

Nežádoucí postvakcinační reakce po vakcínách proti DiTePer a proti Hib

- (4. Adverse events following diphteria, tetanus and pertussis vaccines)
(5. Adverse events associated with *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine)

Materiál SZO „Background rates of adverse events following immunization’s“ kapitola čtvrtá a pátá. Ženeva, 2000

Volně přeložil MUDr. Vladimír Plesník s vypuštěním citované literatury

Vakcíny proti DiTePer:

Současné vakcíny proti záškrtu, dávivému kašli a tetanu, určené k očkování kojenců a malých dětí, obsahují tyto složky:

- toxoidy (anatoxiny) difterický a tetanický
- vakcíny proti pertusi jsou dvojího typu:
 - a) celobuněčné bakteriny z inaktivované *Bordetella pertussis*,
 - b) acelulární vakcíny, obsahující jeden až pět purifikovaných bílkovin *B.p.*
- preservační látky (tj. thiomersal nebo fenoxyetanol), stabilizátory (tj. želatinu nebo polysorbát 80) a adjuvanty jako hydroxid, nebo fosforečnan hlinitý.

DiTePer vakcíny jsou zkombinovány tak, aby je bylo možné aplikovat dětem v jediné injekci. Pro dospělé se obvykle užívá jen kombinace Di+Te, ale pro těhotné ženy ke kontrole novorozeneckého tetanu s nižší koncentrací difterického toxoidu (Td), nebo tetanického toxoidu (TT).

A) Difterický toxoid

představuje inaktivovaný záškrťový toxin, obvykle ve vazbě na hydroxid nebo fosforečnan hlinitý a kombinovaný s dalšími toxoidy nebo vakcínami. Množství toxoidu obsažené v jedné dávce se vyjadřuje ve flokulačních jednotkách (Lf) a jeho imunogenita v mezinárodních jednotkách (IU). Tyto hodnoty jsou měřeny odlišnými postupy a přímo spolu nesouvisí. SZO doporučuje, aby pro děti ve věku do sedmi let nebyla imunogenita nižší než 40 IU/dávku.

Lehké nežádoucí reakce:

Před padesáti lety byly snahy o navození ochrany dětí a dospělých proti záškrtu prováděny nepříjemnými lokálními a celkovými reakcemi. V podstatě šlo o pozdní typ přecitlivosti na záškrťové bílkoviny. Purifikace toxoidu, jeho vazba na hydroxid hlinitý a snížení koncentrace výrazně snížila frekvenci těchto reakcí. Ta bývá vyšší u osob, které byly již dříve opakovaně očkovány. Frekvence se mění v závislosti na koncentraci toxoidu a na hladině difterických protilátek před očkováním.

K lehkým nežádoucím reakcím patří :

- lehké až středně těžké reakce typu zarudnutí, bolestivosti a zduření místa vpichu injekce
- celkové reakce: krátkodobé horečky (1 %), nevolnost, bolest hlavy a zarudnutí kůže.

Těžké nežádoucí reakce :

Hlášen byl vznik generalizované kopřivky nebo pruritu, zřídka anafylaktické reakce. Novější údaje o nežádoucích reakcích na difterický toxoid jsou řídké, neboť se obvykle objevují při očkování dospělých kombinovanou vakcínou Di+Te, u dětí do sedmi let věku po očkování vakcínou proti DiTePer.

b) T e t a n i c k ý t o x o i d

je představován inaktivovaným toxinem (anatoxinem). Užívá se jak bez vazby, tak ve vazbě na fosforečnan nebo hydroxid hlinitý, ať samotný, nebo v kombinaci s jinými vakcínami. Jeho imunogenita, vyjadřovaná v mezinárodních jednotkách (IU), je značně proměnlivá v závislosti na způsobu výroby a výrobci, ale SZO požaduje, aby nebyla nižší než 60 IU/dávku. Frekvence a závažnost lokálních reakcí po očkování proti tetanu stoupá s počtem dávek toxoidu, které očkovanec již dříve dostal a s jeho věkem. Nebezpečí lokálních reakcí a vzniku sterilního abscesu je větší, dostane-li se při injekci adsorbované vakcíny adjuvantní látka do podkoží. Předcházení těmto reakcím je zvláště důležité při programech očkování těhotných z rozvojových zemí v rámci prevence novorozeneckého tetanu.

