

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

**Analýza spontánního hlášení nežádoucích účinků po očkování
proti klíšťové encefalitidě**

**Analysis of Spontaneous Adverse Events Reports after
Tick-borne Encephalitis Vaccine**

Diplomová práce

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

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

Konzultant diplomové práce: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Hradec Králové, 2021

Tereza Brázdová

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 tímto poděkovat vedoucí diplomové práce PharmDr. Evě Zimčíkové, Ph.D., nejen za odborné vedení a cenné rady, ale zejména za vstřícnost při konzultacích, které se vzhledem k situaci musely konat distančně. Dále také děkuji PharmDr. Kateřině Malé, Ph.D. za věcné připomínky a pomoc při zpracování této práce.

Obsah

SEZNAM ZKRATEK

ABSTRAKT

ABSTRACT

1 ÚVOD A CÍL PRÁCE.....	12
2 TEORETICKÁ ČÁST	13
2.1 Klíšťová meningoencefalitida.....	13
2.1.1 Patogeneze a patologie.....	13
2.1.2 Klinický obraz.....	14
2.1.3 Léčba a prevence	15
2.2 Epidemiologie v České republice	16
2.2.1 Výskyt onemocnění	16
2.2.2 Nemocnost	17
2.2.3 Nemocnost dle pohlaví a věku.....	17
2.2.4 Výskyt onemocnění v krajích	19
2.2.5 Sezónnost.....	19
2.2.6 Úmrtí.....	20
2.3. Epidemiologie v Evropě	20
2.3.1. Výskyt onemocnění v Evropě.....	20
2.3.2. Nemocnost v Evropě.....	20
2.4 Dostupné vakcíny	23
2.4.1 FSME-IMMUN®	23
2.4.2 Encepur®	24
2.4.3 Nežádoucí účinky vakcín.....	25
2.5 Doporučený postup České vakcinologické společnosti pro prevenci a očkování proti klíšťové meningoencefalitidě.....	28
2.6 Proočkovanosť.....	29

2.7 Farmakovigilance.....	30
2.7.1 Spontánní hlášení nežádoucích účinků	30
2.7.1.1 Státní ústav pro kontrolu léčiv	31
2.7.1.2 Evropská léková agentura	33
2.7.1.3 Světová zdravotnická organizace.....	34
2.7.2 Nežádoucí účinky léčivých přípravků	34
2.7.2.1 Přehled nežádoucích účinků očkování.....	36
2.8 Studie hodnotící bezpečnost očkování proti KME	38
3 METODIKA	45
4 VÝSLEDKY	47
5 DISKUZE	61
6 ZÁVĚR	66
7 SEZNAM TABULEK	67
8 SEZNAM GRAFŮ	69
9 LITERATURA	70

SEZNAM ZKRATEK

ADRs	adverse drug reactions
ATC	anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv
CDNÚ	Centrální databáze nežádoucích účinků
CNS	centrální nervový systém
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
ČR	Česká republika
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EHP	Evropský hospodářský prostor
EMA	Evropská léková agentura
EU	Evropská unie
GSK	Glaxo Smith Kline
HEB	hematoencefalická bariéra
i.m.	intramuskulární
KME	klíšťová meningoencefalitida
LP	léčivý přípravek
MeDRA	Medical dictionary for Regulatory Activities
NÚ	nežádoucí účinek
s.c.	subkutánní
SmPC	summary of product characteristics (souhrn údajů o přípravku)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SZÚ	Státní zdravotní ústav
TBEV	Tick-borne encephalitis virus
TBEV-Eu	evropský subtyp viru klíšťové meningoencefalitidy

TBEV-FE	dálnovýchodní subtyp viru klíšťové meningoencefalitidy
TBEV-Sib	sibiřský subtyp viru klíšťové meningoencefalitidy
UMC	Uppsala Monitoring Centre
WHO	Světová zdravotnická organizace

ABSTRAKT

Analýza spontánního hlášení nežádoucích účinků po očkování proti klíšťové encefalitidě

Autor: Tereza Brázdová

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

Konzultant diplomové práce: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

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

Úvod a cíl: Klíšťová meningoencefalitida patří mezi nejčastější příčiny virové meningitidy v Evropě. V posledních letech začal počet případů této infekce v České republice stoupat. Očkování je jedinou spolehlivou ochranou před nákazou, avšak ani vakcinace nezůstává bez rizik. Analýza spontánních hlášení nežádoucích účinků je klíčovým zdrojem informací pro detekci signálů, který slouží k identifikaci lékových rizik. Cílem této práce bylo provést analýzu spontánních hlášení podezření na nežádoucí účinky z dat Centrální databáze nežádoucích účinků poskytnuté Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Metodika: Byla provedena deskriptivní statistika z dat hlášení v období od června 2004 do října 2017. Analyzovány byly údaje např. o celkovém počtu hlášení, počtu nežádoucích účinků a charakteristiky pacientů. Nežádoucí účinky jsme porovnali s databází Vigibase a zhodnotili očekávatelnost nahlášených reakcí.

Výsledky: Během sledovaného období byla přijata 184 hlášení, z nichž 79,9 % se týkalo vakcíny FSME-IMMUN®. Celkem bylo nahlášeno 659 nežádoucích účinků. Nejvíce nežádoucích účinků spadalo do kategorií *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace* (23,4 %), *Poruchy nervového systému* (21,7 %) a kategorie *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně* (10,2 %). Z velké části se jednalo o závažné reakce (89,1 %), které u více než poloviny pacientů vymizely (51,6 %). Nejvíce hlášení bylo přijato od lékařů (81 %) a nejméně od ostatních zdravotníků a farmaceutů (3,3 %). V hlášeních zaznamenáváme 2 podezření na úmrtí. Během hodnocení očekávatelnosti jsme se setkali se 157 (23,8 %) neočekávanými nežádoucími účinky. V porovnání s databází nežádoucích účinků Vigibase se zastoupení nežádoucích účinků v orgánových třídách příliš nelišilo.

Závěr: Analýza spontánního hlášení nám poskytla prostor pro detekci možných signálů pro další hodnocení. Těmito signály mohou být právě neočekávané nežádoucí účinky nebo případy úmrtí po očkování.

ABSTRACT

Analysis of Spontaneous Adverse Events Reports after Tick-borne Encephalitis Vaccine

Author: Tereza Brázdová

Supervisor: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Consultant: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

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

Introduction and aim: Tick-borne meningoencephalitis is one of the most frequent causes of viral meningitis in Europe. In recent years, the number of cases of this infection in the Czech Republic has begun to rise. Vaccination is the only reliable protection against infection, but it also comes with some risks. Analysis of spontaneous adverse reaction reports is a key source of information for signal detection, which is used to identify drug risks. The aim of this thesis was to analyse the spontaneous reporting of suspected adverse drug reactions (ADRs), using the data from the Central Database of ADRs provided by the State Institute for Drug Control.

Methodology: Descriptive statistics were performed from reporting data in the period from June 2004 to October 2017. For example, the total number of reports, the number of ADRs and the patient characteristics were analysed. We compared the adverse reactions with the Vigibase database and evaluated the expectability of reported reactions.

Results: During the reporting period, 184 reports were received, of which 79,9 % were related to the FSME-IMMUN[®] vaccine. A total of 659 ADRs were reported. Most ADRs fall into the categories *General disorders and administration site condition* (23,4 %), *Nervous system disorders* (21,7 %) and *Musculoskeletal and connective tissue disorders* (10,2 %). For the most part, these were serious ADRs (89,1 %), which disappeared in more than half of the patients (51,6 %). Most reports were received from physicians (81 %) and the least from other healthcare professionals and pharmacists (3,3 %). There are also 2 suspected deaths in the report. During the assessment of expectability of ADRs, we encountered 159 unexpected ADRs (23,8 %). Compared to the Vigibase database, the representation of ADRs in the organ classes did not differ too much.

Conclusion: Analysis of spontaneous reporting of ADRs allows us to detect possible signals for further evaluation. These signals may be unexpected ADRs or deaths after vaccination.

.

