

Nežádoucí účinky léčiv

INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ / STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV / www.sukl.cz

Nahlásili jste nám...

Zpravodaj začíná jako již pravidelně rubrikou Nahlásili jste nám, do které vybíráme zajímavé nebo nějakým způsobem poučné kazuistiky z hlášení, která jsme obdrželi. Upozorňujeme m.j. na velmi kuriózní NÚ, nahlášený v souvislosti s podáním esomeprazolu. Mnoho NÚ je do značné míry preventabilní. Takové nahlášené případy zveřejňujeme proto, abychom upozornili nejen na existenci daného NÚ, ale i na možnost, jak mu lze předejít.

Hlavním tématem tohoto čísla našeho zpravodaje jsou nežádoucí účinky vakcín. Přinášíme bilanci nejčastěji hlášených podezření na nežádoucí účinky (NÚ), která jsme přijali během r. 2015. Konstatujeme, že naprostá

většina hlášení popisuje očekávané NÚ, čímž je potvrzován již známý bezpečnostní profil dotčených vakcín.

Vakcíny a jejich NÚ jsou u nás v popředí zájmu odborné i patientské veřejnosti, čemuž odpovídá relativně vysoký počet hlášení na vakcíny vzhledem k hlášení na jiné léčivé přípravky. Souvisí s tím i časté dotazy na bezpečnost vakcín, které odpovídáme, a z nichž některé se i častěji opakují. Mezi takové patří i obavy, zda MMR vakcína (proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám) může způsobit vznik autismu. Proto jsme do tohoto čísla zařadili i článek na toto téma. Podle všech v současné době dostupných údajů zde žádný kauzální vztah neexistuje.

Stroncium-ranelát – neurologické, psychiatrické a další nežádoucí účinky

Mezi hlášeními SÚKL je případ 56leté pacientky s diagnózou postmenopauzální osteoporózy. Anamnéza uváděla tyreoidektomii, chronické vertebrogenní potíže a artrózu, bez historie psychiatrických poruch. Pacientka byla rok léčena bisfosfonáty, ale z důvodu žaludečních a dyspeptických obtíží byly bisfosfonáty vysazeny a nahrazeny stroncium-ranelátem v dávce 2 g denně. Krátce po zahájení této léčby se u pacientky objevilo krátkodobé zhoršení paměti a úzkostné stavy. Během 2 měsíců si pacientka stěžovala na bolest v krku bez febrilit a problémy s polykáním, které zmizely po léčbě paracetamolem. Také se objevily hnísavé pupínky na dlaních a chodidlech, brnění v oblasti bederní páteře a pocit necitlivosti rukou, hučení v uších, otok předloktí až k loktům, otok pod očima, pocity na omdlení spojené s rozmazaným

viděním a pocit slabosti v nohách. Stroncium-ranelát byl vysazen a byla zahájena léčba úzkostí alprazolamem. Přibližně tři týdny po vysazení stroncium-ranelátu se stav pacientky zlepšil (tzv. pozitivní dechallenge).

Asi za měsíc byl stroncium-ranelát znovu nasazen a všechny příznaky se postupně opět objevily (tzv. pozitivní rechallenge). Během měsíce byla léčba ukončena a následně se stav znovu zlepšil (znovu pozitivní dechallenge).

Ztráta paměti, parestezie, vertigo, malátnost, kožní reakce, angioedém jsou známými nežádoucími účinky stroncium-ranelátu. V rámci postmarketingového sledování přípravku byly rovněž hlášeny deprese a depresivní nálady.

Obsah

Nahlásili jste nám ...

► **strana 1**

Stroncium-ranelát – neurologické, psychiatrické a další nežádoucí účinky

► **strana 1**

Prokain penicilin – generalizovaná tonicko-klonické křeče u dětí

► **strana 2**

Mebendazol a závažné kožní reakce

► **strana 2**

Amiodaron v kombinaci s antivirotyky k léčbě hepatitidy C – riziko klinicky významných arytmií

► **strana 3**

Esomeprazol – nežádoucí účinky očekávané i neočekávané

► **strana 4**

Nežádoucí účinky vakcín za rok 2015

► **strana 5**

Vakcinace vs autismus

► **strana 12**

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



V uvedeném případě s ohledem na pozitivní dechallenge a rechallenge je souvislost léčby stroncium ranelátem s popsány potížemi vysoce pravděpodobná.

Stroncium-ranelát byl předmětem celoevropského přehodnocení v r. 2014 z důvodu rizika kardiovas-

kulárních nežádoucích účinků. Připomínáme, že má být používán pouze k léčbě závažné osteoporózy u postmenopauzálních žen a mužů s vysokým rizikem zlomenin, u nichž léčba jinými léčivými přípravky schválenými pro léčbu osteoporózy není možná například z důvodu kontraindikace nebo nesnášenlivosti.

Literatura:

SPC léčivého přípravku Protelos na <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
<http://www.sukl.cz/stroncium-ranelat-protelos-registrace-zustava-platna-s?highlightWords=Protelos>

Prokain penicilin – generalizované tonicko-klonické křeče u dětí

V tomto článku bychom na dvou případech dětských pacientů chtěli připomenout možnost výskytu závažných neurologických reakcí po podání prokain benzylpenicilinu a zároveň zdůraznit důležitost dodržování správného dávkování s ohledem na tělesnou hmotnost pacienta, zvláště pak dítěte.

Prokain penicilin k i.m. aplikaci je registrován pro použití u dětí od věku tří let. Obvyklá dávka je 25–50 kIU/kg hmotnosti každých 24 hodin nebo 25 kIU/kg každých 12 hodin po dobu 10 dnů.

V případě 6měsíční holčičky došlo k závažné reakci po aplikaci druhé dávky prokain penicilinu. Při první aplikaci bylo podáno 1 000 kIU, druhý den 750 kIU. Krátce po aplikaci 2. dávky došlo k rozvoji tonicko-klonických křečí a dyspnoe s cyanózou. Záchvat trval 15 minut a odezněl po podání přípravků s methylprednisolonem a diazepamem. Dívka byla po záchvatu apatická a k úplné úpravě stavu došlo až další den. V hlášení nežádoucího účinku nebyla uvedena

tělesná hmotnost dítěte. Při předpokládané obvyklé hmotnosti 7,5 kg u dítěte tohoto věku by byla první den podána dávka 133 kIU/kg a druhý den dávka 100 kIU/kg, což znamená výrazné překročení doporučeného dávkování.

U šestiletého chlapce byla nežádoucí reakce znamenána po podání třetí dávky prokain penicilinu. Do půl minuty po aplikaci u něj došlo ke generalizovaným symetrickým tonicko-klonickým křečím s poruchou vědomí a centrální cyanózou. Záchvat trvajících 2 minuty odezněl po podání 5 mg diazepamem rektálně a 5 mg diazepamem i.v. Následná neurologická vyšetření byla bez patologického nálezu. Pacient epileptiformní záchvat nikdy předtím neprodělal a stejným přípravkem byl léčen bez potíží již dříve. Ani v tomto hlášení nebyla uvedena tělesná hmotnost dítěte. Pokud budeme vycházet z průměrné hmotnosti 20 kg, došlo by při dávce 75 kIU/kg k aplikaci dávky vyšší oproti dávce doporučené v SPC přípravku.

Při hmotnosti 30 kg by dávka odpovídala horní hranici doporučeného dávkování.

Vzhledem k rychlosti nástupu záchvatu v obou případech pravděpodobně došlo k nechtěnému průniku části roztoku léčivého přípravku do krevního řečiště, což následně vyvolalo popsané reakce. Penicilin i prokain však za určitých okolností pronikají hematoencefalickou bariérou a mohou způsobit neurologické reakce i při aplikaci lege artis. Děti, zejména kojenci, představují jednu ze skupin pacientů se zvýšeným rizikem výskytu neurotoxických účinků. Proto je u nich nutno zvažovat možné alternativy léčby, dbát zvláštní opatrnosti při aplikaci přísně intramuskulárně a nepřekračovat doporučené dávkování.

Literatura:

Barrons RW, Murray KM, Richey RM: Populations at risk for penicillin-induced seizures; Ann Pharmacother. 1992 Jan; 26(1): 26–9.

Mebendazol a závažné kožní reakce

Mebendazol je léčivá látka ze skupiny benzimidazolových antiparazitik, která je u lidí idikována k léčbě infekcí způsobených střevními parazity, jako například *Enterobius vermicularis* (roup dětský); *Trichuris trichiura* (tenkohlavec bičíkový); *Ascaris lumbricoides* (škrkavka dětská); *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* (měchovci); *Strongyloides stercoralis* (hádě střevní) a *Taenia* (tasemnice).