Lehké nežádoucí reakce

Bolestivost a erytém okolí místa vpichu patří k nejčastějším lokálním reakcím. Vyskytují se u 25-85 % očkovaných. Někdy se může v místě vpichu utvořit uzlík, přetrvávající několik týdnů. Sterilní abscesy se vyskytují v poměru 6-10 případů na milion očkovacích dávek .

Lehké celkové reakce se dostavují u 0,5 – 10 % revakcinací. Mají podobu horečky, nevolnosti, zimnice, bolestí hlavy a celého těla .

Závažné nežádoucí reakce

Alergické reakce

v podobě generalizované kopřivky a anafylaxe jsou vzácné (1-6 případů na milion podaných dávek). Arthusova reakce přecitlivělosti (na imunokomplexy) a těžké lokální reakce se mohou objevit u hyperimunizovaných osob, tj. u osob majících již před podáním očkovací látky vysokou hladinu tetanických protilátek.

Neuritída brachiálních nervů

se projevuje izolovanou poruchou funkce nervové pleteně horní končetiny, bez postižení jiných nervů. Bývá hlášen 0,5-1 případ na 100.000 aplikovaných dávek tetanického toxoidu, obvykle po opakované revakcinaci.

Syndrom Guillain-Barré

vzniká během šesti týdnů po očkování v souvislosti s tetanickou složkou. Americká studie shrnula 306 případů tohoto syndromu u dětí i dospělých a byla ukončena konstatováním, že existuje-li taková souvislost, musí být velice vzácná.

c) K o m b i n a c e d i f t e r i c k é h o a t e t a n i c k é h o t o x o i d u

Kombinovaná DiTe vakcína s nižším obsahem Di je určena osobám ve věku sedmi a více let. Frekvence a intenzita lokálních a celkových reakcí stoupá s věkem očkované,

s počtem dříve podaných dávek a s koncentrací toxoidu. Po snížení množství difterické složky je proto také nižší počet a závažnost reakcí. Dostupná data naznačují, že na nežádoucích reakcích se podílí oba toxoidy.

Lehké nežádoucí reakce

Vakcína Td vyvolává lokální reakce v podobě bolestivosti, zduření a erytému místa vpichu u 10-75% očkovaných. Ojedinele vznikne v místě vpichu uzlík, který přetrvává po několik týdnů. Horečky a jiné celkové reakce (bolesti svalů a hlavy) se vyskytují u 10 % očkovaných.

Těžké nežádoucí reakce

jsou obdobné reakcím, uvedeným v odstavci o tetanickém toxoidu.

d) Pertusové vakcíny

V současnosti jsou nabízeny dva typy vakcíny proti dávivému kašli: celobuněčné nebo acelulární.

- celobuněčné vakcíny obsahují směs usmrcených těl *B. pertussis* v množství větším než 4 IU.
- acelulární vakcíny obsahují purifikované antigeny *B. pertussis*. Všechny současné vakcíny obsahují pertusový toxoid (3,2 – 40 µg/dávku) a většina jich obsahuje také filamentózní hemagglutinin (2,5 – 34,4 µg/dávku). Ve vakcíně mohou být i další antigeny jako pertaktin (1,6–23,4 µg/dávku), fimbrie 2 (0,8- 5 µg/dávku) a fimbrie 3 (5 µg/dávku).

Nežádoucí reakce po aplikaci pertusových vakcín, kombinovaných s toxoidy DiTe, jsou uvedeny výše.

e) K o m b i n o v a n é DTP vakcíny s celobuněčnou pertusovou složkou

Lehké nežádoucí reakce

Celobuněčná složka pertuse je z velké části, ne však výlučně, odpovědná za reakce objevující se po podání kombinovaných DTP vakcín. Ve studii porovnávající aplikaci DT a DTP vakcín dětem mladším šesti roků byla po podání DT zjištěna signifikantně nižší frekvence reakcí (citlivost, zarudnutí, otok místa vpichu, horečka, ospalost, dráždivost, zvracení, nechutenství a dlouhodobý pláč s výjimkou křiku).

