

Neurologické komplikace očkování

Markéta Harničárová¹, MUDr. Marie Kolářová, CSc.², doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.³

¹6. ročník Všeobecného lékařství, LF MU Brno

²Ústav ochrany a podpory zdraví, LF MU Brno

³Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

Očkování je v posledních letech stále více diskutovaným tématem. Jako každý účinný preparát, i vakcíny mohou vést k nežádoucím reakcím, které jsou více či méně reverzibilní, a to tím spíše, že očkováni jsou zejména děti již od kojeneckého věku. Závažné nežádoucí reakce, kam patří i komplikace neurologické, jsou však naštěstí velmi vzácné. Následující článek se zabývá výčtem jednotlivých komplikací a blíže se zaměřuje na vakcíny momentálně dostupné v České republice.

Klíčová slova: očkování, nežádoucí reakce, febrilní křeče, encefalopatie, encefalitida, neuritida.

Neurological complications of vaccination

Vaccination is a topic which is being more and more discussed in recent years. As with every effective medicament, the use of vaccines can also lead to side effects which are more or less reversible, affecting mainly children vaccinated during infancy due to their vulnerability. Serious adverse events such as neurological complications are fortunately rare. The following article presents a listing of complications and focuses on vaccines available in Czech Republic at the time.

Key words: vaccination, adverse events, febrile seizures, encephalopathy, encephalitis, neuritis.

Úvod

Očkování je povinnou součástí zdravotní péče v České republice. Je to nejúčinnější preventivní opatření mnoha infekčních onemocnění. Odhaduje se, že ročně zachrání v celosvětovém měřítku přibližně 2 miliony životů a tisíce dalších lidí ušetří infekčních komplikací a případných následků (Jílková, 2012). Tato vysoká účinnost očkování je připisována nejen individuálnímu působení na každého očkováného jedince, ale přispívá k tomu i existence tzv. kolektivní imunity, která znemožňuje cirkulaci etiologického agens v populaci (Jílková, 2012). Účinné komponenty vakcín jsou považovány za velmi bezpečné a většina vedlejších nebo nežádoucích reakcí je připisována přítomným adjuvanciím. Tyto látky jsou považovány za jednu z možných příčin syndromu ASIA (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants) (Piňha et Prymula, 2013). Ten poprvé popsali Shoenfeld a Agmon-Levin v roce 2011, jimi uvedená diagnostická kritéria jsou však zatím velmi široká. Druhým nedostatkem této teorie je, že dosud nebyly stanoveny takové dávky adjuvancií, u kterých by bylo možné s jistotou vyloučit jejich toxicitu, a přitom by mohly vyvolat syndrom ASIA (Hawkes et al., 2015). I bezpečnost používaných adjuvancií však byla důkladně ověřena a dokládá to zejména fakt, že i přes miliony podaných dávek je incidence závažných nežádoucích reakcí velmi nízká (četnost všech neurologických komplikací obecně není nikde v literatuře popsána, ale u většiny těchto stavů je uváděna řádově 1/10 000 podaných dávek a méně).

Neurologické reakce po očkování jsou velmi vzácné. Mohou probíhat jako méně závažná forma onemocnění, proti kterému se očkuje, jako je poliomyelitis po očkování živou vakcínou, nebo mohou vznikat na zánětlivém či autoimunitním podkladě. Dle závažnosti, etiologie a patogenезi bývají děleny na ty s lehčím průběhem, kam patří febrilní křeče, a ty s těžším průběhem, kam se řadí postvakcinační encefalopatie, encefalitida a encefalomyelitida, dále postvakcinační neuritida a polyradikuloneuritida, subakutní sklerozující panencefalitida a narkolepsie.

Článek je v první části koncipován jako přehled jednotlivých reakcí s výčtem jejich incidence a ve druhé části je nastíněna současná situace v České republice.

Nežádoucí neurologické reakce

Febrilní křeče

Febrilní křeče představují věkově vázanou (6 měsíců až 5 let), často geneticky podmíněnou vnímavost k epileptickým záchvatům, které se objevují ve spojení s horečkou (nejméně 38°C) a nemají jinou prokazatelnou příčinu, např. intrakraniální infekci. Děti, které již dříve prodělaly non-febrilní záchvat, jsou z této definice vyloučeny (Panayiotopoulos, 2010). Jestliže rodiče prodělali febrilní křeče, existuje důvodný předpoklad, že jejich děti budou k tomuto stavu geneticky predisponovány. Riziko výskytu je u nich 4 až 5 krát vyšší ve srovnání se zdravou populací. Dědičnost je zřejmě polygenní, ale byly popsány i případy autosomálně dominantní dědičnos-

ti. Klinický obraz může být velmi různorodý. Nejčastějším typem jsou tonicko-klonické křeče (80%). Zbýlých 20% představují křeče tonické (13%), atonické (3%) a křeče unilaterální nebo fokální tonicko-klonické (4%). Z prognostického hlediska je vhodné dělení na nekomplikované FK, které mají krátké trvání a jsou symetrické, a komplikované FK, pro které je charakteristická alespoň jedna ze tří podmínek, a to je trvání nejméně 15 minut, asymetrické projevy nebo lateralizace a pozáchrvatové hemiparézy.