V posledních letech lze sledovat zvýšený zájem o nákup a použití této léčivé látky v rámci tzv. detoxikačních kúr. K nákupu dochází často přes internet, kde jsou propagována klamná tvrzení o nerozpoznatelných parazitárních infekcích lidského těla, které nenápadně způsobují nejrůznější onemocnění, včetně například rakoviny. Tyto internetové stránky nabádají k nákupu antipara-

zitárních přípravků a jejich preventivnímu, resp. „terapeutickému“ použití, a to bez konzultace lékaře nebo jakéhokoli parazitárního vyšetření. Mebendazol má v závislosti na druhu parazitární infekce schválené dávkování 1 tbl. 1–2× denně maximálně 3 po sobě následující dny, na internetu však lze nalézt návody na „léčbu“, která toto dávkování vysoce překračuje.

Nejčastější nežádoucí účinky mebendazolu se většínou projevují jako břišní diskomfort a trávící obtíže, vzácně však může dojít i k velice závažným, až život ohrožujícím nežádoucím reakcím.

SPC jediného léčivého přípravku s obsahem mebendazolu, který je registrovaný v České republice, obsahuje varování před možným vznikem Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy (SJS/TEN) při současném užívání mebendazolu s metronidazolem.

Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN nebo také Lyellův syndrom) jsou závažné kožní poruchy. Projevují se vznikem puchýřů a olupování kůže, které se postupně rozvíjí, puchýřky se mění v buly, praskají, vznikají eroze a kůže se olupuje ve velkých cárech. Jsou postiženy i sliznice (ústní dutina, spojivky, genitálie) a další systémy – gastrointestinální systém, ledviny, játra, plíce (glomerulonefritida, hepatitida, pneumonie). Podle rozsahu zasaženého povrchu těla mluvíme o SJS (do 10 % povrchu těla), překryv SJS/TEN (10–30 %) a TEN (nad 30 % povrchu těla). Obě tyto jednotky začínají prodromálním stádiem horečky, bolesti v krku a pálením očí po dobu zhruba 1–3 dny, následovaným kožními projevy. Diagnostika se zaměřuje na tyto tři znaky: bolest kůže, Nikolského fenomén (odloučení zdánlivě normální epidermis při tření nebo tlaku prstu) a epidermolýza (odlučování zevní vrstvy epidermis s tvorbou rozsáhlých puchýřů). Mortalita při SJS je přibližně 5 %, u TEN je to 30–50 %.

Výše zmíněné varování bylo do SPC léčivých přípravků s obsahem mebendazolu přidáno na základě zjištěných potíží filipínských dělníků, kteří byli zaměstnání na Tchajwanu v letech 1996–7. Kvůli tamním zdravotním požadavkům na zahraniční dělníky užívali tito dělníci často kombinaci mebendazolu a metronidazolu, přičemž se u nich významně často vyskytoval SJS/TEN. Na základě tohoto zjištění byla přijata opatření ve smyslu omezení preskripce pouze na léčbu parazitologicky potvrzených případů a varování před užíváním kombinace s metronidazolem. Po zavedení těchto opatření už nebyl evidován žádný další podobný případ po užití zmíněné nebezpečné kombinace.

SÚKL však za minulý rok eviduje jedno hlášení podezření na vznik Stevens-Johnsonova syndromu v souvislosti s užitím samotného mebendazolu.

Dvanáctiletému chlapci, v jehož rodině se vyskytl škrkavky, byla na doporučení lékaře podána jedna tableta mebendazolu 100 mg. Chlapec neměl v anamnéze žádné jiné alergické onemocnění ani hypersenzitivní reakci na jakoukoli jinou léčivou látku, mebendazol nikdy předtím ještě neužíval.

Několik dní po požití jedné tablety se ráno u chlapce objevila subfebrilie, makulózní exantém po celém těle, drobné bílé puchýřky na sliznici dutiny ústní, prosáklé hradlo, zarudlé spojivky. Přes noc se stav zhoršil, exantém se sléval do větších celků, stouply febrilie, zhoršilo se zarudnutí a bolestivost očí a na kůži se začaly tvořit puchýře, které se postupně olupovaly. Exantém a puchýře se rozšířily na obličej

a dutinu ústní, pro silnou bolestivost pacient nemohl přijímat potravu ani tekutiny. V tomto stavu byl hospitalizován, byly nasazeny kortikosteroidy a ceftriaxon a stav se postupně zlepšil.

Měsíc poté došlo k opakování reakce, chlapci se objevil výsev stěhovavého exantému bez epidermolýzy po podání ceftazidimu, který byl nasazen v souvislosti s pozitivním výsledkem hemokultivace na *Pseudomonas aeruginosa*. Po nasazení kortikoidní terapie došlo postupně ke zhojení kůže i sliznic bez dalších komplikací. Následně byl pacient pozitivně testován na precitlivělost na mebendazol a slabou precitlivělost na cefotaxim.

Závažné kožní reakce po samotném mebendazolu jsou velmi vzácné, v celé Evropské unii je od roku 2000 evidováno pouze 6 podobných případů. Neopodstatněné užívání mebendazolu kvůli „detoxikaci“ organismu je však zbytečným a nebezpečným rizikem.

Literatura:

SPC léčivého přípravku Vermox na <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
Kow-Tong Chen et al.: Out break of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis Associated With Mebendazole and Metronidazole Use Among Filipino Laborers in Taiwan. *Am J Public Health* 2003; 93(3): 489–492
Letko GN, Papaliodis DN, Papiodis GN, et al.: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 419–436.

Amiodaron v kombinaci s antiviroty k léčbě hepatitidy C – riziko klinicky významných arytmií

Přijali jsme velmi pěkně popsané hlášení týkající se významné bradykardie ve vztahu k léčbě amiodaronem a přípravkem s obsahem sofosbuviru a ledipasviru (určeným k léčbě chronické hepatitidy C u dospělých).

U 56leté pacientky s cirhózou jater při HCV infekci léčené kombinací výše zmíněných antivirotik došlo k rozvoji supraventrikulární tachykardie, pro kterou byla indikovaná aplikace nasycovací dávky amioda-

ronu. Po více než 24 hodinách od ukončení terapie amiodaronem se po podání metoprololu u pacientky objevila významná bradykardie, avšak bez nutnosti kardiostimulace.

Riziko klinicky významných arytmií při současném podávání léčivých přípravků s obsahem sofosbuviru (samostatně i v kombinaci s ledipasvirem a/ nebo daklatasvirem) spolu s amiodaronem bylo předmětem přehodnocování farmakovigilančním

výborem PRAC začátkem roku 2015. V návaznosti na toto hodnocení byl v květnu 2015 rozeslán lékařům Informační dopis s cílem obeznámit je o uvedeném riziku a o souvisejících změnách v SPC.

Bradykardizující efekt amiodaronu přímo souvisí s jeho mechanismem účinku a je využíván při terapii těžkých poruch srdečního rytmu. Přesné důvody zvýšeného rizika klinicky závažných až život ohrožujících bradykardií v souvislosti s podáváním kombinace

zmíněných antivirotik a amiodaronu nebyly dosud v dostupných farmakokinetických a farmakodynamických studiích zcela objasněny. Důležitou úlohu zde pravděpodobně má dlouhý eliminační poločas amiodaronu, který je velmi individuálně variabilní (20–100 dní) vzhledem k jeho rozsáhlému distribučnímu objemu a akumulaci v tkáních. Amiodaron a jeho metabolit je vylučován téměř výhradně žlučí a tento mechanismus exkrece může být u cirhotických pacientů zpomalen. Další potenciální mechanismy možné interakce jsou nadále studovány.

V hlášeních nežádoucích účinků, která byla předmětem přehodnocení výborem PRAC, byla u pacientů léčených amiodaronem pozorována bradykardie v průběhu hodin až 2 týdnů po zahájení léčby virové

hepatitidy C. U pacientů léčených výše zmíněnými antivirotiky by podávání amiodaronu mělo být zahájeno pouze tehdy, není-li léčba jinými antiarytmiky tolerována nebo je kontraindikována, a to za pečlivého sledování. Nutnost monitorování je také u pacientů zahajujících terapii antivirotiky, kteří amiodaron vysadili v průběhu několika posledních měsíců.

U pacientky z popsaného hlášení se pravděpodobně sešlo riziko zvýšeného bradykardizujícího efektu amiodaronu v kombinaci s antivirotickou terapií s účinkem beta-blokátoru ve spojení s přetrvávajícími hladinami amiodaronu i po více než 24 hodinách od jeho vysazení. Dlouhý eliminační poločas amiodaronu, zejména u pacientů s jaterním poškozením, i jeho značná individuální variabilita by měly

být brány do úvahy při zahajování terapie léčivými přípravky s potenciálem lékových interakcí s amiodaronem.