1 ÚVOD A CÍL PRÁCE

Klíšťová meningoencefalitida (KME) je jednou z nejčastějších příčin virové meningitidy v Evropě. Infekce je geograficky zaměřená na oblasti střední a východní Evropy, pobaltské státy, Ruskou federaci a Japonsko, přičemž postupem času se začíná šíření infekce rozšiřovat i do dalších oblastí. V této práci se blíže budeme věnovat onemocnění KME, které je způsobené evropským subtypem viru. Léčba této infekce neexistuje, a proto jedinou ochranou před onemocněním je vakcinace [1]. V České republice jsou dostupné dvě vakcíny: FSME-IMMUN® (Pfizer) a Encepur® (GSK).

Farmakovigilance je vědní obor zaměřující se na hodnocení bezpečnosti léčiv po jejich zavedení do klinické praxe. Klíčovým zdrojem údajů o bezpečnosti je spontánní hlášení nežádoucích účinků (NÚ). Úkolem Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) je tato hlášení přijímat a shromažďovat v Centrální databázi nežádoucích účinků (CDNÚ). Tato hlášení mohou vést k detekci farmakovigilančního signálu, který je dále hodnocen a ověřován. V posledních letech můžeme pozorovat vzestupný trend hlášení NÚ, a to zejména na očkovací látky [2]. Analýza spontánního hlášení NÚ usnadňuje vyhledávání signálů a podává ucelenější informace o charakteru hlášení.

Cílem této diplomové práce bylo zpracování analýzy dat ze spontánního hlášení NÚ z CDNÚ poskytnuté regulační autoritou SÚKL v období od června 2004 až do října 2017.

2 TEORETICKÁ ČÁST

V teoretické části se věnujeme onemocnění KME a epidemiologii infekce, dostupným vakcínám a proočkovanosti populace, abychom si uvědomili důležitost vakcinace a benefit, který přináší. Na druhé straně přibližujeme rizika očkování ve formě shrnutí tabulek NÚ z SmPC (Summary of product characteristics) vakcín a studií hodnotících bezpečnost očkovacích látek. V druhé část se seznámíme blíže s farmakovigilancí, definicí NÚ a systémem spontánního hlášení podezření na nežádoucí reakce léčiv.

2.1 Klíšťová meningoencefalitida

KME je infekční virové onemocnění postihující centrální nervový systém (CNS) [3]. Poprvé byla nemoc popsána na počátku 30. let rakouským lékařem H. Schneiderem bez známé etiologie. Původce nemoci byl izolován až roku 1937 v Sovětském Svazu, kde byl také později prokázán jeho přenos klíšťaty. V roce 1948 byl poprvé izolován v Československu evropský subtyp viru KME [4].

Onemocnění je vyvoláno virem KME (TBEV, tick-borne encephalitis virus) patřící do čeledi *Flaviviridae*. Flaviviry jsou obalené RNA viry o velikosti 50 nm. Obsahují tři strukturální proteiny, z nichž se dva, menší protein M a větší protein E, nachází na povrchu lipidové membrány. Kapsid, který je obklopen lipidovou dvouvrstvou, je tvořen proteinem C a RNA genomem [3, 5, 6].

TBEV je členěn do tří subtypů: *evropský* (TBEV-Eu), *sibiřský* (TBEV-Sib) a *dálnovýchodní* (TBEV-FE) [7]. V České republice, i dalších evropských zemích, jako je Německo, Rakousko, Švýcarsko a Pobaltské státy, se setkáváme s evropským subtypem viru [8].

Virus KME je přenášen na člověka primárně po kousnutí infikovaným klíštětem prostřednictvím slin, případně je možná nákaza i při odstraňování klíštěte. V České republice se jedná o klíště obecné – *Ixodus ricinus*. Ve výjimečných případech může dojít k nákaze i po konzumaci nepasterovaného mléka z již nakaženého dobytka [3, 9].

2.1.1 Patogeneze a patologie

Aby virus KME způsobil onemocnění, musí překonat řadu překážek, které chrání každého obratlovce. První hlavní bariérou je kůže. Během přenosu je tato ochrana porušena a virové částice se skrz sliny dostávají do těla hostitele. Kromě viru obsahují

klíštěcí sliny také farmakologicky aktivní látky, které působí proti hemostáze, snižují bolest a potlačují imunitní reakce hostitele. Tím usnadňují přenos a prvotní replikaci patogenu, ke které dochází v buňkách kůže a podkoží [10, 11].

Langerhansovy buňky v kůži předkládají antigeny viru KME T-lymfocytům a zároveň jsou vehikulem pro přenos z podkoží do lymfatických uzlin, kde dochází k dalšímu namnožení. Zde se patogen setkává s další překážkou, tedy imunitní reakcí, kterou spouští sám virus. Pokud tuto bariéru překoná, může se rozšířit a způsobit tzv. primární virémii. Během primární virémie putuje TBEV do nejrůznějších tkání a orgánů zahrnující játra, slezinu, svaly a kostní dřeň, kde proběhne opětovné namnožení viru a vede k rozvoji tzv. sekundární virémie. To se projevuje nespecifickými příznaky, jako je zvýšená teplota, únava a bolest hlavy [10, 11].

Třetí hlavní bariérou je hematoencefalická membrána, která chrání CNS před toxickými látkami a patogeny. Hematoencefalická bariéra (HEB) je tvořena endoteliálními buňkami, které jsou spojeny tzv. tight junction (těsné spoje) a bazální membránou s astrocyty. Přesný mechanismus, kterým TBEV prostupuje přes HEB není znám. Předpokládají se čtyři možné cesty: vstup díky zvýšené propustnosti HEB, infekci endoteliálních buněk, přímým transportem po nervových zakončeních od periferních nervů nebo čichovým nervem, případně mechanismem tzv. Trojského koně, kdy je virus přenesen do CNS pomocí imunitních buněk [10, 11].

Imunitní odpověď hostitele je považována za důležitou pro kontrolu infekce a její výsledné klinické projevy, avšak patogeneze není doposud zcela objasněna [12].

Charakteristické, ale ne specifické pro onemocnění, jsou neuropatologické nálezy v CNS [12]. Patologické léze jsou přítomny ve všech částech CNS, zejména v prodloužené míše, Varolově mostu, mozečku, mozkovém kmenu, bazálních gangliích, thalamu a míše. Léze jsou lokalizované v šedé hmotě a sestávají se z lymfocytární perivaskulární infiltrace, akumulace gliových buněk, nekrózy nervových buněk a neuronofagie [13, 14].

2.1.2 Klinický obraz

Přibližně u 70 % pacientů postižených infekcí evropskými kmeny KME je průběh onemocnění dvoufázový [15]. Po inkubační době trávající 4 až 28 dní následuje první fáze, která se projevuje necharakteristickými příznaky podobnými chřipce, jako je horečka, malátnost, bolest hlavy, bolest svalů, gastrointestinální příznaky, leukocytopenie,

trombocytopenie a mírně zvýšené jaterní enzymy [14]. V některých případech je tato fáze pro pacienta poslední a končí úplným uzdravením [16].

Po první fázi následuje asymptomatické období, které trvá přibližně 2 až 10 dní [9]. Po dočasném zlepšení přichází druhá fáze onemocnění, která se v 50 % případech projevuje jako meningitida, ve 40 % jako meningoencefalitida a v 10 % jako meningoencefalomyelitida [15].

Klinické příznaky čistě meningeální formy KME se v podstatě neliší od jiných forem virové meningitidy [15]. Typické projevy meningitidy jsou silné bolesti hlavy, horečka a meningeální dráždění. Třes končetin, fascikulace jazyka a poruchy vědomí jsou primárními příznaky pro encefalitidu [9]. Meningoencefalomyelitida se manifestuje v oblasti předních rohů míšních a je proto spojena s paralýzou končetin [15]. Může se objevit i velice vzácná a závažná forma onemocnění tzv. bulbární forma, kdy je postižen mozkový kmen. To se projevuje poruchami polykání a řeči, ochrnutí obličejových a krčních svalů a paralýzou dýchacích cest [15, 17].

Čím více se věk zvyšuje, tím je celkový průběh KME závažnější a častěji zanechává trvalé následky (kognitivní, neuropsychiatrické potíže, ochrnutí) [14]. U dětí a dospívajících převládají chřipkové příznaky, ale ani u nich není přechod do druhé fáze neobvyklý [15, 17].