Výskyt febrilních křečí je dáván do souvislosti s vakcínami DTP (difterie, tetanus, pertuse) a MMR (spalničky, příušnice, zarděnky). V literatuře se v této souvislosti objevují zmínky i o některých vakcínách proti chřipce (inaktivovaná trivalentní vakcína proti chřipce v sezóně 2010–2011) a 13valentní pneumokokové vakcíně (Gkampeta, Pavlidou et Pavlou, 2015). V případě DTP vakcín závisí jejich reaktogenita na tom, zda je použita celobuněčná nebo acelulární pertusová složka. V případě vakcín s celobuněčnou složkou je incidence febrilních křečí 1/1 750–14 300 aplikovaných dávek. V České republice jsou pro použití dostupné již pouze vakcíny s acelulární komponentou, kde je incidence méně než 1/10 000 dávek. Pokud se objevily nekomplikované febrilní křeče po podání očkovací látky, lze další dávku naočkovat s časovým odstupem nejméně tři měsíců. Jestliže došlo k epizodě komplikovaných febrilních křečí a pacient je kompenzován, je možné po 4. roce věku aplikovat vakcínu s redukovanou dávkou antigenu (Tdap). Při podávání další dávky je vhodné preventivně použít antipiretikum či případně

benzodiazepin. Zvýšená incidence febrilních křečí po podání MMR vakcíny byla prokázána z mnoha nezávislých zdrojů. V roce 2007 Miller et al. publikovali kohortovou studii, která posuzovala výskyt febrilních křečí po podání MMR vakcíny Priorix. Data byla sbírána v Anglii v letech 1998 až 2002 a zahrnovala téměř 900 dětí v rozmezí 12–23 měsíců věku. Přitom byla zjištěna zvýšená incidence febrilních křečí mezi 6.–11. dnem po očkování MMR vakcínou. Stejný závěr vycházel i ze studií Farrington et al. (1996) a Barlow et al. (2001) (Pruna et al., 2013; Demicheli et al., 2013). Farrington et al. (1996) odhadli, že na 100 000 dětí očkovaných MMR vakcínou připadá 33 záchvatů febrilních křečí vzniklých v souvislosti s očkováním. Výskyt febrilních křečí se pak odvíjí i od toho, zda byla použita kombinovaná tetravalentní vakcína MMRV, která obsahuje i složku proti planým neštovicím, nebo pouze trivalentní vakcína MMR a vakcína proti varicele byla naočkována nezávisle na tom. Riziko je pak v případě tetravakcíny téměř dvojnásobné ve srovnání s očkováním trivalentní vakcínou MMR a vakcínou proti varicelle zvláště (Klein et al., 2010; MacDonald et al., 2014; Schink et al., 2014).

Horečka jako nežádoucí reakce po očkování je celkem častá. Febrilní křeče, které mohou při zvýšené tělesné teplotě nastat, ale nejsou v důsledku vakcinace častější než febrilní křeče z jakékoliv jiné příčiny. Jejich incidence se u dětí, které je dosud neprodělaly a těch, které je již mají v anamnéze, neliší. V případě afebrilních křečí očkování incidenci neovlivňuje (Pruna et al., 2013; Gkampeta, Pavlidou et Pavlou, 2015). Podle doporučení LICE guidelines z roku 2013 nejsou febrilní křeče v anamnéze kontraindikací očkování, takže by rodiče neměly odrazovat od očkování jejich dětí. Samozřejmostí je ovšem poučení rodičů o možných nežádoucích účincích včetně febrilních křečí (Pruna et al., 2013).

Encefalopatie

Postvakcinační encefalopatie představuje akutní nezánettivé poškození centrálního nervového systému nevysvětlitelné jinými příčinami, které se manifestuje fokálními nebo centrálními poruchami. Etiologicky se uplatňují vasomotorické poruchy cév, které vedou ke vzniku spasmů a zvýšené propustnosti kapilár. V důsledku toho vznikají drobná ložiska krvácení až malárie mozkové tkáně. Některé hypotézy hovoří i o působení nově vzniklých imunokomplexů po očkování, zvýšené citlivosti vůči histaminu a serotoninu nebo změnách v sekreci inzulinu vedoucí k přechodné hypoglykémii. V minulosti byla také prokázána genetická predispozice ke vzniku

encefalopatie. Šlo o mutaci genu ovlivňujícího funkci sodíkových kanálů, která vedla k encefalopatii po podání DTP vakcíny (Škovránková, 2008). Klinicky můžeme nad akutní encefalopatií uvažovat, pokud se objeví alespoň 2 z těchto příznaků: porucha vědomí, křeče, u dětí nad 18 měsíců věku porucha chování (dlouhodobý křik, zmatenost) a příznaky edému mozku. Tyto projevy mohou a nemusí být provázeny zvýšenou teplotou. Výskyt postvakcinační encefalopatie je dáván do souvislosti zejména se staršími vakcínami proti vzteklině nebo vakcínou proti variole, které se v dnešní době již nepoužívají (Kleinerová, 2004). Encefalopatie se může vyskytnout i po očkování celobuněčnou vakcínou proti pertusi. Od roku 2007 bylo použití této vakcíny v České republice zcela nahrazeno vakcínou s acelulární pertusovou komponentou, která je výrazně méně reaktogenní. Incidence postvakcinačních neurologických komplikací se při použití modernější vakcíny snížila zhruba 8krát ve srovnání se starším typem vakcíny. Výskyt encefalopatie je při použití očkovací látky obsahující acelulární pertusovou složku velmi vzácný s incidencí méně než 1/10 000 podaných dávek. Její použití je tak za určitých podmínek možné i u pacientů, kteří v anamnéze prodělali febrilní křeče nebo mají střední vývojové riziko DMO, dále u rizikových dětí, kde existují obavy ze záchvatu při vzestupu teploty, nebo tehdy, pokud dítě prodělalo po podání celobuněčné vakcíny celkovou reakci se vzestupem teploty nad 39°C (Škovránková, 2003; Kosina, 2007).

