the patient electronic vaccination bulletin, in order to be able to raise awareness of the person to any missing vaccines, and to avoid duplication.

Despite the extensive experience of community pharmacists in Portugal in vaccinating the population against several diseases, they were not involved in the COVID-19 vaccination (10). This process was instead organized through large vaccination centres and healthcare centres, where only hospital pharmacists were involved in the preparation of the vaccine doses. However, community pharmacists have expressed their willingness to participate in COVID-19 booster vaccinations, and the Government has anticipated that this will eventually be the case in the near future.

REFERENCES

1. Ministério da Saúde. Portaria n.º 1429/2007, 2 Nov 2007. <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/1429-2007-629418> . Access date: 24.04.2022.
2. Finnegan G. Case Study: Pharmacists & Flu Vaccines in Portugal. <https://www.vaccinestoday.eu/stories/case-study-pharmacists-flu-vaccines-in-portugal/>. Access date: 24.04.2022.
3. INFARMED. Deliberação n.º 139/CD/2010. https://www.infarmed.pt/documentos/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a. Access date: 24.04.2022.
4. INFARMED. Deliberação n.º 145/CD/2010. https://www.infarmed.pt/documentos/15786/17838/Delibera%C3%A7%C3%A3o_145_CD_2010.pdf/ead66219-e91f-49db-a12a-5f60e2399a56. Access date: 24.04.2022.
5. Ordem dos Farmacêuticos (OF). 2013. Reconhecimento da formação de farmacêuticos para administração de vacinas e medicamentos injectáveis em farmácia comunitária. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/adminstracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_em_farmacia_comunitaria_27.04.2018_11437997825ae312476943b.pdf. Access date: 24.04.2022.
6. International Pharmaceutical Federation (FIP): The Hague, Netherlands. An overview of current pharmacy impact on immunisation: A global report. https://www.fip.org/files/fip/publications/FIP_report_on_Immunisation.pdf. Access date: 24.04.2022.
7. Plácido G.M., Guerreiro M.P. 2015. Administração de Vacinas e Medicamentos Injetáveis por Farmacêuticos - Uma abordagem prática. Ordem dos Farmacêuticos., Lisboa. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/administracao-de-vacinas-e-medicamentos-injetaveis-por-farmaceuticos-uma-abordagem-pratica/>. Access date: 24.04.2022.
8. Horta R., et al. 2015. 7 Seasons of influenza immunization campaigns in Portuguese Pharmacies. Pharmacy Services Department, CEFAR Centre for Health Evaluation & Research (ANF Group), National Association of Pharmacies (ANF). Poster presented at the 75th FIP Congress, Düsseldorf, Germany.
9. Centre for Health Studies and Evaluation (CEFAR) Portugal, 2019-20 survey, results supplied by National Association of Pharmacies (ANF).
10. Paudyal V, Fialová D, Henman MC, et al. Pharmacists' involvement in COVID-19 vaccination across Europe: a situational analysis of current practice and policy. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(4):1139-1148.

VACCINATION IN COMMUNITY PHARMACY IN SWITZERLAND

Markus Messerli, MSc, PhD

Lindenapotheke AG and University of Basel, Basel, Switzerland

ABSTRACT

This review presents the Swiss strategy initiated over the several years to implement vaccination by community pharmacists. National health authorities aimed to integrate community pharmacists in the National Vaccination Strategy (NVS) in order to increase the vaccination rate in the Swiss population. To support this aim, universities and the Swiss Association of Pharmacists developed pre- and post-graduate education programs on vaccination for pharmacists. Finally, each Swiss canton (sovereign for health-related aspects) set proper regulations to authorize pharmacists to vaccinate and to determine which vaccines could be administered. As of September 2018, 19 cantons (out of 26) had authorized influenza vaccinations under the sole responsibility of an accredited community pharmacist. Additional vaccinations were available in 13 cantons (e.g., tick-borne encephalitis or hepatitis A, B, or A and B). A similar top-down (following a national strategy to improve vaccination coverage) and stepwise (starting with influenza to demonstrate the competencies of community pharmacists) strategy, supported by the development of research, education, and accreditation, could be followed by other countries. In addition to the review, practical aspects of providing a vaccination service in the community pharmacy in Switzerland are presented in the last chapter.

Disclaimer

*According to copyright restrictions (Creative Commons Attribution 4.0 International CC BY 4.0, see <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), the text below is a summary of the original publication by Leuthold C, Bugnon O, Berger J: *The Role of Community Pharmacists in Travel Health and Vaccination in Switzerland*. *Pharmacy*. 2018;6(4):125. Published 2018 Nov 29. [doi:10.3390/pharmacy6040125]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6306781/>*

Some titles and paragraphs were changed as the main focus was to describe the development of vaccination programs in community pharmacies. Table 2 was added as it gives a better overview of the current practice and highlights the development and dissemination of vaccination services in pharmacy practice. The adaptations were prepared by Markus Messerli.

1. INTRODUCTION

Until 2015, a prescription was required to authorize Swiss community pharmacists to supply vaccines, which were administered by other health professionals. This review presents the legal and practice changes that occurred in the last years to implement vaccination in community pharmacies and to include community pharmacists in the National Vaccination Strategy (NVS) from Swiss health authorities. This article also summarizes the activities, education, current situation, and legal frame of Swiss community pharmacists in the field of vaccination. It is based on reports from the health authorities and from the national association of pharmacists.

2. COMMUNITY PHARAMCY AND VACCINATION

In addition to activities related to health promotion while traveling that can be performed on a national level by any community pharmacist, some accredited pharmacists are authorized to administer vaccination, e.g., to people seeking advice before travelling abroad (see Table 1). Indeed, each Swiss canton is sovereign for health-related aspects: community pharmacists can be authorized or not to vaccinate and the list of vaccines they can administer varies among cantons. To be authorized to vaccinate in a canton where this practice is possible, a community pharmacist must undergo post-graduate education.

Table 1. *Vaccinations authorized in community pharmacies, according to Swiss cantons (status in September 2018).*

Canton (Year of the Given Authorization to Perform Vaccination in Community Pharmacies)	Vaccinations Authorized in Community Pharmacies							
	Influenza	Tick-Borne Encephalitis	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis A and B	Measles, Mumps and Rubella	Human Papillomavirus	Diphtheria, Tetanus, and Pertussis
Lucerne (2017) Thurgau (2016)	+	+	+*	+*	+*	+*	+*	+*
Basel-Landschaft (2016)	+	+	+*	+*	+*	+*	-	-
Solothurn (2015)	+	+	+	+	+	+	-	-
Vaud (2016)	+	+	+*	+*	+*	+	-	-
Bern (2015), Graubünden (2016), Nidwalden (2017), Schaffhausen (2016), Schwyz (2016), Zug (2017), Zurich (2015)	+	+	+*	+*	+*	-	-	-
Fribourg (2015)	+	+	-	-	-	+	-	+
Basel-Stadt (2018)	+	+	+	+	+	-	-	-
Neuchâtel (2015)	+	+	-	-	-	+*	-	-
St. Gallen (2016)	+	+	-	-	-	-	-	-
Geneva (2016), Valais (2016), Jura (2016)	+	-	-	-	-	-	-	-

+ : vaccination authorized in community pharmacy; +* : vaccination authorized in community pharmacy for the second dose, the first dose has to be administered by a physician; - : vaccination not authorized in community pharmacy.

The Federal Office of Public Health (FOPH) integrated pharmacists as potential actors and partners for vaccination in the NVS that was initiated from 2012 to 2017. This integration was based on the assessment of the influenza national vaccination campaigns performed in 2008 to 2012, which did not include community pharmacists. This assessment showed that most of the goals of the campaign were not reached because of three main causes:

- the vaccination rate of the various target groups decreased over the time;
- the health professionals (mainly physicians) did not implement vaccinations in their daily practice; and
- the “multiplier groups” did not include enough health professionals (the FOPH defined “multiplier groups” as physicians, cantonal health authorities, or media in charge of supporting and disseminating the health authorities’ messages regarding vaccination).

The community pharmacists were identified as able to reach the “healthy” population that had no regular contact with a general practitioner (GP). For example, in 2012, 34% of Swiss citizens above 15 years old declared to have had no appointment with a GP in the previous 12 months. In addition, community pharmacists were considered as a potential “multiplier group” to increase the vaccination coverage in the Swiss population. Indeed, there is approximately one community pharmacy for every 4700 people in Switzerland. Another element that advocated towards the inclusion of community pharmacists in the NVS was that the FOPH wanted to promote the use of an electronic vaccination plan.

Based on the aim of the FOPH to integrate community pharmacists in the NVS and on foreign experiences of vaccination services in community pharmacies, the Swiss Association of Pharmacists initiated a post-graduate educational program to train and accredit community pharmacists for vaccination. Based on American and Portuguese experiences, a Swiss post-graduate training certificate was created in 2011. The first community pharmacists were accredited in 2012.

Following the recommendations of the FOPH to encourage vaccination in community pharmacies and the post-graduate training in vaccination for community pharmacists, some cantons began to authorize vaccination by trained and accredited community pharmacists in 2015. This required changes in the Swiss laws to allow community pharmacists to administer a vaccine without a prior medical prescription. Then, each canton had to establish proper regulations to determine which vaccines could be administered and which facilities were required on the premises of community pharmacies to perform vaccination.

As of September 2018, the situation in the 26 Swiss cantons was as follows: six cantons (Aargau, Appenzell Inner-Rhodes, Appenzell Outer Rhodes, Glarus, Obwalden, and Uri) had not yet authorized vaccination in community pharmacies, one canton (Ticino) had authorized vaccination only when prescribed by a physician, and 19 cantons had authorized vaccinations under the sole responsibility of an accredited community pharmacist (see Table 1). In the cantons that authorized vaccinations by accredited community pharmacists, influenza vaccination was the first to be available, and it was followed by other vaccinations in 16 cantons. Age limits have to be considered for vaccination in community pharmacies; this is only approved for people older than 16 years old (18 years old in Basel-Stadt and Basel-Landschaft), and two cantons (Geneva and Valais) do not permit vaccination of people over 65 years old. In 2018, more than 1400 community pharmacists (out of 5300) were accredited and approximately 700 pharmacies (out of 1800) were available for vaccination. In 2021, more than 1100 pharmacies were accredited to provide vaccinations (see Table 2).