2.1.3 Léčba a prevence

V současné době neexistuje žádná specifická antivirová terapie proti KME. Pro zmírnění potíží se přistupuje k symptomatické léčbě, kde jsou podávána zejména antipyretika a analgetika. V případě mozkového edému se používá mannitol, který musí být podáván opatrně zejména u starších polymorbidních pacientů, kde je riziko závažné dehydratace [7]. Kromě antiedematózní léčby se dále mohou objevit nootropika a psychofarmaka. Při postižení pohybového aparátu je nutná rehabilitační péče. Plicní ventilaci dále vyžadují pacienti s těžkou meningoencefalomyelitidou, kde dochází k poruchám dýchání [3].

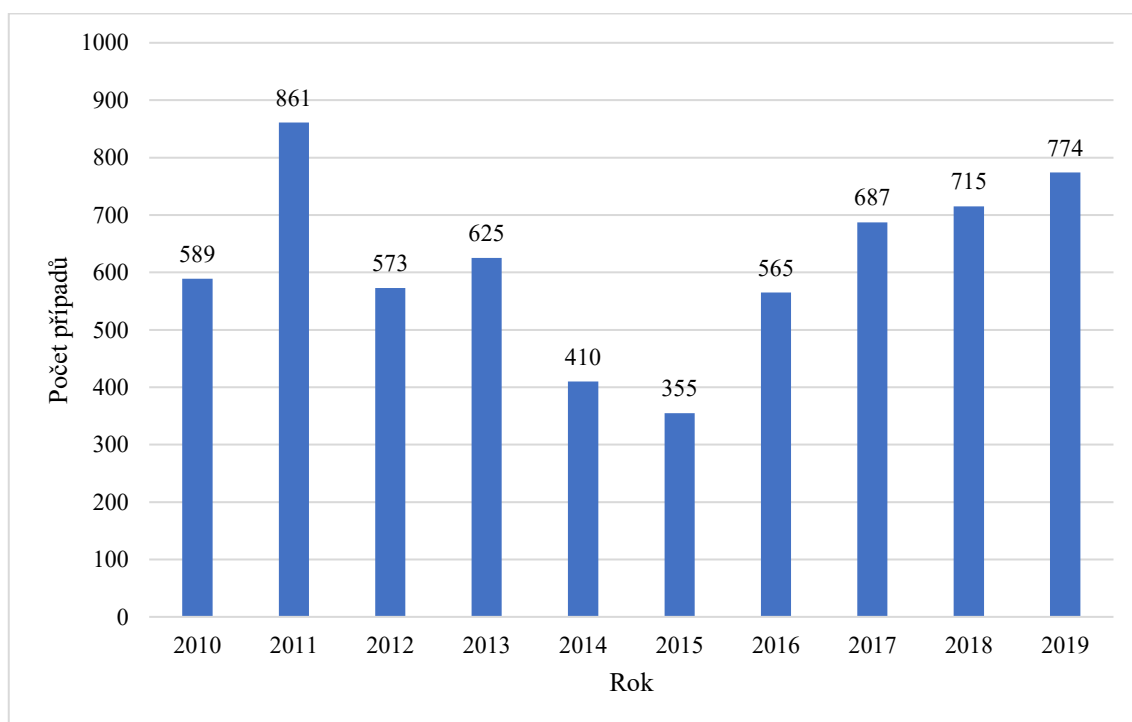
Obecně se lze chránit proti přisátí klíštěte v přírodě nošením oblečení s dlouhými nohavicemi a rukávy, vyhýbání se vysokým porostům a použitím repelentu, avšak jedinou a nejefektivnější prevencí proti KME je vakcinace [3, 15].

2.2 Epidemiologie v České republice

Epidemiologická data byla zpracována ze Zpráv Centra epidemiologie a mikrobiologie, které jsou zveřejněné na webových stránkách Státního zdravotního ústavu (SZÚ) [19]. V následujících kapitolách jsou shrnuty základní epidemiologické charakteristiky onemocnění KME v České republice.

2.2.1 Výskyt onemocnění

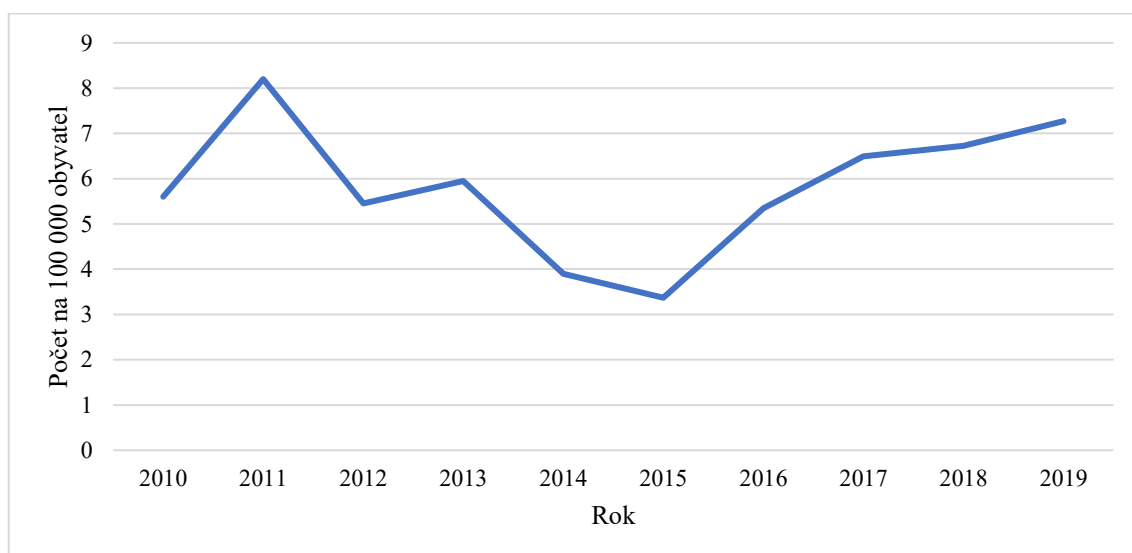
Počet případů onemocnění KME mezi roky 2010 až 2019 byl různorodý a hodnoty značně kolísaly. V tomto období byl nejvyšší počet případů pozorován v roce 2011, kdy onemocnělo infekcí KME 861 osob. Nicméně, absolutně nejvyšší počet nakažených osob v České republice byl v roce 2006, kdy onemocnělo 1 029 osob. To souviselo zejména se změnami klimatu [18]. V roce 2012 došlo k poklesu na 573 případů a v dalším roce k jejímu vzestupu – 625 případů. Rok 2015 zaznamenává nejnižší počet onemocnění KME v tomto období, kdy výskyt infekce byl u 355 osob. Od tohoto roku dochází k postupnému zvyšování počtu nemocných (*Graf 1*).



Graf 1: Počet hlášených případů KME v ČR v letech 2010–2019 (Zdroj dat SZÚ [19])

2.2.2 Nemocnost

S nejvyšší morbiditou, tedy nemocností, se setkáváme v roce 2011, kdy hodnoty dosáhly 8,2/100 000 obyvatel. V dalších letech pak docházelo ke snižování nemocnosti. V roce 2015 byla evidovaná nejnižší nemocnost, která byla 3,4/100 000 obyvatel (**Graf 2**).



Graf 2: Nemocnost KME v ČR v letech 2010–2019 (Zdroj dat SZÚ [19])

2.2.3 Nemocnost dle pohlaví a věku

V roce 2019 bylo hlášeno více případů KME u mužů, kdy jich onemocnělo 447. Žen bylo nakaženo 327 (**Tabulka 1**). Vzestup nemocnosti můžeme pozorovat napříč všemi věkovými skupinami. Nejvyšší nemocnost byla u osob od 45 do 75 let. Oproti minulým letům byl výrazný nárůst i u dětí od 5 do 19 let. Naopak nejnižší nemocnost zaznamenáváme u dětí do 4 let a u osob nad 75 let (**Tabulka 2**).

