

Nežádoucí postvakcinační reakce po vakcínách proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám

(12. Adverse events following measles, mumps and rubella vaccines- MMR)

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

Volně přeložil MUDr. Vladimír Plesník s vypuštěním citované literatury

Vakcíny :

Dnes se ve světě vyrábí celá řada atenuovaných spalničkových vakcín, odvozených většinou od kmene Edmonston. Užívají se také čtyři vakcíny s jinými kmeny, jako je Leningrad-16, Shanghai-191, CAM-70 a TD97. Většinou je virus kultivován na kuřecích embryích. Jen několik vakcín je atenuováno na lidských diploidních buňkách. Většina vakcín obsahuje malá množství antibiotik (25 mg neomycinu/dávku), několik však je bez nich. Jako stabilizátor se užívá sorbitol a želatina.

Více než deset kmenů viru parotitidy se užívá ve světě k výrobě vakcín (Jeryl Lynn, Urabe, Hoshino, Rubini, Leningrad -3, L-Zagreb, Miyahara, Torii, NK M-46, S-12 a RIT 4385). Mnoho zemí vyrábí vakcínu s kmenem Jeryl Lynne. Většina vakcín obsahuje 25 mg neomycinu na dávku. Několik výrobců z Japonska a z Evropy produkuje živou vakcínu s kmenem Urabe Am9. Obavy z postvakcinační meningitidy však vedly v některých státech zastavení výroby vakcín s kmenem Urabe. Další vakcíny mají jen úzký okruh distribuce. Většinou je virus kultivován na fibroblastech kuřecích embryí (např. ve vakcínách s kmeny Jeryl Lynn a Urabe), některé vakcíny jsou však vyráběny na vejcích křepelek a fibroblastech lidských embryí.

Většina ve světě užívaných vakcín proti zarděnkám obsahuje dnes kmen RA 27/3. Jedinou výjimkou jsou vakcíny vyráběné v Japonsku, kde užívají jiné kmeny viru (Matsuba, DCRB 19, Takahashi a TO-336), pomnožované na buňkách králičích ledvin, kmen Matsuba na fibroblastech křepelčích embryí. Kmen RA 27/3 je používán daleko nejčastěji pro konsistentní imunogenitu, vyvolání ochrany před reinfekcí a pro malý výskyt nežádoucích reakcí. Živý virus působí virémii a je vylučován z nosohltanu, obojí je však jen v malé míře a nevede k šíření viru.

a) SPALNIČKOVÁ VAKCÍNA

Lehké nežádoucí reakce

Po aplikaci vakcín s antigeny spalničkového viru jsou lokální reakce neobvyklé. Během 24 hodin po očkování může příjemce cítit bolest a napětí v místě vpichu. Jde zpravidla o lehké a dočasné potíže. Většinou spontánně vymizí do 2-3 dnů a nevyžadují ošetření u lékaře.

Mohou se také objevit lehké celkové reakce. Až u 5 % očkovaných vznikne nevelká horečka (39,4° C) trvající 1-2 dny. Většinou jsou tyto reakce náhodné. V placebem kontrolovaných studiích byly horečky zjištěny během 8-9 dnů po očkování u méně než 2 procent očkovaných. Asi u 2 % očkovaných se také objeví raš, typicky v 7.-10. dnu po očkování a trvá dva dny.

Středně závažné nežádoucí reakce jsou po druhé dávce vakcíny méně časté a zpravidla se objeví jen u dětí, u nichž nevznikla ochrana již po první dávce. Velká většina osob je však chráněna již první dávkou vakcíny. Podíl chráněných závisí na věku v době podání první dávky. Ve věku 12 měsíců je z 10 očkovaných asi 9 chráněných úplnou neutralizací vakcinálního viru. Lze důvodně očekávat, že podíl osob s nežádoucími reakcemi bude klesat úměrně k podílu chráněných již první dávkou vakcíny. Výjimkou jsou alergické reakce. Obdobně ani nehrozí, že osoby očkované více jak dvěma dávkami, budou také více ohroženy nežádoucími reakcemi.