Vaccination against SARS CoV-2 are also provided by pharmacies in mostly every region of Switzerland. Due to special law legislation, they are not included in Table 2. More information about vaccination against SARS CoV-2 in Switzerland can be found in the publication by Staempfli D. et al. Community Pharmacist-Administered COVID-19 Vaccinations: A Pilot Customer Survey on Satisfaction and Motivation to Get Vaccinated. (19)

Table 2. Vaccinations authorized in community pharmacies, according to Swiss cantons (status in September 2021 by Swiss Association of Pharmacists) (20).

Canton	Approved since (extended)	Vaccination by pharmacist	Age [years]	Influenza	TBE	Hep A	Hep B	Hep A+B	MMR	Other (HPV, DTp, etc.)
AG	Oct 2020	+	16	+	+					tetanus prophylaxis in case of injury (dT, dTp)
AI	Dec 2018	+	16	+	+					
AR	Apr 2021	+	16	+	+	++	++	++	++	++ (according to the Swiss vaccination scheme)
BE	2015 (2018)	+	16	+	+	++	++	++		
BL	2016 (2017, Jul 2019)	+	16	+	+	+	+	+	+	+
BS	2018	+	16	+	+	+	+	+		
FR	2015 (2018)	+	16	+	+				+	tetanus (dT, dTp)
GE	2016 (Dec 2019, Sep 2020)	+	16	+	+				+	
GL	Feb 2020	+	16	+	+	++	++	++		
GR	2016 (Feb 2020)	+	16	+	+	++	++	++	++	++ (according to the Swiss vaccination scheme)
JU	2016 (Mar 2019)	+	16	+	+	+	+	+		
LU	2017	+	16	+	+	++	++	++	++	++ (according to the Swiss vaccination scheme)
NE	2015	+	16	+	+				++	
NW	2017	+	16	+	+	++	++	++		
OW	2019	+	16	+	+	++	++	++		
SG	2016	+	16	+	+	+	+			dTpp
SH	2016	+	16	+	+	++	++	++		
SO	2015	+	16	+	+	+	+	+	+	+
SZ	2016	+	16	+	+	++	++	++		
TG	2016	+	16	+	+	++	++	++	++	++ (according to the Swiss vaccination scheme)
TI		R**								
UR	Mar 2019	+	16	+	+	++	++	++		
VD	2016 (2017)	+	16	+	+	++	++	++	+	
VS	2016 (Avg 2019, Feb 2020)	+	16	+	+					other vaccinations as part of campaigns
ZG	2017 (Sep 2020)	+	16	+	+	+	+	+		dTpp
ZH	2015 (Jul 2020)	+	16	+	+	+	+	+		dTpp

* - from 2nd dose on; following 1st vaccination by a physician
 **R - vaccination on prescription
 TBE - tick borne encephalitis
 Hep - Hepatitis
 HPV - Human Papillomavirus
 dTp - Diphtheria, Tetanus and Pertussis
 dTpp - Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Polio

3. EDUCATION OF COMMUNITY PHARMACISTS RELATED TO VACCINATION

Three different universities (Basel, Geneva, and Zürich offer a full curriculum for pharmacy students in Switzerland. Bern University as the fourth started in 2020.

Pre-graduate training objectives are defined at the national level by FOPH in concordance with the Federal Law on Medical Professions. The national vaccination schemes as well as the responsible use of the vaccines registered on the Swiss market are included in course objectives and represent the common minimum base related to vaccination, which has to be taught in every university. In addition, each university completes its lessons and learning objectives according to the needs of local community pharmacists. For example, at the University of Geneva, the master programme in pharmacy covers 4h on vaccination in community pharmacy (e.g., vaccination schemes, vaccination booklet, and advice on vaccination in community pharmacy) and 4h on travel related health (e.g., malaria prevention or travelling with medicines). In addition, pre-graduate courses are currently reviewed according to revised national learning objectives for community pharmacists. Hence, injection and blood sample collection techniques are or will be included in pre-graduate courses. For example, such courses are already included in the curriculum of the University of Basel and will be included at the University of Geneva in the near future.

3.1. Post-Graduate Education in Vaccination

Currently, each canton that authorizes community pharmacists to vaccinate requires pharmacists to hold an accreditation that demonstrates their skills in vaccination, injection and blood samples techniques. This training lasts four and a half days. It includes theoretical and practical lessons, both with face-to-face and e-learning courses, followed by a complete “Adult basic life support and automated external defibrillation” (BLS AED). To renew the accreditation and maintain the authorization to vaccinate, each community pharmacist has to complete a minimum of one day of training related to vaccination at least every two years. Swiss or international continuous education related to travel medicine can be recognized as a part of this mandatory training.

4. DISCUSSION

Improving vaccination coverage by developing and implementing national vaccination plans is a major public health issue. A global strategy has been conducted by health authorities to increase access to vaccination in the last several years in Switzerland. Vaccination in Swiss community pharmacies has been identified as a

mean to sustain this strategy, as it represents an option for adults who want to protect themselves, as well as their communities, and who do not have a referent GP or who do not want to visit their GP. This convenient access to vaccination is not only recognized in Switzerland and has already been implemented in several countries (e.g., Australia, Canada, Portugal, or the United States). Described strategies have to be adapted to each national context to be successful. In Switzerland, the specificities regarding the different roles of health authorities at the national and cantonal levels played a major role. The national strategy recommended facilitating the contribution of community pharmacies to implement vaccination and defined the conditions and objectives for such involvement. Then, each canton determined the practical aspects to adapt the implementation to their particular context. Compared to a fully national strategy, this probably allowed to implement earlier vaccination in community pharmacies and to broaden the scope of vaccines that can be administered by pharmacists in some cantons. This type of implementation process combining top-down and stepwise approaches (starting with influenza vaccination to demonstrate the competencies and impact of community pharmacists) can inspire other countries, especially federal ones. In addition, the parallel and complementarity development of pre- and post-graduate training programs conducted by universities and professional associations of pharmacists seems to be an important element in described strategy. Further developments in the continuous education of community pharmacists remain to be implemented. Indeed, community pharmacists are gaining more and more experience in vaccination. Hence, their needs related to the mandatory training required to renew their accreditation will certainly evolve.

5. VACCINATION IN A COMMUNITY PHARMACY IN SWITZERLAND - THE WAY I DO IT

What I offer you with the following pictures is a glimpse of how I do the vaccination in my daily business. It is an example - neither best practice, neither worst case.

What I'm not able to summarize in short words is the standard operation procedure document that describes the process and safety precautions regarding the vaccination act. The protection of employees is of paramount importance. Precautions for stabbing injuries (post exposure prophylaxis, contact information to an Infectiology ward) and the obligation to carried out hepatitis B vaccination including serology are standard.

5.1. Infrastructure

In Switzerland, it is mandatory to perform vaccinations in a consultation room separated from the sales room (Figure 1a). Ideally, a couch is used for this so that patients with circulatory problems can be optimally positioned. In our chain, this is only possible to a limited extent: we use a chair for blood collection, which is stable and comfortable (Figure 1b).



Figure 1. 1a) The consultation room where we provide vaccinations (left) and 1b) comfortable chair, the same as is used for blood collections (right).

5.2. Equipment

In order to prepare the mise-en-place in the best possible way, it is recommended to have the frequently used materials ready near the consulting room. This includes gloves for self-protection, alcohol swabs, wound swabs, plasters (Figure 3) as well as a needle-proof disposal box (Figure 1b beside the chair).



Figure 3. The frequently used materials in vaccination.

The pharmacy is obliged to take the best possible precautions in the event of anaphylactic shock. This includes the provision of corticosteroids, adrenaline, antihistamines as well as oxygen. We are also prepared for sudden nausea and vomiting (Figure 4.)



Figure 4. Equipment for intervention in case of anaphylactic shock.

5.3. Patient history assessment and documentation of the intervention

To ensure an efficient vaccination history and at the same time documentation of the injections (Figure 5 and Figure 6). We have developed a questionnaire, which is filled out by the patient. It consists of 1 A4 sheet and includes:

- questions about risks due to diseases, allergies or medications, and a declaration of consent that an injection can be performed in the pharmacy.
- documentation for the performed vaccination (date, lot-number, ...) including follow-up meetings for basic immunizations and/or refreshers.

Pre-vaccination questionnaire

Name / First name: _____ Date of birth: _____

Phone number: _____

	Yes	No
Are you currently suffering from a febrile infectious disease (severe cold, fever >38°C)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Have you received the vaccination before? If yes, when? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do you suffer from an acute or chronic illness or an immune deficiency? If yes, which one? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do you take medication regularly? If yes, which ones _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do you suffer from haemophilia or are you currently taking blood thinning medication (e.g. Aspirin Cardio®, Eliquis®, Fragmin®, Marcoumar®, Xarelto®, or similar)? If yes, which ones? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Have you ever experienced a vaccination complication or had an allergic reaction to a vaccination?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Have you ever had an allergic reaction to any medications? If yes, to which ones? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do you suffer from an intolerance or allergy to chicken egg protein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
For women: are you currently pregnant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Your information will always be treated confidentially: The employees of the pharmacy are subject to the duty of confidentiality. This form remains in the pharmacy. The vaccinations we recommend are very well tolerated and offer high efficacy. Nevertheless, we would like to inform you about possible side effects:

- Pain, redness or swelling may occasionally occur in the area of the injection site. These complaints should be minor and last no more than 5-7 days.
- Rarely, fever, nausea and muscle pain may occur. These usually disappear within two days. Other symptoms such as fatigue, headache, dizziness, runny nose or diarrhoea are rare.
- Very rarely, severe side effects such as allergic reactions, Guillain-Barre syndrome or paralysis may occur.