Jiná studie u půlročních dětí, porovnávala výskyt reakcí u dětí, které byly očkovány 2 dávkami DTP vakcíny a u kontrolní skupiny, která dostala placebo. DTP vyvolávala významně více všech druhů reakcí, vyjma otoku o průměru nad 5 cm, horeček nad 39,4° C a trvalého křiku.

Málo závažné lokální reakce jako bolest, otok a zarudnutí místa aplikace DTP vakcíny se vyskytovalo u 40 – 80 % očkovanců. Vzácně v místě vpichu vznikl uzlík, přetrvávající několik týdnů. Sterilní absces se vyskytl v poměru 6-10 případů na milion aplikovaných dávek.

Lehké celkové reakce zahrnovaly horečku nad 38° C a podráždění (40-75 %), ospalost (33-62 %), nechutenství (20-35 %) a zvracení (6-13 %).

Frekvence lokálních reakcí stoupala s počtem dříve podaných dávek, kdežto celkových reakcí (vyjma horeček) s počtem dávek ubývalo. Lokální reakce byly výraznější když se adjuvans obsahující hliníkové soli dostalo do podkožní tkáně místo do svalů.

Závažné nežádoucí reakce

Byly hlášeny specifické nežádoucí reakce:

- neutišitelný křik v trvání delším tří hodin (většinou pro bolesti, 1 %),
- exces horečky až na 40,5° C
- neobvyklý nářek
- křeče (zpravidla febrilní u 1 ze 12 500 aplikovaných dávek)
- hypotonicko-hyporesponsivní syndrom (1 případ na 1750 aplikovaných dávek).

Anafylaktické reakce jsou vzácné (2 případy na 100.000 aplikovaných dávek).

Křeče bývají častější u osob již dříve reagujících vznikem křečí, nebo s křečovou pohotovostí v rodinné anamnéze. Vyšší riziko vzniku křečí je v prvních třech dnech po podání DTP vakcíny.

Rutinní podávání acetaminofenu či jiného vhodného antipyretika po 4 a 8 hodinách od očkování snižuje následný výskyt horečnatých a celkových nežádoucích reakcí. Tento postup je vhodný v situacích, kdy v anamnéze jsou údaje o osobní či rodinné pohotovosti ke křečovým reakcím.

Americká komise pro bezpečnost vakcín se shodla roku 1994 na tom, že není dost důkazů pro tvrzení, že pertusové vakcíny mohou vyvolat trvalé poškození mozku. Experti také zavrhlí tvrzení o příčinné souvislosti mezi DTP vakcínou a vznikem autismu, kojeneckého spasmu, Reyova syndromu a syndromu náhlého úmrtí kojenců.

f) D T P k o m b i n o v a n é vakcíny s acelulární pertusovou složkou

Lehké nežádoucí reakce

V podstatě vakcíny s acelulární pertusovou složkou vyvolávají stejné nežádoucí reakce jako s buněčnou pertusovou složkou, jenže méně často. Ukazuje se, že frekvence reakcí u vakcín s acelulární pertusovou složkou nepřevyšuje frekvenci reakcí po aplikaci vakcín bez pertusových komponentů (DT a Td vakcíny). Byly zjištěny značné rozdíly výskytu všech lehkých až středně závažných postvakcinačních reakcí u dětí, které byly očkovány ve 2., 4. a 6. měsíci života vakcínami s acelulární pertusovou složkou, s výjimkou zvracení.