Závažné nežádoucí reakce

Alergické reakce, včetně anafylaxe

Reakce přecitlivělosti, včetně kopřivky v místě vpichu, se po aplikaci MMR, MR a s nimi kombinovaných vakcín objevují jen zřídka. Anafylaktické reakce jsou zcela výjimečné. Výskyt anafylaxe se odhaduje v poměru jeden případ na 10.000 až milion dávek distribuované spalničkové vakcíny. Nové studie naznačují, že anafylaktické reakce na spalničkovou vakcíny nevyvolávají zbylé stopy vaječných bílkovin, ale jiné složky vakcíny. Publikované kasuistiky ukázaly, že osoby s anafylaktickými reakcemi po podání MMR vakcín mají IgE protilátky proti želatině, sloužící jako stabilizátor vakcíny. V těchto případech je riziko závažné nežádoucí reakce na vaječnou bílkovinu malé. Skarifikace a test s i.d. aplikací vakcín obsahujících spalničkovou složku jen málo řekne o skutečné reakci na tyto vakcíny, které lze bezpečně podat i osobám s těžkou alergií na vejce. Anamnestický údaj o přecitlivělosti na vaječnou bílkovinu se proto dnes už nepovažuje za kontraindikaci očkování vakcínami obsahujícími virus spalniček.

Encefalopatie, encefalitída

Přirozená infekce virem spalniček vede k postinfekční encefalomyelitidě asi u jedné z tisíce infikovaných osob. Nejméně u 50 % takto postižených dojde k trvalému poškození CNS. Soudí se, že tento syndrom je zprostředkován imunitní reakcí, při níž vznikají demyelinizační léze okolo drobných cév. Zatím co mnozí věří na schopnost atenuované spalničkové vakcíny vyvolat tento syndrom, americký Institut medicíny usoudil, že není dost důkazů pro přijetí či vyloučení této příčinné souvislosti. V Anglii výsledky celonárodní studie dětské encefalopatie (NCES) neukázaly ani po 10 letech sledování větší riziko trvalé nervové poruchy po očkování proti spalničkám. Rozbor hlášených případů encefalitídy po očkování proti spalničkám v USA zjistil nahromadění nemoci za 8-9 dnů po očkování, což podporuje, ale nedokazuje možnost účasti vakcíny na vzniku encefalitídy. Riziko bylo menší než jeden případ na milion aplikovaných dávek, jinak také bylo 1000 krát menší než po onemocnění spalničkami.

Subakutní sklerotizující panencefalitída (SSPE)

Očkování spalničkovou vakcínou snižuje výskyt SSPE jak je zřejmé z téměř úplného vymizení případů SSPE po hromadném rozšíření očkování. Používání vakcíny s živým virem spalniček nezvyšuje riziko SSPE ani u osob, které již dříve spalničky prožily, nebo byly proti spalničkám očkovány.

Guillain-Barré syndrom (GBS)

Výskyt GBS byl hlášen po podání MMR a kombinovaných vakcín, ale americký Institut medicíny zhodnotil dostupné výsledky výzkumu a uzavřel, že není dostatek důkazů k přijetí nebo odvržení příčinné souvislosti. Nedávno publikované studie neprokázaly příčinnou souvislost.

Křeče

Zřídka může podání vakcín se spalničkovým virem vést ke vzniku febrilních křečí. Porovnáním očkovacích záznamů s doklady o přijetí do nemocnice v pěti hrabstvích UK zjistili, že u 67 % dětí hospitalizovaných pro febrilní křeče za 6-11 dnů po očkování MMR lze přičíst vznik křečí spalničkové složce vakcín (riziko 1 případ na 3000 dávek). Nebyla prokázána souvislost mezi podáním MMR vakcín a reziduálními epizodami křečí. Děti s osobní či rodinnou anamnézou křečových stavů jsou ve větším riziku idiopatické epilepsie, ale febrilní křeče po očkování nezvyšují pravděpodobnost vzniku epilepsie, nebo jiných nervových poruch u nich. Děti s křečemi v anamnéze mohou mít větší riziko vzniku febrilních křečí po MMR očkování, ale riziko se jeví jako minimální.

Trombocytopenie

Vakcíny obsahující antigeny virů spalniček, příušnic a zarděnek mohou výjimečně vyvolat trombocytopenii. Riziko po očkování MMR je odhadováno na 1 případ/ 30-40 tisíc očkovaných dětí. Průběh potíží je obvykle benigní a dočasný. Může být vyšší u osob s již dříve diagnostikovanou imunitní trombocytopenickou purpurou, zvláště pokud se objevila po předchozím podání MMR vakcíny. Získané poznatky svědčí o příčinné souvislosti pouze po podání MMR, nikoli po spalničkové složce. Jinak řečeno, je nemožné přičíst tuto reakci kterékoli virové složce vakcíny. Vyjdeme-li však z průběhu přirozené infekce, je její vznik spíše spojen se složkami viru spalniček, nebo zarděnek.