Jako jedna z forem postvakcinační encefalopatie se mohou objevit hypotonicko-hyporesponzivní epizody. Projevují se jako náhle vzniklá bledost, pokles nebo vymizení reakcí a snížený svalový tonus, které se objeví do 24 hodin po očkování. Při použití vakcíny s celobuněčnou složkou byla incidence 1/1 750 dávek. Při použití kombinované vakcíny s tetanickou, difterickou a acelulární pertusovou složkou se kolaps nebo šokový stav objeví jen vzácně, a to v rozmezí od $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$ podaných dávek. Další možnou formou je shock-like reakce. Mezi její příznaky patří bledost, cyanóza, třesavka, ochablost a apatie. Po vakcíně s acelulární pertusovou složkou se tato reakce objevuje jen vzácně.

Postvakcinační encefalitida a encefalomyelitida

Podobné příznaky jako v případě encefalopatie ale vznikající s časovým odstupem 1 až 4 týdnů (někdy je uváděno až 24 týdnů) po očkování, mohou představovat postvakcinační encefalitidu nebo encefalomyelitidu. Etiopatogeneze

tohoto stavu je na autoimunitním podkladě a má charakter akutní diseminované encefalomyelitidy (ADEM). V literatuře jsou uváděny nejméně dvě teorie vysvětlující vznik tohoto stavu. Podle první teorie je určující mechanismus molekulární mimikry. Na základě podobnosti mezi antigeny patogenu a některými složkami centrálního myelinu (např. bazický encefalitogenní protein) dojde za jistých podmínek (určitá koncentrace antigenů, dostatečná doba jejich působení, genetická predispozice) ve spádových lymfatických uzlinách k aktivaci autoreaktivních klonů lymfocytů. Aktivované lymfocyty pak prochází skrz hematoencefalickou bariéru a vedou k zánětu, jehož důsledkem je poškození myelinu s ložisky demyelinizace. Podle druhé teorie může být ADEM způsobena přímo virovým zánětem v mozkové tkáni. Autoimunitní zánět může být nastartován přímo antigeny uvolněnými z myelinu v CNS. Při mírném průběhu dojde pouze k perivaskulární infiltraci, která odezní bez následků. Rozvinutá forma, častěji vznikající jako následek infekčního onemocnění, může mít ale trvalé následky nebo dokonce končit letálně. Nebezpečná může být aplikace živých atenuovaných vakcín u predisponovaných nebo oslabených osob, která může vést ke vzniku akutní diseminované encefalomyelitidy i bez účasti autoimunity (Škovránková, 2008).

Postvakcinační ADEM představuje maximálně 5–10 % všech případů a udávaná incidence je u různých vakcín v rozmezí 0,1–0,2/100 000 podaných dávek. V literatuře je uváděna jako možná komplikace očkování proti vzteklině, difterii, tetanu, pertusi, planým neštovicím, spalničkám, příušnicím, zarděnkám, japonské encefalitidě typu B, chřipce a hepatitidě B. Ve srovnání s přeočkováním je signifikantně vyšší riziko ADEM po aplikaci první dávky očkovací látky (Gkampeta, Pavlidou et Pavlou, 2015). Incidence postvakcinační meningoencefalitidy po očkování trojvakcínou MMR proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám je 1/5 000 000 dávek a u nás výskyt této komplikace dosud hlášen nebyl (Škovránková, 2007). Vznik ADEM po vakcinaci proti vzteklině a variole je dáván do souvislosti se staršími typy vakcín, které ještě obsahovaly zvířecí mozkovou tkáň. V literatuře se objevují zmínky o výskytu postvakcinační encefalitidy i v souvislosti s očkováním proti žluté zimnici a chřipce (Blechová, 2006). Očkovací látka proti žluté zimnici kmene 17D si stále zachovává určitý stupeň neurovirulence. Riziko vzniku postvakcinační encefalopatie po použití této očkovací látky je zvýšené u velmi malých dětí. Od roku 1952 bylo zaznamenáno celkem 21 případů, z toho 13 případů u dětí mladších 4 mě-

síc. V súčasnej dobe je proto aplikácia očkovacích látok doporučovaná až u detí od ukončeného 9. mesiaca, čož výskyt tejto komplikácie významne snížilo. V určitých prípadoch je však vakcinácia možná už od ukončeného 6. mesiaca veku. V súvislosti s očkovaním proti žltej zimnici je v literatúre uvádzaná neurotropná nemoc YEL-AND a viscerotropná nemoc YEL-AVD, ktoré môžu mať smrteľné následky. Príznaky ochorenia YEL-AND sa objavujú do jedného mesiaca od aplikácie očkovacích látok a provázajú ju vysoká horúčka s bolesťou hlavy. Mohú progredovať do jedného alebo viacerých nasledujúcich stavov: zmatenosť, encefalitída/encefalopatia, meningitída, ložiskový neurologický deficit alebo Guillain-Barrého syndróm. Vyššie riziko je u osôb starších 60 rokov, ale k prenosu môže dôjsť i z kojnej matky na dieťa. Viscerotropná nemoc YEL-AVD, ktorá pripomína fulminantnú infekciu divokým typom vírusu, je v súvislosti s očkovaním proti žltej zimnici hlásená veľmi vzácné. Klinická symptomatológia môže zahŕňať horúčku, myalgii, bolesť hlavy, hypotenziu a môže progredovať do metabolického acidózy, svalovej a jaterných cytolýz, lymfocytopenie a trombocytopenie, respiračného a renálneho selhania. Uvádzaná mortalita je okolo 60%. Potenciálnym rizikovým faktorom je ochorenie brzlíku. Očkovanie proti žltej zimnici je doporučované Svetovou zdravotníckou organizáciou pri cestovaní do endemických oblastí, ktoré zahŕňajú časť Južnej Ameriky a Afriky, takže výskyt týchto stavov v súvislosti s očkovaním v našich zemepisných šírkach je extrémne vzácný.