If you experience side effects after vaccination, please contact us!

Do you have any questions? Note them here: _____

Place / Date _____ Signature: _____
By signing this form, you certify that i) your health information is true & complete, ii) above vaccination is to be administered at the pharmacy and you have been informed of any side effects and costs of the vaccination.

Figure 5. Documentation - patient filled questionnaire.

Vaccination documentation

Vaccination / Scheme	Date	Product / Lot Nr / Visum
Influenza vaccination		
Diphtheria / Pertussis Tetanus (Polio) Refresher		
FSME CAVE: Serology in patients >60 y	1. Vaccination	
	2. Vaccination	
	3. Vaccination	
FSME Refresher CAVE: Serology in patients >60 y		
Hepatitis A	1. Vaccination	
	2. Vaccination	
Hepatitis (A) / B	1. Vaccination	
	2. Vaccination	
	(3. Vaccination)	
HPV	1. Vaccination	
	2. Vaccination	
	(3. Vaccination)	
MMR CAVE: CI in pregnancy & immunosuppression	1. Vaccination	
	2. Vaccination	
Varicella CAVE: CI in pregnancy & immunosuppression	1. Vaccination	
	2. Vaccination	

Notes: _____

Patient label

Figure 6. Documentation - Information about vaccination.

5.4. Public Relations

In the spring of 2022, our chain decided to advertise advice on tick bites and related diseases with a billboard (Figure 7). This indirectly contributed to the discussion and implementation of vaccination against tick-borne meningococcal encephalitis with customers in the pharmacy.



Figure 7. Billboard used by the chain to promote vaccination against tick borne encephalitis (TBE).

6. CONCLUSION

Top-down and stepwise strategies supported by education, accreditation and practice research activities showed to be effective to implement vaccination by Swiss community pharmacists. To finalize this implementation, continuous education should be adapted to meet new needs from community pharmacists experienced in vaccination. In addition, research should be supported to assess the effectiveness of community pharmacists, e.g., on vaccination coverage. Similar strategies should be conducted in other countries to involve community pharmacists in vaccination. In Switzerland, this could serve as a model to strengthen the role of community pharmacists in other public health developments.

REFERENCES

References from the original publication by Leuthold C:

1. Le Conseil Fédéral Suisse Loi Fédérale sur les Professions Médicales Universitaires (LPMéd) (only in German, French and Italian) [(accessed on 15 October 2018)]; Available online: <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20040265/index.html>
2. Federal Statistical Office FSO Trips with Overnight Stays. [(accessed on 23 November 2018)]; Available online: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/en/home/statistics/tourism/travel-behaviour/overnight-stays.html>
3. Office Fédéral de la Santé Publique OFSP Santé-Voyages: Vaccinations et Mesures Antipaludiques (only in German, French and Italian) [(accessed on 18 October 2018)]; Available online: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesund-leben/gesundheitsfoerderung-und-praevention/impfungen-prophylaxe/reiseimpfungen.html>
4. Federal Office of Public Health FOPH Taking Health to Heart. Tasks and Goals. [(accessed on 18 October 2018)]; Available online: <https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/das-bag/auftrag-ziele.html>
5. PharmaSuisse Vaccination en Pharmacie (only in German and French for Registered Pharmacists) [(accessed on 18 October 2018)]; Available online: www.vaccinationenpharmacie.ch
6. Federal Office of Public Health FOPH National Vaccination Strategy (NVS) [(accessed on 18 October 2018)]; Available online: <https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/strategie-und-politik/nationale-gesundheitsstrategien/nationale-strategie-impfungen-nsi.html>
7. Office Fédéral de la Santé Publique OFSP Rapports D'évaluation sur les Maladies Transmissibles: Evaluation de la Stratégie de Communication Pour la Prévention de la Grippe Saisonnière 2008-2012 (only in German and French) [(accessed on 18 October 2018)]; Available online: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/das-bag/publikationen/evaluationsberichte/evalber-uebertragbare-krankheiten.html>
8. Observatoire Suisse de la Santé OBSAN. Office Fédéral de la Statistique Consultations Chez le médecin Généraliste ou de Famille (only in German and French) [(accessed on 18 October 2018)]; Available online: <https://www.obsan.admin.ch/fr/indicateurs/consultations-chez-le-medecin-generaliste-ou-de-famille>
9. Office Fédéral de la Statistique Système de Santé: Autres Prestataires (only in German and French) [(accessed on 18 October 2018)]; Available online: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/systeme-sante/autres-prestataires.html>
10. Leuthold C. PharmaSuisse; Bern, Switzerland: Jun 5, 2018. Personal Communication. [Google Scholar]
11. Foederatio Pharmaceutica Helvetiae Formation Postgrade FPH–Vaccination et Prélèvements Sanguins (only in German and French) [(accessed on 18 October 2018)]; Available online: http://www.fphch.org/FR/education/Weiterbildung/faehigkeitsausweise/Impfen_und_Blutentnahme/Pages/default.aspx
12. Office Fédéral de la Santé Publique OFSP Catalogue des Objectifs de Formation en Pharmacie (only in German and French) [(accessed on 18 October 2018)]; Available online: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/berufes-gesundheitswesen/medizinalberufe/eidg-pruefungen-universitaerer-medizinalberufe/pharmazie/lernzielkatalog-pharmazie1.pdf.download.pdf/lernzielkatalog-pharmazie-version-2.pdf>
13. International Society of Travel Medicine ISTM. [(accessed on 18 October 2018)]; Available online: <http://www.istm.org/>

14. PharmaSuisse Collecte de Données par les Pharmacies Concernant la Campagne de Vaccination Antigrippale 2017/2018 (only in German and French) [(accessed on 18 October 2018)]; Available online: <https://vaccinationenpharmacie.ch/assets/kampagnenmaterial/publikationen-und-datenerhebung-f/6-datenerhebung-grippeimpfaktion-2017-18-fr-v2.pdf>
15. PharmaSuisse Impfen in der Apotheke: Bestandsaufnahme und Erfahrungen der Apotheken (only in German and French) [(accessed on 18 October 2018)]; Available online: <https://vaccinationenpharmacie.ch/assets/aktuelles/7-pharmasuisse-studie-impfen-2018-08-16.pdf>
16. European Commission Live, Work, Travel in the EU/Public Health/Vaccination. [(accessed on 23 November 2018)]; Available online: https://ec.europa.eu/health/vaccination/overview_en
17. Vaccines Europe Improving Access and Convenience to Vaccination. [(accessed on 23 November 2018)]; Available online: <https://www.vaccineseurope.eu/wp-content/uploads/2018/06/VE-Flu-Vaccination-Access-Pharmacies-0506018-FIN-FIN.pdf>
18. Evans D. Impact of Pharmacy Based Travel Medicine with the Evolution of Pharmacy Practice in the UK. *Pharmacy*. 2018;6:64. doi: 10.3390/pharmacy6030064.

Additional reference used in this article:

19. Stämpfli, D.; Martinez-De la Torre, A.; Simi, E.; Du Pasquier, S.; Berger, J.; Burden, A.M. Community Pharmacist-Administered COVID-19 Vaccinations: A Pilot Customer Survey on Satisfaction and Motivation to Get Vaccinated. *Vaccines* 2021, 9, 1320. <https://doi.org/10.3390/vaccines9111320>
20. Vaccinations authorized in community pharmacies, according to Swiss cantons (status in September 2021 (20), Swiss Association of Pharmacists www.pharmaSuisse.org

KOMUNIKACIJA S PACIENTOM O CEPLJENJU: KAJ DELUJE IN KAJ NE?

asist. dr. Nanča Čebtron Lipovec, mag. farm
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za socialno farmacijo

POVZETEK

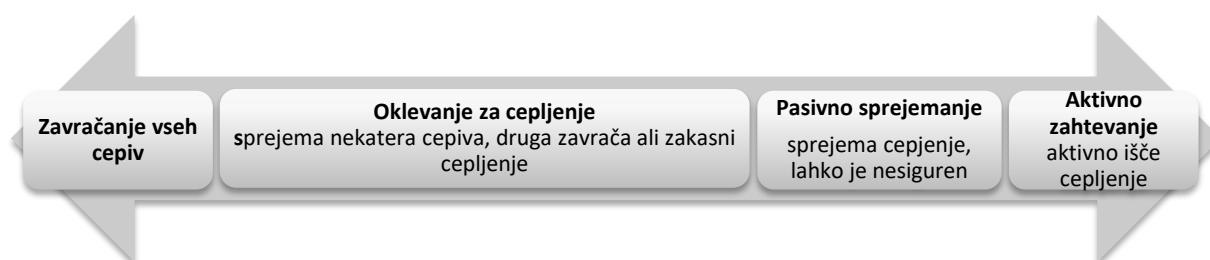
Oklevanje za cepljenje (*ang. vaccine hesitancy*) je pomemben dejavnik pri odločitvi glede cepljenja, v ozadju katerega pa delujejo različni in kompleksni mehanizmi prepričanj, izkušenj, vrednot idr. Učinkovite komunikacijske strategije so osnova za razreševanje oklevanja pred cepljenjem. Strategije, ki so najučinkovitejše, zajemajo uporabo odprtih vprašanj, aktivno poslušanje, razumevanje razlogov za zavračanje cepljenja, podajanje pravih informacij. Neučinkovite strategije zajemajo vrednotenje pacientovega stališča, ustrahovanje, prekomerno podajanje informacij in (pogosto) ponavljanje mita glede cepljenja, četudi z namenom razreševanja mita. Pri spodbujanju spremembe v vedenju so uporabne tudi tehnike motivacijskega intervjuja.