Literatura:

1. SPC amiodaronu na <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
2. Martindale: The complete drug reference: amiodaron
3. Informační dopis <http://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-harvoni-sovaldi>
4. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002313.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Esomeprazol – nežádoucí účinky očekávané i neočekávané

Obdrželi jsme hlášení podezření na zvláštní nežádoucí účinek esomeprazolu. Druhý den po nasazení léčivého přípravku s obsahem této látky si pacientka stěžovala na pocit, že má v břiše počítač. Tento pocit trval 4 dny, až do dne, kdy byl lék vysazen, poté halucinace vymizela.

Esomeprazol patří do skupiny inhibitorů protonové pumpy a používá se u stavů, kdy je potřeba snižovat sekreci žaludeční kyseliny. Chceme upozornit, že halucinace patří mezi méně známé, ale prokázané nežádoucí účinky této látky. Frekvence výskytu je velmi vzácná (tedy méně než 1 pacient z 10 000 léčených).

Pacientka měla i jinou souběžnou léčbu, ale v této kauzistice je zjevná časová souvislost s podáváním esomeprazolu a pozitivní dechallenge. Pokud se u pacientů léčených esomeprazolem objeví halucinace, neměly by být bagatelizovány, protože se může

jednat o výskyt nežádoucího účinku. V takovém případě se stav zlepšil jen po vysazení léčby.

Jiné hlášení podezření na nežádoucí účinek esomeprazolu jsme přijali od pacientky. Byla nejprve léčena 14 dní látkou omeprazol a po absolvování gastroenterologického vyšetření byla léčba změněna na esomeprazol (neracemickou formu omeprazolu mající rozdílné prostorové uspořádání a také odlišné vlastnosti), obě látky patří do skupiny inhibitorů protonové pumpy.

Po 5 dnech užívání esomeprazolu se u pacientky objevily bolesti žaludku a v noci zaznamenala 3 epizody bušení srdce a bolest na hrudi. Neměla v té době žádnou souběžnou léčbu. Bolest břicha patří mezi prokázané nežádoucí účinky esomeprazolu s frekvencí výskytu častou (tj. několik pacientů ze 100 léčených). Oproti tomu bušení srdce a bolest na hrudi nebyly dosud prokázané jako nežádoucí účinky

esomeprazolu a nejsou popsány v souhrnu údajů o přípravku.

Pacientka kontaktovala svého ošetřujícího lékaře, který změnil léčbu zpět na omeprazol, poté všechny uvedené potíže vymizely.

Pozitivní dechallenge zvyšuje pravděpodobnost vztahu mezi léčivým přípravkem a pozorovanou reakcí, avšak není to spolehlivý průkaz kauzality. Dosud nepopsaný nežádoucí účinek může být spojen s určitým léčivým přípravkem teprve po komplexním zhodnocení zpravidla většího počtu podobných případů. Ojedinelá hlášení podezření na závažné dosud neočekávané nežádoucí účinky, která nedávají zatím jasný obraz možné kauzality, zůstávají uložena v databázi hlášení a v případě nárůstu dalších podobných hlášení mohou přispět k objektivnímu zhodnocení rizik daného léčivého přípravku.

Nežádoucí účinky vakcín za rok 2015

V posledních letech se v ČR zjevně zvyšuje zájem o bezpečnost vakcín, odpovídá tomu stále se zvyšující počet hlášení podezření na nežádoucí účinky (NÚ) v souvislosti s jejich podáním. V roce 2015 bylo SÚKL nahlášeno celkem 1 156 takových případů, z celkového počtu 3 056 všech hlášení za r. 2015 tvoří hlášení podezření na NÚ vakcín více než jednu třetinu.

Jak jsme již upozorňovali v loňském článku o NÚ vakcín (informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 2/2015, dostupný na <http://www.sukl.cz/sukl/rok-2015-1>), nárůst počtu hlášení podezření na NÚ vakcín však s největší pravděpodobností neznamená skutečné zvýšení výskytu NÚ, ale pouze zvýšení počtu zaslaných hlášení. Tento trend je výsledkem zvyšujícího se povědomí lékařů o významu hlášení NÚ a také vysokého zájmu veřejnosti o bezpečnost vakcín.

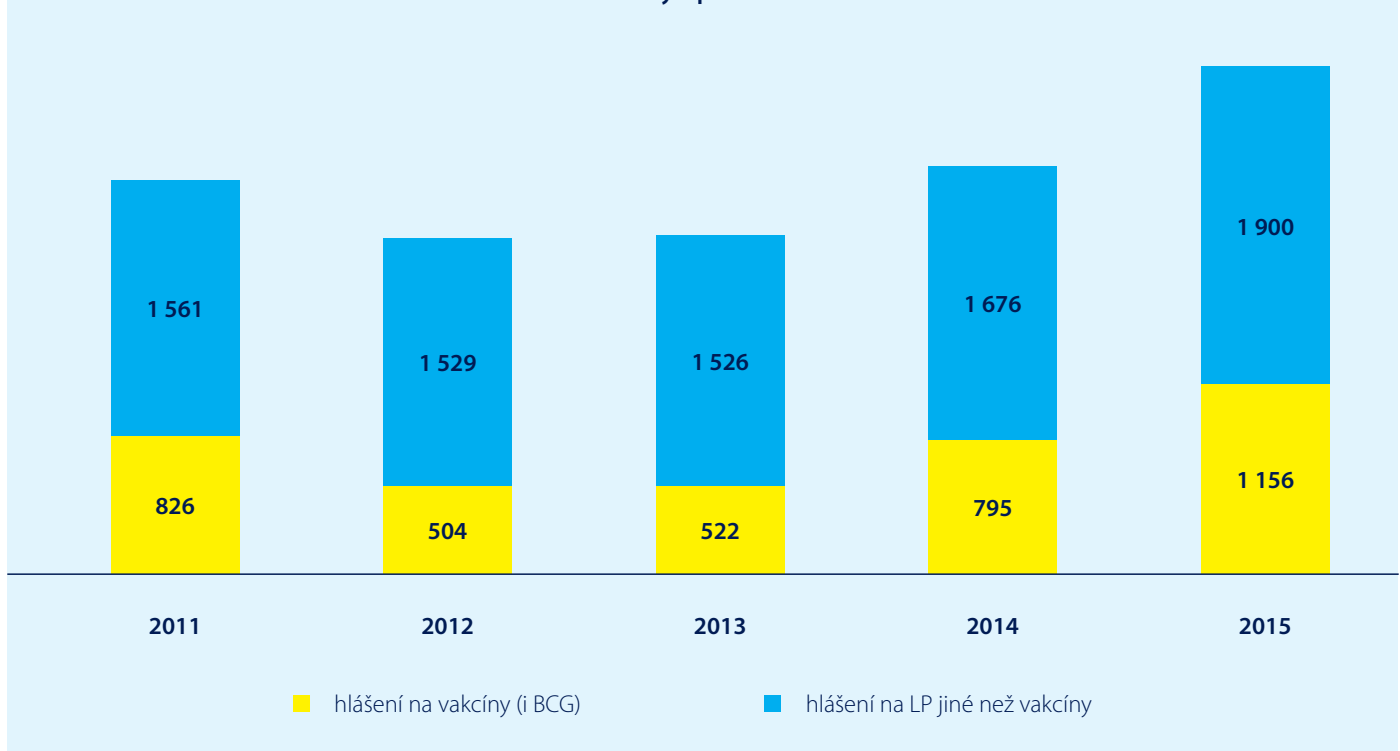
Důvodem, proč právě na vakcíny přichází nejvíce hlášených podezření na NÚ, je skutečnost, že vakcíny jsou skupinou léčivých přípravků, které se nejvíce používají. Každoročně je u nás podáno přibližně 400 000 dávek hexavakcíny a 200 000 dávek vakcíny MMR. Z pohledu tak velkého počtu dávek vakcín je počet nahlášených podezření na NÚ, jakkoli v posledních letech stoupá, stále relativně velmi malý.