Incidence encefalopatie po očkovaní proti chřipke je menej než 1/10 000 podaných dávok a radí sa tak medzi veľmi vzácné nežádúce reakcie. Výskyt akútnej diseminovanej encefalomyelitidy bol hlásený i v peregistračnom sledovaní vakcín Silgard, nicméně z dostupných dát nebylo možné určiť incidenciu.

Syndróm VAPP

Det'ská prenosná obrna je ochorenie, ktoré sa v Českej republike podarilo díky očkovaniu eradikovať už v 60. rokoch minulého storočia. Paralytická poliomyelitída v dôsledku samotného ochorenia vzniká približne v 1% prípadov. Proto zavedené očkovanie predstavuje účinné opatrenie, ktoré snižuje výskyt paralytických komplikácií. Proti poliomyelitíde je možné očkovať živou perorálnou Sabinovou vakcínou alebo inaktivovanou parenterálnou vakcínou. Použitie živých vakcín je kontraindikované počas horúčkateho ochorenia a pri stavoch spojených so znížením imunity od imunodeficiencií, pri užívaní kortikosteroidov a iných imunosupresívne pôsobiacich liekov až po rôzne neoplazie. U takových jedin-

ců, alebo pokiaľ má očkovaná osoba vo svojom okolí niekoho v takovom stave, by mohlo dôjsť k mutácii vakcinačného vírusu a jeho šíreniu bežným kontaktom. V súvislosti s týmto mechanizmom prenosu bol popísaný syndróm VAPP (vaccine associated paralytic poliomyelitis). V rokoch 1973 až 1984 bolo v Spojených štátoch popísaných celkom 105 prípadov paralytické poliomyelitidy súvisiacej s očkovaním živou perorálnou vakcínou. Z toho bolo 35 prípadov u príjemcov vakcín, 50 prípadov u ich blízkych kontaktov, 14 prípadov u osôb s imunodeficienciou a 6 prípadov u osôb, ktoré neboli ani očkované a ani nemali vo svojom okolí nedávno očkovaného jedinca. Väčšina ochorení pritom vznikla v súvislosti s prvou dávkou vakcín. Ak sa môže zdať, že je táto komplikácia častá, v skutočnosti prípadov jeden prípad ochorenia na 2,6 miliónu podaných dávok očkovacích látok. Vysoká proočkovanosť populácie naopak účinne bráni ďalšiemu šíreniu vírusu a díky tomu nedochádza k vzniku ohniskov nákazy det'ské prenosné obrny. Po očkovaní živou poliiovakcínou sa môže objaviť i časná reakcia, ktorá sa prejavuje slabosťou dolných končatín, vzácné i jej bolesťavosť a ďalej neschopnosť sa postaviť alebo ležať. Zmínené komplikácie však počas krátkej doby vymiznú. Očkovanie živou poliiovakcínou by mohlo byť rizikové pre imunokompromitované jedinca s defektom protilátkovej imunity. Pri podozrení na postvakcinačnú poliomyelitidu by bolo nutné kultivačne preukázať typ poliiovírusu v dvoch vzorkách stolice a doplniť imunologické vyšetrenie vrátane stanovenia protilátok proti jednotlivým sérotypom (Škovránková, 2008). Pri použití inaktivovanej poliiovakcín by boli veľmi vzácné popísané mierne a prechodné parestézie (Petráš, 2015; Škovránková, 2005). V Českej republike sa proto rutinne používa inaktivovaná parenterálna vakcína, ktorá tvorí súčasť hexavakcín.

Postvakcinačná neuritída a polyradikuloneuritída

Syndróm Guillain-Barré predstavuje rýchle progredujúcu neuropatiu s areflexií. Klinicky má podobu chabých paréz jedného alebo viacerých skupín s periférnym poškodením nervov. Prognóza ochorenia je dobrá, ale môže mať i fatálny priebeh. Incidence tohoto vzácného ochorenia je 0,4–4/100 000 obyvateľov za rok. Úplná regresia klinického stavu sa udáva u viac než 70% pacientov, mortalita je 11% (Minks, 2007; Ehler, 2005). Ačkoli presná príčina tohoto ochorenia nie je známa, až 66% prípadov sa objaví za jeden až tri týždne po prodĺžanej infekcii, takže súvislosť so stimuláciou imunitného systému je viac než pravdepodobná. Najčastejším pôvod-