Zánětlivé onemocnění střev a autismus

V poslední době někteří výzkumníci uvažují o tom, zda spalničková vakcína není spojena se zánětlivým onemocněním střev (ZOS), včetně Crohnovy nemoci. Jedna skupina spekuluje, že spalničková vakcína se může podílet na vzniku ZOS a autismu. Ale většina odborníků poukazuje na metodické nedostatky studií, na nichž je tato hypotéza založena. Jiní výzkumníci přímo odmítají hypotézu o souvislosti. Není žádných důkazů svědčících pro souvislost mezi MMR vakcínou a ZOS, nebo autismem. Uváděná souvislost mezi očkováním proti spalničkám a Crohnovou nemocí či autismem je založena na slabých tvrzeních a byla velkou většinou odborníků zavržena.

Následující tabulka dokumentuje fakt, že přirozená infekce virem spalniček vede k závažnému onemocnění s častými komplikacemi, kdežto očkování živým atenuovaným virem vyvolává výrazně benignější infekci.

Srovnání rizika výskytu komplikací po přirozené infekci virem spalniček s rizikem po očkování živým atenuovaným virem u imunokompetentních osob
(podle Duclos and Ward, 1998)

Komplikace	Riziko po přirozené nákaze ^{a)}	Riziko po očkování ^{b)}
Otitis media	7 – 9 %	0
Pneumonie	1 – 6 %	0
Průjem	6 %	0
Postinfekční encefalomyelitis	0,5 – 1 případ na 1000	1 případ na 1 000 000
SSPE	1 případ na 100 000	0
Trombocytopenie	^{-c)}	1 případ na 30 000 ^{d)}
Úmrtí	0,1 – 1 na 1000 (až 5-15 % v rozvojových zemích)	0

- a) Riziko hodnocené v průmyslových státech. V rozvojových zemích není spolehlivě určeno, ale je zpravidla vyšší. Riziko po přirozené nákaze je vypočítáno jako podíl komplikací na počet nemocných.
- b) Riziko po očkování je vypočítáno jako podíl z počtu aplikovaných dávek vakcíny
- c) I když bylo hlášeno několik případů trombocytopenie po spalničkách, včetně krvácivých projevů, riziko nelze spolehlivě stanovit
- d) Toto riziko je uváděno po očkování vakcínou MMR a nelze je přičíst jen spalničkové složce.

B) VAKCÍNA PROTI PŘÍUŠNICÍM

Lehké nežádoucí reakce

Po aplikaci vakcín s antigeny viru parotitidy jsou lokální reakce časté. Během 24 hodin po očkování mohou mít očkovaní bolesti a napětí v místě vpichu vakcíny. Tyto potíže jsou obvykle slabé a dočasné. Většinou spontánně vymizí během 2-3 dnů a není třeba jejich dalšího sledování lékařem. Mohou se objevit také po očkování MMR vakcínami. Nejčastější nežádoucí reakcí bývá zánět příušní žlázy a nevelká horečka. Parotitida typicky vzniká za 10 – 14 dnů po očkování.

Zpravidla se frekvence těchto reakcí po očkování různými kmeny viru liší jen málo. Například parotitida a/nebo zduření podčelistních žláz vzniká u 1,6 % dětí očkovaných vakcínou s kmenem Jeryl Lynn a u 1-2 % dětí očkovaných kmenem Urabe. Výskyt hlášených reakcí po vakcíně Urabe byl však v kanadské postmarketingové surveilanci mnohem vyšší, než po vakcínách s kmenem Jeryl Lynn.

Také parotitická vakcína bývá spojována se vznikem raše, svědění a purpury, ale tyto reakce jsou ojedinělé. Biologicky vysvětlitelný je vznik zánětu varlat, kloubů, akutního zánětu svalů a hluchoty po očkování proti parotitidě, ale tyto reakce jsou vzácné. Kanadská postmarketingová surveillance ukázala malé vyšší riziko vzniku orchitidy po očkování kmenem Urabe, než po očkování kmenem Jeryl Lynn.

