

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra sociální a klinické farmacie

**Analýza spontánního hlášení nežádoucích účinků vakcíny
Infanrix hexa**

**Analysis of spontaneous adverse events reports of
Infanrix hexa vaccine**

Diplomová práce

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Hradec Králové, 2020

Klára Kovaříková

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

.....

Poděkování

Chtěla bych poděkovat vedoucí diplomové práce PharmDr. Evě Zimčíkové, Ph.D. za pomoc, cenné rady, věcné připomínky, ochotu a trpělivost. Děkuji také své rodině a nejbližším přátelům za podporu.

Obsah

Abstrakt.....	6
Abstract.....	7
1. Úvod a cíle.....	8
2. Teoretická část	9
2.1 Očkování.....	9
2.1.1 Definice	9
2.1.2 Dělení vakcín	9
2.1.3 Pravidelná očkování	10
2.1.4 Reakce po očkování	10
2.2 Vakcína Infanrix hexa	12
2.2.1 Indikace	12
2.2.1.1 Difterie.....	12
2.2.1.2 Tetanus.....	13
2.2.1.3 Pertuse	14
2.2.1.4 Hepatitida B.....	15
2.2.1.5 Poliomyelitida.....	16
2.2.1.6 Invazivní onemocnění vyvolaná původcem <i>Haemophilus influenzae b</i> .	17
2.2.2 Dávkování a změny v očkovacím kalendáři	18
2.2.3 Nežádoucí účinky	20
2.3 Spontánní hlášení nežádoucích účinků	21
2.3.1 Definice a klasifikace nežádoucích účinků	21
2.3.2 Farmakovigilance	22
2.3.3 Spontánní hlášení nežádoucích účinků	24
2.4 Rešerše o bezpečnosti vakcíny Infanrix hexa.....	30
3. Praktická část	40
3.1 Metodika	40
3.2 Výsledky	42

3.3 Diskuze	62
4. Závěr.....	68
5. Seznam grafů.....	69
6. Seznam tabulek.....	70
7. Zkratky.....	72
8. Literatura.....	74

Abstrakt

Analýza spontánního hlášení nežádoucích účinků vakcíny Infanrix hexa

Autor: Klára Kovaříková

Vedoucí práce: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
Univerzita Karlova

Úvod: Vakcína Infanrix hexa se používá k očkování kojenců a batolat proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě a nemocem způsobeným původcem *Haemophilus influenzae* typu B. Spontánní hlášení nežádoucích účinků (NÚ) je jedním z nejdůležitějších zdrojů informací pro odhalení rizika léčivého přípravku (LP).

Cíl: Cílem této práce byla analýza spontánních hlášení podezření na NÚ vakcíny Infanrix hexa evidovaných v databázi Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) v období 2004 až 2017.

Metodika: Data byla analyzována v programu Microsoft Excel pomocí deskriptivní statistiky. NÚ byly rozděleny do tříd orgánových systémů podle klasifikace MedDRA. Hodnocena byla závažnost a očekávatelnost NÚ.

Výsledky: Celkem bylo získáno 1288 hlášení obsahujících 4334 NÚ, tedy v průměru 3,4 NÚ na jedno hlášení. Ve většině hlášení byla jediným podezřelým LP vakcína Infanrix hexa (75,9 %). Nejvíce podezření na NÚ nahlásili lékaři (70,2 %). Závažný NÚ byl obsažen v 84,3 % hlášení. Nejčastěji se vyskytovaly celkové poruchy a reakce v místě aplikace (31,4 %), poruchy nervového systému (18,3 %) a psychiatrické poruchy (16,5 %). Neočekávaných NÚ bylo 1683 (38,8 %), z nichž nejčastější byly narušený psychomotorický vývoj, insomnie, apatie. Ve většině hlášení NÚ vymizel (70,0 %). Jeden případ byl fatální.

Závěr: Analýza spontánních hlášení podezření na NÚ vakcíny Infanrix hexa nám podala především informace o celkovém počtu hlášení, způsobu hlášení, závažnosti NÚ, nejčastějších NÚ, ale zároveň nám poukázala na možné neočekávané NÚ.

Abstract

Analysis of spontaneous adverse events reports of Infanrix hexa vaccine

Author: Klára Kovaříková

Supervisor: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové,
Charles University

Introduction: Infanrix hexa vaccine is used for vaccination of infants and toddlers against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and disease caused by *Haemophilus influenzae* type b. Analysis of spontaneous adverse drug reactions (ADRs) reports is one of the most important sources of information to evaluate drug-related risks.

Objective: The aim of this study was to analyse spontaneous ADRs reports of Infanrix hexa vaccine, which were sent to the State Institute for Drug Control (SÚKL) database in the period from 2004 to 2017.

Methods: The data was analysed using descriptive statistic in MS Excel. ADRs were classified according to the MedDRA. Seriousness and expectedness of ADRs were evaluated.

Results: Overall 1288 reports were obtained containing 4334 ADRs, approximately 3.4 ADRs per report. Infanrix hexa vaccine was the only suspected drug in most of the reports (75.9%). Physicians were the most frequent reporters (70.2%). Serious ADRs were found in 84.3% of reports. The most frequent ADRs were general disorders and administration site conditions (31.4%), nervous system disorders (18.3%), and psychiatric disorders (16.5%). There were 1683 (38.8%) unexpected ADRs, of which the most frequent were impaired psychomotor development, insomnia, apathy. Most of the ADRs resolved (70.0%). One case was fatal.

Conclusion: Analysis of spontaneous ADRs reports of Infanrix hexa vaccine presented the overall number of reports, ways of reporting, seriousness of ADRs, the most frequently reported ADRs and revealed some possibly unexpected ADRs.

1. Úvod a cíle

Očkování představuje jeden z nejefektivnějších způsobů, jak předcházet vzniku a šíření některých infekčních onemocnění v populaci. Ačkoliv jsou vakcíny mnohem účinnější a bezpečnější, než tomu bylo dříve, stále s sebou nesou potenciální riziko vzniku nežádoucího účinku (NÚ). [1]

Vakcína Infanrix hexa je kombinovaná očkovací látka (hexavakcína), která se používá k očkování kojenců a batolat proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě a nemocem způsobeným původcem *Haemophilus influenzae* typu B. Na trh byla uvedena na podzim roku 2000. V České republice (ČR) se povinně očkuje hexavakcínou od roku 2007. [2][3]

Předregistrační zkoušení léčivého přípravku (LP) probíhá v časově omezené době a na relativně nízkém počtu vybraných subjektů, tudíž nemohou být zjištěna všechna rizika LP. Ta mohou být objevena při používání LP v praxi. Po uvedení LP na trh se o jeho bezpečnost stará farmakovigilance. [4][5]

Důležitým zdrojem informací pro farmakovigilanci je spontánní hlášení NÚ, v němž mohou být odhaleny nové NÚ nebo zjištěny nové informace o již známých NÚ. Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) hlásí podezření na NÚ zdravotničtí pracovníci a pacienti. Tato hlášení se evidují v Centrální databázi NÚ (CDNÚ). CDNÚ byla založena v roce 2006, ale zpětně do ní byla zadána data, proto obsahuje hlášení od roku 2004. V roce 2017 byla spuštěna nová CDNÚ. [6]

Cílem této diplomové práce byla analýza spontánních hlášení podezření na NÚ vakcíny Infanrix hexa evidovaných v databázi SÚKL do roku 2017.

2. Teoretická část

2.1 Očkování

2.1.1 Definice

Očkování neboli vakcinace je proces vpravení očkovací látky do organismu. Nejčastější formou aplikace je injekční podání. Některé vakcíny se aplikují perorálně (např. vakcína proti rotavirům). [7][8]

Děj, kdy se v organismu tvoří imunitní odpověď, se nazývá imunizace. Rozlišujeme aktivní imunizaci a pasivní imunizaci. Aktivní imunizace znamená, že se organismus cíleně vystaví antigenu, který následně vyvolá imunitní odpověď. Imunitní odpověď zahrnuje odpověď humorální (tvorba protilátek) a odpověď zprostředkovanou buňkami. Pokud se očkovaný jedinec v budoucnu setká s patogenem nesoucím daný antigen, imunitní systém patogen pozná a jedince ochrání před vznikem daného infekčního onemocnění, nebo alespoň před jeho závažným průběhem. Při pasivní imunizaci se do organismu aplikují již vytvořené protilátky, jejichž účinek přetrvává pouze několik dnů až týdnů. [7][9]

Očkovací látka (vakcína) obsahuje antigen, adjuvantní látky, jež zesilují imunitní odpověď na antigen, a neaktivní složky vakcíny, mezi které se řadí konzervační látky, stabilizátory a antibiotika. [7]

2.1.2 Dělení vakcín

Podle zaměření se vakcíny dělí na monovalentní, polyvalentní a kombinované. Monovalentní vakcíny jsou zaměřeny proti jednomu původci. Polyvalentní vakcíny jsou zaměřeny proti více původcům stejného druhu. Kombinované vakcíny obsahují dva a více antigenů proti různým infekčním původcům. Příkladem kombinované vakcíny je hexavakcína nesoucí antigeny proti šesti infekcím. [10]

Další rozdělení vakcín je podle typu antigenu. Živé oslabené (atenuované) vakcíny obsahují oslabené infekční původce a navozují kvalitní i dlouhodobou imunitní odpověď. Mezi nevýhody patří reziduální patogenita při očkování imunodeficientních osob.

Inaktivované vakcíny se získávají usmrcením celých bakterií nebo virů bez poškození důležitých povrchových antigenů. U očkovaných osob způsobují častěji lokální i celkové NÚ (například zarudnutí v místě aplikace, horečka, únava).

Toxoidní vakcíny obsahují bakteriální toxiny zbavené toxicity, ale stále schopné navodit imunitní odpověď.

Subjednotkové vakcíny v sobě mají pouze tu část mikroorganismu, která vyvolává imunitní odpověď, a díky tomu očkování provází nižší počet vedlejších reakcí. V případě polysacharidových vakcín jsou tou částí polysacharidy z povrchu bakterií, konjugované vakcíny mají polysacharid navázaný na bílkovinný nosič, který zvyšuje imunitní odpověď. Rekombinantní vakcíny se připravují metodami molekulární biologie. [8][10]

2.1.3 Pravidelná očkování

Pravidelná očkování se provádí dle aktuálního očkovacího kalendáře, který vychází z platné legislativy, jsou ze zákona povinná a státem hrazená. Cílem pravidelného očkování je zvýšit proočkovanost populace, a tím zabránit vzniku a šíření infekčních onemocnění. Při vysoké proočkovanosti se uplatňuje takzvaná kolektivní imunita, což znamená, že jsou chráněni i ti jedinci, kteří nemohli být očkovaní, nebo u kterých vakcinace selhala. Mezi povinná očkování patří v ČR očkování proti difterii, tetanu, pertusi, virové hepatitidě typu B, dětské přenosné obrně a invazivním onemocněním vyvolaným původcem *Haemophilus influenzae* typu b, očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím. V indikovaných případech také očkování proti tuberkulóze a proti pneumokokovým nákazám. [8][10][11]

2.1.4 Reakce po očkování

Kromě cíleného navození tvorby imunitní odpovědi může podání očkovací látky vést ke vzniku vedlejších NÚ. Rozlišují se tři skupiny NÚ: fyziologické NÚ místní (lokální) nebo celkové, závažné fyziologické NÚ (včetně neurologických) a alergické NÚ.

Kategorie NÚ s přehledem nejčastějších fyziologických reakcí místních i celkových jsou uvedeny v Tabulce 1. Dále se v místě vpichu může objevit zatvrdnutí, modřina, změna pigmentace či svědění. Vzácným celkovým NÚ je vazomotorická synkopa, která vzniká často u mladých dospělých a projevuje se ztrátou vědomí do několika minut po očkování. Po aplikaci živých vakcín se mohou ojediněle vyskytnout též reakce jako zduření uzlin a exantém. [7][12]

Tabulka 1: Kategorie nejčastějších místních a celkových nežádoucích účinků po očkování [7]

Kategorie NÚ	Místní NÚ		Celkový NÚ	
	Zarudnutí, otok	Bolest	Tělesná teplota	Únava, trávicí obtíže, bolest hlavy, kloubů nebo svalů
Žádný	0 mm	Bez bolesti	Do 37,4 °C	Žádný
Mírný	0 až 25 mm	Bolestivost na dotek	37,5 °C až 38,0 °C	Očkovaný NÚ toleruje, vykonává běžné aktivity, neužívá léky
Středně těžký	26 až 50 mm	Bolest při pohybu končetiny	38,1 °C až 39,0 °C	Vykonávání běžných denních aktivit narušeno, očkovaný může ke zlepšení užívat léky, ale lékaře nevyhledá
Těžký	51 mm a více	Spontánní bolest	39,1 °C a více	Vykonávání běžných denních aktivit znemožněno, očkovaný vždy vyhledá lékaře a užívá léky

NÚ – nežádoucí účinek

Závažné fyziologické NÚ jsou vystupňované imunitní reakce organismu. Řadí se mezi ně horečka nad 40 °C, neztišitelný pláč trvající několik hodin, zarudnutí a otok v místě očkování s průměrem větším než 10 cm, rozsáhlý a svědivý exantém, přechodné obrny, křeče, generalizovaná lymfadenitida nebo krátkodobé stavy bezvědomí. Neurologické NÚ vznikají nejčastěji po aplikaci živých vakcín a zahrnují například encefalopatii, febrilní křeče, přechodné obrny, neuritidy a meningitidy. [7]

Alergické NÚ jsou imunopatologické reakce organismu. Rozlišují se časně a pozdní alergické reakce. Časně se objevují během několika minut až hodin po očkování. Závažná život ohrožující může být anafylaktická reakce, mezi jejíž projevy patří například zarudnutí, svědění kůže, kopřivka až angioedém, dušnost, průjem, zvracení, hypotenze, snížené vědomí a šok. Pozdní NÚ se objevují za několik hodin či dní po aplikaci a nejčastěji se projevují jako vyrážky. [7][13]

Dále lze NÚ po očkování rozdělit podle příčiny jejich vzniku ve vztahu k očkovací látce, což znázorňuje Tabulka 2. [1]

Tabulka 2: Příčiny vzniku nežádoucích účinků ve vztahu k očkovací látce [1]

Reakce související s vakcínou	Reakce na některou složku vakcíny, ačkoliv příprava, zacházení i podání vakcíny správné Např. anafylaktická reakce
Reakce související s chybou v kvalitě vakcíny	Vada vakcíny či aplikačního zařízení, která vznikla během výrobního procesu (nyní k nim dochází vzácně) Např. kontaminace vakcíny, nedostatečná inaktivace patogenu
Reakce související s chybou v imunizaci	Reakce způsobeny nevhodným zacházením, nesprávnou preskripcí či nesprávným podáním, lze jim tudíž předcházet Např. nedodržení chladového řetězce, použití po datu expirace, nedodržení kontraindikací
Reakce související se strachem z očkování	Reakce v důsledku strachu z injekce Např. mdloby, hyperventilace, zvracení
Náhodná koincidence	Ačkoliv se reakce objevila po očkování, příčinou jejího vzniku není podání vakcíny

2.2 Vakcína Infanrix hexa

2.2.1 Indikace

Vakcína Infanrix hexa je kombinovaná hexavakcína určená k očkování kojenců a batolat proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě a nemocem způsobeným původcem *Haemophilus influenzae* typu B (Hib). Pro použití v Evropské unii byla registrována 23. října 2000.

Před použitím se musí vakcína rekonstituovat přidáním suspenze do injekční stříkačky s práškem. Suspenzi tvoří difterický toxoid, tetanický toxoid, části bakterie *Bordetella pertussis*, povrchový antigen viru hepatitidy B a inaktivovaný poliovirus. Prášek obsahuje polysacharidy bakterie Hib. Očkovací látka se aplikuje intramuskulárně. [2][14]

2.2.1.1 Difterie

Difterii neboli záškrt způsobuje grampozitivní tyčinka *Corynebacterium diphtheriae*. Infekce může vést k onemocnění dýchacích cest, kůže, nebo k asymptomatickému nosičství. Přenáší se kapénkami či kontaktem s kontaminovanými předměty, v případě kožní difterie i přímo kožními lézemi. Závažnost onemocnění je dána schopností

bakterie tvořit exotoxin. Absorbuje-li se toxin do krevního oběhu, může dojít k poškození buněk myokardu, periferních nervů a ledvin. Symptomy se začínají objevovat za 2-4 dny po infekci. Mezi nejčastější příznaky patří bolest v krku, malátnost, mírná horečka, zduření krčních uzlin. Poté se na tonzilách tvoří žlutavé povlaky neboli pablány (faryngeální forma). Pokud nemocný není léčen, šíří se pablány dále do okolí a barví se do šeda, objevuje se dušnost a charakteristický nasládlý zápach dechu. Kvůli vyšší tvorbě a vstřebávání exotoxinu dochází k výrazné krční lymfadenopatii (collum caesari) a paréze měkkého patra, která zhoršuje poruchu polykání, stoupá horečka a přibližně u 30 % vzniká toxické poškození myokardu (maligní difterie). Kožní difterie se projevuje nehojícími se vředy pokrytými šedavými pablánami a vyskytuje se spíše v oblastech s nízkou hygienickou úrovní. Další klinickou formou záškrtu je nosní difterie, při které pablány pokrývají nosní sliznici a nosní sekret je hnisavý nebo krvavý. Nejvíce rizikovou formou nemoci je pro malé děti laryngeální forma, protože pokud se pablány z laryngu rozšíří v dýchacích cestách příliš hluboko, nepomůže ani operační zásah a dítě se udusí. [10][15]

V ČR se povinně očkuje proti záškrtu od roku 1946 a poslední případ zde byl evidován v roce 1995. [16]

2.2.1.2 Tetanus

Tetanus je onemocnění nervového systému charakterizované svalovými spazmy. Původcem je grampozitivní tyčinka *Clostridium tetani*, která produkuje toxiny, především spazmogenní tetanospazmin. Tato bakterie je běžně přítomna ve střevě mnoha savců včetně člověka a spolu s exkrementy se dostává do půdy, kde ve formě spor vydrží i spoustu let. Nejčastěji k nákaze dochází poraněním. Inkubační doba je různá, obvykle v rozmezí 3-21 dnů. Horší prognóza je spojena s kratší inkubační dobou. Onemocnění se projevuje symetrickým stahem žvýkacích svalů, který omezuje otevírání úst (trismus), přidává se spasmus mimických svalů způsobující sardonický úsměv (risus sardonicus), dysfagie, tuhnutí šíjového svalstva, postižením svalů končetin a trupu dochází k prohnutí těla do oblouku (opisthotonus) a opakují se bolestivé generalizované křeče. Dalšími projevy jsou změny krevního tlaku a srdeční frekvence, pocení, horečka a může dojít k zástavě dechu. Vzácně se vyskytuje lokalizovaná forma tetanu, kdy se příznaky objevují pouze v okolí rány. [7][10][17]

Před plošným očkováním, které proběhlo v letech 1974-1976, bylo v ČR evidováno necelých 100 případů ročně. Poté výskyt poklesl a v posledních letech se zde

onemocnění díky povinnému očkování vyskytuje pouze sporadicky. V letech 2002 až 2019 byly hlášeny pouze 3 případy. Na začátku roku 2015 byl hlášen tetanus u 40letého muže, který skončil úmrtím. Na podzim stejného roku onemocněla 73letá žena. Poslední případ je z roku 2019, kdy tetanem onemocněl malý neočkovaný chlapec. [18][19][20][21][22]

2.2.1.3 *Pertuse*

Pertuse, známá též jako černý či dávivý kašel, je vysoce nakažlivé onemocnění dýchacích cest způsobené gramnegativním kokobacilem *Bordetella pertussis*. Infekce se šíří kapénkami a inkubační doba je 1-3 týdny. Nemoc obvykle probíhá ve třech stádiích. První stadium je katarální, které se projevuje rýmou, mírným kašlem, zvýšenou tělesnou teplotou a zánětem spojivek. V paroxysmálním stadiu nemocný trpí těžkými záchvaty kašle. U dětí jsou často provázeny cyanózou, zvracením a hluboký nádech, jenž po záchvatu následuje, připomíná kohoutí zakokrhání. U kojenců s nevyvinutým kašlacím reflexem hrozí udušení. Poslední je stadium rekonvalescentní, v němž se snižuje frekvence a závažnost kašle. [7][10]

Proti pertusi se v ČR plošně očkuje od roku 1958. Počet hlášených případů klesl z původních desetitisíců na méně než 50 případů ročně, ale od roku 1993 výskyt pertuse narůstá a v roce 2014 dokonce přesáhl dva tisíce, což ukazuje Tabulka 3. Příčina tohoto nárůstu není plně objasněna. V letech 2010-2018 byla evidována v souvislosti s pertusí 2 úmrtí. V roce 2014 zemřel 75letý muž a v roce 2016 podlehla komplikacím pertuse 2měsíční neočkovaná dívka. [23][24]

Tabulka 3: Výskyt pertuse v ČR v letech 2010-2019 [20][21][23][25][26][27]

Věková kategorie	Počet případů v roce									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Celkem	662	324	738	1233	2521	585	627	667	752	1347
0	17	13	31	34	79	29	26	22	49	-
1-4	23	18	36	36	98	17	39	37	35	-
5-9	43	32	38	37	74	17	39	49	25	-
10-14	325	116	160	132	113	14	31	24	32	-

- – neznámý údaj

2.2.1.4 Hepatitida B

Původcem hepatitidy B je DNA virus čeledi *Hepadnaviridae*. Zdrojem nákazy je nakažený jedinec s replikujícím se virem. Virová DNA se nachází v různých tělních tekutinách, ale dostatečně prokázán byl pouze přenos krví a spermatem, například perkutánně injekční jehlou s kontaminovanou krví, pohlavním stykem, z matky na novorozence během porodu. Inkubační doba onemocnění se nachází v rozmezí 40-180 dnů. Rozlišuje se forma akutní a forma chronická.