Tabulka 1: Počet případů KME podle pohlaví v ČR v roce 2019 (Zdroj dat SZÚ [19])

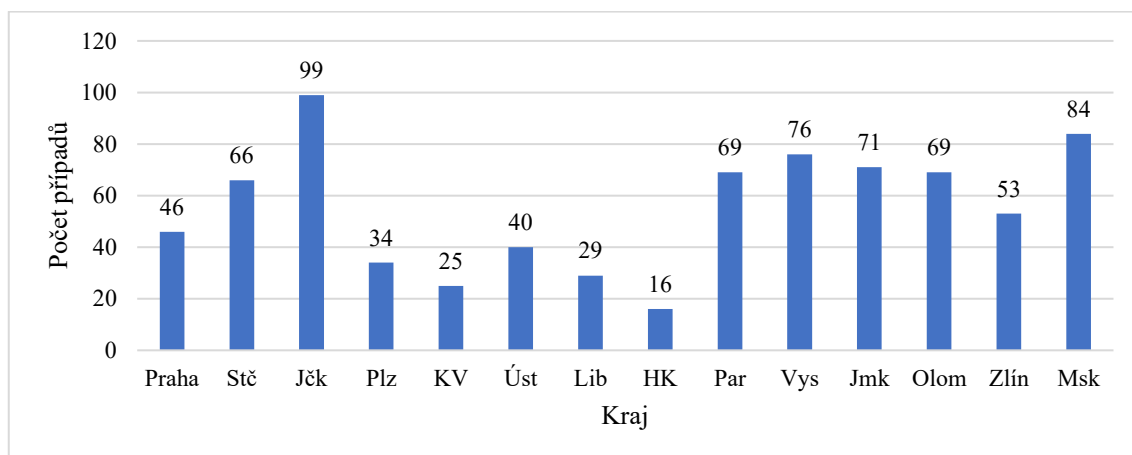
Pohlaví	Muži	Ženy
Počet onemocnění	447	327

Tabulka 2: Nemocnost KME v ČR podle věku v letech 2010–2019 (incidence na 100 000 obyvatel) (Převzato ze SZÚ [19])

Věková skupina	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,90	0,00	0,00	0,00
1–4	1,54	3,15	3,14	1,29	1,54	1,35	3,86	2,25	2,89	3,09
5–9	3,35	5,93	4,51	5,59	3,55	2,91	4,22	4,92	7,78	8,74
10–14	7,45	5,75	5,28	5,90	2,58	1,68	4,89	4,49	5,75	6,68
15–19	5,17	6,96	4,00	6,67	2,97	3,04	5,89	4,56	6,46	8,13
20–24	4,02	8,16	4,06	4,45	3,15	2,64	3,32	5,56	4,50	5,82
25–29	5,71	8,42	4,61	5,93	3,00	4,04	4,80	4,55	4,46	4,78
30–34	5,59	8,55	4,70	5,03	3,15	2,83	5,18	5,50	6,63	5,38
35–39	5,19	9,32	5,93	5,24	4,21	4,00	4,61	9,49	6,98	8,13
40–44	7,12	9,43	5,19	6,52	4,30	3,84	5,68	8,12	6,95	6,83
45–49	6,69	7,85	8,05	6,81	4,74	3,75	5,96	8,26	9,04	9,66
50–54	8,01	10,89	8,10	6,58	6,26	3,84	7,39	7,60	7,47	9,97
55–59	8,71	10,38	8,26	5,98	6,34	2,40	6,54	7,69	10,44	7,96
60–64	5,46	10,20	6,63	9,84	7,00	4,97	8,65	9,65	6,68	9,72
65–69	6,24	9,74	5,85	9,13	3,46	4,84	5,78	8,14	9,68	9,85
70–74	5,32	10,67	7,02	8,45	3,85	5,12	7,01	8,17	7,07	7,63
75–79	5,05	7,74	1,64	3,63	1,63	3,80	3,92	4,87	5,93	5,99
80–84	2,61	1,71	3,38	2,95	1,27	0,43	1,30	0,88	3,51	3,93
85+	0,67	2,54	0,61	0,00	0,00	0,54	0,52	0,00	2,47	0,98

2.2.4 Výskyt onemocnění v krajích

Graf 3 popisuje počty případů onemocnění KME, které byly ohlášeny v jednotlivých krajích České republiky. V roce 2019 se nejvíce osob nakazilo v Jihočeském kraji, kde bylo hlášeno 99 případů. Naopak nejnižší počet nakažených se vyskytoval v Královéhradeckém kraji, kde onemocnělo pouze 16 osob.

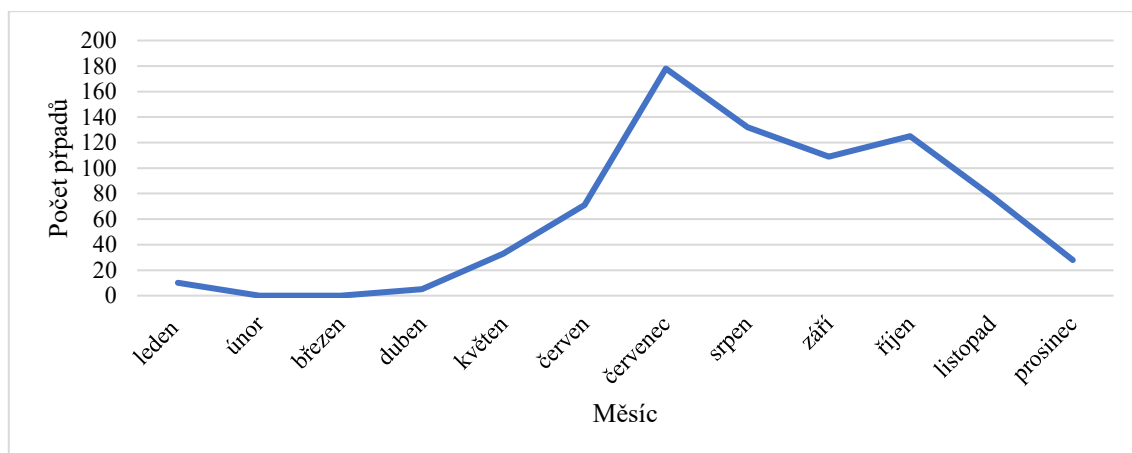


Graf 3: Počet hlášených případů KME v krajích ČR v roce 2019 (Zdroj dat SZÚ [19])

Stč – Středočeský, Jčk – Jihočeský, Plz – Plzeňský, KV – Karlovarský, Úst – Ústecký, Lib – Liberecký, HK – Královéhradecký, Par – Pardubický, Vys – Vysočina, Jmk – Jihomoravský, Olom – Olomoucký, Zlín – Zlínský, Msk – Moravskoslezský

2.2.5 Sezónnost

Aktivita klíšťat začíná na jaře a přetrvává do listopadu [19]. Počet případů KME vykazuje sezónní maxima během července a srpna. Nakažených KME bylo v roce 2019 v červenci 178 a 132 v srpnu. V říjnu došlo opět k mírnému zvýšení počtu případů a poté počet nakažených prudce klesal (**Graf 4**).



Graf 4: Distribuce počtu případů onemocnění KME podle měsíce v roce 2019 (Zdroj dat SZÚ [19])

2.2.6 Úmrtí

V České republice došlo za rok 2019 k 5 úmrtím, ovšem pouze u dvou z těchto případů byla primární příčina KME. Smrtnost tohoto onemocnění byla 0,64 % [19].

2.3. Epidemiologie v Evropě

Od roku 2012 zařadila Evropská komise infekci KME do seznamu chorob podléhajících hlášení v EU/EHP (Evropská unie/Evropský hospodářský prostor) [20]. Epidemiologická data byla získána z European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [21]. Tato agentura každoročně shromažďuje data z 28 zemí včetně Islandu a Norska [20]. Data zde nenalezneme ze Švýcarska a dalších evropských zemí mimo EU/EHP [21].

2.3.1. Výskyt onemocnění v Evropě

V roce 2019 bylo v zemích EU/EHP hlášeno 3 411 případů KME, z nichž bylo potvrzeno 3 246 případů. *Tabulka 3* shrnuje jednotlivé počty případů KME evropských zemí mezi lety 2015–2019. V pěti zemích se v roce 2019 žádné případy nevyskytly. Jako v předešlých letech nejvyšší počet případů oznámila Česká republika (773 případů), dále Litva (711 případů) a Německo (445 případů). Ve srovnání s údaji za rok 2018 se počet případů v Litvě zvýšil téměř dvojnásobně. Poznamenáváme, že data o počtu nakažených v České republice za roky 2015, 2017, 2018 a 2019, dostupná ze SZÚ, se mírně liší a jsou uvedena v *Tabulce 3* v závorce.

