

Nežádoucí reakce po očkování proti VH-A a VH-B

Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization

Kapitola 6. Adverse events following hepatitis A vaccine

Kapitola 7. Adverse events associated with the hepatitis B vaccine

Department of vaccines and biologicals. World Health Organization, Geneva 2000

Volně přeložil bez citací literatury MUDr. Vladimír Plesník

Vakcíny proti hepatitidě typu A :

Inaktivované vakcíny proti VH-A se vyrábí z viru adaptovaného na buněčnou kulturu, očištěného od zbytků buněk ultrafiltrací, záchytnou chromatografií v gelu, či jinými metodami. Po inaktivaci formalinem je navázán na adjuvans (aluminium hydroxid). Některé vakcíny obsahují jako preservans také 2-phenoxyethanol. Obsah antigenu v každé vakcíně je určován kvantitativní imunoanalýzou antigenu viru hepatitity typu A (HAV) a konečná imunopotence jedné dávky vakcíny je vyjádřena v jednotkách testu imunoanalýzy (ELISA, EI.U.) Titr kolísá od 360 EI.U pro děti až do 1440 EI.U pro dospělé. U jiných vakcín je obsah antigenu deklarován v jednotkách (U – units) antigenu HAV a kolísá od 25 do 160 jednotek antigenu. V současnosti je vyvíjeno několik živých atenuovaných vakcín, dvě již byly licenzovány v Číně. Je však třeba dalších kontrolních studií s těmito vakcínami, které by dále ověřily jak jejich bezpečnost, tak účinnost.

Lehké nežádoucí reakce

Údaje o nežádoucích reakcích pochází z prelicenčních klinických studií. Po podání vakcíny nevznikla žádná závažná nežádoucí reakce, kterou by bylo možné s jistotou přičíst na vrub vakcíny.

Nejčastěji hlášené nežádoucí reakce u dospělých, vznikající během tří dnů po dávce 1440 EI.U. byly :

- bolestivost místa vpichu (56 %)
- bolesti hlavy (14 %)
- slabost (7 %)

U dětí byly nejčastěji hlášeny tyto nežádoucí reakce:

- bolestivost místa vpichu (15 %)
- nechutenství (8 %)
- bolesti hlavy (4 %)
- zduření místa vpichu (4 %)

U dětí předškolního věku, imunizovaných dávkou 360 EI.U., se lehké lokální reakce objevily u 29,8 % očkovaných, nejčastěji po první dávce. Rodiče uvedli lehké, spontánně ustupující lokální reakce u 47 % dětí, nejčastěji v podobě horečky, slabosti, nechutenství a bolesti hlavy. Všechny potíže vymizely do 48 hodin.

Mezi 9200 dospělými, očkovanými vakcínou s 1440 El.U., nebyla hlášena žádná závažná nežádoucí reakce. Během pěti dnů po očkování byl nejčastěji udáván pocit napětí v místě vpichu (53 %), bolestivost (51 %) a pocit tepla v místě vpichu (17,3 %), z celkových reakcí to byla bolest hlavy (16,1%). U dětí byly nejčastěji hlášeny reakce v podobě bolestivosti (19 %), napětí (17 %) a pocit tepla v místě vpichu (9 %).

Celkové nežádoucí reakce vznikly u méně než 5 % očkovaných v podobě únavnosti, horečky, průjmu a zvracení.

Neškodnost podání vakcíny proti VH-A těhotným ženám nebyla sledována. Protože vakcína obsahuje inaktivovaný virus, je ohrožení vyvíjejícího se plodu zřejmě zanedbatelné. Přesto by vakcínou neměly být očkovány gravidní ženy, které nejsou v bezprostředním riziku nákazy. Bezpečnost vakcín u pacientů s chronickým onemocněním jater byla ověřována ve studii probíhající na pěti pracovištích, spolu s kontrolní skupinou zdravých osob. Reakce byly řazeny mezi lehké až středně závažné a vždy spontánně vymizely.