Akutní hepatitida se v prodromálním stadiu může projevovat nechutenstvím, nauzeou, zvracením, bolestmi kloubů. Ve stadiu vlastní hepatitidy se rozvíjí postižení jaterního parenchymu, při kterém sérová koncentrace aminotransferáz stoupá i na více než desetinásobek normálních hodnot. Většina onemocnění probíhá subklinicky nebo aniktericky, zatímco ikterická forma s charakteristickou žloutenkou se vyskytuje ve 30 % případů. U méně než 1 % pacientů probíhá forma fulminantní, při níž může pacient již během 10 dnů zemřít v důsledku jaterního selhání.

Hepatitida trvající déle než 6 měsíců se označuje jako hepatitida chronická. Obvykle přejde do chronické hepatitidy méně než 5 % infekcí, ale u dětí mladších 5 let se jedná o 25-50 % infekcí, u imunokompromitovaných jedinců o více než 50 % infekcí a v případě novorozenců infikovaných při porodu je pravděpodobnost dokonce vyšší než 90 %. Mezi komplikace chronické hepatitidy patří jaterní cirhóza a hepatocelulární karcinom jater. [10][28][29]

Povinné očkování bylo v ČR zahájeno v roce 2001 a podílí se na nižším výskytu akutní hepatitidy B. Z důvodu nedostatečně koordinovaného hlášení nejsou data o výskytu chronické hepatitidy B považována za validní, a proto nejsou v následující Tabulce 4 uvedena. [21][30]

Tabulka 4: Výskyt akutní hepatitidy B v ČR v letech 2010-2019 [20][31][32]

	Počet případů v roce									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Celkem	244	192	154	133	105	89	73	85	54	41
Děti 0-14 let	0	2	0	0	0	0	0	0	-	-

- – neznámý údaj

2.2.1.5 Poliomyelitida

Poliomyelitida, jiným názvem dětská (přenosná) obrna, je infekční onemocnění nervového systému vyvolané polioviry typu 1, 2 a 3 ze skupiny enterovirů. Zdrojem nákazy je infikovaný jedinec. Polioviry se přenáší fekálně-orální cestou, méně orálně-orální cestou prostřednictvím slin, vzácně kontaminovanou vodou nebo potravinami. Inkubační doba se pohybuje v rozsahu 3-35 dnů. Přibližně 90-95 % případů probíhá asymptomaticky. Ve zbylých případech se onemocnění projevuje horečkou, někdy společně s celkovou únavou, bolestí hlavy, nauzeou a zvracením. Skončí-li onemocnění spolu s těmito příznaky, jednalo se o formu abortivní. Onemocnění však může po krátkém bezpříznakovém intervalu pokračovat do stadia s meningeálními příznaky, a protože v něm obrny většinou nevznikají, označuje se jako forma non-paretická. Pouze u 1 % nemocných vznikají parézy v důsledku poškození neuronů mozku a míchy, tedy forma paretická. Typické jsou asymetrické parézy. Nejčastěji se jedná o monoparézu dolní končetiny, vzácně parézy všech končetin, dále mohou být postiženy svaly šíjové a zádové. Postižené svaly po odeznění bolestivého spazmu rychle atrofují a mohou vést k deformitám končetin i páteře. Po snížení teploty již další parézy nevznikají. V bulbární formě (až 35 % paretických forem) jsou zasaženy svaly měkkého patra a faryngu, které působí život ohrožující poruchy polykání a dýchání.

Pozdní komplikací je postpoliomyelitický syndrom, který vzniká za 10-40 let po prvotním onemocnění. Týká se přibližně 20-30 % pacientů s paretickou formou. Projevuje se neobvyklou únavou, bolestmi svalů a kloubů, sníženou svalovou silou, méně často fascikulacemi, svalovou atrofií, polykacími a dýchacími obtížemi, poruchami spánku, parézami a intolerancí chladu. [10][33][34]

Největší epidemie v ČR proběhla v roce 1948, kdy počet nemocných přesáhl 2000. Povinné očkování bylo zavedeno v roce 1960 a již od roku 1961 se zde žádný případ poliomyelitidy nevyskytl. [10][34]

2.2.1.6 Invazivní onemocnění vyvolaná původcem *Haemophilus influenzae b*

Haemophilus influenzae jsou gramnegativní bakterie, tvarem kokobacily nebo tyčinky, které se běžně vyskytují v dýchacích cestách člověka. Přenáší se především kapénkami, vzácný je přenos kontaktem s kontaminovanými předměty. Podle přítomnosti polysacharidového pouzdra se rozlišují typovatelné (opouzdržené) a netypovatelné (neopouzdržené) kmeny. Opouzdržené kmeny se dále dělí podle antigenních vlastností obalu na typy a až f, z nichž právě typ b se vyskytuje nejčastěji a je zodpovědný za 90 % invazivních hemofilových infekcí. Invazivní infekce Hib postihují především děti předškolního věku a mohou způsobit několik nemocí, například pneumonii, orbitocelulitidu, bakteriémii, sepsi, septickou artritidu, akutní otitidu, epiglotitidu a meningitidu. Poslední dvě nemoci jsou nejzávažnější. Epiglotitida může vzácně postihnout i dospělé jedince. Mezi její příznaky patří horečka, bolest v krku, dušnost, dysfagie a vytékání slin z úst. Není-li včas zahájena léčba, může způsobit zadušení. Meningitida se projevuje horečkou, apatií, nauzeou, zvracením, u kojenců vyklenutou fontanelou, u větších dětí bolestí hlavy a opozicí šíje. Mezi nejčastější následky meningitidy (až 30 % dětí) se řadí hluchota, obstrukční hydrocefalus a retardace psychomotorického vývoje. [10][35]

Zatímco v roce 2000 počet invazivních onemocnění Hib v ČR přesahoval 100 případů, od zavedení povinného očkování v roce 2001 se výskyt postupně snížil a nyní je již vzácný (viz Tabulka 5). V letech 2010-2019 bylo hlášeno 9 případů, z toho 6 případů sepse a 3 případy meningitidy. [36]

Tabulka 5: Výskyt invazivních onemocnění vyvolaných *Haemophilus influenzae* typu b v ČR v letech 2010-2019 [36][37][38][39][40][41]

	Počet případů v roce									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Celkem	2	1	0	0	1	2	1	0	0	2
Děti 0-14 let	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1*

* úmrtí

2.2.2 Dávkování a změny v očkovacím kalendáři

Pravidelné očkování hexavakcínou bylo v ČR zahájeno 1. 1. 2007 a nahradilo tak aplikaci tří očkovacích látek: vakcínu proti hepatitidě B, vakcínu proti poliomyelitidě a kombinovanou vakcínu proti difterii, tetanu, pertusi a invazivním onemocněním vyvolaným Hib. Tím došlo ke zjednodušení očkovacího kalendáře, snížení počtu aplikací a návštěv lékaře. [3][10][42]

Očkování hexavakcínou zahrnuje základní očkování a přeočkování.

U donošených dětí se základní očkování provádí 2 dávkami s intervalem 2 měsíců mezi jednotlivými dávkami. Přeočkování znamená podání jedné posilovací dávky nejdříve za 6 měsíců po aplikaci poslední dávky základního očkování. Tedy schéma 2+1.

U nedonošených dětí byla v klinických studiích pozorována nižší imunitní odpověď na některé antigeny, proto základní očkování zahrnuje podání 3 dávek s intervalem nejméně jednoho měsíce mezi dávkami. Přeočkování se provádí stejně jako u donošených dětí. To znamená schéma 3+1.

V roce 2010 se zrušilo povinné očkování všech dětí proti tuberkulóze, které se do té doby aplikovalo jako první (od čtvrtého dne po narození). Proto bylo zahájení očkování hexavakcínou přesunuto ze 13. týdne na 9. týden po narození dítěte. Proti tuberkulóze se povinně očkují již jen děti splňující vybrané indikace, u nichž se první dávka hexavakcíny aplikuje od 13. týdne po narození, ale ne dříve než po zahojení postvakcinační reakce.

Do konce roku 2017 probíhalo v ČR očkování všech dětí pouze podle schématu 3+1, ačkoliv v souhrnu údajů o přípravku (SPC) bylo u donošených dětí uvedeno i schéma 2+1. Důvod je ten, že podle SPC má očkování probíhat v souladu s oficiálními

doporučeními. V ČR bylo doporučeno pouze schéma 3+1. Změna nastala až novelizací vyhlášky o očkování proti infekčním nemocem, podle které se od 1. 1. 2018 provádí očkování donošených dětí dle schématu 2+1 a nedonošených dětí dle schématu 3+1. [2][3][11][43]

Změny v očkování hexavakcínou zobrazuje Tabulka 6.

Tabulka 6: Změny v očkování hexavakcínou [3][11][43][44]

Věk dítěte	Očkovací kalendář		
	Od 1. 1. 2007	Od 1. 11. 2010 ²	Od 1. 1. 2018 ³
Od 9. týdne (2. měsíc)		Hexavakcína 1. dávka	Hexavakcína 1. dávka
Od 13. týdne (3. měsíc)	Hexavakcína 1. dávka	Hexavakcína 2. dávka	
4. měsíc	Hexavakcína 2. dávka	Hexavakcína 3. dávka	Hexavakcína 2. dávka
5. měsíc	Hexavakcína 3. dávka		
11.-13. měsíc			Hexavakcína 3. dávka
Do 18. měsíce¹	Hexavakcína 4. dávka	Hexavakcína 4. dávka	

1 – nejdříve za 6 měsíců po podání 3. dávky, 2 – od 1. 1. 2018 platný pro nedonošené děti,
3 – v roce 2020 aktuální

2.2.3 Nežádoucí účinky

Velmi časté NÚ zahrnují nechutenství, neklid, neobvyklou plačtivost, podrážděnost, somnolenci, horečku 38 °C a vyšší, bolest, zarudnutí a otok v místě aplikace (≤ 50 mm).

Mezi časté NÚ se řadí nervozita, průjem, zvracení, horečka nad 39,5 °C, reakce v místě vpichu včetně indurace a otoku (> 50 mm).

Následují méně časté infekce horních cest dýchacích, kašel, únava a difuzní otok končetiny, do níž byla vakcína aplikována.

Mezi vzácné NÚ patří vyrážka, bronchitida a ze spontánního hlášení NÚ byly do SPC přidány alergické (včetně pruritu), anafylaktoidní (včetně kopřivky) a anafylaktické reakce, angioedém, lymfadenopatie, trombocytopenie, apnoe, kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda), značné otoky, otok celé končetiny, do které byla vakcína aplikována, zbytnění a puchýřky v místě vakcinace.

Velmi vzácné jsou křeče s horečkou nebo bez horečky a dermatitida. [2]

Podle databáze UpToDate patří mezi velmi časté NÚ také hypersomie, poruchy spánku (snížení spánku), průjem a zvracení. Poslední dva zmíněné NÚ jsou sice v SPC uvedeny, ale ve skupinách s nižší očekávanou frekvencí výskytu. S četností menší než 1 % se dále mohou objevit NÚ celulitida (bez bakteriální infekce) a bronchospasmus. [45]

Vyšší výskyt reakcí v místě vpichu a horečky byl zaznamenán po podání posilovací dávky v porovnání se základním očkováním.

Při současné aplikaci s vakcínou proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím (MMRV) nebo s vakcínou proti pneumokokovým nákazám byl pozorován vyšší výskyt febrilních reakcí. Při současném podání s vakcínou Prevenar 13 (proti pneumokokovým infekcím) byl zaznamenán vyšší počet hlášených křečí a hypotonicko-hyporeaktivních epizod. [2]

2.3 Spontánní hlášení nežádoucích účinků

2.3.1 Definice a klasifikace nežádoucích účinků

NÚ je dle definice Světové zdravotnické organizace (WHO) taková odpověď na léčivo, která je nezamýšlená, škodlivá a objeví se po dávkách běžně užívaných k profylaxi, diagnostice nebo terapii onemocnění, či k ovlivnění fyziologických funkcí. [46]

Zákon o léčivech definuje NÚ jako nepříznivou a nezamýšlenou odezvu na LP.

Závažný NÚ je ten, který má za následek smrt, ohrožení života, vyžaduje hospitalizaci či její prodloužení, má za následek trvalé nebo významné poškození zdraví, omezení schopností nebo se projeví u potomků jako vrozená anomálie či vada.

Za neočekávaný NÚ je považován takový NÚ, jehož povaha, závažnost nebo důsledek je v rozporu s informacemi uvedenými v SPC u registrovaného LP. [47]

Podle mechanismu a klinických projevů rozlišujeme šest typů NÚ.

NÚ typu A (Augmented) jsou časté, na dávce závislé NÚ. Vznikají stejným farmakologickým mechanismem jako požadovaný účinek léčiva, proto je můžeme předvídat.

NÚ typu B (Bizarre) jsou méně časté, na dávce nezávislé, nepředvídatelné a provázené vyšší úmrtností. Patří mezi ně idiosynkratické a alergické reakce.

NÚ typu C (Chronic) souvisí s dlouhodobým podáváním léčiva.

NÚ typu D (Delayed) se projeví až po delší době, například teratogeneze a kancerogeneze.

NÚ typu E (End of use) se objeví krátce po vysazení léčiva (syndrom z vysazení).

NÚ typu F (Failure) značí selhání terapeutického účinku léčiva. [46][48]

Další klasifikace rozděluje NÚ podle četnosti (viz Tabulka 7). Tato klasifikace se používá i v SPC, ve kterém jsou NÚ dle očekávané frekvence výskytu seřazeny sestupně, tedy od velmi častých po velmi vzácné. [49][50]

Tabulka 7: Klasifikace nežádoucích účinků podle četnosti [50]

Velmi časté	Více než 1/10
Časté	Více než 1/100
Méně časté	1/100 až 1/1000
Vzácné	1/1000 až 1/10000
Velmi vzácné	Méně než 1/10000

2.3.2 Farmakovigilance

Farmakovigilance je definována jako věda a činnosti zabývající se detekcí, hodnocením, pochopením a prevencí NÚ a dalších lékových problémů (dle WHO). [51]

Podle zákona o léčivech je farmakovigilance „*dohled nad léčivými přípravky směřující k zajištění bezpečnosti a co nejvýhodnějšího poměru rizika a prospěšnosti léčivého přípravku. Farmakovigilance zahrnuje zejména shromažďování informací významných pro bezpečnost léčivého přípravku, včetně informací získaných prostřednictvím klinických hodnocení, jejich vyhodnocování a provádění příslušných opatření*“. [47]

Informace o bezpečnosti a účinnosti pocházejí při vstupu LP na trh pouze z preklinických a klinických hodnocení. Cílem klinických hodnocení je získat dostatek informací v časově omezené době, aby byla umožněna registrace LP. Testování probíhá na relativně nízkém počtu subjektů (obvykle do 3000 jedinců), kteří jsou vybráni na základě stanovených kritérií. Tato kritéria mohou z testování vyloučit některé populační skupiny jako například děti, těhotné ženy, osoby s konkomitantní terapií nebo s určitým onemocněním. To znamená, že v klinickém hodnocení nemohou být zjištěna všechna rizika daného LP, jež se mohou objevit až při užívání LP v praxi. Proto je tak důležitá farmakovigilance, která dohlíží na bezpečnost LP i po jejich uvedení na trh. [4][5]

Farmakovigilanční proces zahrnuje sběr údajů o bezpečnosti, hodnocení získaných údajů, přijímání následných opatření k minimalizaci rizik a poskytování informací zdravotnickým pracovníkům a pacientům k zajištění bezpečné farmakoterapie.

Jako zdroje informací o bezpečnosti slouží spontánní hlášení NÚ, klinická hodnocení, poregistrační studie bezpečnosti, farmakoepidemiologické studie, publikovaná literatura, zdravotní a populační statistiky, spotřeby LP a farmaceutické společnosti. Při posuzování těchto informací mohou být objeveny dosud nepopsané NÚ, vyšší četnost nebo těžší průběh u již známých NÚ (farmakovigilanční signály).

Farmakovigilanční signál je hypotéza o možné souvislosti mezi podaným léčivem a NÚ. K detekci signálů se používají metody kvalitativní, kvantitativní nebo jejich kombinace. Kvalitativní metody hodnotí jednotlivá hlášení NÚ zvlášť. Posuzují například časovou souvislost, závažnost, lékové interakce, přítomnost jiných onemocnění, změny reakce po vysazení LP. Kvantitativní hodnocení využívá k detekci signálů ve velkých databázích metody statistické. Po ověření, zda jde skutečně o signál (validace), se validní signály předávají k dalšímu hodnocení. Na základě zjištěných informací se přehodnocuje poměr rizika a prospěšnosti LP a hledají se opatření, která by riziko snížila. Výsledkem regulačních opatření mohou být změny textů provázejících LP (SPC a příbalová informace), změny indikace, dávkování, způsobu výdeje, ve výjimečných situacích může dojít až k pozastavení či zrušení registrace LP. [5][6][52]

K usnadnění provádění farmakovigilance v rámci Evropské unie slouží soubor návodů Good pharmacovigilance practices (GVP). Farmakovigilanční systém Evropské unie koordinuje Evropská léková agentura (EMA), farmakovigilanční systém ČR provozuje SÚKL a dále mají povinnost provozovat farmakovigilanční systém držitelé rozhodnutí o registraci (MAH). [47][53][54]

MAH musí ve stanovených termínech předkládat EMA periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR), což jsou farmakovigilanční dokumenty, jejichž úkolem je zhodnotit poměr rizika a prospěšnosti registrovaného LP v souvislosti s novými informacemi o bezpečnosti. PSUR různých LP obsahujících stejnou léčivou látku (LL) či kombinaci LL EMA dále jednotně hodnotí (PSUSA). [55]

2.3.3 Spontánní hlášení nežádoucích účinků

System spontánních hlášení NÚ je důležitým zdrojem informací pro farmakovigilanci a má sloužit k vyhledávání nových farmakovigilančních signálů. Spontánní (nevyžádaná) hlášení jsou ta, která nahlásili zdravotničtí pracovníci a pacienti regulační autoritě (pro ČR SÚKL) nebo MAH, tedy nezahrnují hlášení vyžádaná z organizovaných systémů sběru dat, jež se značí jako hlášení ze studií (klinické hodnocení, neintervenční studie, dotazníky atd.). [6][56]

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)

Zákon o léčivech ukládá povinnost všem zdravotnickým pracovníkům (lékař, farmaceut, zdravotní sestra, ...) hlásit SÚKL podezření na závažný nebo neočekávaný NÚ.

