

Nežádoucí reakce po vakcínách proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) a proti chřipce

(Kapitola 5: Adverse events associated with *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine)

(Kapitola 8: Adverse events following influenza vaccine)

Supplementary information on vaccine safety.

Part 2: Background rates of adverse events following immunization

Department of vaccines and biologicals

Ženeva 2000

Volně přeložil s vynecháním citací a literatury MUDr. Vladimír Plesník

Hib vakcína :

Výroba vakcíny

Bylo vyvinuto a licenzováno několik konjugovaných vakcín proti *Haemophilus influenzae* typu b (dále jen Hib vakcíny). Velké zkušenosti s jejich aplikací byly získány v Evropě i obou Amerikách. Všechny využívají stejný haptén - polyribosylribitol fosfát (PRP). Liší se však mezi sebou bílkovinným nosičem, velikostí polysacharidu, typem vazby a imunogenitou. Jsou používány čtyři typy nosičů : difterický toxoid (PRP-D), tetanický toxoid (PRP-T), netoxická varianta difterického toxinu (HbOC) a bílkovinný komplex zevní membrány *Neisseria meningitidis* séro skupiny B (PRP-OMP). Některé vakcíny obsahují jako preservans thiomersal, k jiným je přidáno adjuvans.

Lehké nežádoucí reakce

Po aplikaci Hib vakcín běžně vznikají lokální reakce. Během 24 hodin po očkovaní se může objevit bolest a napětí v místě vpichu. Obvykle jsou tyto reakce slabé a dočasné. Většinou spontánně vymizí během 2-3 dnů a nevyžadují lékařské ošetření. Zřídka (2%) dojde po očkovaní Hib vakcínami k lehkým celkovým reakcím včetně vzniku horečky.

Závažné nežádoucí reakce

Jsou po Hib vakcínách vzácné, neboť tyto vakcíny patří v současnosti k nejbezpečnějším. Ve studii u 4495 kojenců indiánů z kmene Navajo nebyly prokázány rozdíly v druhu a frekvenci závažných nežádoucích reakcí u očkovaných konjugovanou vakcínou nebo u dostavších placebo (1991). Výzkum také ukázal, že bezpečně lze Hib vakcínami očkovat i HIV-infikované osoby.

Anafylaxe

Během studií před licencováním vakcíny nebyl hlášen žádný případ vzniku anafylaktické reakce. Surveillance po zahájení prodeje a používání vakcíny odhalila pět možných případů anafylaxe, ale žádný případ nebyl publikován. Po zhodnocení dostupných údajů usoudil IOM (Institut medicíny), že není dostatek důkazů k přijetí nebo vyloučení příčinné souvislosti mezi aplikací Hib vakcíny a anafylaxí.

Syndrom Guillain-Barrého (GBS)

Žádná studie se nezabývala rizikem vzniku GBS po očkování Hib vakcínami. V žádné prelicenční studii nebyl hlášen případ GBS. IOM zjistil sedm případů GBS po očkování proti Hib: tři očkovaní byli současně očkovaní i jinými vakcínami, u jednoho je nepravděpodobný interval mezi očkováním a vznikem GBS. Podle IOM proto nelze, s ohledem na nedostatečné důkazy, příčinnou souvislost aplikace vakcíny Hib se vznikem GBS ani potvrdit, ani vyloučit.

Trombocytopenie

V jedné studii s Hib vakcínou byl ohlášen jeden případ trombocytopenie. V další studii však nebyl prokázán žádný vliv vakcíny na počet krevních destiček. Postmarketingová surveillance zjistila několik možných případů trombocytopenie po Hib vakcíně. Revize všech dostupných dat, provedená IOM, vedla k závěru, že není dostatek důkazů k přijetí či vyloučení příčinné souvislosti mezi vakcínami Hib a trombocytopenií.

Transverzální myelitída (TM)

Signální systém nežádoucích postvakcinačních reakcí zjistil v USA tři možné případy po aplikaci Hib vakcín. Žádný případ však nebyl literárně publikován a během prelicenčních studií, se žádný takový případ nevyskytl. Proto IOM usoudil, že hlášené případy nestačí k přijetí nebo vyloučení příčinné souvislosti mezi Hib vakcínami a TM

Očkování HIV-infikovaných osob vakcínami Hib bylo až na lehké pálení v místě vpichu, které uváděly některé osoby, snášeno dobře.