Systém spontánního hlášení neslouží pro přesnou statistiku toho, jaké nežádoucí účinky se po vakcinaci vyskytly. Hlavním cílem tohoto systému je detekce dosud nepopsaných (neočekávaných) NÚ, či zjištění, zda již známé NÚ jsou závažnější nebo se vyskytují výrazně častěji, než se dosud předpokládalo. Není tedy třeba hlásit všechny nežádoucí účinky. Zdravotnickým pracovníkům je zákonem uložena povinnost hlásit pouze podezření na nežádoucí účinky závažné nebo neočekávané. Neočekávané nežádoucí účinky jsou takové, které nejsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Kritéria závažnosti jsou u vakcín přísnější než u ostatních léčivých přípravků a jejich výčet lze najít v již zmíněném Zpravodaji 2/2015: <http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-5-2015>. Hlášeny by tedy měly být následující skupiny NÚ: 1. NÚ závažné neočekávané, 2. NÚ závažné očekávané a 3. NÚ nezávažné neočekávané. Nezávažné očekávané NÚ není třeba hlásit, neboť nepřinášejí důležitou novou bezpečnostní informaci, ani nezmění poměr přínosů a rizik daného léčivého přípravku. V r. 2015 bylo přibližně 85 % hlášení podezření na NÚ vakcín vyhodnoceno jako závažné. Důvodem není skutečnost, že by vakcíny způsobovaly většinou závažné reakce, ale odpovídá to zákonnému požadavku na správné hlášení.

Zdravotníci pracovníci by měli mít na paměti, že se hlásí pouze podezření na nežádoucí účinky, nikoliv prokázaná kauzální souvislost. Neměli by proto s hlášením podezření na NÚ čekat až na výsledky specializovaných vyšetření, neboť v této době již dochází k prodlení, kdy zejména v případech velmi závažných nežádoucích účinků může být zapotřebí urgentní bezpečnostní akce. Když později dostanou výsledky vyšetření, které mohou být pro zhodnocení nežádoucího účinku významné, měli by zaslat doplňující informaci ke svému hlášení.

Podezření na NÚ mají hlásit lékaři, farmaceuti, zdravotní sestry a jiní zdravotničtí pracovníci nebo držitelé rozhodnutí o registraci. Možnost hlásit svá podezření na NÚ mají i pacienti. SÚKL se snaží veškerá hlášení od pacientů ověřovat u lékaře, hlášení však mohou z různých důvodů zůstat nepotvrzena. Lékař se může domnívat, že podání přípravku a reakce spolu nesouvisí, či pacienta v průběhu reakce neviděl, takže nemůže potvrdit, že k reakci došlo. Další příčinou může být nevedení kontaktu na lékaře či skutečnost, že se pracovníkům SÚKL, kteří lékařům telefonují kvůli potvrzení, nepodaří lékaře zastihnout. Počet pokusů o zastihnutí lékaře je z kapacitních důvodů omezený. Nezastihnutí lékaře je proto častým důvodem nepotvrzení hlášení. Veškerá hlášení, tedy i pacientská nepotvr-

Hlášení na vakcíny – podíl ze všech hlášení



zená lékařem, však zůstávají trvale v databázi NÚ a stávají se součástí hodnocení. Při hodnocení jsou brány do úvahy veškeré aspekty, včetně toho, kdo případ nahlásil a zda hlášení od pacienta potvrdil lékař.

Některé vakcíny bývají podávány současně. Pokud po aplikaci několika vakcín nastane u pacienta reakce, měly by jako podezřelé být označeny všechny vakcíny. Vzhledem k tomu, že vakcíny byly podány ve stejný den, není v případě celkové reakce možné odlišit, která vakcína reakci způsobila, a proto není možné u žádné z nich kauzalitu vyloučit. Kauzální vakcínu lze odlišit pouze u lokálních reakcí v místě vpichu.

V přehledu hlášených NÚ není uveden seznam všech reakcí, které byly SÚKL během r. 2015 nahlášený. Neuvádíme zde reakce, které byly hlášeny jen ojedinele. Ze statistického pohledu nejsou tyto reakce hodnotitelné, zůstávají však uloženy v databázi nežádoucích účinků a mohou být v budoucnosti znovu přehodnoceny, pokud dojde k navýšení jejich počtu.

V tabulce 1 je uveden počet hlášených NÚ po jednotlivých typech vakcín. Nejsou zde uvedeny úplně všechny typy vakcín, používané v ČR, ale pouze vakcíny, na které byl přijat vyšší počet hlášení, především vakcíny zahrnuté do dětského očkovacího kalendáře.

V následujícím popisu NÚ jednotlivých vakcín jsou rozebírány pouze častěji hlášené nežádoucí účinky. Jedno hlášení často obsahuje více

nahlášených reakcí, proto počet reakcí zpravidla převyšuje počet hlášení na jednotlivé vakcíny.

Hexavalentní vakcíny

V roce 2015 bylo SÚKL zasláno 418 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcín proti pertusi, diftérii, tetanu, hemofilu b, hepatitidě B a dětské obrně.

Jako podezřelá vakcína byla v 318 případech uvedena pouze hexavalentní vakcína, v 91 případech byla jako podezřelá uvedena kombinace hexavakcíny a vakcíny proti pneumokokovým onemocněním. Po podání hexavalentní vakcíny v kombinaci s dalšími vakcínami byla zaslána pouze jednotlivá hlášení. Počty hlášení na samostatně podanou hexavakcínu pravidelně převyšují počty hlášení na kombinaci hexavakcíny + vakcína proti pneumokokovým infekcím. Předpokládáme, že tyto počty neodpovídají realitě, neboť proočkovanost proti pneumokokovým infekcím je vysoká a simultánní podání obou vakcín je časté. Předpokládáme, že u velké části hlášení popisujících celkovou reakci by měly být uvedeny jako podezřelé obě vakcíny, protože byly podány simultánně a kauzální souvislost s jednou vakcínou nelze při současném podání několika vakcín odlišit.

Samostatně podaná hexavalentní vakcína

V roce 2015 bylo SÚKL zasláno celkem 318 hlášení podezření na nežádoucí účinek

po samostatně podané hexavalentní vakcíně. Hlášení byla ve 141 případě zaslána zdravotnickými pracovníky, v 177 případech hlásili pacienti, z toho bylo 18 hlášení lékařsky potvrzených.

Pro lepší přehlednost jsou jednotlivé reakce po samostatně podané hexavalentní vakcíně nebo po podání kombinace hexavalentní a pneumokokové vakcíny uvedeny v tabulkách 2 a 3.

Nejčastěji hlášenými reakcemi byly zvýšená teplota a horečka (144 reakcí). To odpovídá bezpečnostnímu profilu hexavalentní vakcíny – je známo, že horečka nad 38 °C se vyskytuje po podání této vakcíny velmi často, tj. u více než 1 z 10 očkovaných. Horečka nad 39,5 °C se vyskytuje často, tj. u několika ze 100 očkovaných.

Na druhém místě co do počtu hlášení byly lokální reakce jako je zarudnutí, otok, indurace, bolest nebo zvýšená citlivost v místě vpichu, flegmóna, absces, urtika, hematom (často byly hlášeny v kombinaci) a reakce pláč a plačtivost. Obě skupiny reakcí byly nahlášený v celkovém počtu 106 reakcí. Z celkového počtu nahlášených reakcí pláče či plačtivosti se ve 49 případech jednalo o pláč popsaný jako neutěšitelný či abnormální. Jak lokální reakce v místě aplikace, tak neobvyklá plačtivost patří mezi očekávané NÚ s velmi častým výskytem (tj. až u několika osob z deseti očkovaných).

Často bylo hlášeno narušení spánku ve smyslu neklidného spánku, obtíží s usínáním, pro-

Tabulka 1. Počet hlášených NÚ po jednotlivých typech vakcín

Typ vakcíny	Počet hlášení
Hexavalentní vakcíny (proti záškrtu, tetanu, černému kašli, dětské obrně, Hemofilu typu b a žloutence typu B)	418
Vakcíny proti pertusi, diftérii a tetanu	229
Vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (včetně vakcín se složkou proti varicelle)	195
Vakcíny proti pneumokokovým infekcím	146
Vakcíny proti tetanu	41
Vakcíny proti rotavirovým infekcím	37
Vakcíny proti pertusi, diftérii, tetanu a proti dětské obrně	27
Pentavalentní vakcína (vakcíny proti záškrtu, tetanu, černému kašli, dětské obrně, Hemofilu typu b)	26
Meningokokové vakcíny	26
Vakcíny proti klíšťové encefalitidě	25
Vakcíny proti lidskému papilomaviru	23
BCG vakcíny	19
Vakcíny proti žloutenkám	16
Vakcíny proti chřipce	14
Vakcína proti pertusi, diftérii, tetanu a proti hemofilovým infekcím	14