Závažné nežádoucí reakce
Aseptická meningitída (AM)

Očkování některými atenuovanými vakcínami proti parotitídě je provázeno vznikem AM. Objevuje se 2 - 3 týdny po očkování a její průběh je podobný jako po přirozeném onemocnění. Velikost rizika vzniku této komplikace závisí na použitém vakcinálním kmenu viru parotitídy a na způsobu výroby

- **Kmen Jeryl Lynn:** Nebylo zjištěno, že by tento kmen vyvolával AM. V USA našli v desetileté retrospektivní studii u 12 - 23 měsíčních hospitalizovaných pacientů s parotitídou jen jeden případ AM na 100 000 dávek MMR vakcíny obsahující kmen Jeryl Lynn. V jiné studii zjistili jeden případ na 1,8 milionu aplikovaných dávek vakcíny, v další studii 0,1 případ na 100 000 dávek. Je malá pravděpodobnost, že parotitída souvisí s podáním vakcíny, spíše jde o náhodnou souvislost.
- **Kmen Leningrad-3:** Příčinná souvislost vzniku AM byla prokázána při očkování vakcínami s kmeny Urabe, Leningrad-3 a L-Z. Při pasivní surveilanci ve Slovinsku zjistili za období let 1979-85 20-100 případů AM na 100.000 dávek MM vakcíny, obsahující kmen Leningrad-3.
- **Kmen Leningrad-Zagreb (LZ):** Při hromadném očkování tímto kmenem v Brazílii roku 1998 bylo hlášeno nahromadění AM. Incidence dosáhla hodnot 1,36 – 4,22 na sto tisíc sledované populace v době vrcholu výskytu, což byla 70x vyšší hodnota než jaká byla před očkovací kampaní. Ve Slovinsku zaznamenali poměr 20 případů AM na sto tisíc dávek, v jiné studii připadaly 2 případy AM na 100 000 dávek. V Chorvatsku měli hlášeno 90 případů AM na 100 000 dávek.
- **Kmen Rubini :** Tento kmen je poměrně slabě imunogenní. Vznik AM po očkování tímto kmenem nepředstavuje závažnější problém. V Itálii však zjistili v kontrolované studii, že děti očkované tímto kmenem měly ve srovnání s dětmi očkovanými kmeny Urabe, nebo Jeryl Lynn, větší riziko nákazy parotitídou. V Portugalsku přes vysokou proočkovanost MMR pokračuje velká epidemie parotitídy. Vrcholu incidence bylo dosaženo po té, co Portugalsko začalo očkovat vakcínou MMR s kmenem Rubini.
- **Kmen Urabe :** Na základě zpráv o případech AM vzniklých v časové souvislosti s podáním MMR vakcíny obsahující kmen Urabe stáhla Kanada tuto vakcínu z trhu. Studie v Nottinghamu (Anglie) zjistila 9 případů AM na 100 000 dávek této vakcíny. Proto vakcína již není v UK nabízena. Japonská studie prokázala incidenci 49 případů AM na 100 000 aplikovaných dávek místně vyráběné vakcíny s kmenem Urabe. Následná studie zjistila dokonce 100 případů AM na 100 000 dávek.

C) ZARDĚNKOVÁ VAKCÍNA

Lehké nežádoucí reakce

Lokální reakce jsou po podání vakcín s antigeny viru zarděnek běžné. Během 24 hodin po očkování se může u očkovaných objevit bolest a napětí v místě vpichu. Tyto reakce jsou zpravidla lehké a dočasné. Většinou spontánně odezní během 2-3 dnů a další sledování očkovaných lékařem není potřebné.

Po podání zarděnkové vakcíny se mohou také objevit lehké celkové reakce. Spočívají ve vzniku horečky, raše, lymfadenopatie, bolestí v krku a hlavy. Výskyt nežádoucích reakcí po očkování proti zarděnkám souvisí s věkem očkované osoby.

Závažné nežádoucí reakce

Artralgie, artritidy a artropatie

Aplikace zarděnkové vakcíny může souviset s postižením kloubů. Dočasné bolesti kloubů vznikají až u 25 % žen postpubertálního věku. Záněty kloubů jsou jen u 10 % těchto potíží. U dětí očkovaných MMR jsou však tyto reakce velmi vzácné. Potíže typicky vzniknou za jeden až tři týdny po očkování a trvají jeden den až tři týdny. Americký Institut medicíny zhodnotil dostupné výsledky výzkumu a zjistil, že ač existují data svědčící pro příčinnou souvislost mezi očkováním zarděnkovou vakcínou a chronickou artritidou dospělých, mají jen omezenou platnost. Nejnověji publikovaný výsledek výzkumu však neprokázal zvýšené riziko chronické artropatie u žen očkovaných vakcínou s kmenem viru zarděnek RA 27/3. V jedné studii zjistili lehce vyšší riziko na hranici statistické významnosti.