com infektu je pritom *Campylobacter jejuni*, ale môže sa objaviť i po prodĺžanej chřipke alebo inom vírusovom ochorení (cytomegalovírus alebo EB vírus). Veľmi vzácné je vznik Guillain-Barrého syndromu spojovaného s očkovaním. V rokoch 1976–1977 boli zaznamenané nové prípady GBS po očkovaní proti chřipke, a to s incidenciou približne jeden prípad/100 000 obyvateľov za rok. Následné štúdie však nič takového neprokázali, a to vrátane výskumov z posledných rokov (Gkampeta, Pavlidou et Pavlou, 2015). Výskyt GBS mohol súvisieť i s používaním starších vakcín proti vztekline, kjej výroba sa používala zvieracie mozgové tkanivo. Dnešné očkovacie látky sa vyrábajú s použitím kuřecích embryí a riziko GBS po očkovaní proti vztekline tak nie je väčšie než je bežná incidencia v populácii. Spojenie medzi GBS a očkovaním živou perorálnou Sabinovou vakcínou proti poliomyelitíde alebo vakcínami obsahujúcimi tetanový toxoid sa v veľkých epidemiologických štúdiách neprokázalo ako relevantné. Naopak, podľa záverov štúdie Daley et al. (2014), ktorá sa zaoberala bezpečnosťou DTaP-IPV vakcín (difterie, tetanus, pertusa a inaktivovaný poliiovírus), očkovanie touto vakcínou nepredstavuje zvýšené riziko meningitídy/encefalitídy, záchvatov, mŕtvice, Guillain-Barrého syndromu, Stevens-Johnsonovho syndromu, anafylaxe alebo iných závažných alergických reakcií, ani závažných lokálnych nežádúcich reakcií (Gkampeta, Pavlidou et Pavlou, 2015). V roku 2005 uverejnila americká FDA (Food and Drug Administration) a CDC (Centers for Disease Control and Prevention) zprávy o 5 prípadoch GBS po podaní kvadrivalentnej polysacharidovej vakcín proti meningokokom konjugovanej s difterickým toxoidom (MCV4). Během roku 2006 sa vyskytlo ďalších 15 prípadov, ktoré sa objavili do 6 týždňov po podaní tejto vakcín. Během navazujúcich štúdií sa však zvýšené riziko GBS neprokázalo (Gkampeta, Pavlidou et Pavlou, 2015). Výskyt Guillain-Barrého syndromu po podaní iných očkovacích látok je popisovaný len v ojedinělých prípadoch a predstavoval by tak kontraindikáciu podania ďalšej dávky. V súhrnu lze říci, že existuje vyššia pravdepodobnosť, že Guillain-Barrého syndróm vznikne po prodĺžanej infekčnej ochorenie než po podaní očkovacích látok. To, s trochou nadsázky, znamená, že očkovanie, ktoré zabráni vzniku vlastného ochorenia, tak vlastne snižuje výskyt GBS.

Subakútna sklerozujúca panencefalitída van Bogaerta

Etiológia tohoto závažného progredujúceho ochorenia je niekedy spojovaná s očkovaním proti spalničiam (Trmal, 2010). Jde o degener-

rativní onemocnění mozku, při kterém dochází k perzistenci mutovaného spalničkového viru. Onemocnění má typický klinický průběh se změnami chování, poruchami zraku, dále se mohou objevit hyperkineze, hypertonie až spastické parézy, myoklonie, záchvaty a decerebrační ztuhlost nebo i poruchy vědomí (Petráš, 2010; Muntau, 2009). Prognóza je infaustní. Frekvence onemocnění v souvislosti s očkováním se udává 1–2/500 000 dávek, ale jasný průkaz příčinné souvislosti dosud chybí (Trmal, 2010). Výsledky retrospektivní studie s kontrolovanými případy, kterou provedla CDC, ukazují, že celkový účinek očkovací látky proti spalničkám chránil před subakutní sklerotizující panencefalitidou, přičemž riziko subakutní sklerotizující panencefalitidy bylo z podstaty přítomno. Ve státech, kde bylo zavedeno povinné očkování proti spalničkám, naopak frekvence tohoto onemocnění významně poklesla (incidence při přirozeném onemocnění je 1/8 000 u dětí do dvou let věku).

Narkolepsie

V severských státech se během sezóny 2009–2010 zvýšila incidence narkolepsie z 1/100 000 na 8,1/100 000 obyvatel. Zvýšený výskyt narkolepsie byl finskou NIHW (National Institute for Health and Welfare) dáván do souvislosti s očkováním vakcínou Pandemrix, monovalentní vakcínou proti chřipce H1N1, používanou v této sezóně. Vyskytlo se celkem 162 případů narkolepsie a z toho přes 70 % případů bylo právě ve Finsku a ve Švédsku. Další epidemiologické studie zvýšené riziko narkolepsie po očkování vakcínou Pandemrix potvrdily. Na základě těchto údajů EMA (European Medicines Agency) zveřejnila v roce 2015 doporučení, ve kterých uvádí, že použití této vakcíny by mělo být vyhrazeno pro takové případy, kdy sezónní trivalentní/kvadrivalentní vakcína proti chřipce není dostupná a očkování proti chřipce je shledáno nezbytným. Vakcína jako taková však již v rámci Evropské unie není dostupná (Nohynek et al., 2012).

Očkování a autismus

V souvislosti s očkováním jsou jako komplikace často uváděny autismus a poruchy chování autistického spektra. Na toto téma vyšla celá řada studií a poslední z nich hovoří velmi přesvědčivě o tom, že mezi očkováním a autismem není spojitost. Sami autoři jsou si však vědomi, že konečnou odpověď na tuto otázku by mohla poskytnout kvalitně navržená, dvojitě slepá, randomizovaná klinická studie, kterou však z etických důvodů nebude možno nikdy provést (Taylor, 2014; Eslick 2015).

Očkování v České republice

Očkování můžeme dělit podle různých kritérií. Tím základním je dělení na očkování pravidelná, dobrovolná a doporučená. Jiný způsob, jak lze dělit očkování, je očkovat podle věku (očkovací kalendář), podle rizik (imunizační program pro rizikové skupiny) a podle chronických onemocnění (imunizační program pro chronicky nemocné). Pravidelná nebo také povinná očkování jsou ta, která jsou prospěšná pro celou společnost, a proto jsou zakotvena v legislativě jednotlivých států. Povinné očkování je vždy hrazeno ze zdravotního pojištění. V České republice se povinně očkuje proti celé řadě patogenů a věkové rozmezí a počet dávek jednotlivých vakcín je uveden v očkovacím kalendáři, jehož aktuální verze je dostupná na oficiálních stránkách České vakcinologické společnosti ČLS JEP.

Povinné očkování začíná již v kojeneckém věku, kdy se očkuje proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, hemofilovým nákazám typu B, hepatitidě typu B a dětské přenosné obrně.