2.3.2. Nemocnost v Evropě

Nemocnost v Evropě v roce 2019 byla nejvyšší v Litvě, kdy hodnota dosahovala 25,4/100 000 obyvatel. V tomto roce byla nemocnost vysoká i v České republice (7,3/100 000 obyvatel), v Estonsku (6,2/100 000 obyvatel), v Lotyšsku (6,1/100 000 obyvatel) a Slovinsku (5,3/100 000 obyvatel). Oproti roku 2018 klesla nejvíce nemocnost na Slovinsku. V ostatních zemích zaznamenáváme většinou mírný pokles nemocnosti obyvatel (*Tabulka 4*).

Tabulka 3: Počet potvrzených případů onemocnění KME v zemích EU/EHP v letech 2015–2019 (Zdroj dat ECDC [21])

<i>Země</i>	2015	2016	2017	2018	2019
Belgie	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>3</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Bulharsko	<i>2</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>1</i>
Česká republika	<i>349 (355)</i>	<i>565</i>	<i>677 (687)</i>	<i>712 (715)</i>	<i>773 (774)</i>
Dánsko	-	-	-	<i>4</i>	-
Estonsko	<i>115</i>	<i>80</i>	<i>84</i>	<i>85</i>	<i>82</i>
Finsko	<i>68</i>	<i>61</i>	<i>82</i>	<i>79</i>	<i>69</i>
Francie	<i>10</i>	<i>15</i>	<i>2</i>	<i>25</i>	<i>4</i>
Chorvatsko	<i>26</i>	<i>6</i>	<i>10</i>	<i>22</i>	<i>13</i>
Irsko	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>1</i>
Island	-	-	-	-	-
Itálie	<i>5</i>	<i>48</i>	<i>24</i>	<i>39</i>	<i>37</i>
Kypr	-	-	-	-	-
Lichtenštejsko	-	-	-	-	-
Litva	<i>336</i>	<i>633</i>	<i>474</i>	<i>384</i>	<i>711</i>
Lotyšsko	<i>141</i>	<i>91</i>	<i>178</i>	<i>100</i>	<i>118</i>
Lucembursko	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Maďarsko	<i>22</i>	<i>14</i>	<i>14</i>	<i>30</i>	<i>17</i>
Malta	-	-	-	-	-
Německo	<i>218</i>	<i>347</i>	<i>486</i>	<i>583</i>	<i>445</i>
Nizozemsko	-	<i>4</i>	<i>3</i>	<i>6</i>	<i>3</i>
Norsko	<i>9</i>	<i>12</i>	<i>16</i>	<i>26</i>	<i>35</i>
Polsko	<i>115</i>	<i>211</i>	<i>196</i>	<i>148</i>	<i>197</i>
Portugalsko	-	-	-	-	-
Rakousko	<i>79</i>	<i>96</i>	<i>123</i>	<i>170</i>	<i>106</i>
Rumunsko	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>4</i>	<i>0</i>
Řecko	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>2</i>	<i>0</i>
Slovensko	<i>80</i>	<i>169</i>	<i>75</i>	<i>156</i>	<i>161</i>
Slovinsko	<i>62</i>	<i>83</i>	<i>102</i>	<i>153</i>	<i>111</i>
Spojené království	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>2</i>	<i>2</i>
Španělsko	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>1</i>
Švédsko	<i>268</i>	<i>238</i>	<i>365</i>	<i>359</i>	<i>355</i>

-: data nejsou známa

Tabulka 4: Nemocnost KME v zemích EU/EHP v letech 2015–2019, uvedená jako počet případů na 100 000 obyvatel (Zdroj dat ECDC [21])

<i>Země</i>	2015	2016	2017	2018	2019
Belgie	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Bulharsko	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Česká republika	3,3	5,4	6,4	6,7	7,3
Dánsko	-	-	-	-	-
Estonsko	8,7	6,1	6,4	6,4	6,2
Finsko	1,2	1,1	1,5	1,4	1,3
Francie	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Chorvatsko	0,6	0,1	0,0	0,1	0,3
Irsko	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Island	-	-	-	-	-
Itálie	0,0	0,1	0,0	0,1	0,1
Kypr	-	-	-	-	-
Lichtenštejsko	-	-	-	-	-
Litva	11,5	21,9	16,6	13,7	25,4
Lotyšsko	7,1	4,6	9,1	5,2	6,1
Lucembursko	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Maďarsko	0,2	0,1	0,1	0,3	0,2
Malta	-	-	-	-	-
Německo	0,3	0,4	0,6	0,7	0,5
Nizozemsko	-	-	-	-	-
Norsko	0,2	0,2	0,3	0,5	0,7
Polsko	0,3	0,6	0,5	0,4	0,5
Portugalsko	-	-	-	-	-
Rakousko	0,9	1,1	1,4	1,9	1,2
Rumunsko	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Řecko	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Slovensko	1,5	3,1	1,4	2,9	3,0
Slovinsko	3,0	4,0	4,9	7,4	5,3
Spojené království	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Španělsko	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Švédsko	2,7	2,4	3,7	3,5	3,5

-: data nejsou známa

2.4 Dostupné vakcíny

V České republice jsou dostupné dvě vakcíny: FSME-IMMUN[®] od společnosti Pfizer a Encepur[®] od společnosti Glaxo Smith Kline [22, 23]. Ani jedna není hrazena z veřejného zdravotního pojištění a pacient si musí vakcínu i aplikaci zaplatit sám. Řada pojišťoven však nabízí příspěvky na prevenci infekčních onemocnění, které lze uplatnit obvykle jednou ročně proti vybrané jedné infekční nemoci. Například Všeobecná zdravotní pojišťovna nabízí aktuálně příspěvek pro dospělé až 700 Kč, Vojenská zdravotní pojišťovna až 500 Kč a Česká průmyslová zdravotní pojišťovna až 1 000 Kč [24, 25, 26]. Nyní (za rok 2020) se ceny obou vakcín pohybují kolem 800 Kč [27].

2.4.1 FSME-IMMUN[®]

FSME-IMMUN[®] je vakcína proti KME obsahující celý inaktivovaný virus (*Virus encephalitidis inactivatum purificatum*), kmen Neudörf. Přípravek FSME-IMMUN[®] 0,25 ml se používá k imunizaci dětí od 1 roku do 15 let [28]. U osob starších 16 let se podává vakcína o větším objemu – FSME-IMMUN[®] 0,5 ml [22].

Dle základního očkovacího schématu se podávají tři dávky. Mezi první a druhou dávkou je interval dlouhý 1 až 3 měsíce. Pokud je potřeba dosáhnout rychlejší imunitní odpovědi, lze aplikovat druhou dávku již po dvou týdnech od podání první dávky. Třetí dávka je pak obvykle podána po 5 až 12 měsících od druhé vakcinace. Po dokončení základního očkování se očekává ochrana proti viru KME po dobu 3 let. Aby bylo dosaženo co nejlepší efektivity, je nejvhodnější podávat první a druhou dávku během zimních měsíců a třetí dávku následně v průběhu nadcházející sezóny aktivity klíšťat (*Tabulka 5*) [22].

Tabulka 5: Dávkovací schéma vakcíny FSME-IMMUN[®] (převzato z SmPC [22])

Základní imunizace	Dávka*	Běžné schéma	Zrychlené imunizační schéma
1. dávka	0,25 ml/0,5 ml	Zvolené datum	Zvolené datum
2. dávka	0,25 ml/0,5 ml	1 až 3 měsíce po 1. vakcinaci	14 dní po 1. vakcinaci
3. dávka	0,25 ml/0,5 ml	5 až 12 měsíců po 2. vakcinaci	5 až 12 měsíců po 2. vakcinaci

*dávka dle věku

První přeočkování se provádí po třech letech od poslední dávky. Poté je doporučeno opakovat přeočkování každých pět let. U osob nad 60 let by interval přeočkování neměl být více jak 3 roky. Při přerušení očkovacího schématu lze podat vyrovnávací dávku, pokud došlo alespoň ke dvěma předchozím očkováním (*Tabulka 6*) [22].