1. UVOD

Cepljenje predstavlja enega od osrednjih stebrov javnega zdravja in globalno letno prepreči več kot tri milijone smrti zaradi nalezljivih bolezni. Kljub visoki učinkovitosti in varnosti cepiv pa se precepljenost populacije ne povečuje oziroma za izbrane bolezni, kot npr. ošpice, celo upada. Pandemija covid-19 in z njo povezane prekinitve zdravstvene oskrbe so še dodatno znižale raven precepljenosti, ki je bila leta 2020 najnižja v zadnjem desetletju (1). Pomemben dejavnik pri upadu precepljenosti je oklevanje za cepljenje (ang. vaccine hesitancy) (2). Strategije izobraževanja pacientov, ki ne zajemajo zgolj razumevanja cepiv, cepljenja in osveščenosti, temveč tudi spodbujajo k aktivnim spremembam v obnašanju pacientov, so ključne za zmanjšanje oklevanja pred cepljenjem (3, 4), osnova pa je učinkovita komunikacija.

2. KAJ JE OKLEVANJE ZA CEPLJENJE?

Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da je oklevanje za cepljenje (ang. vaccine hesitancy) ena od desetih glavnih nevarnosti za javno zdravje (5). Nanaša se na odlašanje oz. zavračanje cepljenja kljub razpoložljivosti cepiva; je zapleten pojav, odvisen od konteksta in samega cepiva, nanj pa vplivajo zgodovinski, politični, socialni in vedenjski dejavniki. Oklevanje za cepljenje je na spodnjem linearnem prikazu umeščeno med sprejemanje vseh cepiv in popolno zavračanje vseh cepiv (slika 1). Nekateri popolnoma zavračajo cepiva, drugi odlašajo s cepljenjem, nekateri cepljenje sprejemajo, vendar so hkrati zaskrbljeni; drugi sprejemajo nekatera cepiva, čeprav so do drugih zadržani, ali pa zavračajo lastno cepljenje, hkrati pa sprejemajo cepljenje na splošno. Osebe se lahko premikajo tako naprej kot nazaj znotraj spektra oklevanja do cepljenja (npr. po objavi novice v medijih ali po posvetu z zdravstvenim strokovnjakom) (6, 7).



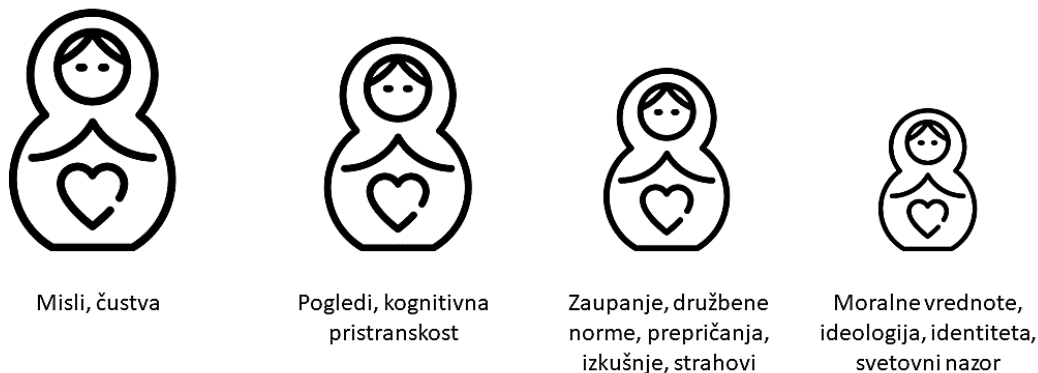
Slika 1: Prikaz različnih faz sprejemanja in zavračanja cepljenja. Povzeto po (7).

2.1. Dejavniki, ki vplivajo na oklevanje za cepljenje

Številni sociološki in psihološki dejavniki determinirajo oklevanje za cepljenje. Zajemajo kognitivno pristranskost (nanaša se na sistematično (to je nenaključno in zato

predvidljivo) odstopanje od racionalnosti pri presoji ali odločanju. (19) Oseba razume dogodke, dejstva in druge ljudi na osnovi lastnih prepričanj in izkušenj, to razumevanje pa ni nujno racionalno ali točno., pretekle izkušnje, zaupanje, družbene norme, moralne vrednote in svetovni nazor.

Študije so pokazale, da lahko programi promocij cepljenja, čeprav dobro načrtovani, dosežejo nasprotni učinek in zmanjšajo pripravljenost za cepljenje, posebno med posamezniki, ki že v osnovi oklevajo (7).



Slika 2: Sociološke in psihološke determinante odnosa do cepljenja. Povzeto po (7).

Model '3 C' lahko pomaga razložiti oklevanje do cepljenja in vključuje naslednje dejavnike:

- **Zaupanje** (*ang. confidence*) se nanaša na pomanjkanje zaupanja v varnost in učinkovitost cepiv ter zdravstveni sistem; to vključuje zanesljivost in usposobljenost zdravstvenih delavcev, zdravstvenih služb in/ali motivacijo oblikovalcev politik, ki sprejemajo odločitve o cepivih.
- **Občutek lastne varnosti** (*ang. complacency*) se nanaša na zaznano nizko tveganje za bolezni, ki jih je mogoče preprečiti s cepljenjem, ali nizko tveganje za težko obliko bolezni, kar vodi v domnevo, da cepiva niso potrebna.
- **Priročnost** (*ang. convenience*) se nanaša na vpliv fizične razpoložljivosti, cenovne dostopnosti, pripravljenosti za plačilo, geografske dostopnosti in sposobnosti razumevanja (jezikovna in zdravstvena pismenost) na odločanje za cepljenje (6).

Ti dejavniki so kontekstualno specifični in večdimenzionalni; prekrivajo se in medsebojno delujejo. Drugi pomisleki zajemajo tudi verske zadržke, željo po »naravnem« ali »organskem« načinu življenja, dojemanje cepljenja v najožji skupnosti, prepričanje, da se človek lahko sam odloča o svojem zdravju, itd. (8, 9). Dodatni dejavniki, vezani na cepljenje proti virusu SARS-CoV-2, zajemajo tudi zadržanost zaradi novih oblik cepiv (mRNK), nejasnosti učinkovitosti in hitrosti razvoja teh cepiv ter nepoznavanja dolgoročnih neželenih učinkov (10). Dejavniki so torej izjemno različni – za učinkovito komunikacijo je tako nujno, da te dejavnike prepoznamo in se o njih pogovorimo s pacientom.

2.2. Moč napačnih informacij

Napačne informacije so »lepljive«. To pomeni, da še naprej vplivajo na razmišljanje posameznikov, celo ko se zdi, da je bila informacija jasno opredeljena kot napačna. Pride lahko tudi do učinka bumeranga, torej do nasprotnega učinka, ko popravek napačne informacije povzroči še močnejše strinjanje s prvotno, zmotno informacijo. Korigiranje napačne informacije lahko poveča poznavanje oz. domačnost osebe z informacijo, zaradi česar jo oseba sprejme kot resnično. Če je korigirana informacija v nasprotju s posameznikovimi prepričanji ali svetovnim nazorom, lahko slednja še ojača njegovo prvotno mnenje. To še posebej drži za posameznike, ki so do cepljenja zadržani (11, 12).

2.3. Kaj bi starši želeli slišati o samem cepljenju

V Kanadi so izvedli obsežno raziskavo, v kateri so želeli preučiti odnos staršev do cepljenja in uporabljane vire informacij ter ugotoviti, kateri načini komuniciranja imajo največji vpliv na starše, ki so do cepljenja zadržani. Raziskava je zajela 1.000 anketirancev in pokazala, da se velika večina staršev (92 %) zaveda varnosti in učinkovitosti cepiv, hkrati pa slaba tretjina verjame, da je možna povezava med cepivi in avtizmom (28 %), da lahko cepiva resno ogrozijo njihove otroke (27 %) ali da obvezno cepljenje vsiljuje farmacevtska industrija (33 %). Hkrati večina anketirancev poroča, da so najbolj zaupanja vredni viri informacij zdravniki (89 % jim zaupa), zdravstveni delavci (83 % jim zaupa) in akademiki (77 % jim zaupa). Rezultati so zelo jasno pokazali, česa starši ne želijo slišati: sporočil, ki uporabljajo sramotenje kot tehniko prepričevanja, četudi sta se skoraj dve tretjini anketirancev (64 %) strinjali z izjavo, da so starši, ki svojih otrok ne cepijo, neodgovorni. Nasprotno so kot najučinkovitejša ocenili sporočila, ki poudarjajo znanstvene podatke glede učinkovitosti in varnosti (47 %), sporočila o tveganju za resno bolezen pri necepljenem otroku (40 %) in sporočila, ki jasno prikazujejo samo otroško bolezen (37 %). Redke starše, ki so se sami označili za »proticepilce«, bi k cepljenju lahko prepričala le pozitivna spodbuda, poudarjanje, da so cepiva učinkovita in da se hkrati o cepljenju lahko odločajo sami (77 %). Anketiranci so poudarili tudi pomen izražanja sočutja in iskrene komunikacije glede možnih tveganj (13). Raziskava se sicer nanaša na komunikacijo v okviru pediatričnega cepljenja, a so rezultati najverjetneje prenosljivi tudi na odrasle paciente.

3. POGOVOR O CEPIVIH IN OBRAVNAVANJE OKLEVANJA ZA CEPLJENJE

Nasveti in priporočila zdravstvenih delavcev so najpogostejši razlog, da si posamezniki, ki oklevajo glede cepljenja, premislijo, in so eden najmočnejših napovedovalcev sprejetosti cepljenja. Nasprotno je pomanjkanje priporočil zdravnika

eden osrednjih vzrokov za oklevanje (6). Zdravstveni delavci imamo tako pomembno vlogo pri spodbujanju pacientov k cepljenju.

Za ustrezno obravnavo oklevanja za cepljenje je pomembno, da farmacevti in lekarniške ekipe razumejo dejavnike, ki prispevajo k oklevanju za cepljenje, in načine, kako podpreti paciente v njihovem procesu odločanja, da se odločijo za cepljenje in cepljenju bolj zaupajo.