V letech 1958–2000 se malé děti očkovaly kombinovanou vakcínou proti záškrtu, tetanu a černému kašli (vakcína Alditepera). Od roku 2001 byla původní kombinace nahrazena čtyřvalentní a posléze šestimvalentní očkovací látkou. Hexavakcína je dnes dostupná ve dvou variantách – Infarix Hexa (od roku 2006) a Hexacima (od roku 2014). Pro všechny děti nemusí být ale šestimvalentní vakcína vhodná, a proto jsou na trhu i další méně složkové vakcíny (Infarix Hib, Infarix, Hiberix, Engerix-B, Imovax Polio). Děti od tří let jsou očkovány vakcínami se sníženým obsahem antigenu (Adacel, Boostrix, Boostrix Polio), které jsou v tomto věku mnohem lépe tolerovány. V roce 2007 byla celobuněčná pertusová složka zaměněna za acelulární. Postvakcinační imunita při použití acelulární pertusové vakcíny je ve srovnání s celobuněčnou minimálně stejná, ale obvykle vyšší pro ty složky, které obsahuje. Kromě toho existují i monovalentní vakcíny např. proti tetanu (Tetavax), které se používají ve specifických situacích, jako jsou úrazy a poranění. Všechny vakcíny používané k povinnému očkování v dětském věku jsou neživé. Kontraindikace, které by vedly k nutnosti odložit očkování do pozdějšího věku, jsou vzácné, ale pro zachování bezpečnosti je nutné se jimi řídit. Naopak některé rizikové skupiny lidí mohou z očkování profitovat (např. aspleničtí pacienti, pacienti po hypoxii mozku, senioři, pacienti dlouhodobě upoutaní na lůžko apod.), protože vakcinace představuje účinnou ochranu před preventabilními onemocněními.

V dětském věku se dále očkuje proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Dostupné jsou kombinované trivalentní vakcíny (Priorix, Priorix Tetra), které obsahují živé atenuované viry. Očkuje se dvěma dávkami, nežádoucí účinky jsou častější po podání první dávky.

Kromě povinných očkování je v České republice možno využít očkování dobrovolné. Od roku 2009 jsou totiž některá očkování hrazena zdravotními pojišťovnami, aniž by byla vyhlášena jako povinná. Mezi dobrovolná očkování patří očkování proti pneumokokům a proti papilomavirům. K očkování proti pneumokokům jsou dostupné tři vakcíny – Pneumo 23, Prevenar 13 a Synflorix. Vakcíny určené k očkování dětí jsou vakcíny polysacharidové – jsou tvořeny polysacharidovou komponentou bakteriální stěny navázanou na netečné bílkoviny, což je bílkovina z modifikované nebo někdy nemodifikované bakterie záškrty, tetanu nebo hemofilu. Očkovací látky se liší počtem pneumokoků, proti kterým jsou namířeny. U nás dostupný Synflorix obsahuje 10 typů, Prevenar 13 obsahuje 13 typů a Pneumo 23 chrání před 23 typy pneumokoků. Pneumo 23 je vakcína určená k očkování dětí až od dvou let, takže v kojeneckém věku lze použít Prevenar 13 nebo Synflorix. Očkování proti rakovině děložního čípku je namířeno proti několika typům HPV viru. U nás dostupné vakcíny Cervarix a Silgard se opět liší v počtu účinných složek. Cervarix je namířen proti 2 hlavním typům papilomavirů a Silgard kromě těchto dvou navíc i proti dalším dvěma typům HPV virů.

Mezi doporučené očkování se řadí všechna další, která už nejsou hrazena ze zdravotního pojištění. Jsou to očkování obecně považovaná za individuálně prospěšná, avšak ne již celospolečensky nutná. Patří sem očkování proti rotavirům, meningokokům, tuberkulóze, hepatitidě typu A, chřipce, klíšťové encefalitidě, planým neštovicím a tuberkulóze. Očkování proti rotavirům (Rotarix, Rotateq) se provádí výhradně v kojeneckém věku. Zahajuje se v 6. týdnu života a musí být dokončeno před ukončením 6. měsíce. Vakcína Rotarix je jednosložková a podává se ve dvou dávkách, Rotateq je pětisložková a aplikuje se ve třech dávkách. V obou případech jde o vakcíny perorální. Mezi další doporučené očkování se řadí očkování proti meningokokům (Bexsero, Menjugate, Menveo, Nimenrix). Dřívější vakcíny, které byly výhradně polysacharidové, fungovaly spíše u starších dětí a dospívajících. Novější vakcíny jsou díky kombinaci s bílkovinou účinnější. V útlém věku se volí jednosložkové

vakcíny (proti pneumokokům skupiny C), v pozdějším věku jsou obvykle vhodnější 4složkové vakcíny (proti skupinám A, C, Y, W135). Od roku 2014 je na našem trhu dostupná také vakcína proti meningokokům skupiny B (Bexsero), jejíž účinná složka je pouze bílkovinná. Očkování proti tuberkulóze, které bylo dříve součástí povinného očkování, se dnes již rutinně neprovádí. Očkují se pouze ty děti, u kterých existuje jakýkoli důvod, že by mohly být vystaveny nákaze tuberkulózou. Jediným typem dostupné očkovací látky je živá vakcína (BCG vaccine SSI). Na rozdíl od jiných očkovacích látek tato nevede ke vzniku specifických protilátek. Ochranu proti tuberkulóze zprostředkovávají specifické buňky imunitního systému, které se očkováním senzitivizují proti tuberkulóznímu bacilu.