Tabulka 6: Přeočkovací schéma vakcínou FSME-IMMUN® (převzato z SmPC [22])

Přeočkování	Dávka*	Načasování
1. přeočkování	0,25 ml/0,5 ml	3 roky po 3. dávce
Následná přeočkování	0,25 ml/0,5 ml	Každých 5 let**

*dávka dle věku; ** od 60 let každé 3 roky

2.4.2 Encepur®

Přípravek Encepur® je dostupný pro děti v dávce 0,25 ml a pro dospělé v dávce 0,5 ml a obsahuje inaktivovaný virus KME (*virus encephalitidis ixodibus inactivatum purificatum*), kmen K23. **Encepur pro děti®** je indikován pro děti od 1 roku do 11 let včetně. Dětem od 12 let se podává **Encepur pro dospělé®** [29, 23].

Opět zde dochází k aktivní imunizaci po třech dávkách. Mezi první a druhou dávkou je interval 14 dní až 3 měsíce. Pokud se vakcína podává po 14 dnech, jedná se o tzv. zrychlené běžné očkovací schéma, zatímco interval 1–3 měsíce je označován jako běžné očkovací schéma. Pokud potřebujeme dosáhnout rychlé imunizace, lze podávat druhou dávku vakcíny po týdnu. Poslední aplikace dávky je u běžného očkovacího schématu po 9–12 měsících a u zrychleného očkovacího schématu již po 21 dnech (*Tabulka 7*) [23].

Tabulka 7: Dávkovací schéma vakcíny Encepur® (převzato z SmPC [23])

	Běžné schéma	Zrychlené očkovací schéma
1. dávka	den 0	den 0
2. dávka	14 dní až 3 měsíce po 1. dávce	den 7
3. dávka	9–12 měsíců po 2. dávce	den 21

Po uplynutí tří let je doporučeno první přeočkování. U zrychleného očkovacího schématu by měla být posilovací dávka podána dříve a to po 12–18 měsících. Následně se vakcinace provádí každých pět let (*Tabulka 8*) [23].

Tabulka 8: Přeočkovací schéma vakcínou Encepur® (převzato z SmPC [23])

	Běžné schéma	Zrychlené očkovací schéma
1. přeočkování	3 roky po poslední základní dávce	12–18 měsíců po poslední základní dávce
následná přeočkování	každých 5 let po první přeočkovací dávce u osob nad 49 let každé 3 roky	

2.4.3 Nežádoucí účinky vakcín

Následující nežádoucí reakce vycházejí z klinických studií před uvedením přípravků na trh (*Tabulka 9, 11*) a z postregistračních studií (*Tabulka 10 a 12*). Informace jsou shrnuty z SmPC jednotlivých vakcín [22, 23, 28, 29]. NÚ jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti. Tabulka nežádoucích reakcí z SmPC vakcín pro děti uvedena není, jelikož je většina NÚ obsažena v SmPC vakcín pro dospívající a dospělé. Případné rozdíly budou slovně okomentovány v odstavci níže.

Z NÚ se nejčastěji setkáme s bolestí v místě vpichu, bolestí svalů a kloubů, dále bolestmi hlavy, únavou a nevolností. U dětí lze očekávat vyšší výskyt horeček, neklidu a nechutenství. Horečka obvykle klesá s počtem vakcinací a je mírnější s přibývajícím věkem dítěte. Také se u dětí častěji objevuje otok či zarudnutí v místě injekce [28, 29]. Vzácně můžeme pozorovat u obou věkových kategorií průjmy a vertigo. U dospělých se dále může vzácně projevit hypersenzitivní reakce, poruchy spánku a další reakce v místě vpichu.

SmPC bylo doplněno o NÚ nahlášené po uvedení přípravku na trh. Nejvíce se jednalo o NÚ v kategorii *Poruchy nervového systému* a kategorii *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*.

Tabulka 9: NÚ vakcíny FSME-IMMUN® 0,5 ml z klinických studií (převzato z SmPC [22])

Třídy orgánových systémů	Frekvence			
	<i>Velmi časté (>1/10)</i>	<i>Časté (>1/100 až <1/10)</i>	<i>Méně časté (>1/1000 až <1/100)</i>	<i>Vzácné (>1/10 000 až <1/1 000)</i>
Poruchy krve a lymfatického systému			lymfadenopatie	
Poruchy imunitního systému				hypersenzitivita
Poruchy nervového systému		bolesti hlavy		poruchy spánku
Poruchy ucha a labyrintu				vertigo
Gastrointestinální poruchy		nauzea	zvracení	průjem, bolesti břicha
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			bolesti svalů, bolesti kloubů	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	reakce v místě injekce např. bolest v místě injekce	únava, malátnost	pyrexie, krvácení v místě injekce	reakce v místě injekce jako: <ul style="list-style-type: none"> • erytém • ztvrdnutí • otok • svědění • parestézie • pocit tepla

Tabulka 10: NÚ vakcíny FSME-IMMUN® 0,5 ml z poregistračních studií (převzato z SmPC [22])

Třídy orgánových systémů	Frekvence
	Vzácné
Infekce a infestace	herpes zoster (vyvolaný u preexponovaného pacienta)
Poruchy imunitního systému	nástup/urychlení nebo zhoršení průběhu autoimunních onemocnění. (např. skleróza multiplex), anafylaktická reakce
Poruchy nervového systému	demyelinizující nemoci (akutní diseminovaná encefalomyelitida, Guillain-Barré syndrom, myelitida, transverzální myelitida) encefalitida, křeče, aseptická meningitida, meningismus, smyslové a motorické abnormality, dysfunkce (faciální paralýza/paréza, paralýza/paréza, neuritida, dysestézie, hypostézie, parestézie), neuralgie, neuritida nervus opticus, závratě
Poruchy oka	poruchy vidění, fotofobie, bolest očí
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus
Srdeční poruchy	tachykardie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dyspnoe
Poruchy kůže a podkožní tkáně	urtikarie, vyrážka (erytematózní, makulopapulární), pruritus, dermatitida, erytém, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolest v zádech, otok kloubů, bolest v oblasti krku, muskuloskeletární ztuhlost (včetně ztuhlosti krku), bolest v končetinách
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	poruchy chůze, zimnice, onemocnění podobné chřipce, astenie, edém, zhoršení pohyblivosti kloubu končetiny, do které byla vakcína aplikována, jako je bolest kloubu, zduření uzlin a zánět

Tabulka 11: NÚ vakcíny Encepur pro dospělé® z klinických studií (převzato a upraveno z SmPC [23])

Třídy orgánových systémů	Frekvence		
	<i>Velmi časté (>1/10)</i>	<i>Časté (>1/100 až <1/10)</i>	<i>Méně časté (>1/1000 až <1/100)</i>
Poruchy nervového systému	bolest hlavy		
Gastrointestinální poruchy		nauzea	zvracení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	myalgie	artralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	bolest v místě vpichu injekce, malátnost	horečka ≥ 38 °C, erytém v místě injekce, edém v místě injekce, onemocnění podobné chřipce	

Tabulka 12: NÚ vakcíny Encepur pro dospělé® z poregistračních studiích (převzato a upraveno z SmPC [23])

Třídy orgánových systému	Frekvence
	<i>Vzácné</i>
Poruchy krve a lymfatického systému	lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému	alergické reakce
Poruchy nervového systému	parestezie, závratě, presynkopa, synkopa
Gastrointestinální poruchy	průjem
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	myalgie, artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	granulom v místě vpichu, únava, astenie

2.5 Doporučený postup České vakcinologické společnosti pro prevenci a očkování proti klíšťové meningoencefalitidě

V roce 2016 bylo vydáno doporučení pro prevenci a očkování proti KME Českou vakcinologickou společností ČLS JEP (Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně). V úvodu nalezneme krátké shrnutí informací o KME a základním preventivním opatření. Další část je věnována očkování [30].

Očkování je doporučováno zejména osobám, které se zdržují v endemických oblastech výskytu KME, a to jak trvale, tak i dočasně. Doporučené dávkovací schéma obou vakcín se shoduje s SmPC [30].

