

Novoroční motto: Život je vzácná bylina nesoucí při dobrém pěstování lahodné plody, ale hynoucí na nezájem pěstitele. K podobným výsledkům vede soustavné studium.

Studijní materiál důchodce
Leden 2002

č. 111

Nežádoucí reakce po vakcínách proti meningokokům, poliomyelitidě a klíšťové encefalitidě

(Kapitola 11: Adverse events following meningococcal polysaccharide vaccine)

(Kapitola 14: Adverse events following poliomyelitis vaccine)

(Kapitola 17: Adverse events following tick-borne encephalitis virus 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

Vakcíny proti meningokokům

Licencované meningokokové vakcíny (MV) se vyrábí, v souladu se standardními požadavky SZO, z purifikovaných kapsulárních polysacharidů meningokoků. Byly vyvinuty monovalentní polysacharidové vakcíny proti skupině A nebo C, bivalentní vakcína A+C, nebo tetravalentní vakcína A+C+Y+W135. Lyofilyzovaný preparát se před aplikací rekonstituje roztokem, který může obsahovat velmi malé množství thiomersalu. V jedné dávce vakcíny je obvykle po 50 mg každého antigenu, vakcína se aplikuje podkožně. Očkování navodí seroskupinově specifickou protilátkovou imunitu. Je určeno k potlačení šířících se epidemií a lokálních výskytů nemoci a dále k prevenci sporadických meningokokových onemocnění u vysoce ohrožených osob. V poslední době byla na trh uvedena také MV proti meningokokům seroskupiny C, která byla použita při hromadných očkováních v Anglii.

Lehké lokální reakce

Zlatým standardem posuzování četnosti výskytu nežádoucích reakcí po očkování jsou dvojitě slepé, kontrolované studie, při nichž kontrolní skupina dostává injekci placeba bez aktivní látky. Z různých etických důvodů však nebyl tento postup ve studiích s MV dodržen a kontrolní skupiny buď nebyly očkovány, nebo dostaly jinou vakcínu. Ve všech kontrolovaných studiích s jedno- nebo dvoudávkovým schématem, byly polysacharidové vakcíny snášeny dobře a nebyla po nich zjištěna žádná závažná reakce. Lokální reakce byly časté (v jedné studii až u 71 % očkovaných), ale lehké. Bylo to hlavně zarudnutí místa vpichu, trvající 1-2 dny.

Celkové reakce

Nejčastější celkovou reakcí na podání polysacharidových MV je horečka. V kontrolovaných studiích byl hlášen výskyt krátkodobých horeček (38,5° C a více) u 0,6 % až 3,6 % očkovaných. Existovala korelace frekvence a závažnosti celkových reakcí s residuem bakteriálního endotoxinu v dané šarži vakcíny. Současné vakcíny jsou však vysoce čištěny a celkové reakce nejsou tak časté. Při hromadném očkování v Quebecu roku 1993, kdy podávali hlavně bivalentní A+C MV, byla horečnatá reakce hlášena u 1,9 % očkovaných, ale skutečný

podíl vakcíny na vzniku horečky mohl být menší. Při této očkovací kampani dosáhla četnost všech alergických reakcí 9,2/100.000 očkovaných. Ve studii na Novém Zélandu hlásili po naočkování 130 000 dětí vznik 92 případů krátkodobého postižení motorických a senzorických nervů. Tyto údaje byly získány od rodičů po zveřejnění žádosti o ohlášení reakcí na očkování a jen málokdy byly zprávy podloženy lékařským nálezem. Je proto těžké hodnotit příčinnou souvislost potíží s očkováním.

Existuje jen několik publikovaných zpráv o revakcinaci MV. Ve dvou malých studiích očkování dětí nebyla četnost lokálních a celkových reakcí po druhé a třetí dávce MV vyšší, než po první dávce.