3.1. Poslušanje in učinkovito komuniciranje

Oklevanje za cepljenje je zelo spremenljivo in odvisno od konteksta, zato moramo najprej odkriti pomisleke pacienta, saj lahko le tako zagotovimo ustrezne informacije in nasvete. Tudi ko pomanjkanje informacij ni glavni razlog za oklevanje za cepljenje, bodo mnogi pacienti iskali informacije in zagotovilo pri osebi v lekarni (6). Farmacevti bi morali osveščati in izobraževati ter popraviti napačne informacije, povezane s cepivom, ki jih izpostavi pacient, vendar moramo paziti, da pacienta ne preobremenimo s podrobnimi tehničnimi informacijami. Pacient bo slednje verjetno pozabil, preprosto razlago dezinformacije pa še bolj sprejel (11, 12). Absolutno zanikanje tveganja lahko tudi poveča dojetje tveganja cepljenja (14). Paziti moramo, da mitov o cepivih ne ponavljamo; z raziskavo, v kateri so ocenjevali učinkovitost sporočil pri promociji cepiva, so paradoksalno ugotovili, da so korektivne informacije, ki so zavrnille povezavo med cepivi in avtizmom, zmanjšale namero za cepljenje med starši, ki so najbolj oklevali za cepljenje (15).

3.2. Proaktivnost

Obravnavanje oklevanja za cepljenje je stalen dialog. Lekarniški tim lahko proaktivno izpostavi temo cepljenja, ko se pojavi priložnost za to: pri prodaji zaščitnih mask in razkužil za roke, ob izdaji zdravil, ob pregledu zgodovine zdravljenja z zdravili ali svetovanju pacientom o (novih) zdravilih. Če se pacient pri prvem povabilu ne odloči za cepljenje, je pomembno, da zaradi tega ne obupamo, ampak da »pustimo odprta vrata« in nakažemo, da se lahko vedno vrne in nadaljuje pogovor. Z nenehno proaktivnostjo bodo pacienti izpostavljeni pozitivnim sporočilom o cepljenju, kar bi jim lahko pomagalo prepoznati napačne informacije (6, 16).

3.3. Pripravljenost

Farmacevti in lekarniški timi morajo biti pripravljeni na pogovore in morajo spremljati nove informacije o učinkovitosti cepiva in sestavinah le-tega ter resnosti in pogostosti neželenih učinkov. Zagotavljanje informacij o varnosti in učinkovitosti cepiva ter izobraževanje bolnikov o koristih cepljenja in tveganjih necepljenja so se izkazali za učinkovite strategije farmacevtov za obravnavo oklevanja za cepljenje. Farmacevti

lahko odgovorijo na vprašanja pacientov o cepivih in cepljenju ter ponudijo nasvete, kako lajšati pogoste neželene učinke, kot je zvišana telesna temperatura (6, 16).

Preglednica 1: Pregled učinkovitih in neučinkovitih načinov komunikacije o cepljenju. Povzeto po (17).

KAJ DELUJE ...	IN KAJ NE DELUJE ...
Poslušajte pacienta in brez obsojanja sprejmite njegove skrbi.	Ne izkazujte dvoma o pacientovih bazičnih vrednotah ali skupinski identiteti. Ne kritizirajte določene skupine, kot so starši, ki so do cepljenja zadržani.
Pacienta vključujte v dialog. Postavljajte odprta vprašanja onkraj binarnega odgovora za/proti cepljenju. Odziv prilagodite pacientovim skrbem. Sporočila naj bodo jasna in razumljiva. Izogibajte se žargonu. Izogibajte se uporabi izjav, kot je »brez tveganja«, saj pacienti tako močnim izjavam ne zaupajo in lahko posledično verjamejo nasprotnemu.	Ne spuščajte se v prepir ali razpravo in ne ponavljajte mitov o cepivu. Pacient si namreč ne bo zapomnil vaše podrobne razlage, zakaj je mit napačen, zapomnil pa si bo praviloma preprostejšo zgodbo samega mita.
Pacientom pomagajte pretehtati tveganja in koristi. Paciente opomnite o koristih cepljenja in blagih neželenih učinkih ter nizkem tveganju za resne neželene učinke. Poudarite tveganja v primeru necepljenja.	Ne uporabljajte ustrahovanja kot taktike, saj ima lahko nasprotni učinek.
Popravite napačne informacije, sprejmite pacientova vprašanja in nanje odgovorite.	Pacienta ne preobremenjujte z informacijami, saj ima lahko to nasprotni učinek.
Podajte osebe izkušnje (npr. o vašem lastnem cepljenju).	
Predstavite visoko podporo cepljenju, ki jo izražajo različne (strokovne) skupnosti.	
Pacienta napotite k drugim zdravstvenim delavcem ali se dogovorite za drug termin, ko lahko pogovor nadaljujete in raziščete preostale pomisleke.	
Pacienta skušajte voditi bliže k sprejemanju cepljenja (slika 1), hkrati pa poudarite koristi pogovora, tudi če se pacient ne odloči takoj za cepljenje.	

4. MOTIVACIJSKI INTERVJU KOT POGOVORNA TEHNIKA

Motivacijski intervju je pogovorna tehnika, osredotočena na pacienta, ki lahko prek raziskovanja pacientove inherentne razdvojenosti pripomore k povečevanju posameznikove lastne motivacije za spremembo v vedenju. Tehnika je osnovana na partnerstvu s pacientom, sprejemanju, sočutju in empatiji. Cilj je, da pacient začuti lastno željo in motivacijo po spremembi vedenja in se zanjo odloči. Osrednje veščine, ki jih uporabljamo v motivacijskem intervjuju, so zajete v akronimu OARS (Open questioning – uporaba odprtih vprašanj, Affirming – pritrjevanje, Reflective listening – poslušanje z refleksijo, Summarising – povzemanje), kot tudi v tehniki »pogovora za spremembo« (ang. change talk). Predstavljene so v preglednici 2 in preglednici 3 (18).

Preglednica 2: Tehnike OARS, uporabljene v motivacijskem intervjuju. Povzeto po (19).

TEHNIKA OARS
<p>Odprta vprašanja. Odprta vprašanja nudijo posamezniku možnost, da poda odgovor na tak način, da lahko bolje razumemo njegovo stališče.</p> <p><i>Primer: Kot razumem, vas cepljenje proti covidu-19 skrbi. Mi lahko poveste več o tem?</i></p>
<p>Pritrditev. Prepoznamo pacientove vrline in nudimo podporo za spremembo. S tem utrjujemo odnos in gradimo zaupanje v posameznikovo sposobnost za spremembo v vedenju.</p> <p><i>Primer: Vidim, da ste bili zelo iznajdljivi pri premagovanju težav med pandemijo.</i></p>
<p>Poslušanje z refleksijo. Zajema preoblikovanje pacientovih besed z namenom boljšega razumevanja njegovega dožemanja. S tem ko posameznik sliši lastne misli oz. čustva v drugačni obliki, lahko spodbudimo notranjo motivacijo za spremembo.</p> <p><i>Primer: Razumem vaše dvome. Strinjam se, da trenutno o cepivih kroži veliko nasprotujočih si informacij.</i></p>
<p>Povzemanje. Uporabljamo ga predvsem na koncu pogovora, z namenom, da povzamemo slišano in preverimo, če smo pacienta pravilno razumeli. Pacientu nudimo možnost, da nam pove več. Povzemanje med pogovorom lahko služi za povezovanje različnih, pogosto nasprotujočih argumentov</p> <p><i>Primer 1: Če vas pravilno razumem, se bojite, da bi doživeli alergično reakcijo, kot ste jo ob uživanju oreščkov.</i></p> <p><i>Primer 2: Torej ste zaskrbljeni glede zdravja svojih staršev, hkrati pa vas skrbijo neželeni učinki cepiva.</i></p>

Preglednica 3: Tehnike »change talk«, uporabljene v motivacijskem intervjuju. Povzeto po (19).

TEHNIKA »CHANGE TALK«
<p>Empatija. Zajema partnerski odnos, v katerem spoštujemo poznavanje teme in posameznikove poglede perspektive ter ustvarjamo spodbudno okolje. To je prvi korak »pogovora za spremembo«, v katerem predvsem poslušamo in tako poudarjamo posameznikovo notranjo motivacijo za spremembo.</p> <p><i>Uporabimo poslušanje z refleksijo, vodimo spoštljiv in odprt pogovor s pacientom ter se izogibamo sodbam, kritikam in obtožbam.</i></p>
<p>Ugotavljanje neskladnosti. Pacienta vodimo, da se zaveda svoje trenutne situacije in želj glede lastnega zdravja, ter ocenimo pripravljenost na spremembo.</p> <p><i>Raziskujemo prednosti in slabosti spremembe v vedenju, razvijamo nestrinjanje z njihovo predstavitvijo »dejstev«, spodbujamo zavedanje posledic pacientovega vedenja.</i></p>
<p>Ples z odporom. Prepoznamo posameznikove odpore in se nanje odzovemo s podporo, kar lahko zmanjša ambivalenco in služi kot uvid v posameznikove notranje konflikte. Odpori se lahko kažejo kot prekinjanje, prepiranje, ignoriranje, iskanje izgovorov, prelaganje krivde, pesimizem itd.</p> <p><i>Pristopimo k odporom brez sodbe, tako da (a) spremenimo fokus pogovora, (b) preoblikujemo, kar je pacient povedal, ali (c) ponovimo slišano in usmerimo pogovor na drugo temo.</i></p>
<p>Opolnomočenje. Večanje posameznikovega zaupanja v zmožnost za spremembo, tako da vlivamo upanje in pacienta opolnomočimo.</p> <p><i>Osredotočimo se na posameznikove močne strani in načine, ki jih je uporabil v preteklosti in so bili uspešni pri spremembi vedenja.</i></p> <p><i>Podamo primere oseb v podobnih situacijah, ki so uspešno naredile spremembo.</i></p> <p><i>Pacientu podamo točne in zanesljive informacije, ki jih potrebuje, da doseže želeni cilj.</i></p>

5. SKLEP

Farmacevti imajo pomembno vlogo pri promociji cepljenja. Za doseganje tega cilja je bistveno, da se v pogovoru s pacientom zavedajo raznolikih vzgibov, iz katerih izvira oklevanja za cepljenje, in jih primerno naslavljajo.