Tabulka 2. Hlášené reakce po samostatně podané hexavalentní vakcíně

Celkový počet hlášení	318
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	141 / 177
Častěji hlášené reakce	Počet reakcí
Zvýšená teplota a horečka	144
Lokální reakce (zarudnutí, otok, indurace, bolest nebo zvýšená citlivost v místě vpichu, flegmóna, absces, urtika, hematoma)	106
Pláč a plačtivost	106 (z toho neutěšitelný pláč ve 49 případech)
Narušený spánek, neklidný spánek, nespavost, obtíže s usínáním, probouzení se, noční děsy	89
Gastrointestinální obtíže (bolest břicha, křeče v břiše, průjem, zácpa, zvracení, nechutenství, plynatost)	80
Narušení PMV* vč. narušení vývoje řeči	66
Ezém (vznik ekzému či jeho zhoršení)	51 (z toho ve 28 případech šlo o ekzém atopický)
Neklid, agitovanost	36
Nervozita, mrzutost, podrážděnost	35
Rýma, kašel, angína, zahlenění, laryngitida, tracheobronchitida, bronchitida, pneumonie, dušnost, tachypnoe	34
Apatie	33
Únava, prohloubení únavy a ospalost, hypersomnie, malátnost	27
Vyrážka	18
Křeč	12
Hypotonie	11
Apnoe	9
*PMV – psychomotorický vývoj	

Tabulka 3. Hlášené reakce po podání kombinace hexavalentní vakcína + vakcína proti pneumokokovým infekcím

Celkový počet hlášení	91
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	51 / 40
Častěji hlášené reakce	Počet reakcí
Zvýšená teplota a horečka	48
Pláč a plačtivost	32 (z toho neutěšitelný pláč v 17 případech)
Porucha spánku, neklidný, problematický, špatný, narušený spánek, nespavost, obtíže s usínáním, noční děsy	25
Narušený psychomotorický vývoj vč. narušení vývoje řeči	20
Lokální reakce (zarudnutí, otok, indurace, bolest v místě vpichu, absces, hematoma)	19
Gastrointestinální obtíže (bolest břicha, průjem, zvracení, nechutenství)	15
Ekzém (vznik ekzému či jeho zhoršení)	13 (z toho atopický ekzém v 7 případech)
Neklid	11
Nervozita, mrzutost, podrážděnost, dráždivá nálada, zvýšená dráždivost	10
Hypotonie a hypotonicko-hyporesponzivní epizoda	8
Apnoe	4

bouzení se či nočních děsů a to v počtu 89 reakcí. Únava či její prohloubení, ospalost, hypersomnie a malátnost byly nahlášeny v počtu 27 reakcí. Známým nežádoucím účinkem hexavakcíny je neklid a podráždění, které se mohou projevat i neklidným spánkem, a vyskytují se velmi často. Spavost patří mezi známé NÚ s méně častým výskytem.

Gastrointestinální obtíže byly nahlášeny v celkovém počtu 80 reakcí. Nejčastěji hlášenými reakcemi bylo nechutenství (34 reakcí), průjem (19 reakcí) a zvracení (18 reakcí). Bolest břicha či křeče v břiše, zácpa a plynatost byly hlášeny pouze ojediněle. Gastrointestinální poruchy, zejména průjem a zvracení, jsou známými nežádoucími účinky hexavakcíny s výskytem častým až velmi častým.

Další relativně často hlášenou reakcí byl ekzém, a to jak jeho prvotní výskyt, tak i jeho zhoršení. Ekzém byl po samostatně podané hexavakcíně nahlášen celkem 51krát, z toho se v 28 případech jednalo o ekzém atopický. V ostatních případech byl nahlášen ekzém blíže nespecifikovaný. Hlášení byla pouze ve 4 případech zaslána zdravotnickými pracovníky, zbylá hlášení byla zaslána pacienty, v 1 případě potvrzeno lékařem. Poruchy kůže a podkoží, jmenovitě blíže nespecifikovaná dermatitida, patří mezi známé NÚ hexavakcíny s výskytem velmi vzácným, tj. u méně než jednoho z 10 000 očkovaných. Vznik atopického ekzému a jeho zhoršení není v SPC hexavakcíny uvedeno, je to NÚ, jehož skutečný výskyt v souvislosti s očkovaním nás velmi zajímá. Vzhledem k malému počtu hlášených případů a výskytu atopického ekzému v obecné populaci nelze v současné době možný vztah k očkování zhodnotit.

Respirační obtíže a infekce dýchacího ústrojí jako je rýma, kašel, zahlenění, dušnost, tachypnoe, angína, laryngitida, tracheobronchitida a pneumonie byly nahlášeny v celkovém počtu 34 reakcí. Respirační poruchy patří mezi známé NÚ, vyskytují se méně často, tj. u ně-

kolika z 1 000 očkovaných (kašel, infekce horních cest dýchacích), nebo vzácně, tj. u několika z 10 000 očkovaných (bronchitida).

Nejčastěji hlášeným neurologickým nežádoucím účinkem bylo stejně jako v roce 2014 narušení psychomotorického vývoje vč. narušení řeči, které bylo nahlášeno v 66 případech. Hlášení byla ve 38 případech zaslána zdravotnickými pracovníky, ve 28 případech hlášení zaslali pacienti. 3 pacientská hlášení byla potvrzena lékařem. V průběhu loňského a letošního roku probíhalo na základě hlášených NÚ z ČR celoevropské přehodnocení tohoto nežádoucího účinku jako bezpečnostního signálu. Podle dostupných údajů nelze nyní signál potvrdit ani vyloučit, protože celkový počet případů je omezený ve vztahu k množství podaných dávek vakcíny a v mnoha případech nejsou dostupná data kvalitní a úplná. Z toho důvodu nelze v současné době uzavřít, zda poruchy psychomotorického vývoje mohou souviset s podáním hexavakcíny, tento možný nežádoucí účinek však bude nadále pečlivě monitorován.

Další častěji hlášenou neurologickou reakcí byla apatie (33 reakcí), 21 reakcí bylo potvrzeno lékařem, 12 reakcí bylo nahlášeno pacienty bez potvrzení lékaře. Apatie nepatří mezi popsané NÚ v SPC hexavakcíny, v hlášených byla nejčastěji uváděna spolu s nespavostí a poruchami psychomotorického vývoje. Křeč byla nahlášena celkem 12krát, z toho 8krát se jednalo o generalizované křeče. Ve 4 případech šlo o křeče febrilní a ve 4 případech o křeče bez teploty. 6 hlášení bylo potvrzeno lékařem a 2 hlášení byla nahlášena pacienty bez lékařského potvrzení. Křeče (s horečkou nebo bez horečky) jsou očekávaným NÚ hexavakcíny s výskytem velmi vzácným.

Hypotonie byla nahlášena celkem 11krát, z toho 10 reakcí bylo lékařsky potvrzených a 1 reakce byla nahlášena pacientem bez lékařského potvrzení. Hypotonické reakce nebo

hypotonicko-hyporesponzivní epizody jsou očekávané NÚ s velmi vzácným výskytem.

Častěji hlášené psychiatrické reakce byly neklid a agitovanost v počtu 36 reakcí, dalšími hlášenými psychiatrickými reakcemi byly nervozita, mrzutost a podrážděnost v počtu 35 reakcí. Psychiatrické poruchy patří mezi očekávané NÚ, vyskytují se velmi často (podrážděnost, neklid) nebo často (nervozita).

Apnoe byla nahlášena celkem 9krát, 6 hlášení bylo potvrzeno lékařem a 3 hlášení byla nahlášena pacienty bez lékařského potvrzení. Ve 3 případech došlo k apnoe v průběhu afektivního záchvatu, v 1 případě měl pacient v anamnéze apnoe z nezralosti. Apnoe je očekávaný NÚ, vyskytuje se vzácně u velmi předčasně narozených dětí s respirační nezralostí.

Hexavalentní vakcína podaná současně s pneumokokovou vakcínou

V roce 2015 bylo SÚKL zasláno celkem 91 hlášení podezření na nežádoucí účinek po podání kombinace hexavalentní vakcíny + vakcíny proti pneumokokovým infekcím. Hlášení byla v 51 případech zaslána zdravotnickými pracovníky, ve 40 případech hlásili pacienti, z toho byla 2 hlášení lékařsky potvrzená.

Nejčastěji hlášenými reakcemi byly zvýšená teplota a horečka v počtu 48 reakcí, na druhém místě jsou reakce pláč a plačtivost s počtem 32 reakcí. V 17 případech se jednalo o pláč neutěšitelný či abnormální.