Pacient hlásí podezření na závažné a neočekávané NÚ dobrovolně, ale poté musí se SÚKL spolupracovat při doplňování potřebných informací k hlášení. [47]

V případě vakcín se kritéria pro stanovení závažnosti NÚ liší od ostatních LP. Důvod je ten, že vakcíny se podávají zdravé populaci k zabránění vzniku některých onemocnění. Slouží tedy jako prevence, a ne jako léčba, proto hlášení podléhají i ty NÚ, které by v souvislosti s jinými LP za závažné považovány nebyly. SÚKL na základě klasifikace WHO spolu s odborníky v oblasti očkování vypracoval přehled typů možných NÚ vakcín, které podléhají hlášení, a v jakém časovém odstupu mezi aplikací vakcíny a vznikem NÚ spolu hypoteticky souvisí (viz Tabulka 8). Nicméně podle zákona o léčivech musí SÚKL přijímat a zpracovávat všechna podezření na NÚ. [47][57]

SÚKL dále zaznamenává i hlášení o nesprávném použití LP, zneužití, předávkování, podezření na lékové interakce, neúčinnost či teratogenní efekt LP. [58]

Tabulka 8: Přehled nežádoucích účinků po očkování podléhajících hlášení [57]

Absces v místě podání	Vzniklý do 14 dnů po očkování
Alergická reakce	Dušnost, kožní projevy (ekzém, kopřivka), otok obličeje nebo otok generalizovaný
Anafylaktická či anafylaktoidní reakce	Vznik do 48 hodin (obvykle do půl hodiny), dušnost vyvolaná bronchospazmem, kožní projevy, laryngospasmus či laryngeální edém, otok obličeje nebo otok generalizovaný
Anafylaktický šok	Vznik do 48 hodin, ale zpravidla vzniká ihned po vakcinaci
Apnoe	Vznik do 14 dnů (zejména předčasně narozené děti)
Artralgie	Bolest kloubu trvající souvisle či s přestávkami déle než 10 dnů
Brachiální neuritida	Do 28 dnů po očkování proti tetanu
Diseminovaná BCG infekce	Až do 12 měsíců po podání BCG vakcíny
Encefalitida, encefalomyelitida	Do 42 dnů po vakcinaci, stejné příznaky jako encefalopatie
Encefalopatie	Do 30 dnů, nejméně 2 z následujících příznaků: křeče, příznaky edému mozku, závažná alterace vědomí (déle než den), zřetelné změny chování (déle než den)
Horečka	Do 5 dnů, teplota nad 38,5 °C trvající déle než 2 dny nebo provázená dalšími příznaky
Hypotonicko-hyporeaktivní epizoda	Do 48 hodin, projevuje se náhlou bledostí, poklesem až vymizením reakcí, sníženým svalovým tonem
Intususcepce	Do 21 dnů po očkování proti rotavirovým infekcím
Křeče	Do 15 dnů po očkování, febrilní nebo afebrilní
Lokální reakce	Do 5 dnů, bolest/otok/zarudnutí déle než 3 dny, otok/zarudnutí s průměrem větším než 10 cm nebo k nejbližšímu kloubu
Lymfadenitida	Do 12 měsíců zejména po podání BCG vakcíny, zvětšení lymfatických uzlin o více než 10 mm po primovakcinaci a 20 mm po revakcinaci
Neuritida	Do 3 měsíců po očkování
Neztišitelný pláč	Do 48 hodin, pláč trvající déle než 3 hodiny
Osteomyelitida	Až do 12 měsíců po podání BCG vakcíny
Postvakcinační exantém	Do 7 dnů celotělový exantém po aplikaci MMR vakcíny Do 26 dnů po očkování proti varicelle
Sepse, syndrom toxického šoku	Do 72 hodin
Syndrom Guillain-Barré	Do 42 dnů, rychle progredující, ascendentní symetrická paralýza se ztrátou cití
Trombocytopenická purpura, trombocytopenie	Do 3 měsíců

BCG – vakcína proti tuberkulóze, MMR – vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám

Podezření na NÚ se mohou SÚKL nahlásit více způsoby, a to elektronickým formulářem, formulářem ve formátu PDF (e-mailem nebo poštou), případně zaslat popis NÚ e-mailem či jej sdělit telefonicky.

Elektronický formulář je preferovaným způsobem hlášení. Má pět částí. Pro pokračování do další části formuláře či k jeho odeslání musí být vyplněny všechny položky označené tučně a nejméně jeden z údajů u položek označených hvězdičkou.

V první části se vyplňují údaje o hlásící osobě. Hlásí-li zdravotnický pracovník, musí zadat svou kvalifikaci (lékař, farmaceut, jiný zdravotník), vyplnit jméno, příjmení, telefon nebo e-mail, název oddělení a adresu pracoviště. Nevykonává-li praxi, vyplní pole podle nápoředy. Pokud podává hlášení pacient nebo jiná osoba, musí vyplnit jméno, příjmení, telefon nebo e-mail, stát, kde k NÚ došlo, zda může SÚKL kontaktovat lékaře a v případě kladné odpovědi jméno, příjmení a kontaktní údaj lékaře.

Druhá část obsahuje údaje o pacientovi a je nutné vyplnit alespoň jeden z následujících údajů: iniciály, datum narození, věk v době NÚ, pohlaví, věková skupina.

Ve třetí části musí být uveden stručný popis nežádoucí reakce, výsledek reakce (vymizela, ustupuje, ...) a také je nutné odpovědět ano/ne na šest otázek týkajících se úmrtí, ohrožení života, hospitalizace, omezení aktivity, významného poškození zdraví a projevení vrozené vady.

Čtvrtá část slouží k popisu podezřelého LP. Zadávající musí vyplnit název LP, případně název souběžně užívaného LP, zda je jedním z podezřelých LP vakcína a jestli se jedná o podezření na NÚ po vakcinaci dospělého či dítěte.

V páté části stačí již jen odpovědět na otázku, zda byly provedeny laboratorní testy. Hlásící osoba má v této části možnost připojit přílohy k doplnění hlášení (výsledky vyšetření, fotografie, pitevní zprávu atd.).

Formulář ve formátu PDF má tři části. V první se uvádí informace o hlásící osobě, ve druhé informace o pacientovi a NÚ, ve třetí informace o podezřelých LP. Na rozdíl od elektronického formuláře zde nejsou vyznačeny povinné položky, ale SÚKL prosí o co nejúplnější vyplnění formuláře a případné přiložení příloh.

Všechna hlášení o podezření na NÚ jsou označena unikátním identifikačním číslem, následně vložena do CDNÚ a analyzována. [58]

Validní hlášení se dále předávají do systému EudraVigilance (viz dále). Kritéria validity jsou čtyři, a to nejméně jeden identifikovatelný hlásitel, právě jeden identifikovatelný

pacient, nejméně jeden podezřelý LP (nebo dva interagující) a nejméně jeden nahlášený NÚ.

V případě hlásitele je třeba uvést, zda podezření nahlásil lékař, farmaceut, jiný zdravotnický pracovník nebo jiná osoba (například pacient, příbuzný). Kontaktní údaj není povinný, ale představuje výhodu v případě nutnosti doplnit hlášení (tzv. follow-up).

K identifikaci pacienta lze použít iniciály, datum narození, věk, věkovou skupinu nebo pohlaví. Dostačující je již jeden z těchto údajů, ale více údajů usnadní detekci případných duplicitních hlášení. [56]

SÚKL posílá do evropské databáze EudraVigilance hlášení podezření na závažný NÚ do 15 dní a podezření na nezávažný NÚ do 90 dní od jejich obdržení. [47]

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH)

MAH musí shromažďovat informace o bezpečnosti svých LP. Zároveň má povinnost zaznamenávat hlášení podezření na NÚ od zdravotnických pracovníků a pacientů, čímž se podílí na systému spontánního hlášení. Další jeho povinností je vyhledávání podezření na NÚ v lékařské literatuře, a pokud se nejedná o data ze studií, jsou též považována za spontánní. EMA vytvořila seznam monitorovaných LL a seznam literatury, v níž LL sama monitoruje, tudíž MAH u LP s danou monitorovanou LL nehlásí do EudraVigilance podezření nalezená v literatuře ze seznamu. [47][56]

Časové lhůty pro odeslání hlášení do EudraVigilance jsou shodné jako u hlášení SÚKL. Rozdíl je ten, že SÚKL shromažďuje podezření na NÚ v rámci ČR, kdežto MAH sbírá podezření ze všech zemí (i mimo Evropskou unii), kde je jeho LP registrován. Podezření na závažné NÚ v rámci Evropské unie i mimo ni posílá do 15 dní a podezření na nezávažné NÚ pouze v rámci Evropské unie do 90 dní od jejich zjištění. [47]

Evropská léková agentura (EMA)

EMA je zodpovědná za provozování systému EudraVigilance, který slouží jako evropská databáze hlášení podezření na NÚ LP. Tato hlášení se používají k hodnocení bezpečnosti LP před a po registraci v Evropském hospodářském prostoru, který kromě zemí Evropské unie zahrnuje i Island, Lichtenštejnsko a Norsko.

Hlášení do EudraVigilance elektronicky zasílají národní lékové agentury a MAH. EudraVigilance shromažďuje zvláště data ze spontánních hlášení zdravotnických pracovníků a pacientů, světové odborné literatury, poregistračních studií a zvláště hlášení z klinických hodnocení. Všechna hlášení se v pravidelných dvoutýdenních až čtyřtýdenních intervalech analyzují. Na detekci farmakovigilančních signálů se podílí EMA, lékové agentury jednotlivých států a MAH. Získané signály hodnotí Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC), který je zodpovědný za detekci rizika a jeho posouzení (přehodnocení poměru rizika a prospěšnosti). Následně může doporučit regulační opatření, jež má riziko minimalizovat (například již zmíněné změny doprovodných textů). [59][60][61][62][63]

EudraVigilance umožňuje přístup všem zúčastněným stranám k potřebným informacím dle politiky přístupu (EudraVigilance Access Policy). Údaje ze spontánních hlášení jsou veřejně přístupné. Všechna podezření na NÚ posílá do WHO Uppsala Monitoring Centre. [64]

Světová zdravotnická organizace (WHO)

WHO prostřednictvím Uppsala Monitoring Centre (UMC) provozuje databázi VigiBase, která obsahuje přes 20 miliónů hlášení podezření na NÚ LP. Hlášení získává od států, jež se zapojily do WHO Programme for International Drug Monitoring. Těch je v současné době více než 150 včetně ČR. [65][66]

V datech obsažených v databázi VigiBase se nejprve hledají farmakovigilanční signály, které nemusely být v datech jedné země patrné. Zároveň je vyšší pravděpodobnost, že se mezi tolika hlášeními projeví vzácné NÚ. Signály se hledají pomocí statistické metody vigiRank a dále se hodnotí manuálně. Dostatečně silné signály jsou zveřejněny a předány členskými státy. [67][68]

The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

MedDRA je slovník lékařské terminologie, který vyvinula Mezinárodní rada pro harmonizaci technických požadavků na humánní léčiva (ICH). Využívá se v oblasti registrace, dokumentace a bezpečnosti LP před i po získání registrace, tedy i ve farmakovigilanci v rámci hodnocení spontánních hlášení NÚ. Původní anglická verze byla přeložena a stále se udržuje ve více jazycích včetně češtiny. Každý MedDRA termín má přiřazený osmimístný kód, díky kterému může spousta uživatelů MedDRA sdílet data mezi sebou v rodných jazycích.

MedDRA člení termíny do pěti úrovní. Nejvíce specifický je termín nejnižší úrovně (LLT). Rovnocenné LLT (například synonyma, stejné výrazy s jiným slovosledem, ale i podřazené termíny) se řadí pod termíny preferované (PT). Každý LLT patří pouze pod jeden PT. Termíny vysoké úrovně (HLT) obsahují související PT a skupinové termíny vysoké úrovně (HLGT) zahrnují související HLT. Souvislost mezi termíny se posuzuje například podle anatomie, fyziologie, patologie, etiologie. Nejvyšší úroveň představují třídy orgánových systémů (SOC), kterých je celkem 27. HLGT se k SOC přiřazují podle etiologie, místa manifestace a účelu. V této hierarchii funguje takzvaná multiaxialita. To znamená, že PT mohou patřit k více HLT, stejně tak HLT mohou být spojeny s více HLGT a HLGT s více SOC. Aby při zpracovávání dat nedocházelo k násobnému započítání termínů, má každý PT přiřazen primární SOC. [69][70]

2.4 Rešerše o bezpečnosti vakcíny Infanrix hexa

Rešerše byla provedena se záměrem nalézt články zabývající se NÚ po podání vakcíny Infanrix hexa. Informace byly vyhledávány v databázi PubMed pomocí různých termínů MeSH („infanrix hexa“, „adverse drug event“, „adverse drug reaction reporting systems“).

Po vyřazení kazuistik, přečtení abstraktů, plných textů bylo vybráno celkem 7 článků. Většina z nich popisuje studie zkoumající vedle bezpečnosti i imunogenicitu (schopnost vyvolat imunitní odpověď) vakcín, dále jsou však uvedeny pouze výsledky týkající se bezpečnosti vakcíny Infanrix hexa. Ve studiích se rozlišují NÚ vyžádané (sledované), nevyžádané (spontánně hlášené), dále dle intenzity NÚ 3. stupně (těžké NÚ) a závažné NÚ. Poslední článek se zabývá analýzou spontánních hlášení NÚ zaznamenaných v databázi GlaxoSmithKline (GSK – výrobce vakcíny Infanrix Hexa).

Článek 1: Gabutti G, et al. Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV Combination vaccine co-administered with a Hib conjugate vaccine either as a single injection of a hexavalent combination or as two separate injections at 3, 5 and 11 months of age, 2004 [71]

Článek z roku 2004 popisuje studii, jež proběhla v roce 1999 v Německu a Itálii. Kojencům byla ve 3., 5. a 11. měsíci života (schéma 2+1) aplikována buď hexavakcína Infanrix hexa, nebo kombinace pentavakcíny proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B a poliomyelitidě (DTaP-HBV-IPV) s monovakcínou proti nemocem způsobeným původcem Hib.

Výskyt sledovaných NÚ, které se objevily do 4 dnů po podání vakcíny Infanrix hexa, je uveden v Tabulce 9. Nejčastějším lokálním NÚ bylo zarudnutí v místě vpichu a mezi nejčastějšími celkovými NÚ byly zaznamenány podrážděnost a horečka (38,0 °C a vyšší). Z NÚ 3. stupně se nejvíce vyskytovaly lokální NÚ otok a zarudnutí (průměr nad 20 mm).

Nevyžádané NÚ se zaznamenávaly 30 dnů po každém očkování. Počet kojenců s nejméně jedním nevyžádaným účinkem souvisejícím dle zkoušejícího s očkováním byl nízký (2,3 %). Většinou se jednalo o mírné a přechodné NÚ.

Závažných NÚ se za celou dobu studie objevilo 10, ale žádný z nich nebyl vyhodnocen jako související s očkováním.

Tabulka 9: Výskyt sledovaných nežádoucích účinků po podání vakcíny Infanrix hexa (článek 1) [71]

Lokální NÚ	1. dávka (N = 218) %	2. dávka (N = 212) %	3. dávka (N = 206) %	Celkem (N = 636) %	NÚ 3. stupně (N = 636) %
Bolest	19,3	15,6	21,4	18,7	1,6
Zarudnutí	23,9	26,9	28,6	26,4	3,8
Otok	22,9	21,7	22,3	22,3	4,1
Celkový NÚ	1. dávka (N = 217) %	2. dávka (N = 212) %	3. dávka (N = 206) %	Celkem (N = 635) %	NÚ 3. stupně (N = 635) %
Horečka	24,4	32,5	31,1	29,3	0,9
Podrážděnost	32,7	31,1	25,2	29,8	0,9
Ospalost	30,9	25,0	21,4	25,8	0,6
Ztráta chuti k jídlu	20,7	16,0	17,5	18,1	0,6

NÚ – nežádoucí účinek, N – počet podaných dávek, % – procento dávek s daným NÚ, NÚ 3. stupně – bolest spontánní/při pohybu končetiny, zarudnutí/otok s průměrem nad 20 mm, horečka nad 39,5 °C (rektálně), podrážděnost/ospalost/ztráta chuti k jídlu bránící běžným denním aktivitám

Článek 2: Zepp F, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants, 2004 [72]

Článek byl publikován v roce 2004 a popisuje dvě studie (studie A a B), které porovnávaly očkování hexavakcínou Infanrix hexa s aplikací kombinace pentavakcíny proti difterii, tetanu, pertusi, poliomyelitidě a nemocem způsobeným původcem Hib (DTaP-IPV-Hib) a monovakcíny proti hepatitidě B (HBV). Studie probíhaly v Německu a kojenci byli očkovaní ve 3., 4. a 5. měsíci života (primární očkování).

Lokální reakce (bolest, zarudnutí, otok) a celkové reakce (horečka, podrážděnost, ospalost, ztráta chuti k jídlu) patřily mezi sledované NÚ pouze ve studii A. Výskyt

těchto reakcí vzniklých do 4 dnů po jednotlivých aplikacích byl hodnocen u 555 očkovaných vakcínou Infanrix hexa. Z lokálních NÚ bylo nejvíce hlášeno zarudnutí v místě vpichu (více než 40 % dávek) a z celkových NÚ byla nejčastější ospalost (více než 50 % prvních dávek, necelých 40 % druhých dávek, necelých 30 % třetích dávek). Naopak nejméně hlášeným NÚ byla ztráta chuti k jídlu (19,0 % dávek). Výskyt NÚ 3. stupně byl nízký: zarudnutí větší než 20 mm (2,0 % dávek), otok větší než 20 mm (2,6 % dávek), podrážděnost projevující se nezišitelným pláčem (2,4 %) a NÚ bránící běžným denním aktivitám jako bolest v místě vpichu (1,0 % dávek), ospalost (1,5 % dávek), ztráta chuti k jídlu (0,8 % dávek), horečka nad 39,5 °C při rektálním měření (0,5 % dávek). Po aplikaci druhých a třetích dávek nebyl zaznamenán nárůst výskytu NÚ oproti prvním dávkám, naopak v případě podrážděnosti, ztráty chuti k jídlu a ospalosti výskyt klesal.

V obou studiích se bezpečnost posuzovala podle výskytu NÚ vyžadujících lékařskou péči. Z celkem 2121 očkovaných vakcínou Infanrix hexa se tyto NÚ objevily do 30 dnů od očkování u 1350 kojenců (63,6 %). Nejčastěji šlo o onemocnění dýchacích cest (39,2 %), gastrointestinálního traktu (15,8 %) a kožní reakce (14,9 %). Pouze 4,3 % NÚ bylo posouzeno jako související s očkováním, a to hlavně NÚ ze studie B jako například lokální reakce, horečka a podrážděnost, protože se nehodnotily zvlášť mezi sledovanými NÚ. NÚ 3. stupně, které byly definovány jako NÚ bránící běžným denním aktivitám, se objevily u 54 kojenců (2,5 %).

Výskyt závažných NÚ vzniklých do 30 dnů od očkování byl hodnocen u 2163 kojenců očkovaných vakcínou Infanrix hexa. Z 55 zaznamenaných závažných NÚ byly pouze 2 vyhodnoceny jako pravděpodobně související s vakcínou Infanrix hexa (hospitalizace pro vysokou horečku po první dávce a hospitalizace z důvodu alergické reakce po druhé dávce).

Článek 3: Saenger R, et al. Booster vaccination with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in the second year of life is as safe as concomitant DTPa-IPV/Hib + HBV administered separately, 2005 [73]

Článek z roku 2005 popisuje dvě studie (studie A a B), které porovnávaly bezpečnost posilovací dávky hexavakcíny Infanrix hexa s aplikací kombinace pentavakcíny proti DTaP-IPV-Hib a monovakcíny proti HBV. Studie probíhaly v Německu (studie A v letech 1999 až 2000, studie B v letech 2000 až 2001) a byly do nich zařazeny děti ve věku 12-24 měsíců s dokončeným primárním očkováním (3 dávky).