Pokud nejsou dodrženy intervaly očkovacího schématu může být ochrana vůči viru KME výrazně snížena. Nastane-li promeškání intervalu mezi 1. a 2. dávkou v rámci základního očkování u imunokompetentních jedinců, lze pokračovat podáním opomenuté dávky v případě, že neuplynulo více než 12 měsíců. Při zmeškání intervalu mezi 2. a 3. dávkou je možno aplikovat opomenutou dávku, pokud neuplynulo od třetí dávky více než 3 roky. V případě promeškání intervalu během přeočkování je podána booster dávka (posilující dávka) za předpokladu, že neuplynulo více než 10 let od prvního přeočkování. Poté se pokračuje s přeočkováním po 3 či 5 letech podle věku pacienta a vakcíny. Jestliže jsou intervaly delší než výše uvedené, je možné provést kontrolu protilátkové odpovědi po 4 týdnech od aplikace opomenuté dávky. Pokud nebude dosaženo dostatečných hladin protilátek, zahajuje se opět základní konvenční schéma očkování [30].

U neočkovaných jedinců nemá již po přisátí klíštěte zahájení očkování význam, protože nedojde k vytvoření dostatečné imunitní odpovědi. Pokud je již zahájeno očkovací schéma je možné očekávat dostatečnou imunitní odpověď po 14 dnech po 2. dávce. U pacientů, kteří prodělali infekci KME není očkování již nutné [30].

2.6 Proočkovanost

V roce 2015 proběhl průzkum týkající se proočkovanosti proti KME. Studie zahrnovala 11 evropských zemí: Českou republiku, Estonsko, Finsko, Německo, Maďarsko, Lotyšsko, Litvu, Polsko, Slovensko, Slovinsko a Švédsko. Respondentům bylo položeno 10 otázek, kdy odpovídali sami za sebe a za členy domácnosti. Data následně byla rozdělena podle věku a geografického rozšíření. Průzkum navíc sledoval obecné informace ohledně povědomí o nemoci a znalostech o očkování. Celkově se studie účastnilo 25 600 osob. Proočkovanost byla definována jako míra vakcinace respondentů a členů domácnosti, kteří dostali ≥ 1 dávku vakcíny proti KME. Dále byla sledována compliance pacientů k dávkovacím schématu vakcín [31].

Míra proočkovanosti byla nejnižší ve Finsku a na Slovensku (~ 10 %). Nejvyšší proočkovanost byla pak zaznamenána v Rakousku, kde byla proočkovanost 85 %. Jako jediná z evropských zemí pořádá Rakousko každoroční celonárodní kampaň na zvýšení povědomí o KME a očkování. Vysokou proočkovaností dosahuje tato země výrazného poklesu počtu případů nakažených virem KME. Průměrná míra proočkovanosti proti KME byla ve všech evropských zemích 25 % z celkového vzorku. Obecně bylo nejvíce očkovaných respondentů ve věkové skupině *děti a mladí dospělí* (0–24 let), přičemž proočkovanost klesala s přibývajícím věkem. V České republice je proočkovanost 23,7 %. Podobných čísel dosahuje Litva (23 %), Švédsko (22,2 %) a Slovinsko (24,2 %) [31].

Průzkum ukázal, že proočkovanost v Evropě je velmi variabilní s celkově nízkou mírou proočkovanosti. Nízký zájem o očkování byl zejména z důvodů nedostatečného vnímání rizika nákazy nebo nutnosti očkování. Autoři studie také zdůrazňují, že je zapotřebí si uvědomit i nepříznivé důsledky při neúplné imunizaci, a proto je u laické populace nutné zvyšovat povědomí nejen o nemoci, ale i o pravidelném očkování [31].

2.7 Farmakovigilance

Přestože jsou randomizované klinické studie považovány za zlatý standard pro hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčiv, zahrnují tyto studie pouze malé a homogenní populace hodnocené v krátké době, což ztěžuje odhalování mnoha nežádoucích reakcí [32]. Farmakovigilance je dle Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) definována jako věda a soubor činností, které se týkají detekce, hodnocení, porozumění a prevence NÚ nebo jakéhokoliv jiného problému souvisejícího s léčivý [33]. Termín farmakovigilance můžeme přeložit jako „léková bdělost“. Tento systém zajišťuje stálý dozor nad bezpečností léčiv po jejich uvedení do klinické praxe. Cílem farmakovigilance je zhodnotit poměr rizika a prospěšnosti léčivých přípravků (LP) při jejich užívání v běžné populaci [34].

Významné zdroje farmakovigilance jsou [34]:

- systém spontánního hlášení NÚ
- farmaceutické společnosti
- klinická hodnocení a epidemiologické studie
- spotřeby LP
- zdravotnické a populační statistiky
- publikovaná medicínská literatura

V České republice provozuje farmakovigilanční systém SÚKL. Jeho úkolem je shromažďovat informace o rizicích LP (zejména NÚ), zhodnotit rizika a zavádět opatření k jejich minimalizaci, např. zrušením či pozastavením registrace, zákazu výdeje anebo používání LP. Mimo SÚKL je povinen provozovat farmakovigilanční systém i držitel rozhodnutí o registraci, který zaznamenává hlášení podezření na NÚ svých registrovaných LP [35].

2.7.1 Spontánní hlášení nežádoucích účinků

Spontánní hlášení NÚ slouží pro účely farmakovigilance k vyhodnocení rizika LP. Při podezření na výskyt **závažného** nebo **neočekávaného** NÚ mají zdravotníci a držitelé rozhodnutí o registraci zákonnou povinnost tuto skutečnost ohlásit příslušným regulačním autoritám (SÚKL, EMA, WHO) [36]. Ačkoliv se historicky omezovalo hlášení NÚ pouze na zdravotnické pracovníky, v posledních letech došlo k celosvětovému trendu, který umožňuje pacientům přímo hlásit podezření na nežádoucí reakce národním orgánům farmakovigilance [32].

Získané informace mohou sloužit k identifikaci potenciálního farmakovigilančního signálu. Farmakovigilanční signál je podezření o kauzálním vztahu mezi podaným lékem a NÚ. Při detekci a potvrzení tohoto signálu můžeme identifikovat dříve neznámé nepříznivé nebo prospěšné účinky léku [37].

System hlášení NÚ má své slabiny, z nichž nejdůležitější je nedostatečné ohlašování výskytu NÚ. Odhaduje se, že bylo hlášeno pouze 6 % všech nežádoucích reakcí. Tento fakt zpožďuje odhalování a identifikaci bezpečnostních problémů, což zdravotním orgánům ztěžuje přijímání opatření a zachování veřejného zdraví [32].

Mezi důvody podhlášenosti NÚ patří [38]:

- neznalost o činnosti hlášení NÚ
- nejistota ohledně příčinného vztahu mezi NÚ a LP
- přesvědčení, že NÚ jsou dobře známy
- nedostatek času
- nedostatečný zájem

2.7.1.1 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Jak již bylo řečeno, SÚKL zřizuje farmakovigilanční systém v České republice, jehož funkcí je sběr dat týkající se NÚ LP a jejich vyhodnocování [37]. Kromě hlášení podezření na závažný a neočekávaný NÚ, lze hlásit i zneužití, předávkování a nesprávné použití LP, a také podezření na lékovou interakci, teratogenitu nebo neúčinnost léčiva [36].

Existuje několik způsobů, jak příslušný NÚ ohlásit. Prvním způsobem je vyplnění elektronického formuláře pro hlášení NÚ. V elektronickém formuláři se vyplní údaje o osobě podávající hlášení, kterou může být zdravotnický pracovník (lékař, farmaceut, zdravotní sestra) nebo pacient. Pacienti mají možnost si zvolit, zda může SÚKL kontaktovat jejich lékaře. Pracovník farmakovigilančního oddělení následně zjišťuje doplňující informace o léčbě a užívaných léčivech pacienta. Tyto úkony jsou důležité pro ověření relevantnosti získaných informací od pacienta. Poté se ve formuláři vyplní údaje o pacientovi. Z důvodů ochrany osobních údajů pacienta zde není zahrnuto rodné číslo a celé jméno pacienta, uvádí se pouze iniciály jména, pohlaví nebo věk. Pokračuje se popisem nežádoucí reakce a zhodnotí se její závažnost na základě šesti dotazů (např. úmrtí, hospitalizace, invalidita spojená s LP), kde je odpovědí buď ANO nebo NE. Dále se vybere výsledek reakce, který může být: fatální (v případě úmrtí pacienta), reakce

vymizela, ustupuje, neustoupila nebo ustoupila s následky. Na závěr je specifikován LP, který mohl způsobit nežádoucí reakci. Samostatně je dotaz, zda se jednalo o vakcínu a jestli pacient užívá další LP. Po odeslání je formulář předán Oddělení farmakovigilance, kde je vyhodnocován [36, 39].