Procento dětí s lehkými a středně závažnými reakcemi během 24 hodin po dávce DTP vakcíny

Druh nežádoucí reakce	Acelulární rozpětí %	vakcíny průměr %	Celobuněčné vakcíny
Zarudnutí od 1-19 mm	15,1 - 44,0	31,4	56,3
Zarudnutí 20 a více mm	1,4 - 5,9	3,3	16,4
Otok velikosti 1 - 19 mm	7,5 - 28,6	20,1	38,5
Otok 20 a více mm	0,8 - 8,0	4,2	22,4
Bolest	1,6 - 13,2	6,9	40,2
Horečka 37,8 - 38,3° C	16,0 - 29,2	20,8	44,5
Horečka 38,4° C a vyšší	1,6 - 5,9	3,7	15,9
Podrážděnost	12,6 - 24,4	17,1	41,5
Spavost	29,4 - 59,2	42,7	62,0
Nechutenství	17,7 - 27,2	21,7	35,0
Zvracení	7,4 - 21,6	12,6	13,7

Závažné nežádoucí reakce

Stále probíhají studie zaměřené na sledování frekvence závažných a vzácných reakcí. I když se po podání acelulárních vakcín také objeví křeče, trvalý pláč, zvýšení tělesné teploty na 40° C a hypotonicko-hyporeaktivní syndrom, je frekvence malých a středně závažných reakcí zredukována o více než polovinu výskytu reakcí po celobuněčných vakcínách.

V několika studiích prokázali, že u dětí, u nichž bylo očkování zahájeno celobuněčnou pertusovou vakcínou, lze bezpečně pokračovat v očkování acelulární pertusovou vakcínou. Děti očkované acelulární pertusovou vakcínou mají při revakcinaci čtvrtou dávkou této vakcíny více lokálních reakcí, než děti, u kterých bylo očkování zahájeno buněčnou pertusovou vakcínou. Ale i když frekvence lokálních a celkových reakcí po acelulární vakcíně spíše stoupá s počtem aplikovaných dávek, přece je nižší než při očkování celobuněčnou pertusovou vakcínou.

Vakcína proti Hib

Příprava vakcín

Bylo vyvinuto a schváleno několik konjugovaných vakcín proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), jejichž užití v Evropě a v Amerikách poskytlo řadu zkušeností. Všechny tyto vakcíny jsou založeny na stejném haptenu – polyribosylribitol fosfátu (PRP). Liší se však mezi sebou proteinem, který je nosičem haptenu, velikostí polysacharidu, typem vazby a imunogenitou. Užívá se čtyř různých nosičů: difterického toxoidu (PRP-D), tetanického toxoidu (PRP-T), netoxické varianty difterického toxinu (HbOC) a komplexu bílkovin ze zevního obalu séro skupiny B *Neisseria meningitidis* (PRP-OMP). V některých přípravcích je jako preservans užito thiomersalu, k některým je přidáno adjuvans.

Lehké nežádoucí reakce

Lokální reakce jsou po aplikaci Hib vakcín běžné. Během 24 hodin po očkování se může objevit bolest a napětí v místě vpichu. Obvykle jsou reakce slabé a dočasné. Většinou spontánně vymizí do 2-3 dnů a nevyžadují další kontroly lékařem. Lehké celkové reakce, včetně horečky, se objevují po podání Hib vakcín jen ojediněle (2 %).

Závažné nežádoucí reakce

Po aplikaci Hib vakcín jsou vzácné. Tyto vakcíny patří v současnosti mezi nejbezpečnější. Ve studii u 4459 dětí kmene Navajo nebyl zjištěn rozdíl v druhu a frekvenci závažných nežádoucích reakcí u očkováných konjugovanou Hib vakcínou, nebo u kontrolní skupiny s placebem. Ukázalo se také, že aplikace Hib vakcín je bezpečná i u HIV-infikovaných osob.

Anafylaxe

V průběhu prelicenčních studií nebyl hlášen žádný případ anafylaxe. Po uvedení vakcíny na trh bylo zjištěno pět suspektních případů anafylaxe, žádný případ však nebyl publikován. Po shromáždění dostupných údajů usoudil Lékařský ústav (Institute of Medicine – IOM), že není dostatek důkazů k přijetí či vyloučení příčinné souvislosti mezi aplikací Hib vakcíny a anafylaktickou reakcí.