Výskyt sledovaných NÚ vzniklých do 4 dnů od očkování vakcínou Infanrix hexa byl hodnocen ve studii A u 685 dětí. Z lokálních NÚ se nejvíce vyskytovalo zarudnutí v místě vpichu a z celkových NÚ byla nejčastější horečka nad 38,0 °C (měřena rektálně). Z NÚ 3. stupně bylo nejvíce hlášeno zarudnutí v místě vpichu. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 10.

Tabulka 10: Výskyt sledovaných nežádoucích účinků vzniklých do 4 dnů od očkování vakcínou Infanrix hexa (článek 3 studie A) [73]

NÚ	IH (N = 685)	
	Celkem %	NÚ 3. stupně %
Bolest v místě vpichu	31,2	6,4
Otok v místě vpichu	30,7	8,6
Zarudnutí v místě vpichu	48,2	8,8
Ospalost	33,7	2,0
Podrážděnost	34,7	2,2
Ztráta chuti k jídlu	28,5	1,6
Horečka ≥ 38,0 °C	42,2	-
Horečka ≥ 39,5 °C	3,6	-
Horečka ≥ 40,0 °C	1,3	-

IH – vakcína Infanrix hexa, NÚ – nežádoucí účinek, N – počet očkovanych, % – procento očkovanych s daným NÚ, NÚ 3. stupně – bolest spontánní/při pohybu končetiny, zarudnutí/otok s průměrem nad 20 mm, podrážděnost/ospalost brání běžným denním aktivitám, ztráta chuti k jídlu úplné odmítní jídla

Nevyžádané NÚ vzniklé do 30 dnů nahlásilo ve studii A 40,1 % očkovanych. Většinou se jednalo o mírná dětská onemocnění například onemocnění dýchacích cest jako rýma a zánět středního ucha, poruchy trávicího traktu, virové infekce a konjunktivitida. Pouze 4,4-7,2 % bylo vyhodnoceno jako související s očkováním. U pěti očkovanych byl zaznamenán závažný NÚ, ale žádný nebyl zkoušejícím považován za související s očkováním.

Ve studiích A i B byl zvlášť hodnocen rozsáhlý otok v místě vakcinace, který byl definován jako otok s průměrem větším než 50 mm, znatelně difuzní otok či otok se znatelně zvětšeným obvodem vakcinované končetiny. Celkový výskyt a jednotlivé typy rozsáhlého otoku jsou uvedeny v Tabulce 11. Ve studii B sledovali i nástup, trvání a doprovodné příznaky. Většina rozsáhlých otoků se objevila do jednoho dne po očkování a vymizela do 4 dnů. Nejčastějším doprovodným příznakem bylo zarudnutí. Příznaky jako zhoršení funkce, spontánní bolest a horečka nebyly u většiny otoků zaznamenány.

Tabulka 11: Výskyt a typy rozsáhlého otoku v místě vpichu vakcíny Infanrix hexa (článek 3) [73]

	Studie A (N = 693)		Studie B (N = 4032)	
	n	%	n	%
Jakýkoliv rozsáhlý otok v místě vpichu	13	1,9	103	2,6
Lokální otok očkované končetiny	8	1,2	73	1,8
Difuzní otok nezasahující přilehlý kloub	5	0,7	28	0,7
Značný otok zasahující alespoň jeden přilehlý kloub	0	0,0	2	0,1

N – počet očkovaných vakcínou Infanrix hexa, n/% – počet/procento očkovaných s daným příznakem, rozsáhlý otok – průměr nad 50 mm/znatelně difuzní otok/znatelně zvětšený obvod vakcinované končetiny

Ve studii B se hodnotil výskyt febrilních reakcí u 3964 subjektů. Teplota byla měřena rektálně a výskyt horečky se hodnotil do 4 dnů od očkování. Horečka 38,0 °C a vyšší byla zaznamenána u 37,3 % očkovaných, horečka 38,5 °C a vyšší u 16,3 %, horečka 39,0 °C a vyšší u 6,3 %, horečka 39,5 °C a vyšší u 2,5 % a horečka 40,0 °C a vyšší u 0,6 %. Febrilní křeče nebyly nahlášený.

Ze 4032 jedinců ve studii B nahlásilo do 30 dnů podezření na závažný NÚ 18 jedinců (0,4 %) a z toho 3 jedinci (0,1 %) již do 4 dnů.

Článek 4: Deichmann KA, et al. Immunogenicity and safety of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad) administered concomitantly with a booster dose of a hexavalent vaccine in 12-23-month-old infants, 2015 [74]

Studie probíhala v letech 2007 až 2008 v Německu a Itálii. Dětem s již dokončeným základním očkováním byly ve druhém roce života aplikovány vakcína ProQuad s posilovací dávkou vakcíny Infanrix hexa (první skupina), samotná vakcína ProQuad (druhá skupina) a pouze posilovací dávka vakcíny Infanrix hexa (třetí skupina). Vakcína ProQuad je kombinovaná tetravakcína proti MMRV.

V Německu se očkovalo dle schématu 3+1, tudíž posilovací dávka vakcíny Infanrix hexa byla čtvrtou dávkou v pořadí, zatímco v Itálii se očkovalo podle schématu 2+1, tedy třetí dávka v pořadí. Ve skupinách byly přibližně třikrát více zastoupeny děti z Německa.

NÚ uvedené v Tabulce 12 se objevily do 28 dní po očkování. Nejvíce se vyskytovaly reakce zarudnutí v místě vpichu a horečka 38,0 °C a vyšší.

Závažné NÚ byly zaznamenávány po celou dobu studie. Po podání samotné vakcíny Infanrix hexa se objevily například reakce bronchitida, rotavirová gastroenteritida, chřipka a po kombinaci s vakcínou ProQuad například bronchopneumonie, febrilní křeče, gastroenteritida a infekce močových cest. Žádný z nich však nebyl vyhodnocen jako s vakcínami související.

Tabulka 12: Četnost nežádoucích účinků po očkování vakcínami Infanrix hexa a ProQuad (článek 4) [74]

NÚ	ProQuad+Infanrix hexa (N = 474) n (%)	Infanrix hexa (N = 239) n (%)
Zarudnutí v místě vpichu IH	236 (49,8)	126 (52,7)
Bolest v místě vpichu IH	185 (39,0)	84 (35,1)
Otok v místě vpichu IH	180 (38,0)	93 (38,9)
Horečka 38,0 °C a vyšší	328 (69,3) *	137 (57,3)
Horečka 39,4 °C a vyšší	107 (22,6) *	38 (15,9)
Závažný NÚ	7 (1,5)	4 (1,7)

NÚ – nežádoucí účinek, IH – vakcína Infanrix hexa, N – celkový počet očkovaných, n – počet očkovaných, u kterých byl zaznamenán daný NÚ

* jeden očkovaný teplotu nezaznamenával (N = 473)

Článek 5: Silfverdal SA, et al. A Phase III randomized, double-blind, clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2, 4, and 11–12 months, 2016 [75]

Studie probíhala v letech 2011 až 2013 ve Švédsku, Finsku a Itálii. Kojencům v první skupině byla aplikována ve 2., 4. a 11.-12. měsíci života zkoušená hexavakcína a kojencům ve skupině druhé vakcína Infanrix hexa. Všichni kojenci byli zároveň očkovaní proti rotavirovým infekcím (ve 2. a 4. měsíci) a proti pneumokokovým nákazám (ve 2., 4. a 11.-12. měsíci).

Výskyt sledovaných NÚ, jež se objevily do 5 dnů od očkování, je uveden v Tabulce 13. Z místních NÚ se nejčastěji vyskytovala bolest v místě vpichu a z celkových NÚ byly nejčastější podrážděnost a abnormální pláč.

Alespoň jeden závažný NÚ se objevil u 7 kojenců (1,1 %) a souvislost s očkováním byla zkoušejícím stanovena u 3 z nich (0,5 %). V jednom případě u očkovaného propukla Kawasakiho nemoc.

Tabulka 13: Výskyt sledovaných nežádoucích účinků po očkování vakcínou Infanrix hexa (článek 5) [75]

NÚ	IH (N = 659)	
	n	%
Bolest v místě vpichu	461	70,0
Otok v místě vpichu	325	49,3
Zarudnutí v místě vpichu	398	60,4
Abnormální pláč	574	87,1
Horečka $\geq 38,0$ °C	444	67,4
Ospalost	529	80,3
Podrážděnost	589	89,4
Snížená chuť k jídlu	410	62,2
Zvracení	204	31,0

IH – vakcína Infanrix hexa, NÚ – nežádoucí účinek, N – počet očkovaných, n/% – počet/procento očkovaných s daným příznakem

Článek 6: Klein NP, et al. Immunogenicity and safety following primary and booster vaccination with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and *Haemophilus influenzae* type b vaccine: a randomized trial in the United States, 2019 [76]

Studie proběhla v letech 2014 až 2015 ve Spojených státech amerických a porovnávala podání Infanrix hexa vakcíny (1. skupina), aplikaci pentavakcíny proti DTaP-HBV-IPV v kombinaci s monovakcínou proti Hib (2. skupina) a aplikaci pentavakcíny proti DTaP-IPV-Hib v kombinaci s monovakcínou proti HBV. Vakcína Infanrix hexa byla aplikována pouze v rámci základního očkování, které proběhlo ve 2., 4. a 6. měsíci života. Všichni kojenci byli zároveň očkovaní i proti pneumokokovým nákazám (ve 2., 4., a 6. měsíci) a rotavirovým infekcím (ve 2. a 4. měsíci).

Sledované NÚ, které se objevily do 4 dnů, byly hodnoceny u celkem 562 kojenců, z toho 185 kojenců bylo očkováno vakcínou Infanrix hexa. Sledovány byly NÚ horečka, ospalost, podrážděnost, ztráta chuti k jídlu a bolest, zarudnutí, otok místa vpichu. Nejčastějšími NÚ byly ve všech skupinách bolest v místě injekce (39,0-67,7 % kojenců) a podrážděnost (62,2-87,3 % kojenců). Tyto NÚ byly zároveň nejčastěji hlášenými NÚ 3. stupně: spontánní bolest končetiny (0,0-12,7 %) a podrážděnost bránicí běžným denním aktivitám či ústicí v nepříjemný pláč (3,3-9,0 %). Horečka (38,0 °C a vyšší) se objevila u 11,9-25,8 % kojenců.

Výskyt nevyžádaných NÚ po očkování Infanrix hexa vakcínou byl hodnocen u celkem 195 kojenců. Do 31 dnů od očkování zaznamenalo NÚ 113 kojenců (57,9 %). Nejčastěji se jednalo o infekce horních cest dýchacích (15,4 %) a kašel (7,7 %). NÚ 3. stupně byl zaznamenán u 13 kojenců. Do 6 měsíců po podání 3. dávky se u 7 kojenců (3,6 %) objevil závažný NÚ, z nichž 2 byly zkoušejícím považovány za související s očkováním (1krát letargie, 1krát život ohrožující reakce a leukocytóza), a u 7 kojenců došlo ke vzniku nového chronického onemocnění (5krát atopická dermatitida, 2krát bronchiální hyperreaktivita).

Článek 7: Puente I, et al. Safety profile of Infanrix hexa – 17 years of GSK’s passive post-marketing surveillance, 2020 [77]

Článek přináší výsledky analýzy spontánních hlášení NÚ po podání vakcíny Infanrix hexa zaznamenaných od 23. února 2000 do 22. října 2017 v centrální databázi bezpečnosti GSK.

Ve sledovaném období obdrželi v GSK 31 892 hlášení z celého světa, nejvíce však z Itálie, Německa a Francie. Celkem 8838 hlášení (27,7 %) bylo považováno za závažné. Nejčastěji byla hlášena horečka. Přehled deseti nejvíce hlášených reakcí je uveden v Tabulce 14.

Tabulka 14: Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky po podání Infanrix hexa vakcíny – GSK databáze bezpečnosti 2000-2017 (článek 7) [77]

NÚ	Míra hlášení na 100 000 distribuovaných dávek
Horečka	7,74
Pláč	2,62
Zarudnutí v místě vpichu	1,87
Otok v místě vpichu	1,28
Přípravek podán nevhodným dávkovacím schématem	0,95
Bolest v místě vpichu	0,92
Podrážděnost	0,90
Zvracení	0,88
Somnolence	0,85
Hypotonie	0,75

Ve sledovaném období distribuováno celkem 159 713 190 dávek. NÚ – nežádoucí účinek

Vedle nejčastějších reakcí se autoři zaměřili na rozsáhlý otok vakcinované končetiny. V letech 2011 až 2014 byl zaznamenán nárůst výskytu rozsáhlých otoků, ale dle analýzy byl hlavní příčinou tohoto nárůstu celkový nárůst hlášení podezření na NÚ v Itálii a méně patrný nárůst v dalších státech.

Křeče s horečkou či bez ní a hypotonicko-hyporeaktivní epizoda patří v GSK databázi spolu se somnolencí a hypotonií mezi pět nejčastějších reakcí SOC Poruchy nervového systému. Již předchozí analýzy spontánních hlášení naznačily, že při současném podání vakcíny Infanrix hexa s vakcínou Prevenar 13 je riziko vzniku křečí s či bez horečky a hypotonicko-hyporeaktivní epizody vyšší než při samotném podání vakcíny

Infanrix hexa (uvedeno i v SPC). A i výsledek této analýzy naznačil zvýšení rizika po společném podání.

Ve sledovaném období bylo nahlášeno celkem 238 fatálních případů, z nichž ve 104 případech byla identifikována možná příčina úmrtí jako například onemocnění. Ve zbylých 134 případech se pravděpodobně jednalo o náhlé úmrtí (neobjasněné úmrtí), z nichž 125 úmrtí nastalo v rozmezí 0-19 dnů po očkování a 9 úmrtí v rozmezí 22 dnů až 7 měsíců po očkování. Pomocí kvantitativní analýzy pozorovaných a očekávaných četností dospěli autoři k závěru, že podání vakcíny Infanrix hexa nevykazuje zvýšené riziko náhlého úmrtí.

V poslední části článku se autoři zaměřili na chyby vakcinace. Ty jsou definovány jako neúmyslné chyby v procesu očkování, jež mohou pacientovi uškodit. Do 1. srpna 2017 bylo zaznamenáno celkem 4831 hlášení s možnými chybami vakcinace. Nárůst hlášení v letech 2000 až 2010 odpovídal začlenění hexavakcíny do očkovacích programů jednotlivých států a v roce 2015 se na nárůstu podílela především Francie, částečně z důvodu změny očkovacího schématu ze 3+1 na 2+1. Nejčastěji se jednalo o chyby v dávkovacím schématu (2079/4831; 43 %) a chyby při přípravě (907/4831; 19 %), zejména při rekonstituování vakcíny. NÚ uvedené v hlášeních společně s těmito chybami odpovídaly bezpečnostnímu profilu vakcíny. Detailnější analýza 1896 hlášení obdržných od 23. října 2014 do 1. srpna 2017 ukázala, že ze 746 podezření na NÚ, jež byly spolu s těmito chybami nahlášeny, se nejčastěji jednalo o horečku, erytém v místě vpichu, pláč a induraci v místě vpichu. V 17 případech bylo uvedeno selhání vakcinace (jednou Hib infekce, jednou HBV, ve zbývajících případech většinou podezření či potvrzení pertuse).

3. Praktická část

3.1 Metodika

Data o hlášených NÚ v ČR byla získána z CDNÚ SÚKL formou souborů vytvořených v programu Microsoft Excel. Tyto soubory obsahovaly všechna hlášení o podezření na NÚ za období 1/2004 až 11/2017 (vznik nové databáze). Ze získaných dat byla vyfiltrována pouze hlášení týkající se vakcíny Infanrix hexa.

Následně byla z dat odstraněna hlášení typu „ze studie“ a „ostatní“, tudíž zůstala pouze hlášení „spontánní“. Podle identifikačních čísel jednotlivých hlášení byla spojena duplicitní hlášení. Ta mohla vzniknout, pokud podezření na stejný NÚ nahlásilo více osob (např. lékař i pacient, lékař a jiný zdravotník) nebo byl hlásitel zkontaktován pro doplnění informací (např. zda NÚ vymizel).

V jednotlivých hlášeních bylo uvedeno, zda obsahují závažný NÚ. Za závažné NÚ byly vedle NÚ, jež mají za následek úmrtí, ohrožení života, hospitalizaci, prodloužení hospitalizace, trvalé nebo významné poškození zdraví, vrozené anomálie či vady, považovány i jiné klinicky významné NÚ. Mezi klinicky významné NÚ patří například reakce z tzv. IME list (Important Medical Events list), což je seznam vydávaný s každou aktualizací MedDRA, a také reakce již výše uvedené v Tabulce 8 (kapitola 2.3.3). To, zda se jednalo o jiný klinicky významný NÚ, však záleželo na posouzení hlásitele.

U každého hlášení byl hodnocen i výsledek reakce, tedy zda NÚ vymizel, vymizel s následky, ustupoval, neustoupil, skončil fatálně nebo nebyl výsledek znám.

Všechny NÚ byly podle lékařské terminologie MedDRA verze 23.0 zařazeny do SOC. Pokud NÚ patřil zároveň do více SOC, byla zvolena ta SOC, která byla označena jako primární.

Z LP uvedených v hlášeních byly vybrány pouze ty, jež byly označeny písmenem „S“ (suspected – podezřelý LP), zatímco LP značené písmenem „C“ (concomitant – současně užívaný LP) nebyly brány v potaz.

Vedle podezřelé vakcíny Infanrix hexa se v hlášeních objevovaly i další podezřelé LP, a proto byly nahlášené NÚ rozřazeny do čtyř skupin právě podle počtu podezřelých LP uvedených v hlášeních. V první skupině byla jediným podezřelým LP vakcína Infanrix hexa a ve zbylých skupinách byly podezřelé 2 LP, 3 LP a 4 LP.

NÚ byly posuzovány též z hlediska očekávatelnosti. K tomu byly použity SPC podezřelých LP získané z webových stránek SÚKL.

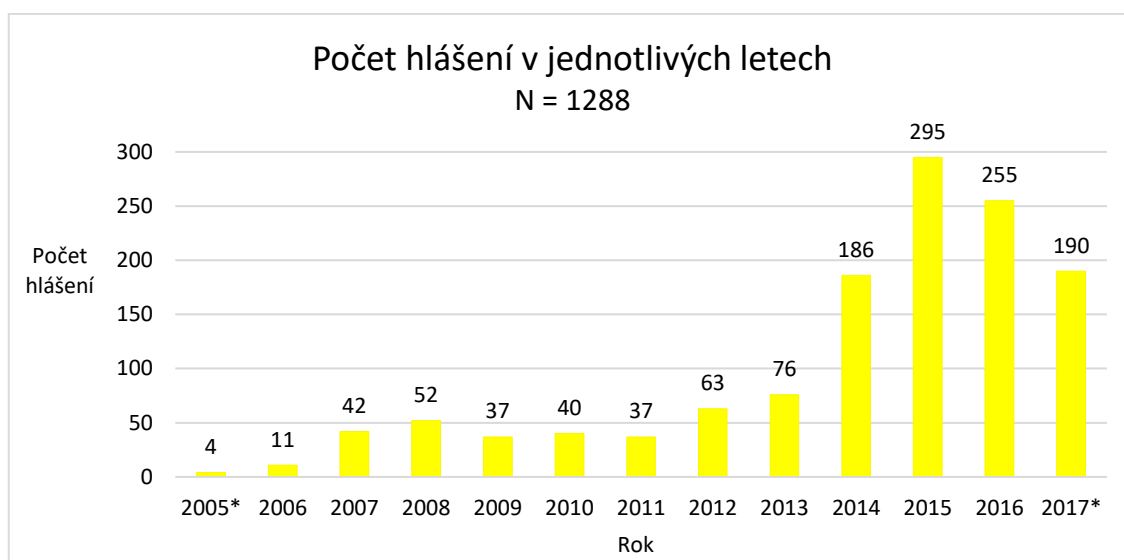
Dále se hodnotilo, jakým způsobem byl NÚ nahlášen (elektronicky/papírový formulář), kdo NÚ nahlásil (lékař, pacient, jiný zdravotník, lékárník), případně odbornost hlásitele (např. pediatr). Pohlaví, věková skupina (např. kojeneček, dítě) a věk patřily mezi sledované parametry očkovaného jedince. Věk sice v datech nebyl uveden přímo, ale pokud byl v hlášení uveden rok narození očkovaného, tak jej bylo možné podle roku hlášení dopočítat.