LITERATURA

1. Vaccines and immunization. World Health Organization. 2021. https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1 (dostopano aprila 2022)
2. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, et al. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: A systematic review of published literature, 2007–2012. *Vaccine* 2014;32:2150–9. doi:10.1016/j.vaccine.2014.01.081
3. Eskola J, Duclos P, Schuster M, MacDonald NE. SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. How to deal with vaccine hesitancy? *Vaccine*. 2015;33(34):4215–4217. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.043
4. MacDonald NE. Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33:4161–4164. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.036.
5. Ten threats to global health in 2019. World Health Organization. 2019. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> (accessed Apr 2021).
6. Murdan S, Ali N, Ashiru-Oredope D. How to address vaccine hesitancy. *The Pharmaceutical Journal*, PJ, April 2021, Vol 306, No 7948;306(7948). DOI:10.1211/PJ.2021.1.75260
7. United Nations Children's Fund. Vaccine Misinformation Management Field Guide. New York, 2020.
8. MacDonald NE; SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015 Aug 14;33(34):4161–4
9. Thomson A, Robinson K, ValléeTourangeau G. The 5As: A practical taxonomy for the determinants of vaccine uptake. *Vaccine*. 2016;17;34(8):1018–24
10. Hudson A, Montelpare WJ. Predictors of Vaccine Hesitancy: Implications for COVID-19 Public Health Messaging. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(15):8054. Published 2021 Jul 29. doi:10.3390/ijerph18158054 Lewandowsky, S, Cook, J, Ecker, UKH., et al. (2020). *The Debunking Handbook 2020*. Available at <https://sks.to/db2020>.
11. Pluviano S, Watt C, Della Sala S. Misinformation lingers in memory: Failure of three provaccination strategies. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181640
12. Greenberg J, Dubé E, Driedger M. Vaccine Hesitancy: In Search of the Risk Communication Comfort Zone. *PLoS Curr*. 2017 Mar doi: 10.1371/currents.outbreaks.0561a011117a1d1f9596e24949e8690b.
13. Betsch C, Sachse K. Debunking vaccination myths: Strong risk negations can increase perceived vaccination risks. *Health Psychology* 2013;32:146–55. doi:10.1037/a0027387
14. Nyhan B, Reifler J, Richey S, et al. Effective Messages in Vaccine Promotion: A Randomized Trial. *Pediatrics* 2014;133:e835–42. doi:10.1542/peds.2013-2365
15. Behavioural considerations for acceptance and uptake of COVID-19 vaccines. World Health Organisation. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240016927>. (dostopano aprila 2020)
16. Betsch C, Sachse K. Debunking vaccination myths: Strong risk negations can increase perceived vaccination risks. *Health Psychology* 2013;32:146–55. doi:10.1037/a0027387
17. Rollnick S, Miller WR, Butler CC. *Motivational interviewing in health care. Helping patients change behavior*. New York: The Guilford Press; 2008. ISBN: 978-1593856120
18. Zolezzi M, Paravattil B, El-Gaili T. Using motivational interviewing techniques to inform decision-making for COVID-19 vaccination. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(6):1728-1734. doi:10.1007/s11096-021-01334-y
19. Cambridge dictionary, <https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/cognitive-bias> , dostopano 10. maj 2022

IZZIV KOMUNIKACIJE ZNANOSTI IN STROKE Z JAVNOSTJO V ČASU INFODEMIJE COVID-19

asist. dr. Tijana Markovič, mag. farm.,
asist. Lucija Ana Vrščaj, mag. lab. biomed.,
asist. dr. Jasna Omersel, mag. farm.,
izr. prof. dr. Martina Gobec, mag. farm.,
doc. dr. Simona Jurkovič Mlakar, mag. farm.,
izr. prof. dr. Nataša Karas Kuželički, mag. farm.
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za klinično biokemijo

POVZETEK

Pri spopadanju z epidemijo covid-19 so reševanje javnozdravstvene krize oteževala tudi družbena omrežja in hiter pretok lažnih in napačnih informacij o cepljenju, zaradi česar smo se na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo odločili ustanoviti skupino na družbenem omrežju Facebook, ki je služila kot protiutež poplavi neresnic. V skupini si prizadevamo laični javnosti pojasniti izsledke zapletenih znanstvenih raziskav in podajati relevantne strokovne informacije. Osredotočamo se na študije, ki se nahajajo visoko v piramidi hierarhije znanstvenih dokazov v medicini, delimo pa tudi povezave do informacij mednarodnih in državnih strokovnih organizacij. V okviru delovanja v skupini smo ugotovile, da je za ohranjanje aktualnosti pomembna dvosmerna komunikacija, za ustvarjanje zaupanja pa osebni odnos, empatija, spoštljiva komunikacija in transparentnost.

1. UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je prekomerno širjenje informacij, povezanih s pandemijo covid-19, opredelila kot javnozdravstveno krizo in jo poimenovala "infodemija" (1). Družbeni mediji omogočajo hitro širjenje napačnih informacij, ki se širijo hitreje od znanstveno utemeljenih informacij, posredovanih prek drugih kanalov (2- 4). Med epidemijo smo se soočali z dilemami, kje in kako dobiti zanesljive informacije v poplavi dezinformacij, ki so jih posredovali številni mediji, družbene skupine ali družbena omrežja. V odziv na to stanje smo julija 2021 sodelavke Katedre za klinično biokemijo Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani (UL FFA) na družbenem omrežju Facebook ustanovile skupino »Science Mamas' Vaccine Forum«. Namen skupine je bilo jasno in poljudno komuniciranje znanstvenih in strokovnih dejstev o cepljenju, v okviru epidemije pa smo komunicirale informacije s širšega področja diagnostike, terapije in cepljenja proti covidu-19.

»Science Mamas' Vaccine Forum« je inovativen projekt, katerega namen je komuniciranje znanosti prek družbenih omrežij. Namen skupine je izobraževanje in opolnomočenje posameznikov za uspešno krmarjenje v ogromni količini informacij, ki so krožile med epidemijo. Skupina ima dva glavna cilja: (1) laičnemu občinstvu prek družbenih medijev razširjati zaupanja vredne, izčrpne in pravočasne znanstvene vsebine o epidemiji in (2) spodbujati znanstveno pismenost ter opolnomočiti člane za boljše obvladovanje infodemije (5, 6). Skupino sestavlja 9 znanstvenic prostovoljk, ki smo v vrhu 4. vala epidemije med septembrom 2021 in januarjem 2022 na družbenih omrežjih objavile povprečno 25 objav na teden. V manj kot pol leta po ustanovitvi je imela skupina na družbenem omrežju Facebook več kot 13.000 članov. V prispevku so opisani vodilna načela skupine, pridobljene izkušnje, izzivi in priložnosti. Skrbnice skupine vsebino komuniciramo na načine, ki so osebni, spoštljivi, empatični, uporabni, odzivni in izvirni za platforme družbenih medijev. Vodilna načela skupine lahko predstavljajo model za javnozdravstveno komunikacijo v Sloveniji v prihodnjih infodemijah. Menimo, da lahko premostijo prepad med znanstveno skupnostjo in praktičnimi dnevnimi potrebami širše javnosti po informacijah.

2. VSEBINA IN TEMATIKE OBJAV

Večina tematik je obsegala cepljenje proti covidu-19, vprašanja so se nanašala na varnost in učinkovitost cepiv in sheme cepljenja z osnovnim in poživitvenim odmerkom. Veliko vprašanj se je nanašalo tudi na aktualne ukrepe v času epidemije covid-19, saj so se ti pogosto spreminjali. Prejele smo tudi precej vprašanj o pomenu testiranja protiteles ter o diagnostiki covid-19. Člani so se obračali na nas tudi glede ostalih obveznih in dopolnilnih cepljenj.

3. NAMEN KOMUNIKACIJE ZNANOSTI IN STROKE V SKUPINI

3.1. Promocija znanstvene pismenosti

Namen skupine je poleg komunikacije časovno relevantnih strokovnih informacij tudi opolnomočenje posameznikov za ločevanje med zanesljivimi viri informacij in netočnimi, zavajajočimi ali lažnimi informacijami. Izobraževanje o raziskovalnem procesu v znanosti se je kot ključno izkazalo tudi pri povečanju zaupanja članov skupine (5, 6, 8).

3.2. Podajanje relevantnih virov informacij

V objavah v skupini »Science Mamas' Vaccine Forum« dajemo velik poudarek deljenju izvornih virov informacij. Objave in odgovori članom temeljijo na aktualnih znanstvenih spoznanjih, smernicah in priporočilih. Tukaj povzemamo glavne vire in povezave do spletnih strani organizaciji in združenj (dostopano: 11. 4. 2022):

- Iskalniki znanstvene literature in baz podatkov:
 - PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
 - ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/>
 - Google Scholar: <https://scholar.google.com/>
- NIJZ – Nacionalni inštitut za javno zdravje: <https://www.nijz.si/>
- COVID-19 Sledilnik: <https://covid-19.sledilnik.org/>
- ECDC – Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (European Centre for Disease Prevention and Control):
<https://www.ecdc.europa.eu/en>
- CDC – Center za obvladovanje in preprečevanje bolezni (Center for disease control and prevention): <https://www.cdc.gov/>
- FDA – Ameriška agencija za hrano in zdravila (U.S. Food and Drug Administration): <https://www.fda.gov/>
- EMA – Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency):
<https://www.ema.europa.eu/en>
- WHO – Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization):
<https://www.who.int/>
- Strokovna združenja in društva – tuja in slovenska, npr. SFD – Slovensko farmacevtsko društvo: <https://www.sfd.si/>
- Združenja bolnikov – tuja in slovenska, npr. Leukemia and Lymphoma Society: <https://www.lls.org/who-we-are/covid-19-vaccines-faq-patients-and-caregivers>
- Baze podatkov kliničnih študij: <https://www.clinicaltrials.gov/> in <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

- projekt Združenja za pediatrijo, ki deluje v okviru Slovenskega zdravniškega društva – Cepljenje.info: <https://www.cepljenje.info>

V okviru odgovarjanja na konkretna vprašanja članov smo pogosto izpostavile tudi pomen hierarhije znanstvenih dokazov (slika 1). Najvišje v piramidi znanstvenih dokazov so metaanalize, sledijo sistematični pregledi ter randomizirane klinične in kohortne študije. Nižje v piramidi dokazov so prikazi primerov (ang. case reports), ekspertna mnenja in študije na živalih *in vivo* ter na celičnih in tkivnih kulturah *in vitro* (7).