Jiné poznatky

Polysacharidové vakcíny vedou u malých dětí k poměrně slabé imunitní odpovědi. Nedávná studie z Kanady ukázala u dětí očkovaných ve věku 15-23 měsíců slabou protilátkovou odpověď po druhé dávce polysacharidové MV proti seroskupině C. Slabší imunitní odpověď na tuto vakcínu byla také pozorována u dospělých. Není však jasný klinický význam tohoto jevu. Dosud nebylo zjištěno větší riziko onemocnění meningokoky seroskupiny C u očkovaných, a to ani u osob, kterým byla první dávka aplikována před dosažením dvou let věku. Soudí se, že inaktivované vakcíny neohrožují plod. U 51 novorozenců, které porodily matky očkované během těhotenství MV, nebyly zjištěny žádné nepříznivé následky.

Vakcíny proti poliomyelitidě

a) Orální vakcína

Výroba vakcíny

Asi 18 výrobců z různých částí světa produkuje orální poliovakcíny (**OPV**), používající Sabinovy kmeny poliovirů, které poskytla SZO. Většina výrobců pěstuje viry na buňkách opičích ledvin a na kontinuálních liniích Vero-buněk nebo diploidních buněk. OPV obsahuje tři kmeny polioviru patogenní pro lidi. Jedna dávka OPV obsahuje virus

- typu 1 v množství 10^6 TCID₅₀
- typu 2 v množství 10^5 TCID₅₀
- typu 3 v množství 10^5 TCID₅₀

Každá dávka OPV obsahuje zbytková množství (méně než 25 µg) antibiotik streptomycinu a neomycinu. Jako stabilizátor je dále přidán MgCl₂. Neužívá se žádných adjuvans, ani preservans.

Lehké nežádoucí reakce

V podstatě je OPV velmi dobře snášena všemi očkovanými. Její podání nevyvolává žádné obvyklé nežádoucí reakce.

Závažné nežádoucí reakce

Postvakcinační poliomyelitída (Vaccine-associated paralytic polio – VAPP)

Nejtěžší nežádoucí reakcí po podání OPV je vznik postvakcinační poliomyelitidy – VAPP. Toto onemocnění podle definice představuje „akutní chabou obrnu, vzniklou za 4 až 30 dnů po podání OPV, nebo za 4 až 75 dnů po kontaktu s osobou očkovanou OPV. Obrna trvá aspoň 60dnů, nebo onemocnění končí úmrtím.“ Skutečný výskyt VAPP se v jednotlivých studiích liší v závislosti na způsobu jeho sledování. Frekvence VAPP je po podání první dávky

OPV vyšší, než po podání následných dávek: činí jeden případ na 1,4 až na 3,4 milionu podaných prvních dávek OPV. Multicentrická studie SZO v roce 1969 zjistila frekvenci VAPP ve výši jednoho případu na každých 5,9 milionu dávek podaných očkovaní a jednoho případu VAPP u kontaktů na každých 6,7 milionu aplikovaných dávek OPV.

Ve studiích nebyly zjištěny významné rozdíly výskytu VAPP v rozvojových, nebo v průmyslových zemích. Ve státech, v nichž do nedávna docházelo k častému přenosu divokých poliovirů, se VAPP objevoval častěji u dětí a očkovaných, než u dospělých a kontaktů očkovaných osob. Důvodem je menší počet vnímavých dospělých osob, kteří získali přirozenou imunitu v dětství, a současné očkování všech dětí během hromadných očkovačích kampaní programů eradikace poliomyelitidy. VAPP častěji postihuje imunokompromitované osoby. V žádné studii se neprokázalo, že by přenos viru od jednoho případu VAPP vedl k dalšímu případu VAPP.

Výskyt VAPP na milion aplikovaných dávek OPV

Studie	Výskyt u příjemců 1.dávky (počet případů VAPP) ☼	Výskyt u všech očkovaných (počet případů VAPP)	Výskyt mezi kontakty (počet případů VAPP)	Celkem
Kanada, 1989	-	1 : 9,5 (4)	1 : 3,2 (12)	-
Anglie a Wales 1991	1 : 0,7 (6)	1 : 2,0 (9)	1 : 4,5 (4)	1 : 1,4
NSR, 1987	-	1 : 4,4 (21)	1 : 15,5 (6)	1 : 3,4
Itálie, 1987	-	1 : 8,1 (1)	1 : 4,1 (2)	1 : 2,7
Latin. Amerika 1995	1 : 1,2 (24) 1 : 1,1 (27)	1 : 3,6 (85) 1 : 2,7 (114)	1 : 5,6 (54) 1 : 3,3 (91)	1 : 2,2 1 : 1,5
USA, 1996	1 : 1,4 (40)	1 : 6,2 (72)	1 : 5,7 (53)	1 : 2,4
Multicentrická studie SZO ve 13 zemích, 1988	-	1 : 5,9	1 : 6,7	1 : 3,2