Získaná data byla analyzována pomocí deskriptivní statistiky.

3.2 Výsledky

Z CDNÚ SÚKL bylo získáno celkem 1288 hlášení podezření na NÚ po podání vakcíny Infanrix hexa. Tato hlášení obsahovala podezření na celkem 4334 NÚ. Na jedno hlášení tedy připadalo v průměru 3,4 NÚ. V jednom případě bylo nahlášeno podezření na 24 NÚ, což bylo hlášení s nejvyšším počtem NÚ.

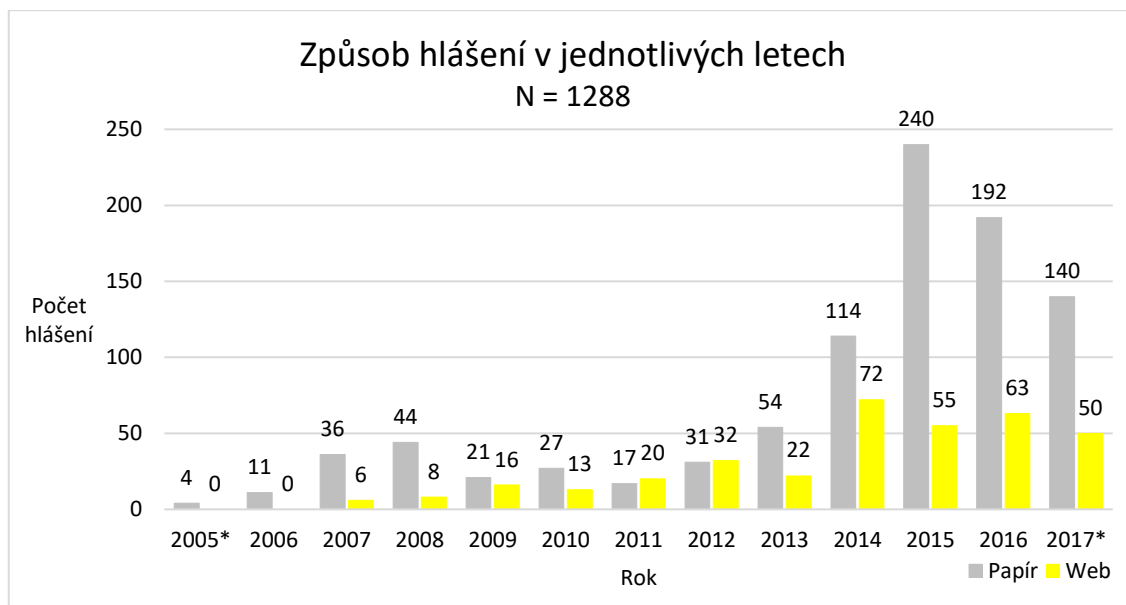
První hlášení bylo zaznamenáno 8. 3. 2005 a poslední 2. 11. 2017. Počty obdržených hlášení v jednotlivých letech ukazuje Graf 1. Nejméně hlášení bylo zaznamenáno v roce 2005 (pouze 4 hlášení; 0,3 %). Naopak nejvíce hlášení bylo v roce 2015 (295; 22,9 %) a i v letech 2014, 2016 a 2017 se počet hlášení vyšplhal nad 180.



Graf 1: Počet hlášení podezření na nežádoucí účinek vakcíny Infanrix hexa v letech 2005-2017

* hlášení za ne celý rok (od března 2005, do listopadu 2017), N – celkový počet hlášení

Podezření na NÚ bylo možné nahlásit elektronicky nebo zasláním papírového formuláře. Hlášení pomocí papírového formuláře zvolila většina hlásitelů (931/1288; 72,3 %), zatímco možnost elektronického hlášení využilo 27,7 % hlásitelů (357/1288). Pouze v letech 2011 a 2012 převážil počet elektronických hlášení nad papírovou formou (viz Graf 2).



Graf 2: Způsob hlášení podezření na nežádoucí účinek vakcíny Infanrix hexa v letech 2005-2017

* hlášení za necelý rok (od března 2005, do listopadu 2017), N – celkový počet hlášení

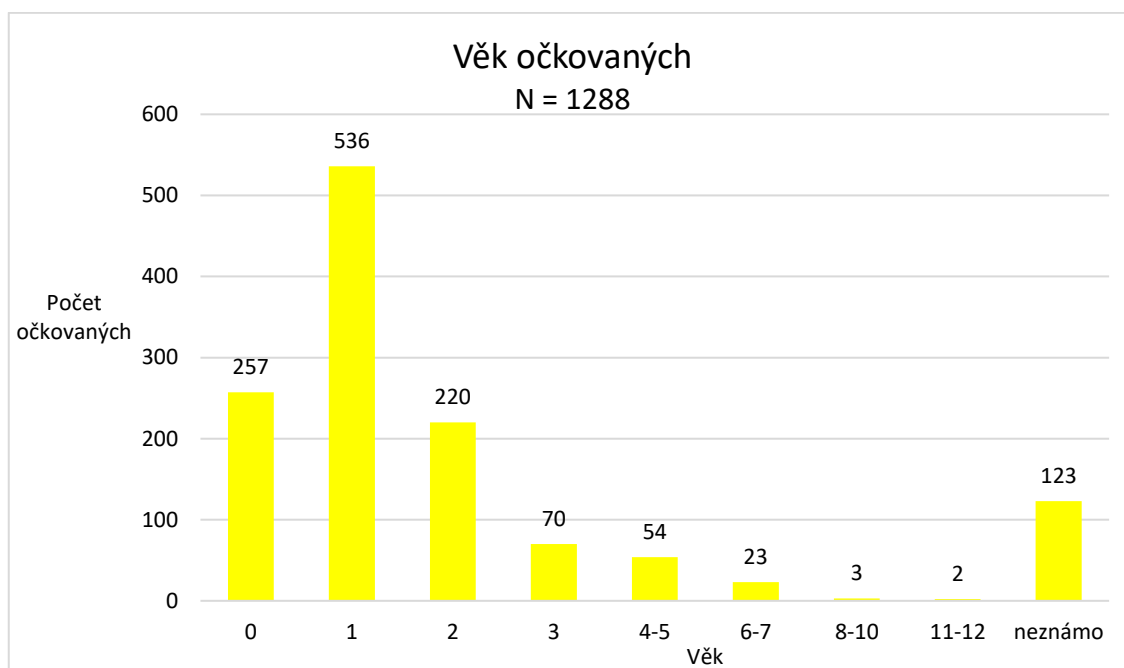
Ve většině hlášení byl uveden pouze jeden podezřelý LP, a to vakcína Infanrix hexa (978/1288; 75,9 %). Ve zbylých 310 případech byly spolu s vakcínou Infanrix hexa uvedeny další podezřelé LP. V případě 2 podezřelých LP (294/1288; 22,8 %) se nejčastěji vyskytovala kombinace vakcíny Infanrix hexa s vakcínami proti pneumokokovému nakažám (253/294, 86,1 %). Dále se několikrát objevila kombinace s vakcínami proti rotavirovým infekcím (14/294; 4,8 %), proti tuberkulóze (11/294; 3,7 %) a proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám (7/294; 2,4 %). V hlášeních se 3 podezřelými LP (14/1288; 1,1 %) byla nejvíce zastoupena kombinace s vakcínami proti pneumokokovému a rotavirovým infekcím (10/14; 71,4 %). Ve dvou případech byly uvedeny dokonce 4 podezřelé LP (2/1288; 0,2 %).

Mezi očkovanými dětmi v hlášeních mírně převažovali chlapci (705/1288; 54,7 %) nad dívkami (557/1288; 43,2 %). Ve zbylých případech nebylo pohlaví dítěte uvedeno (26/1288; 2,0 %).

Věkovou skupinu očkovaného hlásitelé v 70,7 % případů (911/1288) neuvedli.

Ve zbylých hlášeních byli očkovaní zařazeni mezi novorozence (1/1288; 0,1 %), kojence (252/1288; 19,6 %) a děti (121/1288; 9,4 %). Ve dvou případech byl očkovaný označen jako dospělý (0,2 %) a v jednom případě dokonce jako senior (0,1 %).

Rok narození dítěte uvedla většina hlásitelů (1165/1288; 90,5 %). Věk očkováných se v analyzovaných datech pohyboval v rozmezí 0-12 let, což znázorňuje Graf 3. Nejpočetnější byla skupina dětí ve věku 1 roku (536/1288; 41,6 %). Dohromady tvořily děti ve věku 0-2 let 78,6 % očkováných.



Graf 3: Věk očkováných v hlášeních

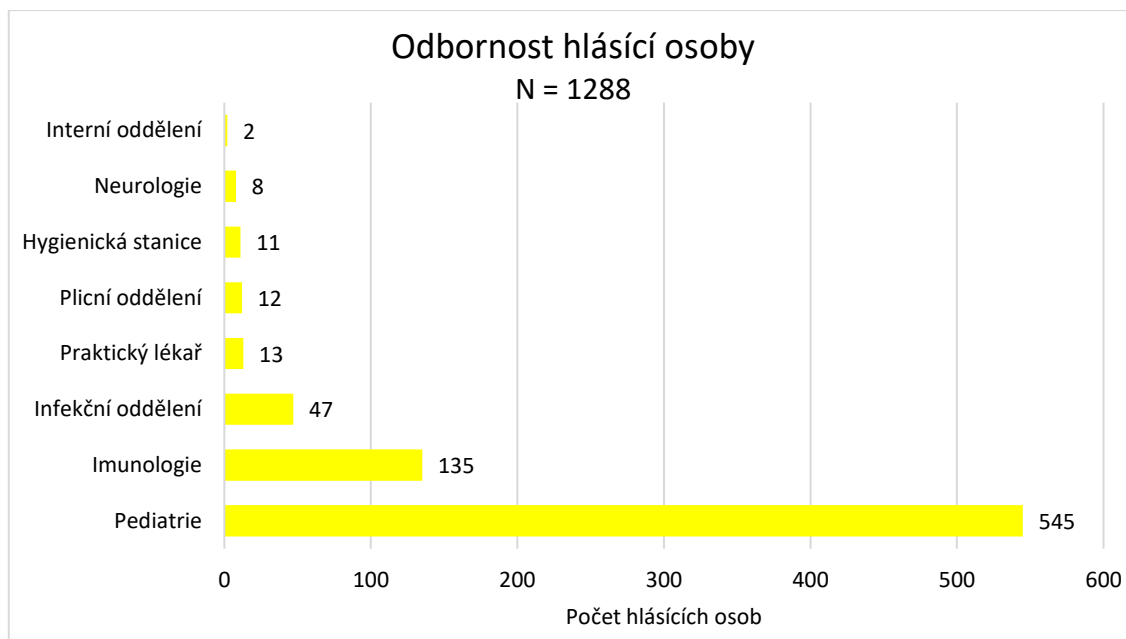
N – celkový počet hlášení (očkováných)

Nejvíce podezření na NÚ nahlásili lékaři (904; 70,2 %). Dalšími v pořadí byli pacienti (444; 34,5 %), jiní zdravotníci (20; 1,6 %) a lékárníci (3; 0,2 %). U jednoho hlásitele (0,1 %) nebyl údaj uveden. Celkový počet hlásitelů přesahuje celkový počet hlášení, protože v některých případech nahlásilo podezření na NÚ u jednoho očkováného více osob zároveň. 14,2 % hlášení od pacientů (63/444) nahlásili spolu s pacienty lékaři. Zbylá hlášení, jež nahlásili pouze pacienti (381/444; 85,8 %), byla ověřena lékařem pouze v 13,6 % případů (52/381). 82,9 % hlášení (316/381) ověřeno nebylo a u 3,4 % údaj nebyl uveden (13/381).

Odbornost hlásící osoby byla zaznamenána u 773 hlásitelů. Nejednalo se však pouze o odbornost lékaře. V některých případech byla odbornost uvedena u jiného zdravotníka a v jednom případě u pacienta, který byl označen jako pediatr.

Právě pediatři byli v hlášeních zastoupeni nejvíce (545/1288; 42,3 %).

Všechny zaznamenané odbornosti demonstruje Graf 4.



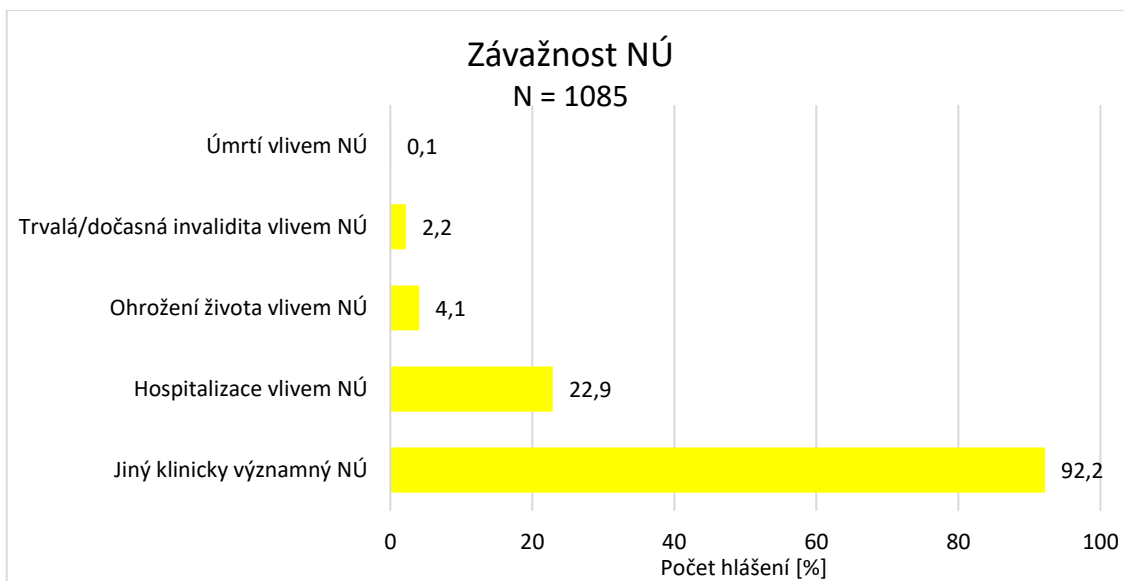
Graf 4: Odbornost hlásící osoby

N – celkový počet hlášení

Většina hlášení obsahovala podezření na závažný NÚ (1085/1288; 84,2 %). Nejčastěji se jednalo o jiné klinicky významné NÚ (1000/1085; 92,2 %). Hospitalizace nebo její prodloužení vlivem NÚ byla zaznamenána ve 22,9 % hlášení (248/1085).

Ve 44 hlášeních bylo uvedeno ohrožení života vlivem NÚ. Jednalo se například o reakce jako apnoe, afebrilní či febrilní křeče, hypotonicko-hyporeaktivní epizoda.

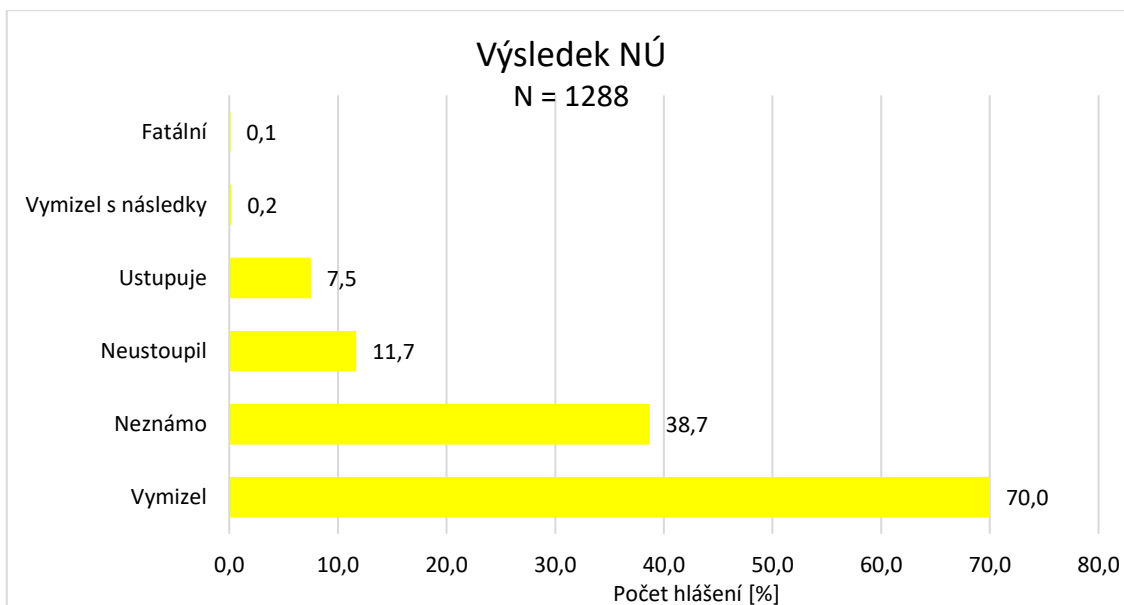
Ve 24 hlášeních se jako následek NÚ objevila trvalá či dočasná invalidita. Tato hlášení zahrnovala například reakce autismus a encefalopatie. V jednom případě z roku 2014 bylo po podání vakcíny Infanrix hexa nahlášeno úmrtí očkovaného, v jehož hlášení byly vedle syndromu náhlého úmrtí dítěte uvedeny reakce aspirace a stížnost na farmaceutický přípravek. Dohromady tyto NÚ přesahují celkový počet závažných NÚ (1085 hlášení), protože v některých případech spadaly NÚ do více kategorií zároveň. Procentuální zastoupení těchto závažných NÚ zobrazuje Graf 5.



Graf 5: Závažnost nežádoucích účinků v hlášeních

NÚ – nežádoucí účinek, N – celkový počet hlášení se závažným NÚ

V analyzovaných datech převládala hlášení, ve kterých nahlášený NÚ vymizel (902/1288; 70,0 %). Následovala skupina hlášení, v nichž nebyl výsledek reakce znám (498/1288; 38,7 %). Ve 151 hlášeních (11,7 %) NÚ neustoupil. V 96 případech (7,5 %) bylo uvedeno, že NÚ ustupuje. Ve 3 případech (0,2 %) NÚ sice vymizel, ale s následky. Fatálně skončil pouze jeden případ, a to již výše zmíněný případ úmrtí očkování. Součet výsledků NÚ přesahuje celkový počet hlášení (1288 hlášení), protože v některých případech byl výsledek reakce dodatečně doplněn a z dat nebylo možné rozeznat, který výsledek byl ten konečný. Procentuální zastoupení výsledků NÚ znázorňuje Graf 6.



Graf 6: Výsledek nežádoucích účinků uvedených v hlášeních

NÚ – nežádoucí účinek, N – celkový počet hlášení

Podle klasifikace MedDRA byly NÚ rozřazeny do celkem 23 SOC. Nejvíce NÚ bylo zařazeno mezi Celkové poruchy a reakce v místě aplikace (1362/4334 NÚ; 31,4 %), Poruchy nervového systému (795/4334; 18,3 %) a Psychiatrické poruchy (716/4334; 16,5 %). V Tabulce 15 jsou NÚ roztříděny nejen do SOC, ale i do skupin podle toho, kolik podezřelých LP bylo uvedeno v hlášeních. U většiny NÚ byla jediným podezřelým LP vakcína Infanrix hexa (3231/4334; 74,6 %).