Slika 1: Piramida hierarhije znanstvenih dokazov v medicini. Povzeto po (7).

4. NAČIN KOMUNIKACIJE ZNANOSTI IN STROKE

Z namenom ohranjanja spoštljive komunikacije v skupini, ustvarjanja prostora, kjer se vsi počutimo varne, in širjenja relevantnih informacij smo postavile pravila skupine:

- Diskusija poteka v spoštljivem tonu.
- Prepovedano je širjenje »proticepilskih« informacij. Člani lahko zastavijo vprašanja o določeni tematiki ali trditvah, ki so jih zasledili. Deljenje videoposnetkov ali daljših tekstov, ki bi vsebovala lažne informacije, pa ni omogočeno.
- Prepovedano je navajanje anekdotičnih zgodb. Namen skupine je namreč tudi ozaveščanje ljudi, da take zgodbe niso enakovredne kliničnim študijam, v katere je vključenih več tisoč ljudi.
- Za deljenje vsebine s foruma je potrebno dovoljenje avtorja objave.

4.1. Dvosmerna komunikacija

Člani imajo v skupini možnost postavljanja vprašanj. Skrbnice skupine smo tako dobile vpogled v aktualne tematike, ki so pri ljudeh velikokrat povzročale negotovost, strah in stisko. Dvosmerna komunikacija med člani skupine in skrbnicami je bila tako ključnega pomena, saj je omogočila pripravo objav na aktualna vprašanja.

4.2. Empatija in spoštljiva komunikacija

Eno izmed temeljnih pravil skupine je spoštljiva komunikacija. Pri odgovarjanju na vprašanja smo si hkrati prizadevale tudi empatično poslušati. Ljudje so se namreč zaradi ogromne količine pogosto nasprotujočih si informacij velikokrat znašli v stiski. Še posebej je bila ta stiska izražena pri nosečnicah in doječih materah, ki jim je cepljenje odsvetoval znan slovenski ginekolog, kakor tudi nekateri lečeči ginekologi, kar pa je bilo v nasprotju s slovenskimi in mednarodnimi smernicami. Glede na to, da smo skrbnice skupine tudi same matere, smo njihovo stisko razumele in si prizadevale na empatičen način pojasniti znanstvena dejstva in priporočila tako v okviru diskusije v skupini kakor tudi v zasebni komunikaciji prek zasebnih sporočil (Facebook Messenger) ali elektronske pošte.

Skupina »Science Mamas' Vaccine Forum« je bila v osnovi namenjena deljenju informacij o cepljenju s prijatelji in znanci, ki so članicam skupine zaupali vprašanja in delili svoje skrbi in dileme. Tak osebni odnos smo si prizadevale ohraniti, tudi ko je skupina rasla. Odnos skušamo s člani skupine graditi prek odgovarjanja na vprašanja tako s strokovnimi odgovori kot tudi z empatijo in kančkom humorja.

4.3. Transparentnost, točnost in časovna umestitev informacij

Hitro razvijajoča se epidemija in z njo povezane spremembe v odzivu nanjo, kot so na primer pojav novih različic virusa, napredek v znanstvenem razumevanju in neskladje med hitrostjo cikla novic in hitrostjo novih znanstvenih spoznanj, od nas zahtevajo, da nenehno posodabljammo in tudi komuniciramo posodobljene odgovore na teme, ki smo jih že obravnavale. Transparentnost v komuniciranju je ključnega pomena pri ohranjanju zaupanja članov (5, 6). Pri tem je pomembno, da jasno predstavimo vse informacije, ki so trenutno poznane, ter tudi pojasnimo, katerih informacij trenutno še nimamo.

Člani skupine pogosto sporočijo, da cenijo navedene vire v objavah. Kot znanstvenicam nam je blizu slog poročanja, ki je usklajen z osrednjo novinarsko etiko preverjanja virov, saj zagotavljanje konteksta vsebini omogoča izogibanje navzkrižju interesov in prevzemanje odgovornosti za navedbe (5, 6).

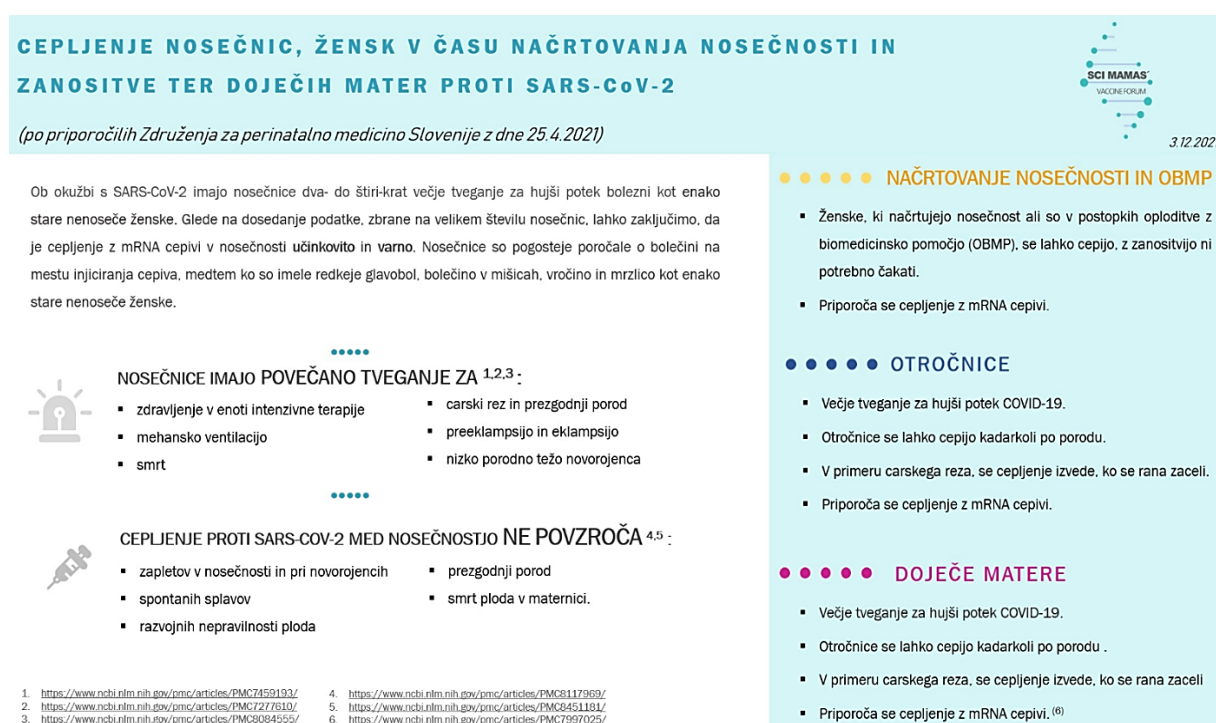
4.4. Nepristransko poročanje

Članice skupine se izogibamo političnim perspektivam in si prizadevamo za nepristransko poročanje. Ocenjujejo, da je bilo pristransko poročanje medijev tudi eden izmed glavnih vzrokov za kolektivno nezmožnost ustreznega odziva na epidemijo.

4.5. Infografika

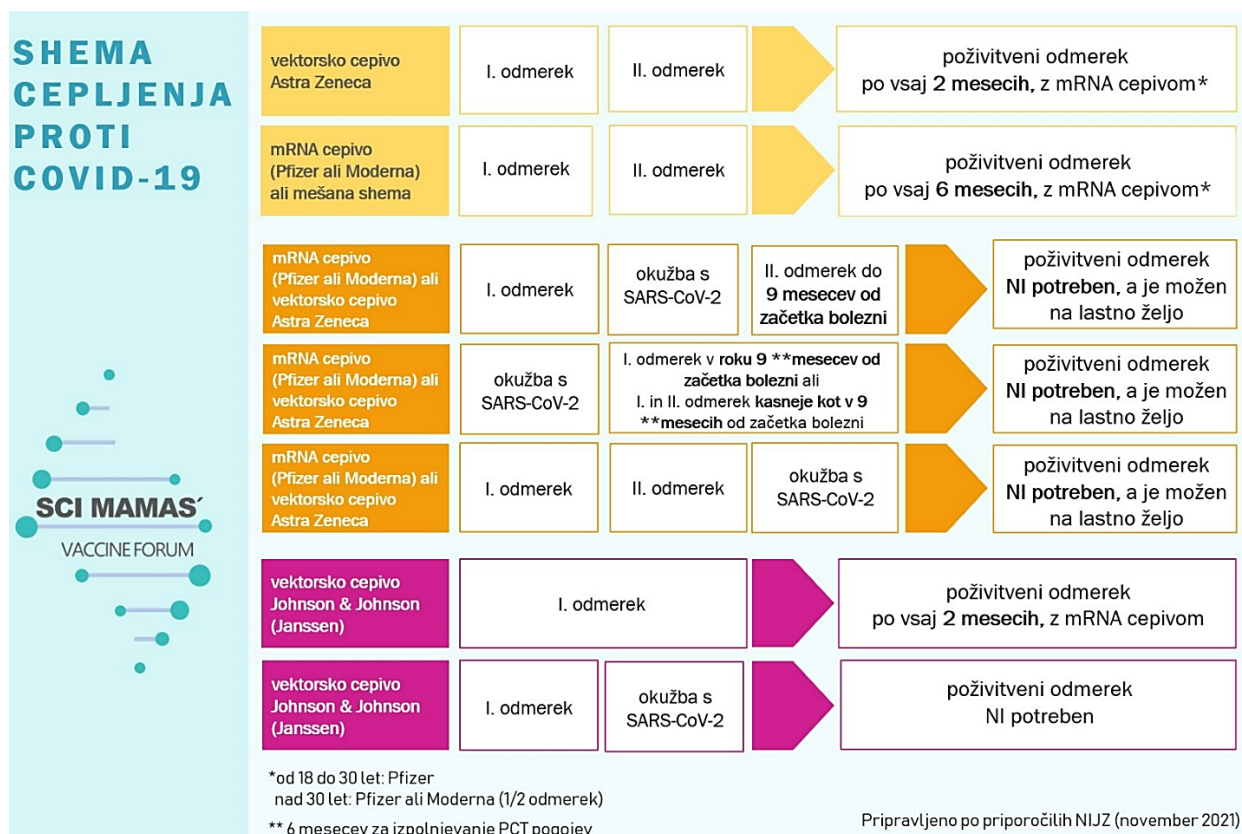
WHO ocenjuje, da je pri komuniciranju epidemije covid-19 ključna predstavitev podatkov na razumljiv način, in svetuje uporabo infografik (8, 9). Za lažje komuniciranje o najpogostejših vprašanih članov skupine smo ta način komunikacije uporabile tudi v skupini in pripravile infografike.