Kombinované Hib vakcíny

■ **Hib-DTP:** Hib vakcína s difterickým toxoidem jako nosičem nevykazovala po kombinaci s DTaP vakcínou významné odlišnosti ve snášenlivosti. Frekvence výskytu lokálních a celkových nežádoucích reakcí byla shodná i při aplikaci na různá místa těla (paže x stehno), i při současně, nebo odděleně aplikaci DTaP.

■ Bezpečnostní profil kombinace **HbOC+DTP** byl stejný jako při samostatné aplikaci vakcín na různá místa těla. Také incidence lokálních a celkových reakcí byla podobná. Jedinou výjimkou byl otok místa vpichu po první dávce, který byl častější po kombinaci HbOC+DTP (8,0 %), než po samostatné aplikaci vakcín (4,3 %). Podobný rozdíl však jiné studie nezjistily.

■ Aplikace v jednom dni at' **MMR** vakcíny, nebo **DTP+OPV** vakcíny, spolu s **PRP-OMPC** vakcínou nezvýšila výskyt horeček nebo podráždění. Po **PRP-T** vakcíně nebyla pozorována žádná závažnější reakce a frekvence nežádoucích reakcí byla u dětí v Gambii, Francii, nebo v Británii při zkrácených intervalech, stejná.

■ **PRP-T** vakcína smíchaná v jedné stříkačce s kombinovanou vakcínou **DTP+IPV** měla stejný podíl lokálních a systémových nežádoucích reakcí jaký měly děti očkované jen DTP+IPV, vyjma výskytu stavů podrážděnosti a frekvence podávání Paralenu po 2. dávce. Tyto reakce byly lehce, ale významně, častější mezi očkovanými DTP+IPV+PRP-T. Vakcína PRP-T byla podávána současně, nebo samostatně s PTP+IPV, zdravým kojencům ve věku dvou, čtyř a šesti měsíců. Současná aplikace vedla k většímu počtu zarudnutí místa vpichu (18% proti 11%, $p < 0,001$), bolestí při dotyku (27% proti 24%) a otoku (15% proti 13%), ale frekvence výskytu celkových reakcí byla stejná v obou skupinách očkovaných.

Chřipková vakcína

Výroba vakcíny

Vakcína se vyrábí z vysoce čištěného viru, kultivovaného na kuřecích embryích, který se inaktivuje. Připraveny jsou vakcíny celovirionové, subjednotkové a split vakcíny, obsahující purifikovaný povrchový antigen. U těchto se některým organickým rozpustidlem odstraňují povrchové glykoproteiny, což snižuje reaktogenitu vakcín a výskyt nežádoucích postvakcinačních reakcí.

Chřipková vakcína obsahuje v 0,5 ml dávce po 15 mg každého antigenu tří kmenů viru, obvykle dvou kmenů chřipky typu A a jednoho kmene typu B. Každý rok v únoru doporučuje SZO chřipkové kmeny, které by měly obsahovat vakcíny, určené k očkování osob na severní polokouli před nastávající chřipkovou sezónou. Další doporučení ke složení vakcíny vydává SZO v září pro očkovací látku určenou k aplikaci před zimním obdobím na jižní polokouli. Doporučení je založeno na informacích poskytovaných více než stovkou laboratoří, podílejících se na surveillanci chřipky ve světě.

Všechny vakcíny jsou vzhledem k podobnému složení a výrobě srovnatelné. Mohou obsahovat neomycin nebo gentamicin spolu s kyselým siřičitanem sodným (sodium bisulfít). Všichni výrobci užívají jako prezervans thiomersal, někteří také jako stabilizátor želatínu. Vakcíny též obsahují malá zbytková množství vaječných bílkovin.

Lehké nežádoucí reakce

V podstatě jsou chřipkové vakcíny všemi dobře snášeny. Obsahují inaktivovaný virus, což znamená, že jsou v nich jen neinfekční viry, které jistě nemohou způsobit onemocnění. Respirační onemocnění po očkování je proto náhodným souběžným onemocněním, nemajícím souvislost s chřipkovou vakcínou. Analýza výsledků 14 studií ukázala, že ženy, bez ohledu na věk, uvádí statisticky významně více lokálních reakcí, než muži.

Lokální reakce

Ve studiích kontrolovaných podáním placebo byla nejčastější lokální reakcí po očkování bolestivost místa vpichu (u 10-64 % očkovaných), která trvala až dva dny. Během 24 hodin po očkování může v místě vpichu vzniknout bolest a napětí. Tyto reakce jsou zpravidla mírné a dočasné. Většinou spontánně ustoupí za 2-3 dny i bez ošetření.