Tabulka 15: Počet hlášených nežádoucích účinků v jednotlivých SOC

SOC	IH N = 3231 n	2 LP N = 1053 n	3 LP N = 44 n	4 LP N = 6 n	Celkem N = 4334 n
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	1100	250	11	1	1362
Poruchy nervového systému	564	222	7	2	795
Psychiatrické poruchy	534	174	7	1	716
Poruchy kůže a podkožní tkáně	223	78	3		304
Gastrointestinální poruchy	165	57	6	1	229
Vyšetření	129	43		1	173
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	127	40	1		168
Infekce a infestace	110	46	5		161
Poruchy metabolismu a výživy	77	37			114
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	52	24			76
Poruchy oka	35	19			54
Cévní poruchy	23	17			40
Srdeční poruchy	12	20	1		33
Poruchy imunitního systému	18	7	3		28
Poruchy krve a lymfatického systému	16	10			26
Poranění, otravy a procedurální komplikace	19	6			25
Poruchy ucha a labyrintu	9				9
Problémy přípravků	6				6
Poruchy ledvin a močových cest	3	1			4
Vrozené, familiární a genetické vady	3	1			4
Poruchy jater a žlučových cest	3				3
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	2				2
Sociální okolnosti	1	1			2

SOC – třída orgánových systémů, IH – vakcína Infanrix hexa jako jediný podezřelý léčivý přípravek, LP – počet podezřelých léčivých přípravků, NÚ – nežádoucí účinek, N – celkový počet nahlášených NÚ, n – počet nahlášených NÚ v dané SOC

Následující Tabulka 16 ukazuje, které konkrétní NÚ byly hlášeny nejvíce. Časté byly i NÚ ze SOC Poruchy kůže a podkožní tkáně, ale pro velkou rozmanitost termínů (dermatitida, ekzém, exantém, výsev, vyrážka, ...) nejsou v Tabulce 16 uvedeny.

Tabulka 16: Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky

NÚ	Celkem N = 4334 n	Pouze IH N = 3231 n	IH+PP N = 893 n
Zvýšená tělesná teplota a horečka	608	461	124
Pláč	339	250	76
Narušený psychomotorický vývoj	182	124	49
Zarudnutí v místě vpichu	168	157	9
Neklid	114	78	25
Nespavost	114	88	22
Otok v místě vpichu	110	104	5
Apatie	97	71	22
Zvracení	79	61	14
Porucha spánku (narušený spánek)	73	55	17
Průjem	72	59	8

NÚ – nežádoucí účinek, IH – vakcína Infanrix hexa, PP – vakcína proti pneumokokovým nákazám, N – celkový počet NÚ, n – počet daných NÚ

Z pohledu vakcíny Infanrix hexa bylo celkem 38,8 % NÚ neočekávaných (1683/4334). V hlášeních, v nichž byla jediným podezřelým LP vakcína Infanrix hexa, bylo neočekávaných 36,8 % NÚ (1189/3231). Dále jsou rozebrány ty SOC, v nichž byl daný neočekávaný NÚ zaznamenán nejméně dvakrát.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Mezi Celkové poruchy a reakce v místě aplikace bylo nahlášeno celkem 1362 NÚ a z nich 62 bylo neočekávaných. V Tabulce 17 jsou zaznamenány ty, které se v hlášeních objevily alespoň čtyřikrát. Nejčastějším NÚ byla třesavka.

Zbýlými neočekávanými NÚ byly například pěna u pusy (3 NÚ), regrese vývoje (3 NÚ), zhoršení existujícího onemocnění (2 NÚ), neschopnost chůze (2 NÚ), skelné oči (1 NÚ) a syndrom náhlého úmrtí dítěte (1 NÚ).

Tabulka 17: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Neočekávaný NÚ	Celkem	IH	IH+PP
Hypoaktivita	4	4	
Malátnost	11	8	3
Porucha chůze (potíže, kulhání)	5	5	
Třesavka (zimnice)	12	9	3*
Vykřikování	11	10	

NÚ – nežádoucí účinek, IH – vakcína Infanrix hexa, PP – vakcína proti pneumokokovým nákazám

* z toho ve dvou případech vakcína Prevenar 13 – zimnice očekávaný NÚ

Poruchy nervového systému

Mezi Poruchy nervového systému bylo nahlášeno 795 NÚ a z nich 543 neočekávaných. V Tabulce 18 jsou uvedeny neočekávané NÚ s četností pět a vyšší. Nejčastějším neočekávaným NÚ byl narušený psychomotorický vývoj. Dále byly více než jednou zaznamenány reakce neurologický symptom (4 NÚ), vyklenutá fontanela (3 NÚ), porucha pohybu (3 NÚ), paréza horní končetiny (2 NÚ), záchvat absence (2 NÚ), porucha spánkového rytmu (2 NÚ), fascikulace (2 NÚ), hemiparéza (2 NÚ) a status epilepticus (2 NÚ).

Tabulka 18: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Poruchy nervového systému

Neočekávaný NÚ	Celkem	IH	IH+PP
Abnormální koordinace	8	5	3
Afázie (ztráta řeči)	6	3	2
Bolest hlavy	5	5	
Dyskineze (abnormální, mimovolní pohyby)	5	4	1
Encefalopatie	10	7	3
Epilepsie, epileptický záchvat	20	12	7
Infantilní spazmy, Westův syndrom, hysarytmie	14	13	1
Hypersomnie	15	13	2
Hypertonie	12	8	4
Motorická dysfunkce	5	3	1
Narušený psychomotorický vývoj	182	124	49
Nereagující na podnět	20	16	4
Nystagmus	10	6	4
Opistotonus	33	27	6
Porucha rovnováhy	5	4	1
Porucha řeči	18	17	1
Porucha řeči vývojová	29	22	7
Porucha v pozornosti	5	5	
Psychomotorická hyperaktivita	12	10	1
Spánek nekvalitní (lehký, neklidný, špatný)	32	22	6*
Tremor	38	32	4

NÚ – nežádoucí účinek, IH – vakcína Infanrix hexa, PP – vakcína proti pneumokokovým nákazám

* z toho ve třech případech vakcína Prevenar 13 – neklidný spánek očekávaný NÚ

Psychiatrické poruchy

Mezi Psychiatrické poruchy bylo zařazeno 716 NÚ a z nich 451 bylo neočekávaných. V Tabulce 19 jsou uvedeny neočekávané NÚ, jež se v hlášeních objevily nejméně třikrát. Nejčastěji byly hlášeny NÚ insomnie, apatie a poruchy spánku. Autismus se sice v hlášeních objevil 12krát, ale celkem u 11 očkovaných. Právě třikrát se objevily reakce odmítání jídla, strach, tenze, porucha pozornosti s hyperaktivitou a dvakrát byly zaznamenány tiky, hysterie, depresivní nálada, sociální stažení a výkyvy nálady.

Tabulka 19: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Psychiatrické poruchy

Neočekávaný NÚ	Celkem	IH	IH+PP
Abnormální chování (porucha chování)	18	15	3
Agresivita	9	7	2
Apatie	97	71	22
Autismus	12	11	
Insomnie	114	88	22*
Mrzutost	33	23	10
Noční děsy	18	13	3
Oční kontakt snížený/ztráta	6	2	3
Porucha komunikace	7	5	2
Porucha spánku (narušený spánek)	73	55	17
Psychomotorická retardace	8	5	3
Vzteky	9	8	1
Změna nálady či afektu	12	8	4

NÚ – nežádoucí účinek, IH – vakcína Infanrix hexa, PP – vakcína proti pneumokokovým nákazám

* z toho v devíti případech vakcína Prevenar 13 – nespavost očekávaný NÚ

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Mezi Poruchami kůže a podkožní tkáň bylo zaznamenáno 304 NÚ a z nich 133 neočekávaných. Ty, které se objevily alespoň dvakrát, jsou uvedeny v Tabulce 20. Nejvíce se v hlášeních objevoval atopický ekzém. Právě jednou byly nahlášeny například reakce bulózní pemfigoid, potničky, seboroická dermatitida, ztráta kožního krytu.

Tabulka 20: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Poruchy kůže a podkožní tkáň

Neočekávaný NÚ	Celkem	IH	IH+PP
Atopický ekzém	49	33	11*
Erytém (např. nohou, generalizovaný, obličeje)	32	24	7
Mramorovaná kůže	3	2	1
Odlíšné zbarvení kůže	2	2	
Petechie	6	3	3
Pocení	10	6	4
Puchýř	3	1	2
Strup	3	1	1
Suchá kůže	2	2	
Zhoršená atopická dermatitida	9	8	

NÚ – nežádoucí účinek, IH – vakcína Infanrix hexa, PP – vakcína proti pneumokokovým nákazám

* z toho v sedmi případech vakcína Synflorix – atopický ekzém očekávaný NÚ

Gastrointestinální poruchy

Mezi Gastrointestinálními poruchami bylo zaznamenáno 229 NÚ a z nich 78 neočekávaných. V Tabulce 21 jsou uvedeny ty, které se objevily alespoň čtyřikrát. Nejvíce byla hlášena bolest břicha. Krev ve stolici byla zaznamenána v 8 hlášeních, ale v dalších 3 hlášeních se objevil průjem s krví. Ve zbylých případech se objevily reakce jako zažívací potíže (3 NÚ), orální afty (3 NÚ), časté střevní vyprazdňování (2 NÚ), dyspepsie (2 NÚ), enteritida (2 NÚ), inkontinence stolice (1 NÚ), jícnový reflux (1 NÚ). Mezi podezřelými LP byly více zastoupeny vakcíny proti rotavirovým infekcím v porovnání s jinými SOC.

Tabulka 21: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Gastrointestinální poruchy

Neočekávaný NÚ	Celkem	IH	IH+PP	IH+RV	IH+PP+RV
Abnormální stolice	4	4			
Bolest břicha (kolika)	18	11	3	3*	1*
Flatulence	7	4		2*	1*
Krev ve stolici	8	5		2*	1*
Nazelenalá stolice	5	1	1	2	1
Salivace	4	3	1		
Zácpa	6	4	2		

NÚ – nežádoucí účinek, IH – vakcína Infanrix hexa, PP – vakcína proti pneumokokovým nákazám, RV – vakcína proti rotavirům

* z pohledu vakcín proti rotavirům (Rotarix, RotaTeq) očekávané NÚ

Vyšetření

Ze 173 NÚ ve skupině Vyšetření bylo 19 neočekávaných. Ty, které se objevily více než třikrát, jsou uvedeny v Tabulce 22. Právě jednou byly zaznamenány například reakce mrkací reflex abnormální, počet leukocytů zvýšený a zvýšené funkční jaterní testy.

Tabulka 22: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Vyšetření

Neočekávaný NÚ	Celkem	IH	IH+PP
Abnormální EEG	4	4	
C-reaktivní protein zvýšený	5	3	2
Váhový úbytek	3	2	

NÚ – nežádoucí účinek, IH – vakcína Infanrix hexa, PP – vakcína proti pneumokokovým nákazám

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Ze 168 NÚ bylo 42 neočekávaných. V Tabulce 23 jsou uvedeny ty NÚ, které se objevily více než jednou. Nejčastěji byla hlášena dyspnoe. Právě jednou byly zaznamenány NÚ respirační alkalóza, stridor, tonzilární hypertrofie.

Tabulka 23: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Neočekávaný NÚ	Celkem	IH	IH+PP
Astma	2	2	
Dýchání abnormální	4	3	1
Dyspnoe (lapavé, ztížené dýchání, dušnost)	18	12	6*
Sípot	4	4	
Tachypnoe	3	3	

NÚ – nežádoucí účinek, IH – vakcína Infanrix hexa, PP – vakcína proti pneumokokovým nákazám

* z toho ve třech případech vakcína Prevenar 13 – dyspnoe očekávaný NÚ

Infekce a infestace

Mezi Infekce a infestace bylo zařazeno 161 NÚ a z nich 81 bylo neočekávaných. Tabulka 24 zobrazuje ty neočekávané NÚ, jež se objevily nejméně třikrát. Nejvíce byl v hlášeních zastoupen absces. U tří očkovaných byl absces vyvolán původcem *Streptococcus pyogenes* a u dvou z nich byl zároveň vyvolán i původcem *Staphylococcus aureus*. Mezi abscesy nejsou započítány abscesy v místě vpichu, protože reakce v místě vpichu se řadí mezi očekávané NÚ. Po podání vakcíny Infanrix hexa se dvakrát objevily NÚ hnisání a sepse.

Tabulka 24: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Infekce a infestace

Neočekávaný NÚ	Celkem	IH	IH+PP
Absces	13	10	2
Bronchopneumonie	5	4	1
Flegmóna	3	3	
Gastroenteritida	3	1	2
Infekce CNS (cerebelitida, encefalitida, meningitida)	6	3	2
Infekce močových cest/pyelonefritida	8	7	1
Pneumonie	4	4	
Šestá nemoc	9	4	4
Ústní kandidóza	7	3	4
Ušní infekce (otitis, otitis media)	7	4	3
Virová infekce	3	1	2
Zvýšená náchylnost k infekcím	3	1	2

NÚ – nežádoucí účinek, CNS – centrální nervová soustava, IH – vakcína Infanrix hexa, PP – vakcína proti pneumokokovým nákazám

Poruchy metabolismu a výživy

Mezi Poruchami metabolismu a výživy bylo ze 114 nahlášených NÚ 39 neočekávaných. Ty, které se objevily více než jednou, jsou uvedeny v Tabulce 25. Nejčastějším neočekávaným NÚ bylo odmítání potravy. Dále se objevily NÚ diabetes mellitus I. typu, hyperglykemie, hypodipsie a odpor k jídlu.

Tabulka 25: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Poruchy metabolismu a výživy

Neočekávaný NÚ	Celkem	IH	IH+PP
Dehydratace	2	1	1
Intolerance laktózy	2	2	
Neprospívání (nízký přírůstek hmotnosti)	6	3	3
Odmítání potravy	15	12	3
Problém s kojením/krměním dítěte	10	4	4

NÚ – nežádoucí účinek, IH – vakcína Infanrix hexa, PP – vakcína proti pneumokokovým nákazám

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Všechny nahlášené NÚ v této skupině byly neočekávané (50 NÚ). V Tabulce 26 jsou zaznamenány ty NÚ, které se objevily více než jednou. Nejčastější byly fascikulace. Právě jednou se objevily například hypermobilní syndrom, obličejová asymetrie a trismus.

Tabulka 26: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Neočekávaný NÚ	Celkem	IH	IH+PP
Abnormální držení těla/poloha hlavy	6	3	1
Fascikulace (záškuby)	25	16	7
Snížená pohyblivost	3	1	2
Svalová slabost	3	2	1
Tortikolis (zkroucený krk)	2	2	
Ztuhlost	3	2	1

NÚ – nežádoucí účinek, IH – vakcína Infanrix hexa, PP – vakcína proti pneumokokovým nákazám

Poruchy oka

Všechny NÚ zaznamenané mezi Poruchami oka byly neočekávané (54 NÚ). Alespoň dvakrát se objevily NÚ uvedené v Tabulce 27. Mezi okohybné poruchy patří reakce abnormální oční pohyby, oční deviace, okohybná porucha, točení oka kolem podélné osy. Pohledová obrna zahrnuje pojmy deviace očí směrem vzhůru, pohledová obrna, stočení očních bulbů nahoru a upřený pohled očí vzhůru. Dalšími NÚ byly například astigmatismus, krvácení z oka, myopie, retinopatie, sklerální porucha a zarudlé oko.

Tabulka 27: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Poruchy oka

Neočekávaný NÚ	Celkem	IH	IH+PP
Mydriáza	5	1	4
Okohybná porucha	9	5	3
Otok oka	5	2	3
Pohledová obrna	17	14	3
Šilhání	4	2	2

NÚ – nežádoucí účinek, IH – vakcína Infanrix hexa, PP – vakcína proti pneumokokovým nákazám

Cévní poruchy

Ze 40 nahlášených NÚ bylo 37 neočekávaných. Neočekávané NÚ, jež se objevily alespoň dvakrát, jsou uvedeny v Tabulce 28. Nejvíce se v hlášeních objevovala bledost. Dále byly nahlášeny NÚ hematom, hyperemie, rozšířená žíla, vaskulitida, vazospasmus a zrudlá kůže.

Tabulka 28: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Cévní poruchy

Neočekávaný NÚ	Celkem	IH	IH+PP
Bledost	27	15	12*
Chladné končetiny	2	1	1
Kawasakiho nemoc	2		2**

NÚ – nežádoucí účinek, IH – vakcína Infanrix hexa, PP – vakcína proti pneumokokovým nákazám

* z toho v šesti případech vakcína Synflorix – bledost očekávaný NÚ

** z toho v jednom případě vakcína Synflorix – Kawasakiho nemoc očekávaný NÚ

Srdeční poruchy

Srdeční poruchy zahrnovaly 33 NÚ a všechny byly neočekávané. Ty, které se objevily více než jednou, jsou uvedeny v Tabulce 29. Nejvíce se objevovaly případy cyanózy. Dalšími neočekávanými NÚ byly reakce aneuryzma koronární arterie, bradykardie, kardiopulmonální selhání, paroxysmální tachykardie a tachykardie.

Tabulka 29: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Srdeční poruchy

Neočekávaný NÚ	Celkem	IH	IH+PP
Asystolie	2	1	1
Cirkumorální cyanóza	7	3	3*
Cyanóza	15	6	8*
Cyanóza rtů	4	1	2

NÚ – nežádoucí účinek, IH – vakcína Infanrix hexa, PP – vakcína proti pneumokokovým nákazám

* z toho jeden případ cirkumorální cyanózy, čtyři případy cyanózy po podání vakcíny Synflorix – namodralá kůže očekávaný NÚ

Poruchy imunitního systému

Ze 28 reakcí bylo 14 neočekávaných. V Tabulce 30 jsou uvedeny ty, jež se objevily nejméně dvakrát. Nejvíce byl hlášen vznik alergie. Dále byly zaznamenány reakce vaskulitida s pozitivními protilátkami proti cytoplazmě neutrofilů a alergie na vejce.

Tabulka 30: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Poruchy imunitního systému

Neočekávaný NÚ	Celkem	IH	IH+PP
Alergie na kravské mléko	3	3	
Alergie na mléko/mléčný protein	3	3	
Alergie na potraviny	6	4	2

NÚ – nežádoucí účinek, IH – vakcína Infanrix hexa, PP – vakcína proti pneumokokovým nákazám

Poruchy krve a lymfatického systému

Mezi Poruchy krve a lymfatického systému bylo nahlášeno 26 NÚ a z nich 8 bylo neočekávaných. Pouze agranulocytóza byla zaznamenána dvakrát (po podání Infanrix hexa vakcíny a po společném podání s vakcínou proti pneumokokovým nákazám). Jednou se objevily NÚ anémie, eozinofilie, hemolytická anémie, leukocytóza, leukopenie a lymfocytóza.

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Ze 25 zaznamenaných NÚ bylo 9 neočekávaných. Třikrát byla zaznamenána reakce přípravek podán nevhodným dávkovacím schématem. Dále byly například nahlášeny reakce exkoriace, chyba v medikaci, pád.

Poruchy ucha a labyrintu

Mezi Poruchy ucha a labyrintu bylo zařazeno 9 NÚ, všechny byly neočekávané a jediným podezřelým LP byla vakcína Infanrix hexa. Ve dvou případech byla uvedena zvýšená citlivost na zvuk/zvýšení ostrosti sluchu, v dalších dvou točení hlavy/vertigo a poté po jednom hlášení bolest ucha, oteklé ucho a zánět středního ucha. U jednoho očkovaného jedince byly zaznamenány NÚ hluchota levého ucha a jednostranná nedoslýchavost.

Problémy přípravků

V této SOC patřily všechny nahlášené reakce mezi neočekávané NÚ. V pěti hlášeních přišlo šest stížností pouze na vakcínu Infanrix hexa. Dvě stížnosti nebyly specifikovány (stížnost na farmaceutický přípravek), další dvě stížnosti byly na netěsnost zdravotnického prostředku a poslední hlášení obsahovalo problém kvality přípravku a problém jehly. Nutno připomenout, že jedna stížnost na farmaceutický přípravek byla spojena s úmrtím očkovaného dítěte.

Poruchy ledvin a močových cest

Všechny čtyři zaznamenané NÚ byly neočekávané. U dvou dětí ve věku 2 let byla v prvním případě lékařem a ve druhém pacientem nahlášena dětská inkontinence. V obou případech byla jediným podezřelým LP vakcína Infanrix hexa. Dále se po podání Infanrix hexa vakcíny objevila tubulointersticiální nefritida a po aplikaci s vakcínou Prevenar 13 byl zaznamenán zánět močového měchýře.

Vrozené, familiární a genetické vady

Vrozené vady se objevily v hlášeních celkem čtyřikrát a vždy se jednalo o neočekávaný NÚ. Po očkování vakcínou Infanrix hexa nahlásili lékaři ve dvou případech tuberózní sklerózu. Jedenkrát byl lékařem po očkování vakcínou Infanrix hexa zaznamenán pes equinivarus a jedenkrát nahlásil pacient po kombinaci vakcín Infanrix hexa a Synflorix onemocnění dolichokolon.