☼ = data o výskytu VAPP u očkovaných po 1.dávce, na rozdíl od údajů o výskytu VAPP po dalších dávkách OPV, jsou z metodologických důvodů úplnější

Syndrom Guillain-Barrého (GBS)

Dosavadní zkušenosti ukázaly, že po podání OPV nestoupá riziko vzniku GBS. Finský výzkum z osmdesátých let naznačil častější výskyt GBS po hromadném očkování OPV. Toto zjištění vedlo americký Institut medicíny (IOM) k závěru, že existuje souvislost mezi OPV a GBS. Později však byly výsledky Finů přezkoušeny a bylo zjištěno, že na vzestupu incidence GBS se podílí jiné faktory než OPV. Těmito faktory byla chřipková epidemie a široká cirkulace divokého polioviru typu 3. V téže době byla v USA dokončena jiná studie sledování výskytu GBS. Její výsledky nepotvrdily příčinnou souvislost podání OPV se vznikem GBS.

Aseptická meningitída/encefalitída

Ojedinele byl po podání OPV hlášen vznik aseptické meningitídy a encefalitídy. Postiženy byly hlavně děti s imunodeficitem.

Transverzální myelitída (TM)

Po podání OPV bylo hlášeno sedm případů transverzální myelitídy, ale pět případů vzniklo po kombinovaných vakcínách. TM nebyla zjištěna v klinických prelicenčních studiích poliovakcíny, ani v jiných kontrolovaných studiích. Údaje o TM proto nestačí pro rozhodnutí, zda existuje příčinná souvislost mezi podáním OPV a vznikem TM.

Simultánní očkování

OPV lze podávat současně s jinými vakcínami, nejsou žádné známky častějšího výskytu nežádoucích reakcí, ani slabší imunitní odpovědi. OPV se často podává současně s kombinovanou vakcínou proti záškrtu, tetanu a pertusi (DTP), proto vzniklé nežádoucí reakce mohly být často mylně přisouzeny OPV.

Vyprovokování poliomyelitidy

U osob v inkubaci nákazy divokým poliovirem může nitrosvalová injekce (např. DTP) vyvolat obrnu končetiny, do které byla vakcína vpravena.

b) Inaktivovaná poliovakcína

Výroba vakcíny

Podobně jako OPV také inaktivovaná poliovakcína (IPV) obsahuje tři kmeny polioviru. Ty jsou vypěstovány buď na Vero buňkách, nebo na lidských diploidních (MRC-5) buňkách, pak se koncentrují, purifikují a formalinem inaktivují. V každé dávce vakcíny je 40 D jednotek antigenu typu 1, osm D jednotek antigenu typu 2 a 32 D jednotek antigenu typu 3. Vakcíny také obsahují stopová množství antibiotik, včetně neomycinu, streptomycinu a polymyxinu B. Někteří výrobci přidávají k vakcíně jako preservans 2-fenoxyetanol, thiomersal se neužívá.

Lehké nežádoucí reakce

Po aplikaci vakcíny často vznikají lokální reakce. Během 24 hodin po očkování bývá častá bolest a pocit napětí v místě vpichu. Tyto reakce jsou zpravidla slabé a dočasné. Většinou spontánně ustoupí do dvou až tří dnů a nevyžadují ošetření lékařem. Mohou se objevit i lehké celkové reakce.