Celkové reakce

Mohou se také objevit lehké celkové reakce. Osoby, které ještě nepřišly do styku s antigeny vakcíny (tj. děti), mohou mít horečku, svalové bolesti a celkovou nevlí. Tyto reakce vznikají za 6-12 hodin po očkování a obvykle trvají 1-2 dny.

Frekvence horečnatých reakcí (8-50 %) po celovirionové vakcíně je u dětí nepříjemná. K očkování dětí je vhodnější podání dvou dávek split-vakcíny.

Závažné nežádoucí reakce

Anafylaxe

Časné, především alergické reakce (kopřivka, angioedém, alergické astma a systémová anafylaxe), jsou po podání chřipkových vakcín vzácné. Všeobecně se soudí, že vznikají z přecitlivělosti na zbytek vaječných bílkovin ve vakcíně. V jedné studii byla však bez reakcí aplikována vakcína s malými dávkami vaječných bílkovin i osobám s alergií na vejce. Většinu alergiků na vejce lze bezpečně imunizovat i když osoby s touto spolehlivě prokázanou alergií mají být očkovány opatrně.

Reakce přecitlivělosti se mohou objevit na každou složku vakcíny. Byť podávání vakcín s thiomersalem může navodit přecitlivělost na něj, většina očkovaných na jeho přítomnost ve vakcínách nereaguje. Podle hlášení několika případů se přecitlivělost na thiomersal obvykle jeví jako lokální pozdní typ alergické reakce. Vakcíny obsahující thiomersal nemají být, s ohledem na teoretické riziko poškození mozku plodu, podávány těhotným ženám.

Syndrom Guillain-Barrého (GBS)

V roce 1976 bylo očkování vakcínou, obsahující virus chřipky prasat, provázeno vyšším výskytem GBS. Mezi očkovanými překročil výskyt GBS obvyklou frekvenci a byl téměř 10 případů na milion očkovaných.

Riziko vzniku GBS po vakcínách obsahujících jiné kmeny viru chřipky není tak jasné. Je těžké odhalit malý vzestup výskytu tak vzácného onemocnění, jakým je GBS. Roční incidence GBS je asi 10-20 případů na milion dospělých osob. Relativní riziko výskytu GBS po očkování proti chřipce, sledované po čtyři chřipkové sezóny v letech 1977 až 1991, nebylo v žádné studii statisticky významně vyšší. V chřipkové sezóně 1990/91 však v USA pozorovali malý exces rizika vzniku GBS mezi očkovanými ve věku 18 až 64 let. Nedávná studie ukázala vyšší (1,7) celkové riziko GBS během 6 týdnů po očkování proti chřipce v chřipkové sezóně 1992/93 a 1993/94. Exces představoval jeden až dva případy na milion očkovaných. I kdyby GBS skutečně patřil k nežádoucím reakcím po chřipkové vakcíně, je odhadované riziko jeho vzniku 1-2 případy na milion očkovaných menší, než riziko těžkého onemocnění chřipkou. Podání chřipkové vakcíny nevede ke vzniku Reyeova syndromu.

Vzácné reakce

Ojedinele se uvádí časová souvislost s očkováním u vaskulitidy, uveitidy, delíria, zánětu nervu optického, pažního a nervů hlavových. Příčinná souvislost nebyla nikdy prokázána.

Astma

Objevily se obavy, že vakcína může zhoršit (exacerbovat) astma. Nebylo to prokázáno i když nedávné studie naznačily, že jakési malé riziko tu může být.

Současné podání chřipkových vakcín s jinými vakcínami

Očkování proti chřipce a proti pneumokokovým nákazám má společnou cílovou skupinu osob. Zejména u vysoce zdravotně oslabených osob, které ještě nebyly očkovány pneumokokovou vakcínou, by měl ošetřující lékař přistoupit k jejich současnému očkování chřipkovou a pneumokokovou vakcínou. Obě vakcíny lze aplikovat ve stejnou dobu na různá místa, aniž by se zvýšil výskyt nežádoucích reakcí. Ovšem chřipková vakcína se má aplikovat každý rok, kdežto pneumokoková jen jednou.

Děti vysoce ohrožené komplikovaným průběhem chřipky mohou dostat chřipkovou vakcínu současně s jinými vakcínami, užívanými při pravidelném očkování dětí. To se týká i simultánního očkování s pertusovou vakcínou, kde se však podle možnosti dává přednost vakcíně DTaP, mající menší výskyt horečnatých reakcí.