Poruchy jater a žlučových cest

Mezi Poruchami jater byly zaznamenány tři neočekávané NÚ. Ve dvou případech vznikla hepatopatie a u jednoho očkovaného hepatomegalie. U všech byla jediným podezřelým LP vakcína Infanrix hexa.

3.3 Diskuze

První hlášení podezření na NÚ po podání vakcíny Infanrix hexa bylo v CDNÚ zaznamenáno v roce 2005, tedy dva roky před zahájením povinného očkování hexavakcínou. V ČR se každoročně narodí přibližně 100 000 dětí, což ve sledovaném období po zavedení pravidelného očkování, kdy se očkovalo ve schématu 3+1, znamenalo podání asi 400 000 dávek ročně. Vysoký počet exponovaných osob a také to, že se veřejnost více zajímá o problematiku bezpečnosti očkování, jsou důvody, proč je celkový počet přijatých hlášení podezření na NÚ vakcín vyšší, než je tomu v případě jiných LP. V roce 2017 tvořily vakcíny více než čtvrtinu všech přijatých podezření na NÚ. Obecně je však počet hlášení mnohem nižší, než kolik je opravdu v klinické praxi pozorováno závažných NÚ. [57]

SÚKL věnuje vakcínám každoročně prostor v informačním zpravodaji Nežádoucí účinky léčiv, který publikuje od roku 2008. Hexavakcíny zaujímají pravidelně jednu z předních příček s nejvyšším počtem hlášení. SÚKL ve zpravodaji zveřejňuje celkový počet přijatých hlášení souvisejících s podáním hexavakcíny za předchozí rok a kolik z nich obsahovalo podezření na závažný NÚ. Dále uvádí počet hlášení po samotném podání hexavakcíny, po společném podání s vakcínou proti pneumokokovým nákazám a přehled nejčastějších či jinak významných NÚ. Získaná data v rámci této práce a výsledky publikované SÚKL se však mnohdy lišily. V roce 2008 SÚKL evidoval v souvislosti s podáním Infanrix hexa vakcíny celkem 47 hlášení, zatímco v této práci bylo zaznamenáno 52 hlášení, v roce 2009 bylo ve zpravodaji 38 hlášení a v této práci 37 hlášení, v roce 2010 ve zpravodaji 35 hlášení v porovnání s našimi 40 hlášeními a v roce 2011 ve zpravodaji 32 hlášení a v této práci 37 hlášení. V letech 2012 a 2013 se již celkový počet hlášení shodoval, ale lišil se počet hlášení s podezřením na závažný NÚ. V roce 2012 bylo ve zpravodaji 9 závažných hlášení, zatímco v této práci 52 závažných hlášení a v roce 2013 ve zpravodaji 53 a v této práci 54 závažných hlášení. V letech 2014 až 2017 byly výsledky vztaženy obecně na hexavakcíny (Infanrix hexa a Hexacima), tudíž nebylo možné porovnat počty hlášení. Na rozdíl od našich výsledků evidoval SÚKL v roce 2016 dvě úmrtí po společném podání hexavakcíny a vakcíny proti pneumokokovým nákazám, z nichž jedno úmrtí bylo získáno z literatury. Právě hlášení z literatury mohou být příčinou výše zmíněných rozdílů, protože naším cílem bylo analyzovat pouze hlášení označená jako spontánní. Další možnou příčinou mohou být chybně vyhodnocená duplicitní hlášení. [57]

Za necelých 13 let bylo přijato celkem 1288 hlášení podezření na NÚ související s podáním vakcíny Infanrix hexa. Ve třech čtvrtinách hlášení byla uvedena pouze

vakcína Infanrix hexa jako podezřelý LP a ve zbylé čtvrtině byla nejvíce zastoupena hlášení s podezřením na NÚ po společném podání vakcíny Infanrix Hexa s vakcínou proti pneumokokovým infekcím. Očkování proti pneumokokovým infekcím patří mezi doporučená očkování, tedy není povinné. Nejvíce hlášení bylo zaznamenáno v roce 2015 (295 hlášení), poté počet hlášení mírně poklesl, což koresponduje s celkovými počty přijatých hlášení NÚ vakcín. [57] V evropské databázi hlášení podezření na NÚ EudraVigilance, kterou provozuje EMA, se však ČR řadí v počtu hlášení v pořadí na čtvrté místo za Itálii, Německo a Nizozemí.

V analyzovaných datech výrazně převažovalo hlášení pomocí papírového formuláře. Nejvíce podezření na NÚ nahlásili lékaři. Vzhledem k tomu, že se jedná o očkování malých a převážně zdravých dětí a také to, že zdravotničtí pracovníci jsou ze zákona povinni hlásit podezření na závažné a neočekávané NÚ, na tom není nic překvapivého. Stejně tak vysoké procento zastoupených pediatrů, kteří se podíleli na 42,3 % hlášení. Mnoho podezření na NÚ nahlásili též pacienti, kteří tak předčili jiné zdravotníky a farmaceuty. SÚKL se snaží hlášení od pacientů ověřovat u ošetřujícího lékaře, ale pacienti mnohdy odmítají poskytnout kontakt na lékaře. V neověřených hlášeních mohou chybět důležité informace pro správné zhodnocení. V našich datech bylo ověřeno lékařem pouze 13,6 % hlášení, jež nahlásili jen pacienti. Právě v jednom neověřeném hlášení uvedl pacient celkem 24 NÚ, což byl nejvyšší počet reakcí v hlášení. Byly mezi nimi například reakce: porucha chování, omezené pohyby, narušený psychomotorický vývoj, moučnivka, ztráta řeči. Ověření hlášení by jistě zvýšilo jeho věrohodnost. [47][57]

Některá podezření na NÚ u jednoho očkováného ohlásilo více hlásitelů zároveň, a proto přesahuje celkový počet hlásitelů celkový počet hlášení. U jednoho očkováného nahlásily vznik encefalopatie hned čtyři hlásitelé, a to pacient, pediatr a dva neurologové.

V hodnoceném období se očkování provádělo podle schématu 3+1 a poslední dávka měla být podána do 18. měsíce života. Podle uvedeného roku narození byl dopočítán věk dítěte v roce hlášení. Nejčastěji se hlášení týkala dětí mladších dvou let, tedy dle očkovacího kalendáře cílové skupiny, ale 82 dětí bylo ve věku 4-12 let. Otázkou je, zda se u starších dětí nejednalo o chybné zaznamenání roku narození. V databázi EMA EudraVigilance se většina hlášení také týkala dětí mladších dvou let, ale bylo zaznamenáno i několik očkováných ve věku 12-17 let, a dokonce i ve věku 18-64 let a 65-85 let. V SPC vakcíny Infanrix hexa je uvedeno, že její bezpečnost byla ověřena u dětí mladších 3 let. [2] Rok narození nebyl uveden v 9,5 % hlášení. Celkem

tři hlásitelé uvedli věkovou skupinu dospělý či senior, ale dle roku narození očkovaného se věk těchto dětí pohyboval v rozmezí 1-3 let, tudíž je vysoce pravděpodobné, že tito hlásitelé uvedli omylem svou věkovou skupinu.

V 1288 zaznamenaných hlášeních bylo uvedeno podezření na celkem 4334 NÚ. Ty byly rozřazeny do SOC podle MedDRA. Nejvíce NÚ patřilo mezi Celkové poruchy a reakce v místě aplikace, následovaly Poruchy nervového systému, Psychiatrické poruchy, Poruchy kůže a podkožní tkáně a Gastrointestinální poruchy. Obdobné pořadí bylo uvedeno i v databázi EMA EudraVigilance, pouze Poruchy kůže a podkožní tkáně byly častější než Psychiatrické poruchy.

Provedená rešerše (viz kapitola 2.4) nám poskytla zejména přehled o nejčastějších NÚ, ať už po podání samotné vakcíny Infanrix hexa či v kombinaci s dalšími vakcínami. Ve studiích se zaměřily na NÚ, jež dle SPC patří mezi velmi časté NÚ. Lokální i celkové NÚ se v prvenství napříč studii střídaly. V našich analyzovaných datech byly nejčastějšími lokálními reakcemi zarudnutí a otok. Stejně tak tomu bylo i v databázi GSK (studie Puente I. a kol. 2020). V případě celkových NÚ byly shodně v našich datech i v databázi GSK nejčastějšími reakcemi horečka a pláč. [77] Nahlášené nevyžádané NÚ byly ve studiích zkoušejícím vyhodnoceny převážně jako s očkováním nesouvisející, a proto je v člancích dále nerozebírali. Ve třech člancích (Článek 2, 3 a 6) se však autoři zmínili, že se nejvíce jednalo o onemocnění dýchacích cest, poruchy trávicího traktu a kožní reakce, tedy skupiny NÚ, jež se vyskytovaly i v našich datech. [72][73][76]

Podezření na závažný NÚ obsahovalo 84,2 % všech přijatých hlášení. Příčinou vysokého čísla je to, že mezi závažné NÚ se řadí i jiné klinicky/lékařsky významné NÚ, jež nespĺňují definici závažného NÚ uvedenou v zákonu o léčivech. A právě ty byly obsaženy ve většině závažných hlášení. Další možnou příčinou je i to, že zdravotničtí pracovníci musí hlásit podezření na závažné NÚ. Dále v hlášeních převažovala hospitalizace či její prodloužení vlivem NÚ, jež byla uvedena u necelé čtvrtiny závažných NÚ. Většina hlášení obsahovala podezření na více než jeden NÚ, a proto nebylo možné zhodnotit, které konkrétní reakce byly považovány za závažné. V závažných hlášeních s pouze jednou reakcí se objevovaly například horečnaté stavy, febrilní křeče, apnoe, absces v místě injekce, atopický ekzém, epileptické záchvaty a narušený psychomotorický vývoj. [57]

Ve studiích (viz kapitola 2.4) obdobně jako u nevyžádaných NÚ většinou nebyly závažné NÚ vyhodnoceny zkoušejícím jako související s očkováním. Za související s očkováním byly považovány reakce hospitalizace pro vysokou horečku, hospitalizace z důvodu alergické reakce (studie Zepp F. a kol. 2004), letargie, nespecifikovaná život

ohrožující reakce s leukocytózou (studie Klein NP a kol. 2019) a Kawasakiho nemoc (studie Silfverdal SA a kol. 2016). [72][75][76] V databázi GSK představovaly závažné NÚ 27,7 % všech hlášení (studie Puente I. a kol. 2020). [77]

Téměř ve třech čtvrtinách přijatých hlášení NÚ vymizel. S následky ustoupil ve třech případech, neustoupil ve 151 hlášeních a jedno hlášení skončilo fatálně. Ve více než třetině hlášení nebyl výsledek reakce znám a ve spoustě hlášení bylo uvedeno více výsledků reakce, tudíž nebylo možné určit, který výsledek je finální. Je tedy pravděpodobné, že skutečné výsledky se od našich zjištěných mohly značně lišit.

Hlášení s fatálním koncem bylo zaznamenáno 22. 9. 2014. Jednalo se o syndrom náhlého úmrtí dítěte a jediným podezřelým LP byla vakcína Infanrix hexa. Dalšími reakcemi v hlášení byly aspirace a stížnost na farmaceutický přípravek. SÚKL vydal hned následující den tiskovou zprávu o preventivním stažení dané šarže. Nicméně příčinná souvislost s vakcínou nebyla prokázána a kvalita šarže byla ověřena v nezávislé laboratoři. Proto také byla 27. 11. 2014 uvolněna k distribuci (použití). [78][79]

V databázi GSK (studie Puente I. a kol. 2020) byly sice případy úmrtí zaznamenány, ale analýza těchto dat neukázala zvýšení rizika náhlého úmrtí po podání vakcíny Infanrix hexa. [77]

Ne u každého očkování jedince navodí očkování požadovanou ochrannou imunitní odpověď, což nastalo ve 14 případech. [2] V jedenácti hlášeních uvedli hlásitelé spolu se selháním vakcinace i černý kašel, ve dvou hlášeních bylo uvedeno pouze selhání vakcinace a u jednoho očkování byl zaznamenán nedostatečný účinek spolu s negativními protilátkami proti HBV. Ve zpravodaji publikovaném SÚKL se o selhání vakcinace zmínili pouze ve výsledcích za rok 2013, kdy byly zaznamenány 4 případy selhání vakcinace. Zatímco podle zpravodaje onemocněli všichni 4 očkováni černým kašlem, v našich datech bylo jedno z těchto selhání nespecifikované (bez černého kašle). [57] V publikovaných Zprávách Centra epidemiologie a mikrobiologie se každoročně věnují výskytu závažných onemocnění způsobených původcem Haemophilus influenzae v ČR. V letech 2009 až 2017 zaznamenali dva případy selhání vakcinace proti Hib, a to v roce 2014 a 2015. V obou případech 13měsíční dívka a chlapec onemocněli hemofilovou sepsí, ačkoliv byli očkováni třemi dávkami hexavakcíny. [36][39][40] V našich datech byl sice v roce 2014 zaznamenán případ sepse u dívky, ale nelze určit, zda se jednalo o hemofilovou sepsi, tedy o stejný případ. V ČR je výskyt invazivních onemocnění Hib a HBV u dětí ojedinělý (viz kapitola 2.2.1). V případě pertuse se i přes vysokou proočkovanost pravidelně opakují nárůsty a poklesy hlášení tohoto onemocnění. [23] Ve studii Puente I. a kol. z roku 2020 uvedli

autoři pouze ty případy selhání vakcinace, jež byly v databázi GSK zaznamenány společně s chybami vakcinace. Stejně jako v našich datech převažovaly případy pertuse. [77]

Po přečtení SPC vakcíny Infanrix hexa bylo celkem 38,8 % NÚ vyhodnoceno jako neočekávané NÚ. Bezesporně nejčastějším neočekávaným NÚ byl narušený psychomotorický vývoj (182x). Následovaly reakce jako insomnie (114x), apatie (97x) a porucha spánku (73x). Všechny tyto NÚ patřily v analyzovaných datech zároveň mezi nejčastěji hlášené reakce. Nejméně 20krát se objevily reakce atopický ekzém, bledost, cyanóza, epileptické záchvaty, erytém, fascikulace, mrzutost, nekvalitní spánek, nereagující na podnět, opistotonus, porucha řeči vývojová a tremor.

Nutno připomenout, že se jedná pouze o podezření na NÚ, a ne o prokázání souvislosti s podáním vakcíny Infanrix hexa. SÚKL dlouhodobě monitoruje v souvislosti s podáním hexavakcíny neočekávané reakce narušený psychomotorický vývoj, apatii a atopický ekzém, ale kauzalita zatím nebyla prokázána. [57]

V souvislosti s podáním vakcíny proti HBV byly neočekávané NÚ jako například encefalopatie, encefalitida, meningitida, vaskulitida a svalová slabost pozorovány již dříve, ale souvislost s očkováním nebyla dokázána. [2]

Některé neočekávané NÚ vakcíny Infanrix hexa patří mezi známé NÚ jiných vakcín, a proto při současné aplikaci s těmito vakcínami se jedná z jejich pohledu o očekávané NÚ. Pro vakcíny proti rotavirovým infekcím byly očekávanými NÚ bolest břicha, flatulence a krev ve stolici. [80][81] Vakcíny proti pneumokokovým nákazám se v našich případech z hlediska očekávatelnosti NÚ od sebe lišily. Zatímco pro vakcínu Prevenar 13 (13valentní) byly očekávané reakce dyspnoe, neklidný spánek, nespavost a zimnice, v případě vakcíny Synflorix (10valentní) patřily mezi očekávané reakce atopický ekzém, bledost, namodralá kůže a Kawasakiho nemoc. [82][83]

Až na Kawasakiho nemoc se všechny tyto NÚ objevily i po samotném podání vakcíny Infanrix hexa.

Bohužel nelze vyloučit chyby v hodnocení očekávatelnosti NÚ. V některých případech byly nahlášené příliš nespecifické reakce, které byly vyhodnoceny jako neočekávané, ačkoliv mohly zahrnovat očekávaný NÚ. Například abnormální stolice mohla značit očekávaný NÚ průjem, pod abnormálním chováním mohla být myšlena očekávaná podrážděnost, erytémem mohl být myšlen erytém v místě vpichu, virové infekce mohly značit infekce horních cest dýchacích. Jiným případem je atopický ekzém, který se dle terminologie MedDRA řadí spolu s reakcí zhoršená atopická dermatitida pod

PT atopická dermatitida. Očekávanou reakcí je totiž dále nespecifikovaná dermatitida a je tedy možné, že i NÚ atopický ekzém by mohl být vyhodnocen jako očekávaný. [2]

Při rozřazování NÚ pomocí MedDRA byla v případě multiaxiálních termínů zvolena ta SOC, jež byla označena jako primární. Výhodou této metody je to, že NÚ nejsou omylem započítány ve více SOC. Ale nastaly i situace, kdy byly podobné či související NÚ zařazeny do různých SOC. Například většina druhů pláče patřila do SOC Celkové poruchy a reakce v místě aplikace, ale nepřiměřený pláč a plačtivost byly zařazeny do SOC Psychiatrické poruchy. Absces a pustula v místě injekce byly zařazeny mezi SOC Infekce a infestace. Jiným příkladem je subfebrilie, jež patří jen do SOC Celkové poruchy a reakce v místě aplikace, zatímco zvýšená tělesná teplota je uvedena pouze v SOC Vyšetření.

Mezi limity této práce patřila neúplnost dat jako například chybějící údaje pacientů, které by napomohly k odhalení případných duplicitních hlášení. V hlášeních s více než jedním výsledkem reakce (vymizela, neustoupila, ...) nebylo možné určit ten konečný výsledek, proto byly započítány všechny uvedené a skutečné výsledky se tedy mohly lišit. Některé reakce mohly být nesprávně nazvány, kvůli čemuž mohlo dojít ke zkreslení výsledků. Dále nebyla známa expozice samotné vakcíny Infanrix hexa a expozice kombinací s dalšími LP v populaci, což je důležitý údaj pro stanovení rizika dané reakce.

4. Závěr

Spontánní hlášení NÚ jsou důležitým zdrojem informací o bezpečnosti LP.

Analýza spontánních hlášení podezření na NÚ vakcíny Infanrix hexa nám podala především informace o celkovém počtu hlášení, způsobu hlášení, závažnosti NÚ, nejčastějších NÚ, ale zároveň nám poukázala na možné neočekávané NÚ, u nichž je třeba k prokázání souvislosti provést další hodnocení. Dále by bylo vhodné doplnit práci o údaje o spotřebě vakcíny Infanrix hexa.

SÚKL každoročně publikuje výsledky spontánních hlášení NÚ v souvislosti s podáním hexavakcín za předchozí rok. Tato práce byla první souhrnnou analýzou spontánních hlášení NÚ po podání vakcíny Infanrix hexa zaznamenaných v CDNÚ.

Obecně platí, že panuje podhlásivost NÚ, a proto by bylo vhodné více podporovat spontánní hlášení NÚ nejen u zdravotnických pracovníků, ale zvyšovat povědomí o jejich důležitosti i u široké veřejnosti.