Dalšími často hlášenými reakcemi jsou poruchy spánku ve smyslu neklidného či problematického spánku, nespavosti, obtíží s usínáním a nočních děsů v celkovém počtu 25 reakcí. Z psychiatrických nežádoucích účinků byly dále hlášeny následující reakce:

Tabulka 4. Hlášené reakce po podání samotné vakcíny proti pneumokokovým infekcím

Celkový počet hlášení (vakcína podána samostatně i v kombinaci)	146
Počet hlášení po samostatně podané vakcíně	49
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	33 / 16
Častěji hlášené reakce	Počet reakcí
Lokální reakce (otok, zarudnutí, flegmóna, pruritus, zanícení, rezistence, zduření, teplo, bolest a uzlík v místě aplikace)	26
Zvýšená teplota a horečka	21
Gastrointestinální obtíže (odmítání potravy, ztráta chuti k jídlu, průjem, zvracení)	9
Narušený psychomotorický vývoj vč. narušení vývoje řeči	6
Pláč a plačtivost	6 (z toho neutěšitelný pláč ve 2 případech)

neklid v počtu 11 reakcí a nervozita, dráždivost, mrzutost v celkovém počtu 10 reakcí.

Nejčastěji hlášeným neurologickým nežádoucím účinkem bylo stejně jako po podání samotné hexavakcíny narušení psychomotorického vývoje vč. narušení řeči, které bylo nahlášeno ve 20 případech. Z toho 12 hlášení zaslali zdravotničtí pracovníci a 8 hlášení zaslali pacienti. 1 patientské hlášení bylo potvrzeno lékařem.

Další častěji hlášenou neurologickou reakcí byla hypotonie a hypotonicko-hyposponzivní epizoda (8 reakcí). Hypotonicko-hyposponzivní epizoda je známý nežádoucí účinek, který se může vyskytnout po hexavakcíně i po vakcínách proti pneumokokovým infekcím (po těch se vyskytuje vzácně, tj. u méně než 1 pacienta z 1 000).

Lokální reakce byly hlášeny v celkovém počtu 19 reakcí.

Z gastrointestinálních obtíží bylo nejčastěji hlášenou reakcí zvracení (6 reakcí) a nechutenství (4 reakce). Bolest břicha a průjem byly hlášeny pouze ojedinelé.

Z kožních nežádoucích účinků byl nejčastěji hlášenou reakcí ekzém, a to jak jeho objevení se, tak i jeho zhoršení. Atopický ekzém byl nahlášen v 7 případech. V ostatních případech byl nahlášen ekzém blíže nespecifikovaný. 4 hlášení byla zaslána zdravotnickými pracovníky, 9 hlášení zaslali pacienti.

Vakcíny proti pneumokokovým infekcím

V roce 2015 bylo SÚKL nahlášeno 146 podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcín proti pneumokokovým infekcím. Hlášení byla zaslána zdravotnickými pracovníky v 87 případech, v 59 případech byla nahlášena pacienty, z nich byla 2 hlášení ověřena lékařem.

Po samostatně podané vakcíně proti pneumokokovým infekcím bylo v roce 2015 SÚKL nahlášeno 49 hlášení. Hlášení byla zaslána

zdravotnickými pracovníky ve 33 případech, v 16 případech byla nahlášena pacienty.

V tabulce 4 jsou uvedeny jen reakce, které byly nahlášeny po očkování samotnou vakcínou proti pneumokokovým infekcím. Reakce, které byly nahlášeny po aplikaci kombinace vakcín proti pneumokokům a hexavakcíny jsou popsány výše u hlášení na hexavalentní vakcínou.

Nejčastěji hlášenými reakcemi byly lokální reakce, jako je zarudnutí, otok, indurace, bolest, teplo a uzlík v místě vpichu, flegmóna, pruritus v celkovém počtu 26 reakcí. Dalšími častěji hlášenými reakcemi byly zvýšená teplota a horečka, které byly nahlášeny celkem 21krát.

Z gastrointestinálních obtíží bylo hlášeno odmítání potravy či nechutenství (4 reakce), zvracení (3 reakce) a průjem (2 reakce).

Mezi neurologickými nežádoucími účinky bylo nahlášeno několik případů narušení psychomotorického vývoje. Těchto případů bylo celkem 6, z toho byla 4 hlášení zaslána zdravotnickými pracovníky a 2 hlášení byla zaslána pacienty bez potvrzení lékařem. Pláč a plačtivost byly nahlášeny v počtu 6 reakcí, z toho šlo 2krát o pláč neutěšitelný či abnormální.

Po aplikaci samostatně podaných vakcín proti pneumokokovým infekcím se vyskytly převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SPC a odpovídají bezpečnostnímu profilu tohoto typu vakcín. Pouze narušení PMV je reakcí neočekávanou, jeho výskyt je však ojedinelý.

Vakcíny proti pertusi, diftérii a tetanu

V roce 2015 bylo SÚKL nahlášeno 229 podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcín proti pertusi, diftérii a tetanu. Hlášení byla zaslána zdravotnickými pracovníky v 209 případech, v 20 případech byla nahlášena pacienty, z nich byla 4 hlášení ověřena lékařem.

Nejčastěji hlášenými reakcemi byly lokální reakce, jako je zarudnutí, otok vč. rozsáhlého

otoku končetiny, indurace, infiltrace, bolest, svědění a teplo v místě vpichu, flegmóna, absces, puchýřky, pustula a to v celkovém počtu 416 reakcí. Reakce byly hlášeny často v kombinaci. Lokální reakce jsou u tohoto typu vakcín hlášeny každoročně nejčastěji. Jejich vznik je připisován opakovanému podání acelulární pertusové složky.

Dalšími častěji hlášenými reakcemi byly zvýšená teplota a horečka, které byly hlášeny v celkovém počtu 41 reakcí. Gastrointestinální obtíže byly nahlášeny celkem 11krát. Jednotlivé hlášené reakce byly nevolnost, zvracení, průjem a bolest břicha.

Většina hlášených nežádoucích účinků je očekávaná a uvedena v SPC jednotlivých přípravků.

Vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (včetně vakcín se složkou proti varicelle)

V roce 2015 bylo SÚKL nahlášeno 195 podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcín proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (MMR vakcín). Hlášení byla zaslána zdravotnickými pracovníky ve 125 případech, v 70 případech byla nahlášena pacienty, z nich 12 hlášení bylo ověřených lékařem.

Nejčastěji hlášenými reakcemi byly zvýšená teplota a horečka, které byly nahlášeny v počtu 85 reakcí.

Druhou nejčastěji hlášenou reakcí bylo selhání vakcín a vznik příušnic. Příušnice byly nahlášeny celkem ve 46 případech. Selhání vakcín a vznik planých neštovic a spalniček bylo nahlášeno v menším počtu případů, plané neštovice byly nahlášeny v 13 případech a spalničky v 11 případech. Je známo, že účinnost žádné vakcín není 100% a u některých osob po očkování nemusí dojít ke vzniku imunitní odpovědi.

Pláč a plačtivost byly nahlášeny celkem 22krát, z toho byl pláč neutěšitelný či abnormální nahlášen celkem v 9 případech.

Tabulka 5. Hlášené reakce po podání vakcín proti pertusi, diftérii a tetanu

Celkový počet hlášení	229
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	209 / 20
Častěji hlášené reakce	Počet reakcí
Lokální reakce (zarudnutí, otok vč. rozsáhlého otoku končetiny, indurace, infiltrace, bolest, svědění a teplo v místě vpichu, flegmóna, absces, puchýřky, pustula)	416
Zvýšená teplota a horečka	41
Gastrointestinální obtíže (nevolnost, zvracení, průjem, bolest břicha)	11

Nejčastěji hlášeným neurologickým nežádoucím účinkem byl narušený psychomotorický vývoj vč. narušeného vývoje řeči, který byl nahlášen v 18 případech, z toho zdravotničtí pracovníci zaslali 5 hlášení a pacienti 13 hlášení. Jedno patientské hlášení bylo potvrzeno lékařem. Narušení psychomotorického vývoje není očekávanou reakcí, vzhledem k počtu hlášení a jejich kvalitě se nejedná o nový bezpečnostní signál. Reakce však bude nadále monitorována.

Nervozita, mrzutost a podrážděnost byly nahlášený celkem 11krát, narušený spánek vč. nočních děsů 10krát. Poměrně často byly hlášeny gastrointestinální obtíže jako je zvracení (9 reakcí), nechutenství (8 reakcí), průjem (9 reakcí), bolest břicha (4 reakce). Ostatní gastrointestinální reakce byly hlášeny pouze ojediněle.

Z kožních reakcí byl často hlášen exantém a to v celkovém počtu 43 reakcí, ekzém byl hlášen v celkovém počtu 10 reakcí. Z celkového počtu reakcí byl ekzém 1krát potvrzen lékařem a 9krát byl nahlášen pacienty bez lékařského potvrzení. V 7 případech byl ekzém specifikován jako ekzém atopický.

Trombocytopenie či idiopatická trombocytopenická purpura byly nahlášený v počtu 5 reakcí, z toho 4 byly potvrzeny lékařem a 1 byla nahlášená pacientem bez lékařského potvrzení.