Ker je bilo eno najpogostejših vprašanj članic skupine o varnosti cepljenja proti covidu-19 med nosečnostjo in dojenjem, smo na kartici predstavile informacije o navedenem cepljenju nosečnic, žensk v času načrtovanja nosečnosti in zanositve ter doječih mater (slika 2).



Slika 2: Primer infografike – kartica Cepljenje nosečnic, žensk v času načrtovanja nosečnosti in zanositve ter doječih mater proti SARS-CoV-2. Objavljeno: 3. 12. 2021.

Zaradi pogostega spreminjanja ukrepov so bili ljudje velikokrat zmedeni, katera pravila naj upoštevajo. Prav tako je veliko zmede povzročilo vprašanje, v katerem primeru se cepiti s poživitvenim odmerkom, s katerim cepivom ter kdaj. S tem namenom smo pripravile kartico s shemo cepljenja proti covidu-19 (slika 3).



Slika 3: Primer infografike – kartica Shema cepljenja proti covid-19. Objavljeno: November 2021.

4.6. Objave v drugih medijih in interdisciplinarno sodelovanje

Zavedamo se, da objave v skupini dosežejo le omejeno število članov in ozko ciljno publiko. Večina članov naše skupine je namreč ženskega spola v starostni skupini od 25 do 44 let. V času epidemije smo se tako odzvale tudi na številna povabila na intervjuje za radio, televizijo in časopis ter komunicirale pomen cepljenja v okviru poročil, informativnih in izobraževalnih oddaj (10–13). Menimo, da smo s tem informacije o pomenu cepljenja približale širši javnosti.

Sodelovanje s COVID-19 Sledilnikom je vodilo v skupen projekt članic skupine dr. Nataše Karas-Kuželički in dr. Nine Grasselli Kmet z dr. Markom Pokornom (UKC Ljubljana), v okviru katerega nastaja serija poučnih videovsebin o cepljenju proti covidu-19 (14, 15).

5. KDO SMO »SCIENCE MAMAS«?

»Science Mamas'« ustvarjamo: ustanoviteljica skupine **Nataša Karas-Kuželički** in začetne članice **Martina Gobec, Jasna Omersel, Simona Jurkovič Mlakar, Lucija Ana Vrščaj** in **Tijana Markovič**. K sooblikovanju skupine so se nam kasneje pridružile **Nina Grasselli Kmet, Anja Pišlar** in **Alenka Šmid**.

6. SKLEP

Dostop do zaupanja vrednih, na znanstvenih raziskavah in strokovnih smernicah temelječih informacij ter sposobnost razlikovanja dejstev od neresnic predstavljata pomemben dejavnik zdravja vsakega posameznika. Odmevnost skupine »Science Mamas' Vaccine Forum« dokazuje, da sta za promocijo ustreznih in kredibilnih zdravstvenih informacij bistveni sočasno transparentno in neodvisno povzemanje za laično javnost zapletenih znanstvenih raziskav ter empatična komunikacija. Kombinacija teh dveh dejavnikov predstavlja močno orodje za izgradnjo učinkovitih zdravstvenih informacijskih omrežij (16).

Kaj je naslednji korak za »Science Mamas'«? Po krajšem premoru, delno zaradi umirjanja epidemije in delno zaradi obveznosti v privatnem življenju, smo skupino ponovno zagnale z novim sloganom: »Znanstvena klepetalnica za vedoželjne«. Namen skupine smo razširile z deljenja informacij o cepljenju na širšo komunikacijo znanosti s področja medicine in znanosti o življenju, pri čemer sočasno delimo zanimive novice iz sveta znanosti in ohranjamo dvosmerno komunikacijo z odgovarjanjem na vprašanja članov skupine. Upamo, da bomo znanost približale širšemu krogu ljudi in s pomočjo komunikacije znanosti in strokovnih zdravstvenih informacij zmanjšale vpliv lažnih novic. Približanje znanosti laični javnosti in posledično povečanje zaupanja v znanost in stroko lahko preprečita nezaupanje v epidemiološke in druge javnozdravstvene ukrepe v času pandemij nalezljivih bolezni.

V skupini smo se srečale s številnimi izzivi pri komuniciranju informacij, povezanih s cepljenjem, ki so lahko aktualni tudi v okviru lekarniške dejavnosti. Menimo, da sta pri komuniciranju s pacientom ključni vzpostavitev zaupanja ter transparentno podajanje aktualnih in relevantnih informacij. V okviru komuniciranja prek spletnih strani lekarn pa bi izpostavile dvosmerno komunikacijo z možnostjo postavljanja vprašanj ter podajanja informacij v obliki infografik.

LITERATURA

1. Chen E, Jiang J, Chang HCH, Muric G, Ferrara E. Charting the Information and Misinformation Landscape to Characterize Misinfodemics on Social Media: COVID-19 Infodemiology Study at a Planetary Scale. *JMIR Infodemiology* 2022; 2 (1): e32378.
2. Alternator. Komuniciranje znanosti v boju z družabnimi mehurčki v času pandemije. <https://www.alternator.science/sl/daljse/komuniciranje-znanosti-v-boju-z-druzabnimi-mehurcki-v-casu-pandemije/>. Datum dostopa: 14. 4. 2022.
3. Epstein HAB. Dispelling Covid-19 Misinformation. *Med Ref Serv Q* 2022; 41 (1): 80–85.
4. Scheufele DA. Misinformation about Science in the Public Sphere. *PNAS* 2021; 118 (15): e2104068118
5. Albrecht SS, Aronowitz SV, Buttenheim AM, Coles S, Dowd JB, Hale L, et al. Lessons Learned From Dear Pandemic, a Social Media-Based Science Communication Project Targeting the COVID-19 Infodemic. *Public Health Rep.* 2022; 333549221076544.
6. Leininger LJ, Albrecht SS, Buttenheim A, Dowd JB, Ritter AZ, Simanek AM, Valentino MJ, Jones M. Fight Like a Nerdy Girl: The Dear Pandemic Playbook for Combating Health Misinformation. *American Journal of Health Promotion* 2022; 36 (3): 563–567.
7. Rahul M, Tewari N, Mathur V, Goel S, Jain G. Evidence mapping and quality analysis of published dental literature on COVID-19 – A systematic review. *Natl J Maxillofac Surg* 2021; 12 (2): 139–161.
8. Rizal ARA, Nordin SM, Ahmad WFW, Khiri MJA. How Does Social Media Influence People to Get Vaccinated? The Elaboration Likelihood Model of a Person's Attitude and Intention to Get COVID-19 Vaccines. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19 (4): 2378.
9. Lee SH, Pandya RK, Hussain JS, Lau RJ, Chambers EAB, Geng A, Jin BX, Zhou O, Wu T, Barr L, Junop M. Perceptions of using infographics for scientific communication on social media for COVID-19 topics: a survey study. *J Vis Commun Med* 2022; 45 (2): 39–47.
10. N1. Mamice znanstvenice: Facebookova skupina, ki razblinja dvome o cepljenju. <https://n1info.si/koronavirus/science-mamas-vaccine-facebook-skupina-mamice-znanstvenice-cepljenje/>. Datum dostopa: 14. 4. 2022.
11. Časopis Dnevnik. Znanstveni odgovori v leglu proticepilskih zarot. <https://www.dnevnik.si/1042979497>. Datum dostopa: 14. 4. 2022.
12. 24ur, oddaja Preverjeno. Mamice znanstvenice razbijajo tabuje. <https://www.24ur.com/novice/preverjeno/mamice-znanstvenice-razbijajo-tabuje.html>. Datum dostopa: 14. 4. 2022.
13. RTV Slo 1. Premagajmo Covid 19. <https://www.rtv slo.si/rtv365/arhiv/174839294?s=tv>. Datum dostopa: 14. 4. 2022.
14. Covid-19 Sledilnik. Je cepivo varno?. <https://www.facebook.com/SledilnikOrg/videos/650613802820236> Datum dostopa: 14. 4. 2022.
15. Covid-19 Sledilnik. Je cepivo sploh učinkovito? <https://www.facebook.com/SledilnikOrg/videos/564804427914608> Datum dostopa: 14. 4. 2022.
16. Dolenc S. Teorija in praksa komuniciranja znanosti. Alternator