5. Seznam grafů

Graf 1: Počet hlášení podezření na nežádoucí účinek vakcíny Infanrix hexa v letech 2005-2017	42
Graf 2: Způsob hlášení podezření na nežádoucí účinek vakcíny Infanrix hexa v letech 2005-2017	43
Graf 3: Věk očkovaných v hlášeních	44
Graf 4: Odbornost hlásící osoby	45
Graf 5: Závažnost nežádoucích účinků v hlášeních	46
Graf 6: Výsledek nežádoucích účinků uvedených v hlášeních.....	47

6. Seznam tabulek

Tabulka 1: Kategorie nejčastějších místních a celkových nežádoucích účinků po očkování	11
Tabulka 2: Příčiny vzniku nežádoucích účinků ve vztahu k očkovací látce	12
Tabulka 3: Výskyt pertuse v ČR v letech 2010-2019	15
Tabulka 4: Výskyt akutní hepatitidy B v ČR v letech 2010-2019.....	16
Tabulka 5: Výskyt invazivních onemocnění vyvolaných <i>Haemophilus influenzae</i> typu b v ČR v letech 2010-2019	18
Tabulka 6: Změny v očkování hexavakcínou.....	19
Tabulka 7: Klasifikace nežádoucích účinků podle četnosti.....	22
Tabulka 8: Přehled nežádoucích účinků po očkování podléhajících hlášení	25
Tabulka 9: Výskyt sledovaných nežádoucích účinků po podání vakcíny Infanrix hexa (článek 1).....	31
Tabulka 10: Výskyt sledovaných nežádoucích účinků vzniklých do 4 dnů od očkování vakcínou Infanrix hexa (článek 3 studie A)	33
Tabulka 11: Výskyt a typy rozsáhlého otoku v místě vpichu vakcíny Infanrix hexa (článek 3).....	34
Tabulka 12: Četnost nežádoucích účinků po očkování vakcínami Infanrix hexa a ProQuad (článek 4).....	35
Tabulka 13: Výskyt sledovaných nežádoucích účinků po očkování vakcínou Infanrix hexa (článek 5).....	36
Tabulka 14: Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky po podání Infanrix hexa vakcíny – GSK databáze bezpečnosti 2000-2017 (článek 7)	38
Tabulka 15: Počet hlášených nežádoucích účinků v jednotlivých SOC.....	48
Tabulka 16: Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky.....	49
Tabulka 17: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Celkové poruchy a reakce v místě aplikace.....	50

Tabulka 18: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Poruchy nervového systému	51
Tabulka 19: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Psychiatrické poruchy .	52
Tabulka 20: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Poruchy kůže a podkožní tkáňě	53
Tabulka 21: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Gastrointestinální poruchy	54
Tabulka 22: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Vyšetření.....	54
Tabulka 23: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Respirační, hrudní a mediastinální poruchy.....	55
Tabulka 24: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Infekce a infestace	56
Tabulka 25: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Poruchy metabolismu a výživy.....	57
Tabulka 26: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáňě.....	57
Tabulka 27: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Poruchy oka	58
Tabulka 28: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Cévní poruchy	58
Tabulka 29: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Srdeční poruchy	59
Tabulka 30: Výskyt neočekávaných nežádoucích účinků v SOC Poruchy imunitního systému	59

7. Zkratky

BCG	Vakcína proti tuberkulóze (Bacillus Calmette–Guérin)
CDNÚ	Centrální databáze nežádoucích účinků
ČR	Česká republika
DTaP-HBV-IPV	Difterie, tetanus, pertuse, hepatitida B a poliomyelitida
DTaP-IPV-Hib	Difterie, tetanus, pertuse, poliomyelitida a nemoci způsobené původcem <i>Haemophilus influenzae</i> typu B
DTaP-HBV-IPV-Hib	Difterie, tetanus, pertuse, hepatitida B, poliomyelitida a nemoci způsobené původcem <i>Haemophilus influenzae</i> typu B
EMA	Evropská léková agentura (European Medicines Agency)
GSK	GlaxoSmithKline
GVP	Správná farmakovigilanční praxe (Good pharmacovigilance practices)
HBV	Hepatitida B
Hib	Haemophilus influenzae typu B
HLGT	Skupinový termín vysoké úrovně (High Level Group Term)
HLT	Termín vysoké úrovně (High Level Term)
ICH	Mezinárodní rada pro harmonizaci technických požadavků na humánní léčiva (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
LL	Léčivá látka
LLT	Termín nejnižší úrovně (Lowest Level Term)
LP	Léčivý přípravek
MAH	Držitel rozhodnutí o registraci (Marketing Authorisation Holder)
MedDRA	The Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
MMR	Spalničky, příušnice a zarděnky (Measles, Mumps, Rubella)
MMRV	Spalničky, příušnice, zarděnky a plané neštovice (Measles, Mumps, Rubella, Varicella)
NÚ	Nežádoucí účinek

PRAC	Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
PSUR	Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti (Periodic Safety Update Report)
PSUSA	Jednotné hodnocení PSUR (Periodic Safety Update Single Assessment)
PT	Termín preferovaný (Preferred Term)
SOC	Třída orgánových systémů (System Organ Class)
SPC	Souhrn údajů o přípravku (Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
UMC	Uppsala Monitoring Centre
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

8. Literatura

1. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. World Health Organization [online]. 2014 [cit. 2020-11-18]. ISBN 978-92-4-150776-9. Dostupné z: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_on_Surveillance_of_AEFI.pdf
2. Souhrn údajů o přípravku: Infanrix hexa. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2010 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/infanrix-hexa-epar-product-information_cs.pdf
3. Vyhláška č. 537/2006 Sb., Vyhláška o očkování proti infekčním nemocem, ve znění ze dne 08.12.2006 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2006-537/zneni-0>
4. VLČEK, J., R. DALECKÁ a kol. Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky. 2., přeprac. a rozš. vyd. Praha: Remedia, 2005, s. 5-6. ISBN 80-903555-0-1.
5. Co je farmakovigilance. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2010 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/co-je-farmakovigilance>
6. JIRSOVÁ, E. Co je farmakovigilance a čím se zabývá. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2019 [cit. 2020-08-30]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/prezentace-k-seminari-sekce-registraci-zakladni-informace-o>
7. BERAN, J. a J. HAVLÍK. Lexikon očkování. Praha: Maxdorf, c2008, Jessenius. ISBN 978-80-7345-164-6.
8. CHLÍBEK, R., R. PRYMULA, J. SMETANA, M. ŠPLIŇO. Očkování význam a výhody. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP [online]. 2010 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: https://www.vakcinace.eu/data/files/brozura_ockovani_aifp.pdf
9. Co je očkování proti infekčním onemocněním? Státní zdravotní ústav [online]. 2019 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/vakciny/co-je-ockovani-proti-infekcnim-onemocnenim>
10. BENEŠ, J. Infekční lékařství. Praha: Galén, c2009, ISBN 978-80-7262-644-1.
11. Vyhláška č. 537/2006 Sb., Vyhláška o očkování proti infekčním nemocem, ve znění ze dne 01.01.2018 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2006-537/zneni-20180101>
12. Očkování a jeho rizika. Farmakoterapeutické informace. SÚKL [online]. 2017 [cit. 2020-11-18]. ISSN 1211-0647. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/fi-cervenec-srpen-2017>
13. MCNEIL, M. M. a F. DESTEFANO. Vaccine-associated hypersensitivity. Journal of Allergy and Clinical Immunology [online]. 2018, 141(2), 463-472 [cit. 2020-11-18]. ISSN 00916749. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.971
14. Infanrix Hexa. European Medicines Agency [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/infanrix-hexa>

15. BARROSO, L. F., P. S. PEGRAM. Epidemiology and pathophysiology of diphtheria. UpToDate [online]. 2019 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/epidemiology-and-pathophysiology-of-diphtheria>
16. Difterie, záškrt. Státní zdravotní ústav [online]. 2019 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Infekce_zakladni_informace/difterie_zakladni_informace.pdf
17. SEXTON, D. J. a M. THWAITES. Tetanus. UpToDate [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/tetanus>
18. Tetanus. Státní zdravotní ústav [online]. 2019 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Infekce_zakladni_informace/Tetanus_s_logem.pdf
19. Infekční nemoci 2010. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR [online]. 2011 [cit. 2020-11-18]. ISBN 978-80-7280-941-7. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/infnem2010.pdf>
20. Výskyt vybraných hlášených infekcí v České republice, leden - prosinec 2019 porovnání se stejným obdobím v letech 2010-2018 (počet případů). Státní zdravotní ústav [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/szu/infekce/tabulka_leden_prosinec_2019.pdf
21. LEXOVÁ, P., J. ČÁSTKOVÁ a J. KYNČL. Výskyt infekčních onemocnění preventabilních očkováním v České republice v letech 2012–2016. Zprávy CEM [online]. 2017, 26(8), 283–287 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Ockovani/Vyskyt_infekcnich_nemoci_preventabilnich_ockovanim_2012_2016.pdf
22. Neočkované dítě se nakazilo nebezpečným tetanem, v Česku jde o raritní případ. Česká televize [online]. 2019 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://ct24.ceskatelevize.cz/regiony/jihomoravsky-kraj/2935178-v-brnenske-nemocnici-lezi-chlapec-s-tetanem-nebyl-ockovany>
23. FABIÁNOVÁ, K., J. ZAVADILOVÁ a M. GAŠPÁREK. Pertuse a parapertuse v České republice v roce 2018 – epidemiologická situace. Zprávy CEM [online]. 2019, 28(7), 268–276 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Pertuse/Z_CEM_7_2019_Pertuse.pdf
24. CORNIA, P. a B. A. LIPSKY. Pertussis infection: Epidemiology, microbiology, and pathogenesis. UpToDate [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/pertussis-infection-epidemiology-microbiology-and-pathogenesis>
25. FABIÁNOVÁ, K., J. ZAVADILOVÁ, Č. BENEŠ a B. KŘÍŽ. Pertuse v České republice v roce 2010. Zprávy EM [online]. 2011, 20(1), 27–32 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/Zpravy_EM/20_2011/01_leden/02_7_pertuse.pdf

26. FABIÁNOVÁ, K., J. ZAVADILOVÁ, Č. BENEŠ a B. KŘÍŽ. Pertuse a parapertuse v České republice v roce 2011. Zprávy EM [online]. 2012, 21(3), 97–102 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/Clanek_CEM.pdf
27. FABIÁNOVÁ, K., J. ZAVADILOVÁ, H. ŠEBESTOVÁ, M. GAŠPÁREK a B. KŘÍŽ. Syndrom dávivého kašle. Pertuse a parapertuse v České republice v roce 2017 – epidemiologická situace a přehled očkování proti pertusi. Zprávy CEM [online]. 2018, 27(3-4), 75–83 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Pertuse/Zpravy_CEM_Pertuse_za_rok_2017.pdf
28. TEO, E.-K. a A. S.-F. LOK, Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection. UpToDate [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/epidemiology-transmission-and-prevention-of-hepatitis-b-virus-infection>
29. LOK, A. S.-F. Hepatitis B virus: Clinical manifestations and natural history. UpToDate [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/hepatitis-b-virus-clinical-manifestations-and-natural-history>
30. LEXOVÁ, P., J. ČÁSTKOVÁ, J. KYNČL, Z. MANĎÁKOVÁ a V. NĚMEČEK. Výskyt virových hepatitid v České republice – rok 2015 a trendy v posledních deseti letech. Zprávy CEM [online]. 2016, 25(6-7), 225–230 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Hepatitidy/2015_trendy_vir_hep_v_C R.pdf
31. Infekční nemoci 2013. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR [online]. 2014 [cit. 2020-11-18]. ISBN 978-80-7472-100-7. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/infnem2013.pdf>
32. Incidence – hlášené případy virové hepatitidy podle věku a pohlaví. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR [online]. 2016 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://reporting.uzis.cz/cr/index.php?pg=statisticke-vystupy--morbidity--incidence-dle-diagnoz--incidence-hlasene-pripady-virove-hepatitidy-podle-veku-a-pohlavi>
33. SIMIONESCU, L. a J. F. MODLIN. Poliomyelitis and post-polio syndrome. UpToDate [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/poliomyelitis-and-post-polio-syndrome>
34. Přenosná dětská obrna. Státní zdravotní ústav [online]. 2019 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Infekce_zakladni_informace/Prenosna_a_detska_obrna_zakladni_informace.pdf
35. YEH, S. Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of Haemophilus influenzae. UpToDate [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/epidemiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-haemophilus-influenzae>

36. LEBEDOVÁ, V., H. ŠEBESTOVÁ, M. MUSÍLEK a P. KŘÍŽOVÁ. Závažná onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae* v České republice v období 2009–2019. Zprávy CEM [online]. 2020, 29(5), 199–206 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/NRLs/hemofily/publikace/CEM_5_2020_Haemophilus_influenzae_6_.pdf
37. LEBEDOVÁ, V., Č. BENEŠ a P. KŘÍŽOVÁ. Závažná onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae* v České republice v roce 2010. Zprávy CEM [online]. 2011, 20(3), 107–110 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/Zpravy_EM/20_2011/03_brezen/107_zavazna.pdf
38. LEBEDOVÁ, V., Č. BENEŠ a P. KŘÍŽOVÁ. Závažná onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae* v České republice v roce 2012. Zprávy CEM [online]. 2013, 22(4), 137–141 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/Zpravy_EM/22_2013/04_duben/137_Hemofily.pdf
39. LEBEDOVÁ, V., H. ŠEBESTOVÁ, Č. BENEŠ a P. KŘÍŽOVÁ. Závažná onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae* v České republice v období 2009–2014. Zprávy CEM [online]. 2015, 24(4), 135–140 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/Zpravy_EM/24_2015/04_duben/135_hemofily.pdf
40. LEBEDOVÁ, V., H. ŠEBESTOVÁ a P. KŘÍŽOVÁ. Závažná onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae* v České republice v období 2009–2015. Zprávy CEM [online]. 2016, 25(4), 135–139 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/Zpravy_EM/25_2016/04_duben/135_hemofily.pdf
41. LEBEDOVÁ, V., H. ŠEBESTOVÁ a P. KŘÍŽOVÁ. Závažná onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae* v České republice v období 2009–2016. Zprávy CEM [online]. 2017, 26(5), 186–192 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/Zpravy_EM/26_2017/05_kveten/186_hemofily.pdf
42. Vyhláška č. 439/2000 Sb., Vyhláška Ministerstva zdravotnictví o očkování proti infekčním nemocem, ve znění ze dne 01.02.2004 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2000-439/zneni-20040201>
43. Vyhláška č. 299/2010 Sb., Vyhláška, kterou se mění vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/CS/2010-299>
44. Očkování v ČR. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP [online]. 2012 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.vakcinace.eu/ockovani-v-cr>
45. Diphtheria, tetanus toxoids, acellular pertussis, inactivated poliovirus, *Haemophilus influenzae* type B, hepatitis B conjugate vaccine: Drug information. UpToDate [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/diphtheria-tetanus-toxoids-acellular-pertussis-inactivated-poliovirus-haemophilus-influenzae-type-b-hepatitis-b-conjugate-vaccine-drug-information>

46. EDWARDS, I. R. a J. K. ARONSON. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet* [online]. 2000, 356(9237), 1255-1259 [cit. 2020-11-18]. ISSN 01406736. doi:10.1016/S0140-6736(00)02799-9
47. Zákon č. 378/2007 Sb., Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378/zneni-20200401>
48. MARTÍNKOVÁ, J. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. 2., zcela přepracované a doplněné vydání.* Praha: Grada Publishing, 2018, ISBN 978-80-247-4157-4.
49. Vyhláška č. 228/2008 Sb., Vyhláška o registraci léčivých přípravků [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2008-228/zneni-20181101>
50. Co jsou nežádoucí účinky léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2010 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/co-jsou-nezadouci-ucinky-leciv>
51. Pharmacovigilance. World Health Organization [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/pharmacovigilance>
52. KAFTANOVÁ, P. Farmakovigilanční signály. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2019 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/prezentace-k-seminari-sekce-registraci-zakladni-informace-o>
53. Good pharmacovigilance practices. European Medicines Agency [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
54. Pharmacovigilance: Overview. European Medicines Agency [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>
55. Periodic safety update reports (PSURs). European Medicines Agency [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs>
56. VAVRUŠKOVÁ, K. Hlášení nežádoucích účinků: definice, rozdělení. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2019 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/prezentace-k-seminari-sekce-registraci-zakladni-informace-o>
57. Nežádoucí účinky léčiv – informační zpravodaj. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2010 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/nezadouci-ucinky-leciv-informacni-zpravodaj>
58. Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2010 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>
59. Background. EudraVigilance [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <http://www.adrreports.eu/en/background.html>

60. EudraVigilance. EudraVigilance [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <http://www.adrreports.eu/en/eudravigilance.html>
61. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). European Medicines Agency [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
62. Glossary. EudraVigilance [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <http://www.adrreports.eu/en/glossary.html>
63. Signal management. European Medicines Agency [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>
64. Access policy. EudraVigilance [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: http://www.adrreports.eu/en/access_policy.html
65. What is VigiBase? Uppsala Monitoring Centre [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>
66. Members of the WHO Programme for International Drug Monitoring. Uppsala Monitoring Centre [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/who-programme-members/>
67. VigiBase: signalling harm and pointing to safer use. Uppsala Monitoring Centre [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/>
68. Signal detection at UMC. Uppsala Monitoring Centre [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/signal-detection-at-umc/>
69. Welcome to the ICH MedDRA website. Medical Dictionary for Regulatory Activities [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english/welcome>
70. Introductory Guide MedDRA Version 23.0. Medical Dictionary for Regulatory Activities [online]. 2020 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_%2023_0_English.pdf
71. GABUTTI, G., F. ZEPP, L. SCHUERMAN, et al. Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV combination vaccine Co-administered with a hib conjugate vaccine either as a single injection of a hexavalent combination or as two separate injections at 3, 5 and 11 months of age. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* [online]. 2009, 36(8), 585-592 [cit. 2020-11-18]. ISSN 0036-5548. doi:10.1080/00365540410017572
72. ZEPP, F., M. KNUF, U. HEININGER, K. JAHN, A. COLLARD, P. HABERMEHL, L. SCHUERMAN a R. SÄNGER. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine* [online]. 2004, 22(17-18), 2226-2233 [cit. 2020-11-18]. ISSN 0264410X. doi:10.1016/j.vaccine.2003.11.044

73. SAENGER, R., G. MAECHLER, M. POTRECK, F. ZEPP, M. KNUF, P. HABERMEHL a L. SCHUERMAN. Booster vaccination with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in the second year of life is as safe as concomitant DTPa-IPV/Hib + HBV administered separately. *Vaccine* [online]. 2005, 23(9), 1135-1143 [cit. 2020-11-18]. ISSN 0264410X. doi:10.1016/j.vaccine.2004.08.030
74. DEICHMANN, K. A., G. FERRERA, C. TRAN, S. THOMAS, C. EYMIN a M. BAUDIN. Immunogenicity and safety of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad®) administered concomitantly with a booster dose of a hexavalent vaccine in 12–23-month-old infants. *Vaccine* [online]. 2015, 33(20), 2379-2386 [cit. 2020-11-18]. ISSN 0264410X. doi:10.1016/j.vaccine.2015.02.070
75. SILFVERDAL, S.-A., G. ICARDI, T. VESIKARI, et al. A Phase III randomized, double-blind, clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2, 4, and 11–12 months. *Vaccine* [online]. 2016, 34(33), 3810-3816 [cit. 2020-11-18]. ISSN 0264410X. doi:10.1016/j.vaccine.2016.05.054
76. KLEIN, N. P., R. ABU-ELYAZEED, B. CHEUVART, W. JANSSENS a N. MESAROS. Immunogenicity and safety following primary and booster vaccination with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type b vaccine: a randomized trial in the United States. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [online]. 2019, 15(4), 809-821 [cit. 2020-11-18]. ISSN 2164-5515. doi:10.1080/21645515.2018.1549449
77. PUENTE GÓMEZ, I., C. VERHEUST, L. HANSENS a J. DOLHAIN. Safety profile of Infanrix hexa – 17 years of GSK’s passive post-marketing surveillance. *Expert Review of Vaccines* [online]. 2020, 19(8), 771-779 [cit. 2020-11-18]. ISSN 1476-0584. doi:10.1080/14760584.2020.1800458
78. Tisková zpráva 23. 9. - Preventivní pozastavení distribuce, výdeje a léčebného používání jedné šarže vakcíny INFANRIX HEXA. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2014 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/tiskova-zprava-23-9-preventivni-pozastaveni-distribuce>
79. 27. 11. 2014 INFANRIX HEXA – uvolnění šarže k distribuci, výdeji a léčebnému používání. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2014 [cit. 2020-11-18]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/27-11-2014-infanrix-hexa-uvolneni-sarze-k-distribuci-vydeji>
80. Souhrn údajů o přípravku: RotaTeq. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2010 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotateq-epar-product-information_cs.pdf
81. Souhrn údajů o přípravku: Rotarix. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2010 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotarix-epar-product-information_cs.pdf
82. Souhrn údajů o přípravku: Synflorix. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2010 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synflorix-epar-product-information_cs.pdf

83. Souhrn údajů o přípravku: Prevenar 13. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2010 [cit. 2020-11-19]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_cs.pdf