Závažné nežádoucí reakce

Postlicenční hlášení závažných nežádoucích reakcí, bez ověřování jejich příčinné souvislosti s očkováním, shromažďovali výrobci vakcín. Byly uváděny anafylaktické reakce, Guillain – Barré syndrom, neuropatie brachiální pleteně, transverzální myelitída, roztroušená skleróza a erythema multiforme. Většina reakcí vznikla mezi dospělými, z nichž asi třetina byla současně očkována i jinými vakcínami. U závažných reakcí s potřebnými anamnestickými údaji (G-B sy a neuropatie) nebyl zjištěn jejich vyšší výskyt mezi očkovanými, než mezi neočkovanou populací.

Byl také hlášen jeden případ leukocytoklastické vaskulitidy po očkování, který ustoupil bez terapie.

Ve studii sledující protekční efekt vakcíny, obsahující v jedné dávce 360 El.U. antigenu HAV, nebyla hlášena žádná závažná nežádoucí reakce mezi cca 40 000 očkovanými dětmi.

Kombinované vakcíny

Při očkování smíšenou vakcínou proti VH-A a VH-B byl výskyt nežádoucích reakcí zpravidla stejný jako po vakcíně proti VH-B.

Nežádoucí reakce po vakcíně proti hepatitídě typu B

Výroba vakcín

Vakcíny proti HB obsahují vysoce čištěný povrchový antigen viru HBV – HBsAg. Tento glykoprotein je součástí zevního obalu viru a bývá také přítomen v séru akutně či chronicky nemocných lidí v kulovité, nebo válcovité podobě. K výrobě vakcín se užívá HBsAg získaný z plasmy chronicky infikovaných osob (plasmové vakcíny), nebo získaný zavedením plasmidu s genem HBsAg do kvasinek, nebo buněk některých savců (DNA rekombinantní vakcíny). K vakcínám, které jsou někdy preservovány thiomersalem, se jako adjuvans přidává fosforečnan nebo hydroxid hlinitý. Množství HBsAg v dávce kolísá od 2,5 do 40 µg v závislosti na výrobci a na tom, pro jakou populaci je vakcína určena. Od zahájení hromadného očkování bylo ve světě imunizováno touto velmi účinnou a bezpečnou vakcínou více jak půl miliardy lidí.

Lehké nežádoucí reakce

V podstatě dochází k minimálnímu počtu reakcí, převážně v prvních 24 hodinách po očkování, v podobě bolesti místa vpichu, bolesti svalů a krátkodobé horečky. Děti mívají méně reakcí než dospělí (<10 % proti 30 %).

Přibližná frekvence lehkých reakcí: horečka nad 37,7° C..... 1 - 6 %
 bolest 3 – 29 %
 erytém 3 %
 otok 3 %
 bolest hlavy 3 %

V několika studiích porovnávali reakce po různých vakcínách, nebo po různých koncentracích téže vakcíny a po vakcínách s jiným adjuvans bez kontroly s placebem. Vždy byly hlášeny jen lehké lokální či celkové reakce, trvající méně než 48 hodin. Ve studiích, kde byly kontrolní skupiny dostavší placebo, byl výskyt nežádoucích reakcí stejný jak v očkované, tak v kontrolní skupině.

Závažné nežádoucí reakce

Anafylaktické reakce

Výskyt anafylaxe po očkování se odhaduje na 1 případ/600 000 distribuovaných dávek vakcíny. Nebyly hlášeny žádné těžké či smrtelné případy anafylaktických reakcí. Osoby, u nichž se po předchozí dávce vakcíny proti VH-B objevila anafylaktická reakce, nemají být již touto vakcínou očkovány.

Syndrom Guillain - Barré (GBS)

Po zahájení očkování plasmovou vakcínou v USA se objevily zprávy o možné souvislosti jejího podání se vznikem GBS. V roce 1991 byl GBS hlášen jen ojedinele (0,5/ 100 000 očkovanych), mezi dospělými s hlášeným GBS nedošlo k žádnému úmrtí. V letech 1986 až 1990 bylo rekombinantní vakcínou očkováno asi 2,5 milionu dospělých. Až dosud nebyla prokázána souvislost mezi imunizací plasmovou či rekombinantní vakcínou a vznikem GBS.