Závažné celkové reakce

IPV obsahuje malá množství streptomycinu, polymyxinu B a neomycinu, která mohou teoreticky vyvolat reakce u osob alergických na tato antibiotika. Ale při postmarketingovém sledování nebyl výskyt těchto reakcí zjištěn. Po podání IPV nebyl publikován žádný případ anafylaxe, trombocytopenie nebo transverzální myelitidy.

Nežádoucí reakce po poliovakcínách

Typ vakcíny	Lehké reakce	Závažné reakce
Orální poliovakcína OPV	Žádné nehlášený	Aseptická meningitis/ encefalitis, Postvakcinační paretická poliomyelitída. Nebyla prokázána souvislost se vznikem GBS nebo (tm)
Inaktivovaná poliovakcína IPV	Lokální: bolest a napětí v místě vpichu Celkové: alergické reakce na streptomycin, polymyxin B a na neomycin	Nebyla prokázána souvislost se vznikem trombocytopenie, transverzání myelitidy, nebo anafylaxe

Jiné poznatky

Opičí papovavirus SV40

V letech 1954 – 1962 byly inaktivované i živé poliovakcíny připravovány z virů kultivovaných na primárních kulturách buněk ledvin opic Rhesus, některé kultury buněk pocházely o opic přirozeně infikovaných SV40. Je to živý opičí papovavirus 40 (SV-40), který může u zvířat vyvolat tumor nervové tkáně. Viry z téže čeledi papovavirů mohou vést

k nádorům nervové tkáně také u lidí. Několik studií sledovalo možnou souvislost mezi očkováním poliovakcínou a vznikem nádorů. Ani v longitudinálních studiích nebyly získány poznatky, které by podporovaly takovou souvislost. Konference, svolaná roku 1997 Národním institutem zdraví, prohlásila, že „u osob očkovanych poliovakcínami, které byly kontaminovány SV40, nedošlo k žádnému prokazatelnému zvýšení počtu nádorových onemocnění.“ Všechny dnes vyráběné OPV se vyšetřují na přítomnost SV40 a v žádné tento virus nebyl prokázán.

Simultánní imunizace

IPV bývá často podáván současně s vakcínami proti záškrtu, tetanu a pertusi (DTP). Nežádoucí reakce po této kombinaci bývají často mylně přičítány IPV složce. Kombinace IPV s jinými vakcínami, včetně DTP a Hib, prokazatelně nezvyšuje výskyt nežádoucích reakcí.

Vakcíny proti klíšťové encefalitídě

Složení vakcín

V Evropě užívané vakcíny obsahují virus KE (subtyp Střední Evropa), kultivovaný na kuřecích embryích, purifikovaný a inaktivovaný formalinem. Jedna dávka obsahuje 0.35 mg virového antigenu, 1 mg aluminium hydroxidu jako adjuvans, thiomersal jako preservans a 0,5 mg lidského albuminu jako stabilizátoru.

Lehké nežádoucí reakce

Stejně jako při i.m. aplikaci jiných vakcín i po této se mohou občas objevit lokální reakce v podobě zarudnutí a otoku místa vpichu. Někdy se objeví i zduření regionálních mízních uzlin, nebo celkové reakce jako únavnost, bolest paže, hlavy, nebo nausea. Zřídka krátkodobě stoupne teplota nad 38° C, může dojít ke zvracení, nebo dočasnému exantému. Menší dávky u dětí vedou k poklesu výskytu lokálních reakcí (teplota >38° C u 19 % proti 30 % očkovaných). Hromadící se zprávy o alergických reakcích u dětí vedly však ke stažení vakcíny z prodeje. Zdá se, že alergické reakce jsou odpovědí IgE na želatinový stabilizátor. Po vynechání thiomersalu a lidského albuminu v současně vyráběných vakcínách, došlo k nápadnému vzestupu počtu dětí mladších tří let, u nichž se po prvé dávce objevila horečka. Příčina tohoto jevu není známa.

Závažné nežádoucí reakce

Velice vzácně může dojít k neuritídě různého stupně závažnosti, ale příčinná souvislost s aplikací vakcíny není jasná. Zdá se, že očkování vede u některých osob ke stupňování autoimunních nemocí, jako se roztroušená skleróza nebo iridocyclitis.