Po aplikaci vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SPC a odpovídají bezpečnostnímu profilu vakcín. Pouze narušení PMV je reakcí

neočekávanou, ale vzhledem k nízké frekvenci hlášení a kvalitě dat nejde o vznik nového bezpečnostního signálu.

Vakcíny proti rotavirovým infekcím

V roce 2015 bylo SÚKL nahlášeno 37 podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcín proti rotavirovým infekcím. Hlášení byla zaslána zdravotnickými pracovníky v 31 případech, v 6 případech byla nahlášena pacienty, z nich byla 2 hlášení ověřena lékařem.

Nejčastěji nahlášeným nežádoucím účinkem bylo selhání vakcinace, a to ve 13 případech. Dalšími častěji hlášenými reakcemi byly zvýšená teplota a horečka (8 reakcí) a gastrointestinální obtíže jako je bolest břicha (4 reakce), zvracení (3 reakce) a průjem (5 reakcí).

Po aplikaci vakcíny proti rotavirovým infekcím byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které jsou již popsány v SPC a odpovídají bezpečnostnímu profilu vakcín.

Pentavalentní vakcína

V roce 2015 bylo SÚKL nahlášeno 26 podezření na nežádoucí účinek po aplikaci pentavalentní vakcíny. Hlášení byla zaslána zdravotnickými pracovníky v 5 případech, v 21 případech byla nahlášena pacienty, z nich byla 2 hlášení ověřena lékařem.

Nejčastěji hlášené byly lokální reakce jako zarudnutí, otok, indurace, bolest a zvýšená tep-

lota v místě aplikace, a to v celkovém počtu 18 reakcí. Dalšími častěji hlášenými reakcemi byly zvýšená teplota a horečka (13 reakcí), pláč a plačtivost (11 reakcí), z toho se v 5 případech jednalo o pláč neutěšitelný či abnormální.

Z psychiatrických reakcí byly častěji hlášeny reakce neklid, podrážděnost, mrzutost, nervozita v celkovém počtu 11 reakcí.

Po aplikaci pentavalentní vakcíny byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které jsou již popsány v SPC a odpovídají bezpečnostnímu profilu vakcín.

Vakcína proti pertusi, diftérii, tetanu a proti hemofilovým infekcím

V roce 2015 bylo SÚKL nahlášeno 14 podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti pertusi, diftérii, tetanu a hemofilovým infekcím. Hlášení byla zaslána zdravotnickými pracovníky ve 4 případech, v 10 případech byla nahlášena pacienty, z nich bylo 1 hlášení ověřeno lékařem.

Mezi častěji hlášenými reakcemi byly zvýšená teplota a horečka (12 reakcí), lokální reakce jako zarudnutí, edém indurace, bolest v místě vakcinace (5 reakcí) a respirační obtíže a infekce (rýma, kašel, zahlenění, zánět HCD, pneumonie) v celkovém počtu 8 reakcí.

Hlášené nežádoucí účinky byly v převážné většině nežádoucí účinky očekávané, které

Tabulka 6. Hlášené reakce po podání vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (včetně vakcín se složkou proti varicelle)

Celkový počet hlášení		195
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů		125 / 70
Častěji hlášené reakce		Počet reakcí
Zvýšená teplota a horečka		85
Selhání vakcinace – parotitis epidemica		46
Exantém		43
Gastrointestinální obtíže (nechutenství, dysfagie, plynatost, zvracení, průjem, zácpa, bolest břicha, akutní gastroenteritida)		38
Pláč a plačtivost		22 (z toho neutěšitelný pláč v 9 případech)
Narušený psychomotorický vývoj vč. narušení vývoje řeči		18
Selhání vakcinace – varicella		13
Selhání vakcinace – spalničky		11
Nervozita, mrzutost, podrážděnost		11
Narušený spánek, neklidný spánek, noční probouzení, obtíže s usínáním, noční děsy		10
Ekzém		10
Idiopatická trombocytopenická purpura a trombocytopenie		5

jsou již popsány v SPC a odpovídají bezpečnostnímu profilu vakcíny.

Vakcíny proti pertusi, diftérii, tetanu a proti dětské obrně

V roce 2015 bylo SÚKL nahlášeno 27 podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti pertusi, diftérii, tetanu a proti dětské obrně. Hlášení byla zaslána zdravotnickými pracovníky ve 26 případech, 1 hlášení bylo nahlášeno pacientem bez lékařského ověření.

Nejčastěji hlášenými reakcemi byly lokální reakce jako zarudnutí, otok, bolestivost v místě vakcinace, a to v celkovém počtu 32 reakcí.

Horečka a zimnice byly nahlášeny v počtu 7 reakcí, gastrointestinální obtíže (nevolnost a zvracení) v počtu 6 reakcí a únava a ospalost také v počtu 6 reakcí.

Hlášené reakce patří v převážné většině mezi očekávané nežádoucí účinky, které jsou již popsány v SPC a odpovídají bezpečnostnímu profilu vakcíny.

Vakcíny proti meningokokovým infekcím

V roce 2015 bylo SÚKL nahlášeno 26 podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti meningokokovým infekcím. Hlášení byla zaslána zdravotnickými pracovníky ve 22 případech, ve 4 případech byla hlášení zaslána pacientem bez lékařského ověření.

Vakcína proti meningokokům skupiny B

Po aplikaci vakcíny proti meningokokům skupiny B bylo nahlášeno celkem 15 hlášení, nejčastěji hlášené byly lokální reakce jako bo-

lest v místě podání, zarudnutí, otok, indurace, puchýř, a to v počtu 23 reakcí. Dalšími častěji hlášenými reakcemi byly zvýšená teplota a horečka, které byly hlášeny v počtu 6 reakcí. Gastrointestinální obtíže jako nechut k jídlu, zvracení a průjem byly hlášeny v celkovém počtu 6 reakcí.

Vakcíny proti meningokokům skupin A, C, W-135 a Y

Po aplikaci vakcín proti meningokokům skupin A, C, W-135 a Y bylo nahlášeno celkem 11 hlášení, nejčastěji hlášené byly lokální reakce typu zarudnutí, otok, indurace a bolest v místě vakcinace v počtu 14 reakcí. Dalšími častěji hlášenými reakcemi byly zvýšená teplota a horečka, které byly hlášeny v počtu 6 reakcí.

Hlášené reakce patří převážně mezi očekávané nežádoucí účinky, které jsou již popsány v SPC a odpovídají bezpečnostnímu profilu uvedeného typu vakcín.

Vakcíny proti klíšťové encefalitidě

V roce 2015 bylo SÚKL nahlášeno 25 podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti klíšťové encefalitidě. Nejčastěji hlášené byly lokální reakce jako zarudnutí, bolest a teplo v místě vakcinace, indurace, omezení kloubní hybnosti v místě vakcinace, a to v počtu 16 reakcí. Dalšími častěji hlášenými reakcemi byly gastrointestinální obtíže jako nevolnost, zvracení, nechut k jídlu a bolest břicha, které byly nahlášeny v počtu 14 reakcí. Bolest hlavy byla nahlášena v počtu 6 reakcí, vertigo bylo hlášeno v počtu 5 reakcí, zvýšená teplota, horečka a zimnice byly nahlášeny v celkovém počtu 5 reakcí.

Hlášené reakce patří převážně mezi očekávané nežádoucí účinky, které jsou již popsány v SPC a odpovídají bezpečnostnímu profilu uvedeného typu vakcín.

Vakcíny proti lidskému papilomaviru

V roce 2015 bylo SÚKL nahlášeno 23 podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti lidskému papilomaviru. Nejčastěji bylo nahlášeno podezření na selhání vakcinace, které bylo nahlášeno v 10 případech. V hlášených bohužel chybí uvedení kompletní informace jako je např. počet dávek či stanovení sérotypu, aby bylo možné selhání vakcíny jednoznačně potvrdit či vyloučit. Lokální reakce jako je zarudnutí, otok, bolest v místě vakcinace byly nahlášeny v celkovém počtu 7 reakcí.

Jak již bylo uvedeno výše u vakcín proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím, účinnost žádné vakcíny není 100% a u některých osob po očkování nemusí dojít ke vzniku imunitní odpovědi. Ostatní hlášené reakce patří převážně mezi očekávané nežádoucí účinky, které jsou již popsány v SPC a odpovídají bezpečnostnímu profilu uvedeného typu vakcín.

Vakcíny proti tetanu

V roce 2015 bylo SÚKL nahlášeno 41 podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti tetanu. Nejčastěji hlášené byly lokální reakce jako bolest a teplo v místě vakcinace, zarudnutí, otok, indurace, absces v celkovém počtu 60 reakcí. Zvýšená teplota, horečka a zimnice byly hlášeny v celkovém počtu 8 reakcí.