Vakcíny proti hepatitidě typu A (Havrix, Vaqta, Avaxim 160 U) se připravují vždy jako inaktivované. Kromě dětské verze je komerčně dostupná i dospělá varianta, která obsahuje dvojnásobné množství antigenu. Existují i kombinované vakcíny obohacené o složku proti hepatitidě typu B (Twinrix). Očkování proti chřipce zahrnuje výhradně neživé vakcíny, které obsahují buď rozštěpené viry, nebo pouze jejich nejvýznamnější komponenty (Influvac, Vaxigrip). Všechny vakcíny obsahují dva usmrčené viry chřipky, jeden typu A a druhý typu B. Očkování je možno opakovat každý rok obvykle před nástupem chřipkové sezóny (září až prosinec). Důvodem jsou genetické změny (shift nebo drift), které jsou u virů chřipky časté. Důsledkem jsou pak větší či menší antigenní změny, kvůli kterým jsou očkovací látky každý rok upravovány tak, aby odpovídaly sezónní variantě viru. Vakcíny proti klíšťové encefalitidě (Encepur) obsahují výhradně usmrčené viry klíšťové encefalidity. Je obecně známo, že toto očkování může seniorům a dospělým prospět více než jejich dětem. Důvodem je průběh onemocnění, který bývá u dětí mírnější, a na rozdíl od starší populace mají děti méně následků. Dětská varianta vakcíny ve srovnání s dospělou obsahuje poloviční množství antigenu. Mezi dobrovolná očkování se řadí i očkování proti planým neštovicím (Priorix Tetra, Varilrix). U dětí mívá toto onemocnění jen vzácně komplikovaný průběh, proto je vhodné doočkovat až starší děti, které plané neštovice ještě neprodělaly nebo nebyly očkovány. Vakcíny proti planým neštovicím obsahují výhradně živé oslabené viry, které jsou kultivovány na specifických lidských buňkách. Komerčně jsou dostupné jak monovalentní vakcíny (Varilrix), tak i vakcíny kombinované se složkami proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám

(Priorix Tetra). V případě kombinované vakcíny je uváděno 2–4x vyšší riziko febrilních křečí. Očkování živou vakcínou by mělo poskytovat dlouhodobou ochranu a také snižovat riziko pásového oparu v pozdějším věku (Petráš, 2014).

Od roku 2016 můžeme očekávat některé změny v očkovacím kalendáři, například zavedení pravidelného očkování proti chřipce, meningokokovým, pneumokokovým a hemofilovým onemocněním u vybraných rizikových skupin dětí a dospělých, kam se řadí i osoby, které prodělaly invazivní meningokokové či pneumokokové onemocnění.

Závěr

Rizikové pro rozvoj neurologických komplikací po očkování jsou osoby trpící imunodeficiencí nebo osoby očkované při probíhajícím infekčním nebo neurologickým onemocněním. Z neurologických onemocnění jsou to nejčastěji stavy po prodělaném zánětu, krvácení nebo perinatální hypoxii CNS. Další skupinou jsou pak pacienti po prodělaném záchvatu febrilních křečí nebo pacienti léčení pro epilepsii (Škovránková, 2006). Na druhou stranu osoby trpící neurologickým onemocněním jsou v riziku závažnější morbidit a mortality infekcí, které je možno vakcinací ovlivnit. Při rozhodování, zda očkovat, je vhodné zvážit, jestli jde o dočasné odložení vakcinace, nebo absolutní kontraindikaci. Rozdíl mezi dočasným stavem a trvalým rizikem je v následném přístupu. Stabilizované neurologické onemocnění není kontraindikací podání jakékoliv inaktivované vakcíny. Doporučené je proto očkování proti meningokokům, pneumokokům a proti klíšťové encefalitidě. Po neurologickém infultu (hypoxie, úraz, zánět) je možné očkovat s odstupem 3–6 měsíců neživými inaktivovanými vakcínami. Živé vakcíny lze aplikovat v odstupu 12 měsíců od infultu. Pacienti s epilepsií je možné očkovat inaktivovanými i živými atenuovanými vakcínami, pokud je záchvatovitě onemocnění kompenzováno. U pacientů s prodělanými hnisavými záněty CNS je prokázáno, že proběhnuté onemocnění nechrání před recidivou a je tedy třeba očkovat polysacharidovou nebo konjugovanou pneumokokovou vakcínou (Chlíbek et al., 2013). Také v případě autoimunitních neurologických onemocnění je přístup individuální. V dětské populaci se s nimi příliš nesetkáváme, ale pokud je očkování potřeba, je v zásadě možné očkovat neživými vakcínami. Co se týče roztroušené sklerózy, většina studií prokázala bezpečnost vakcín proti chřipce, klíšťové encefalitidě a tetanu. Onemocnění chřipkou je spojeno s vyšším rizikem exacerbace roztroušené sklerózy ve srovnání s očkováním, proto lze

u exponované populace očkování doporučit. Zvýšené riziko relapsů je po očkování proti žluté zimnici a toto očkování je tedy kontraindikováno. Vakcinace by neměla být prováděna v období významných relapsů a ani 6 týdnů poté. V případě zranění však riziko letální infekce převažuje nad možností zhoršení choroby, takže očkování proti tetanu je zcela na místě i během relapsu. V literatuře se také objevují zmínky o zvýšeném riziku relapsů po očkování proti hepatitidě B. Odpověď imunitního systému může být v důsledku imunomodulační léčby u těchto pacientů modifikována (Pištha et Prymula, 2013). Z předchozího výčtu je patrné, že očkování rizikových pacientů může být dosti komplikované, a proto v případě nejistoty doporučuji obrátit se na očkovací centrum.