Syndrom Guillain-Barré (GBS)

Neuskutečnily se žádné studie zaměřené na sledování rizika vzniku GBS po Hib vakcíně. Výskyt GBS nebyl hlášen v žádné prelicenční studii. IOM zjistil sedm případů GBS, které vznikly po očkování Hib vakcínou, ale tři osoby byly očkovány dalšími kombinovanými vakcínami a u jedné osoby vznikl GBS v netypickém intervalu. Proto IOM soudí, že není dostatek důkazů k přijetí nebo vyloučení příčinné souvislosti mezi aplikací Hib vakcíny a vznikem GBS.

Trombocytopenie

Během jedné studie s konjugovanou Hib vakcínou byl hlášen případ trombocytopenie. V následujících pracích nebyl prokázán vliv vakcíny na počet trombocytů. Od té doby bylo při surveillanci reakcí po komerční Hib vakcíně zjištěno několik suspektních případů trombocytopenie. Lékařský ústav (IOM) zhodnotil dostupná data a usoudil, že není dostatek důkazů k přijetí či vyloučení příčinné souvislosti mezi aplikací Hib vakcíny a vznikem trombocytopenie.

Transverzální myelitída

Hlášení postvakcinačních reakcí v USA zachytilo tři suspektní případy transversální myelitídy (TM) po očkování Hib vakcínou. Dosud však nebyly publikovány žádné případy TM po Hib vakcíně a ani v prelicenčních studiích nebyl výskyt TM hlášen. Proto Lékařský ústav usoudil, že není dostatek důkazů k přijetí či vyloučení příčinné souvislosti aplikace Hib vakcíny se vznikem transversální myelitídy. HIV infikované osoby snášejí očkování Hib vakcínou velmi dobře s výjimkou některých osob, udávajících lehké pálení v místě vpichu.

K o m b i n o v a n é H i b v a k c í n y

- **Hib-DTP:** Kombinace Hib vakcíny navázané na difterický toxoid s DTaP vakcínou nijak významně neovlivnila bezpečnost očkování (DTaP = difterický + tetanický toxoid)

s acelulární pertusovou složkou). Frekvence lokálních a celkových nežádoucích reakcí se nelišila ani podle místa vpichu, aplikace na paži nebo stehno, ani při současném nebo kombinovaném podávání DTP.

- Bezpečnostní profil smíšené vakcíny HbOC-DTP je srovnatelný s profilem při současné aplikaci vakcín na různá místa těla. Incidence lokálních a celkových reakcí je podobná. Jedinou výjimkou je otok po první dávce, který je častější po smíšené vakcíně HbOC (8,0 %), než při oddělené vakcinaci (4,3 %). V dalších studiích však nebyl tento rozdíl potvrzen.
- Aplikace v jednom dnu buď MMR vakcíny, nebo DTP+OPV vakcíny spolu s PRP-OMPC nezvýšila podíl horečnatých odpovědí, nebo podráždění. U dětí z Gambie, z Francie a z Británie nebyl zjištěn výskyt závažných nežádoucích reakcí po PRP-T vakcíně, který byl stejný jako při očkování DTP vakcínou.

• Hib-DTP-IPV:

Očkování směsí PRP-T vakcíny v jedné stříkačce s DTP + enhacovanou inaktivovanou poliovakcínou vedlo ke stejnému výskytu lokálních a celkových reakcí jaký byl pozorován u dětí očkovaných jen DTP-IPV, s výjimkou podráždění a užívání acetaminofenu po druhé dávce. Tyto projevy byly lehce, ale významně častější ve skupině dětí očkovaných DTP-IPV-PRP-T vakcínami. PRP-T vakcína byla aplikována samostatně nebo současně s PTP a IPV zdravým kojencům ve věku 2, 4 a 6 měsíců. Kombinace vakcín vyvolala častější lokální erytém (18 % proti 11 %, $p < 0,001$), napětí (27 % proti 24 %) a zduření místa vpichu (15 % proti 13 %). Frekvence celkových reakcí byla u obou skupin stejná.



Kapitoly o nežádoucích reakcích po jiných vakcínách budou uvedeny v některých dalších studijních materiálech.