Hlášené reakce patří převážně mezi očekávané nežádoucí účinky, které jsou již popsány v SPC a odpovídají bezpečnostnímu profilu uvedeného typu vakcín.

Vakcíny proti chřipce

V roce 2015 bylo SÚKL nahlášeno 14 podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti chřipce. Nejčastěji byla hlášena zvýšená teplota, horečka a zimnice v celkovém počtu 5 reakcí.

Tabulka 7. Hlášené reakce po podání pentavalentní vakcíny

Celkový počet hlášení	26
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	5 / 21
Častěji hlášené reakce	Počet reakcí
Lokální reakce (zarudnutí, indurace, otok, bolest a zvýšená teplota v místě vakcinace)	18
Zvýšená teplota a horečka	13
Gastrointestinální obtíže (bolest břicha, nechutenství, zvracení, průjem, zácpa)	13
Pláč a plačtivost	11 (z toho neutěšitelný pláč v 5 případech)
Neklid, podrážděnost, mrzutost, nervozita	11

Hlášené reakce patří převážně mezi očekávané nežádoucí účinky, které jsou již popsány v SPC a odpovídají bezpečnostnímu profilu uvedeného typu vakcín.

Závěr

Naprostá většina reakcí, které byly za rok 2015 nahlášený, byly reakce očekávané, které jsou již popsány v SPC. Celkový počet hlášení je relativně velmi malý vzhledem k počtu dávek vakcín, podaných za tento rok.

Je třeba mít na paměti, že hlášení jsou pouhým podezřením na nežádoucí účinek, nikoli prokázaným nežádoucím účinkem. Kauzální souvislost není hlášelem stanovována a ve výčtu reakcí není zo-

hledňována. Z výčtu reakcí proto nelze činit jakékoli závěry o kauzalitě a následně o bezpečnosti vakcín. To je možné až po podrobném zhodnocení. U známých nežádoucích účinků, kde již byla mezi přípravky a reakcemi kauzalita prokázána, je pravděpodobné, že se jedná o nežádoucí účinek vakcín. U nových dosud neočekávaných reakcí, které jsou hlášeny pouze v malém počtu, hlášení často neobsahují dostatečné množství informací pro zhodnocení a není znám mechanismus vzniku reakce, není možné stanovit závěr o kauzalitě. Taková hlášení je nutné nadále sledovat a sbírat další informace, které mohou v budoucnu napomoci objasnění kauzality.

Na základě hlášení podezření na NÚ, která jsme přijali za r. 2015, sledujeme v současné

době jako podezření na možný nový signál riziko poruchy psychomotorického vývoje ve vztahu k očkování (zejména po hexavakcíně), riziko apatie a vznik nebo zhoršení atopického ekzému. O vztahu těchto reakcí k očkování nelze v současné době udělat žádný závěr. Další dobře dokumentovaná hlášení podezření na tyto reakce mají pro naše hodnocení klíčový význam. Jak je však již uvedeno výše, sledování podezření na dosud neočekávané NÚ neznámá, že je prokázána jakákoliv kauzální souvislost s vakcínami či že tato souvislost skutečně bude prokázána. Jde o běžnou praxi ve farmakovigilančním hodnocení, která se provádí u všech léčivých přípravků, zdaleka ne každé sledování vede k odhalení kauzálního vztahu mezi podaným léčivým přípravkem a potížemi pacienta. ■

Vakcinace vs. autismus

Každoročně je SÚKL v několika případech nahlášen vznik autismu jako nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (MMR vakcína). V roce 2015 jsme takových hlášení přijali celkem 6.

Autismus patří mezi neurovývojová onemocnění, jde o starší označení celé skupiny poruch, pro které se používá termín pervazivní vývojové poruchy nebo poruchy autistického spektra (ASD). Jeho přesná příčina není známa, předpokládá se multifaktoriální vznik. Tyto poruchy jsou charakterizovány poruchou vztahu k okolí, světu a lidem. Klinicky se projevují deficitem v sociálním chování, nedostatky v komunikaci, a to jak verbální, tak neverbální, a omezeným a repetitivním chováním a zájmy. Osoby s autismem nejsou schopny vstřícných mimických projevů, vyhýbají se očnímu kontaktu, mají poruchu v sociální komunikaci. Komorbiditami bývají poruchy pozornosti, obsedantně kompulzivní porucha, epilepsie či mentální retardace.

V roce 1998 dr. Andrew Wakefield publikoval v časopisu Lancet studii 12 dětí, u kterých po očkování vakcínou proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím došlo ke ztrátě dovedností, které měly před onemocněním, včetně komunikace, a současně se u nich objevil průjem a bolest břicha. Histologie u 11 z nich potvrdila chronický střevní zánět, u 9 sledovaných dětí byl diagnostikován autismus. Po několika letech byl odhalen finanční střet zájmů Andrewa Wakefielda a padělání výsledků studie. Časopis Lancet následně anuloval původní publikaci studie. I přesto však závěry této studie vyvolaly obavy z očkování MMR vakcínou, vedly ke snížení proočkování a následně

ke vzrůstu počtu onemocnění spalničkami a příušnicemi.

Přestože od doby studie dr. Wakefielda byly uveřejněny další studie a analýzy, které žádnou spojitost mezi očkováním a vznikem autismu nepotvrdily, obavy z této možné spojitosti ve společnosti stále přetrvávají. Kromě podezření, které na vakcíny padlo v důsledku Wakefieldovy studie, je důvodem přetrvávajícího podezření i časová souvislost mezi podáním MMR vakcíny a prvními projevy autismu, které rodič postiženého dítěte zaznamená. Je nutno poznamenat, že časová souvislost je pouze jednou z podmínek kauzální souvislosti, sama o sobě automaticky prokázanou kauzální souvislost neznamená. Příčinou pozorované časové souvislosti je s největší pravděpodobností skutečnost, že vakcinace proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím je podávána právě ve věku, ve kterém se často projevují první příznaky autismu.

Naposledy vztah mezi očkováním MMR vakcínou a vznikem autismu vyloučila velká studie provedená v USA, která byla publikována v roce 2015 v časopisu JAMA. Jednalo se o retrospektivní kohortovou studii, která sledovala děti mezi lety 2001–2012 od jejich narození do 5 let věku. Děti, které byly očkovány 1 nebo 2 dávkami MMR vakcíny byly porovnávány s těmi, které nedostaly žádnou dávku. Ve studii bylo zahrnuto 95 727 dětí se starším sourozencem, z nichž celkem 1 929 dětí (2,01 %) mělo sourozence s diagnózou ASD, tedy vyšší riziko rozvoje ASD. Z celkového počtu byla u 994 dětí (1,04 %) diagnostikována porucha autistického spektra, z nich mělo 134 dětí sourozence s diagnózou ASD.

Ve studii bylo hodnoceno riziko vzniku autismu ve 2 a v 5 letech u dětí neočkovaných, očkovanych 1 a 2 dávkami MMR vakcíny s přihlédnutím k tomu, zda tyto děti měly zdravotního sourozence či sourozence s ASD. U dětí se starším sourozencem s ASD bylo relativní riziko rozvoje ASD u očkovanych 1 dávkou MMR vakcíny oproti neočkovaným ve 2 letech 0.76 (95% CI, 0.48–1.22; $P=.25$), u očkovanych 2 dávkami oproti neočkovaným v 5 letech 0.56 (95% CI, 0.30–1.04; $P=.07$). U dětí bez postiženého sourozence bylo relativní riziko rozvoje ASD u očkovanych 1 dávkou MMR vakcíny oproti neočkovaným ve 2 letech 0.91 (95% CI, 0.68–1.20; $P=.50$), u očkovanych 2 dávkami oproti neočkovaným v 5 letech 1.09 (95% CI, 0.76–1.54; $P=.65$).

Výsledky nenaznačují žádnou souvislost mezi očkováním MMR vakcínou a vznikem poruchy autistického spektra bez ohledu na to, zda sourozenec sledovaného dítěte měl poruchu autistického spektra. Jedná se o studii autismu, do které byl zahrnut zatím největší počet dětí a svou robustností velmi významně podporuje dosavadní výsledky, že vznik poruch autistického spektra žádným způsobem nesouvisí s předchozí vakcinací, a to ani u dětí, které mají vyšší riziko vzniku ASD (zde sourozence s touto poruchou).

Literatura:

<http://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2008/02/03.pdf>

Anjali A et al. Autism Occurrence by MMR Vaccine Status Among US Children With Older Siblings With and Without Autism. JAMA 2015; 313(15):1534–1540. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2275444> ■