V souvislosti s očkováním vakcínou proti VH-B jsou nejméně tři diskutabilní nežádoucí reakce: vztah mezi očkováním a vznikem diabetu, nebo demyelinizačních chorob (tj. roztroušenou sklerózou), či chronického únavového syndromu. Ověření příčinné souvislosti těchto nežádoucích reakcí s podáním vakcíny proti VH-B je obtížné, protože reakce jsou vzácné, vznikají i u neočkovaných osob a vyskytují se nejčastěji u starších osob, které nejsou tak často očkovány proti VH-B, jako děti v rámci rutinního očkování. Nedávno zveřejněný přehled hlášených nežádoucích reakcí za období 1991-1994 ukázal, že u kojenců a malých dětí nevznikají žádné mimořádné nežádoucí reakce. Výsledky se vztahují k nejméně 12 milionům dávek vakcíny, kterými byly imunizovány tyto věkové skupiny.

Demyelinizační choroby

Několik článků se zmiňuje o vzniku demyelinizace po očkování proti VH-B. Ve Francii se v některých časopisech a v televizních pořadech objevily obavy z toho, že s uvedeným očkováním mohou souviset nové případy nebo aktivace roztroušené sklerózy (RS) a jiných demyelinizačních pochodů.

SZO vydala k těmto dohadům své stanovisko ve Wkly Epidem Rec, 1997, pod titulkem „Chybění důkazů, že vakcína proti VH-B vyvolává roztroušenou sklerózu“. Při srovnání s incidencí RS ve Francii před zavedením této vakcíny (1-3 případy RS/100.000 osob), dosáhla hlášená incidence demyelinizačních nemocí po očkování proti VH-B, za období od prosince 1994 do prosince 1999 hodnoty 0,6 případu /100.000. Zprávy z jiných států (Austrálie, Belgie, Kanada, Německo, Indie, Spojené Království, USA) jsou obdobné jako ve Francii a uvádí 0,1 až 0,8 případu demyelinizačních nemocí na 100.000 očkovanych osob.

Po uveřejnění zprávy francouzské Národní agentury pro léky v roce 1994 o několika onemocněních RS po očkování proti hepatitidě byla ve Francii zahájena specifická surveillance podobných stavů. Tři studie proběhly mezi dospělými, z toho dvě na nervových odděleních ve Francii, třetí studie vycházela z údajů sledování, organizovaného anglickým ministerstvem zdravotnictví. V žádné ze tří studií nebylo nalezeno statisticky významné zvýšení rizika prvé ataky centrální demyelinizace po imunizaci. Možnou souvislost sledují další studie. Až dosud nebyl hlášen žádný podobný případ u očkovanych dětí.

Ve zprávě Komise pro prevenci virové hepatitidy z října 1998 se konstatuje: „Současné údaje, i když jich není mnoho, nedokazují příčinnou souvislost očkování proti VH-B se vznikem demyelinizačních chorob CNS, včetně roztroušené sklerózy“. Komise proto podpořila stanovisko SZO, že všechny státy by měly realizovat programy rutinního očkování dětí a/nebo mladistvých a pokud možno měly by pokračovat v imunizaci dospělých osob, vystavených vyššímu riziku nákazy HBV.

Chronický únavový syndrom

V Kanadě se také v letech 1993-4 objevily poplašné zprávy o tom, že očkování proti VH-B je příčinou chronického únavového syndromu. Toto tvrzení však nebylo nikdy prokázáno.

Ztráta vlasů

Po rutinních očkováních, zvláště proti VH-B, byl hlášen úbytek až ztráta vlasů. Je však mimořádně těžké prokázat příčinnou souvislost očkování s tak běžným jevem.

D i a b e t e s

Objevily se zprávy, že aplikace vakcín, včetně vakcíny proti VH-B, může u krys a dětí vyvolat juvenilní diabetes, či insulin-dependentní diabetes mellitus, diabetes I typu. Odborníci se však shodují, že taková souvislost neexistuje. Ve Finsku byla eliminace parotitídy očkováním provázena poklesem tohoto typu cukrovky. Studie ve Švédsku nezjistily vzestup případů diabetu po zastavení očkování proti tuberkulóze nebo pertusi. Podobné studie se stejnými výsledky jsou hlášeny z jiných švédských pracovišť a z Kanady. V USA proběhla roku 1999 panelová diskuse o všech dosud hlášených suspektních případech. Nebyla zjištěna jejich souvislost s očkováním.