Přes nebezpečí přechodných bolestí nebo zánětu kloubů u fertálních žen je třeba vyhledávat a očkovat mezi nimi ženy vnímavé k infekci virem zarděnek. To zlepšuje prevenci výskytu vrozeného zarděnkového syndromu s průvodními defekty. Přirozená nákaza zarděnkami může mít mimořádně těžké následky na těhotenství, může vést k odumrtí plodu, předčasným porodům a k řadě vrozených vývojových vad (VVV). Dojde-li k nákaze zarděnkami v prvním trimestru je negativně postiženo asi 85 % těhotenství. Podání zarděnkové vakcíny během těhotenství je pro plod bez následků.

Atenuovaný kmen viru v současné zarděnkové vakcíně může výjimečně infikovat plod, ale nejsou žádné důkazy, že nákaza plodu vakcinálním virem plod poškozuje. Maximální teoretické riziko vzniku VVV po očkování činí 1,6 % a je mnohem menší než riziko těžkých vrozených vad vznikajících v těhotenství z jiných příčin. Pozorovaný výskyt VVV po očkování je nulový. Proto s ohledem na nedoložené teoretické riziko očkování, a protože není možné dokázat, že riziko neexistuje, zůstává očkování žen v době, kdy ví o svém těhotenství, kontraindikací podání zarděnkové vakcíny. Doporučuje se v těchto případech očkování odložit na dobu jednoho měsíce po porodu. Byla-li však naočkována těhotná žena, není to důvod k přerušení těhotenství.

D) K O M B I N O V A N É V A K C Í N Y

V mnoha státech jsou děti očkovány smíšenými vakcínami, obsahujícími buď antigeny virů spalniček, příušnic a zarděnek (MMR), nebo spalniček a zarděnek (MR). Smíšené vakcíny vyvolávají imunitní reakce rovnocenné reakcím po aplikaci jednotlivých vakcín. Nedávná studie porovnávala reaktogenitu a imunogenitu dvou MMR vakcín od dvou výrobců. Byly nalezeny rozdíly incidence lokálních reakcí (bolest, zarudnutí a zduření místa vpichu) po těchto vakcínách, které nejspíše vyplývaly z rozdílu hladin pH. Bezpečnost a imunogenita těchto vakcín byla podobná.

Lehké nežádoucí reakce

Po očkování smíšenými vakcínami se objevují stejné nežádoucí reakce jako po jednotlivých vakcínách. Aplikace MR vakcíny může vést k lehké lymfadenopatii,

kopřivce, může vzniknout raš, nevolnost, horečka, bolesti v krku, hlavy, zimnice, nausea, zvracení, průjem, polyneuritída, artralgie a artritída.

Horečka je nejčastější hlášenou reakcí po očkování MMR vakcínami. U zhruba 5-15 % očkovaných dětí se během 12 dnů po očkování objeví horečka 39,4° C. Většinou jsou tyto reakce náhodné. V placebem kontrolované studii byly horečky za 8-9 dnů po očkování zjištěny u necelých 2 % očkovaných dětí. Spalničková složka také způsobuje asi u 2 % dětí raš. Typicky se objeví za 7-10 dnů po očkování a trvá dva dny. Ojediněle bývá hlášena přechodná lymfadenopatie a parotitída po aplikaci MMR vakcíny.

Závažné nežádoucí reakce

Jejich druh a frekvence se významně neliší od jejich výskytu po očkování jednotlivými vakcínami.

Nižší imunokompetence očkovance

U imunokompromitovaných osob, čteně osob infikovaných HIV, může nastat dočasná intenzivnější replikace vakcinálních virů. Byly publikovány kasuistiky o úmrtí několika těžce imunokompromitovaných osob na spalničky vyvolané vakcinálním virem, nejsou však podobné zprávy o příušnicích nebo zarděnkách. Smíšené vakcíny MMR představují teoretické riziko pro těžce imunokompromitované osoby, jejichž stav byl ověřen klinicky i laboratorně. V rozvojových zemích není obvykle možné uskutečnit skrínig HIV infekce a ověřit závažnost imunodeficitu. Před očkováním je třeba uvážit malé riziko silnější replikace vakcinálních virů a známé vysoké riziko těžkých komplikací a úmrtí dojde-li u HIV infikované osoby k nákaze divokým virem spalniček.