Poděkování za spolupráci patří MUDr. Jitce Škovránkové z Dětské polikliniky FN Motol, Praha

Literatura

1. Blechová Z. Paretické komplikace onemocnění v dětském věku. *Pediatr. praxi* 2006; 1: 26–30.
2. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [Updated October 2015, cited October 2015]. Dostupný na WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Bcat_group%5D=J07&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=R&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B0%5D=braillyes&data%5Bcheckbox%5D%5B1%5D=brailno&data%5Bcheckbox%5D%5B2%5D=brail-def&data%5Bwith_adv%5D=1&data%5Blisting%5D=20&search=Vyhledat&page=17>.
3. Demicheli V, Rivetti, Debalini MG, Pietranonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Evid.-Based Child Health.* 2013; 8:6: 2076–2238.
4. Ehler E. Komorbidita nemocí svalů a periferních nervů. *Neurol. praxi.* 2005; 5: 255–257.
5. Hawkes D, Benhamu J, Sidwell T, Miles R, Dunlop RA. Revisiting adverse reactions to vaccines: A critical appraisal of Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA), *Journal of Autoimmunity* 2015: 1–8.
6. Eslick GD. Answers regarding the link between vaccines and the development of autism: A question of appropriate study design, ethics, and bias. *Vaccine* (2015). Dostupný na WWW: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.100>
7. Gkampeta A, Pavlidou E, Pavlou E. Vaccination and neurological disorders. *Journal of Paediatric Sciences.* 2015; 7: e237.
8. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf.* 2009; 32(4): 309–23.
9. Chlíbek R, Karen I, Prymula R, Mandáková Z, Ďurčovič J. Očkování v ordinaci všeobecného praktického lékaře. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. 2013; 3: 6–17.
10. Jílková E. Principy aktivní imunizace. Je očkování zátěž? *Interní med.*, 2012; 14(8 a9).
11. Kleinerová J. Encefalidity. *Interní med.*, 2004; 9: 429–432.
12. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, Baxter R, Hambidge S, Nordin J, Naleway A, Belongia EA, Lieu T, Baggs J, Weintraub E. Vaccine Safety Datalink. Measles-mumps-rubella varicella combination vaccine and the risk of fibrile seizures. *Pediatrics.* 2010; 126(1): e1–8.
13. Kosina P, Krausová J. Očkování proti pertusi. *Pediatr. praxi.* 2007; 2: 96–99.

14. MacDonald SE, Dover DC, Simmonds KA, Svenson LW. Risk of fibrile seizures after first dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a population-based cohort study. *SMAJ*. 2014; 186(11): 824–829.
15. Minks E, Bareš M. Elektromyografická diagnostika u akutní zánětlivé demyelinizační polyradikuloneuritidy. Retrospektivní hodnocení a srovnání s mezinárodními diagnostickými kritérii. *Neurol. praxi*. 2007; 1: 43–47.
16. Muntau AC. *Pediatrie*. 4th ed. Praha: Grada Publishing a.s. 2009: 18.
17. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen SL, Hublin C, Julkunen I, Olsén P, Saarinpää-Heikkilä O, Kilpi T. ASO3 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One*. 2012; 7(3): e33536.
18. Panayiotopoulos CP. *Epilepsies Vade Mecum: Epileptic Seizures*. Oxford: Medicinae 2010. ISBN 978–0–9552230–7–5.
19. Pandemrix: EPAR – Summary for the public [online]. [updated October 2015, cited January 2016]. Dostupný na WWW: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000832/human_med_000965.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
20. Petráš M. Co by měli rodiče vědět o očkování. *Informace pro lékařské praxe*. 2014; 3–31.
21. Petráš M. OČKOVÁNÍ proti dětské přenosné obrně [online]. [updated April 2015, cited October 2015]. Dostupný na WWW: http://www.vakciny.net/pravidelne_ockovani/OPV.htm.
22. Petráš M. Rizikovější očkování vakcínou MMRV? [online]. [updated September 2010, cited June 2010]. Dostupný na WWW: http://www.vakciny.net/AKTUALITY/akt_2010_22.htm.
23. Piřha J, Prymula R. Jaká rizika přináší očkování u pacientů s roztroušenou sklerózou? Mýty a realita. *Neurol. praxi*. 2013; 14(4): 188–192.
24. Pruna D, Balestri P, Zamponi N, Grosso S, Gobbi G, Romeo A, Franzoni E, Osti M, Capovilla G, Longhi R, Verroti A. Epilepsy and vaccinations: Italian Guidelines. *Epilepsia*, 54(Suppl.7): 13–22, 2013.
25. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the tempoal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine an influenza like illness using United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*. 2009; 169(3): 382–388.
26. Škovránková J, Komárek V, Haberlová J. Vedlejší reakce po očkování živou poliovakcínou: chabost a myalgie dolních končetin. *Pediatr. praxi*. 2005; 1: 33–34.
27. Škovránková J, Komárek V. Neurologické postvakcinační reakce. *Vakcinologie*. 2008; 4: 140–144.
28. Škovránková J, Komárek V, Paděrová K. Indikace očkování proti tetanu, záškrtu a černému kašli vakcínou obsahující acelulární pertusovou složku. *Neurol. praxi*. 2003; 2: 90–91.
29. Škovránková J. Neurologické postvakcinační reakce a očkování pacientů s neurologickými onemocněními. *Čes.-slov. Pediat.*, 2006; 61(5): 318.
30. Škovránková J. Očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. *Pediatr. praxi*. 2007; 8(6): 387–388.
31. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 32. 2014; s. 3623–3629.
32. Trmal J. Neurologické komplikace po očkování. 24. Pečenkovy epidemiologické dny, 2010. Available from: <http://www.pecenkovydney.cz/pecenkovy-dny-10.html>.
33. WHO reviews GSK H1N1 flu shot after narcolepsy link. [online]. [updated February 2011, cited December 2015]. Dostupný na WWW: <http://www.reuters.com/article/us-flu-pandemrix-finland-idUSTRE7103SN20110201>.

*Článek je převzatý z
Neurol. praxi 2016; 17(3): 178–183*

doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.
Klinika dětské neurologie LF MU a FN
Brno, Černopolní 9, 613 00 Brno
hoslej@fnbrno.cz