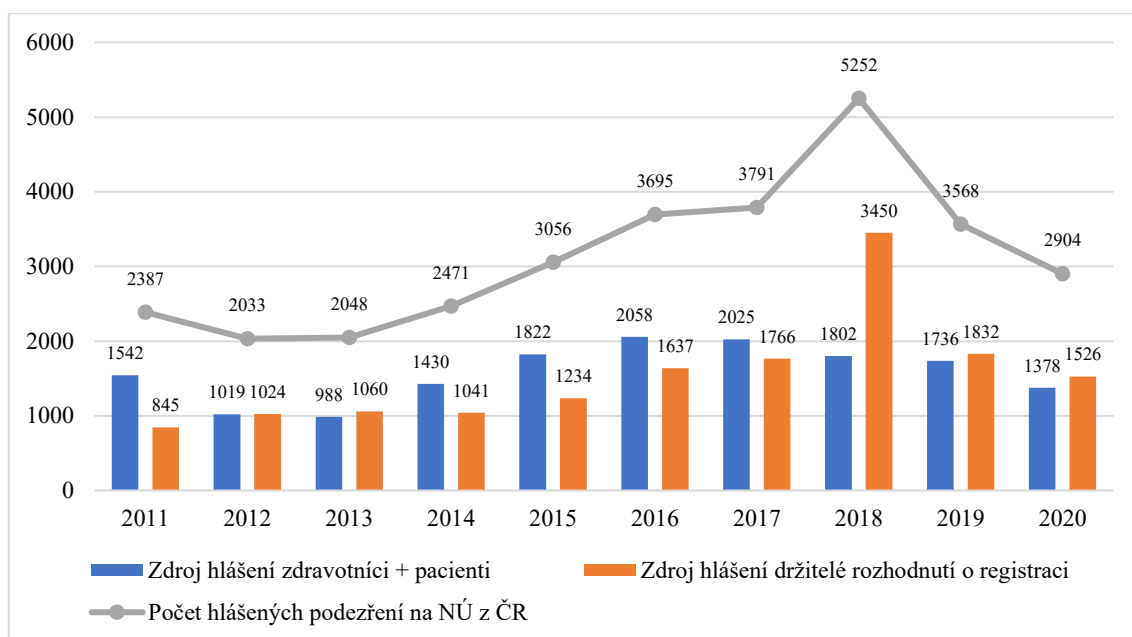
Další možností je vyplnění formuláře v PDF formátu a odeslání e-mailem, popřípadě lze odeslat formulář i v tištěné podobě na adresu SÚKL na Oddělení farmakovigilance anebo nahlásit NÚ telefonicky [36].

Všechny informace získané z hlášení jsou vloženy do **Centrální databáze nežádoucích účinků**, která umožňuje sledování reakcí a jejich vyhodnocování. Tyto data se poté předávají do databází nadnárodních lékových agentur (Eudravigilance, Vigibase) [36].

Pracovníci farmakovigilančního oddělení, tedy zejména lékaři a farmaceuti, vyhodnocují jednotlivá hlášení a zjišťují, zda může nežádoucí reakce souviset s podaným LP. Jejich úkolem je stanovit poměr přínosu a rizika daného LP v léčbě určitého onemocnění u různých pacientů [36]. Při zjištění možného rizika LP, jsou přijímána regulační opatření [37]:

- změna doprovázených textů LP (SmPC, příbalová informace)
- indikační omezení
- změna dávkování
- změna způsobu výdeje
- stažení LP z trhu

Během roku 2020 přijal SÚKL celkem 2 904 hlášení, z toho 1 378 hlášení bylo od zdravotníků a pacientů. Nejvyšší počet hlášení zaznamenáváme v roce 2018, kdy bylo obdrženo 5 252 hlášení. Jak lze ale z **Grafu 5** vyčíst, tento vysoký nárůst byl způsoben zejména přijímáním hlášení od držitelů rozhodnutí o registraci. V roce 2013 evidujeme nejnižší počet hlášení získaných od zdravotníků a pacientů. Pokud jde o vakcíny, jejich počet hlášení přímo na SÚKL tvoří více než jednu třetinu (nezahrnuje držitele). V roce 2020 bylo z celkem 1 378 hlášení zaznamenáno 558 hlášení na vakcíny [40].



Graf 5: Počet hlášení NÚ v České republice v letech 2011–2020 (převzato ze SÚKL [40])

2.7.1.2 Evropská léková agentura

Evropská léková agentura (EMA) provozuje farmakovigilanční systém **EudraVigilance**. Tento systém slouží pro sběr, správu a analýzu podezření na NÚ LP, a to jak registrovaných LP, tak i LP před udělením registrace [41, 42]. Odhalováním a hodnocením signálů se zabývá Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Tyto údaje jsou pravidelně analyzovány v rozmezí 2–4 týdnů [42]. EudraVigilance umožňuje výměnu dat mezi agenturou EMA a příslušnými vnitrostátními orgány, držiteli rozhodnutí o registraci a sponzory klinických studií v rámci EHP [43]. Není možné přijímat přímá hlášení od pacientů a zdravotníků, ti se obracejí na příslušné vnitrostátní lékové agentury, které zajišťují dohled nad bezpečností léčiv [44]. Elektronické podávání hlášení je povinné pro držitele rozhodnutí o registraci a sponzory klinických studií. Informace z hlášení jsou ukládány do Evropské databáze hlášení podezření na NÚ LP [43].

Správná farmakovigilanční praxe (Good pharmacovigilance practices) byla vypracována s cílem poskytnout praktický návod odborníkům pro usnadnění farmakovigilanční činnosti v EU. Vztahuje se na držitele rozhodnutí o registraci, EMA a lékové agentury členských států EU, včetně Islandu, Lichtenštejnska a Norska, kteří přijali Dohodu o EHP [45].

2.7.1.3 Světová zdravotnická organizace

Od roku 1968 shromažďuje WHO údaje z hlášení NÚ. Pro tento účel bylo zřízeno centrum ve Švédsku známé pod názvem **Uppsala Monitoring Center** (UMC). UMC shromažďuje a analyzuje data z hlášení NÚ léčiv členských zemí zapojených do programu WHO. Dále se zabývá rozvojem oboru farmakovigilance, podporuje země při vytváření vlastních národních systémů dohledu nad bezpečností léčiv a sděluje zprávy týkající se bezpečnosti léčiv všem zúčastněným stranám. Aby bylo umožněno co nejrychleji detekovat problémy spojené s léčivou, byla vytvořena mezinárodní databáze pro spontánní hlášení NÚ nazývaná **Vigibase** [46]. Jedná se o největší a nejkompaktnější databázi na světě obsahující více než 20 milionů hlášení o podezření na NÚ [47]. Opět platí, že zdravotničtí pracovníci, pacienti a některé farmaceutické společnosti, hlásí podezření na nepříznivý účinek LP svým národním farmakovigilančním centřům, které následně posílají tyto zprávy do VigiBase [48].

2.7.2 Nežádoucí účinky léčivých přípravků

V České republice Zákon o léčivech (č. 378/2007 Sb.) definuje NÚ jako odezvu na LP, která je nepříznivá a nezamýšlená [49]. Další definicí NÚ podle WHO z roku 1972 je „reakce na léčivo, která je škodlivá a nezamýšlená a která se vyskytuje v dávkách běžně používaných u člověka k profylaxi, diagnostice nebo léčbě onemocnění nebo k úpravám fyziologických funkcí“ [50].

Závažným NÚ rozumíme účinek, který má za následek smrt, ohrozí na životě nebo vyžaduje hospitalizaci (případně její prodloužení). Dále může způsobit trvalé či významné poškození zdraví pacienta, omezení jeho schopností nebo se může projevit jako vrozená anomálie či vrozená vada potomka [49].

Neočekávaný NÚ je takový, jehož povaha, závažnost nebo důsledek není popsán v SmPC anebo je v rozporu s dostupnými informacemi (platí pro LP, které nejsou ještě registrované) [49].

Původní systém klasifikace NÚ obsahoval nežádoucí reakce typu A a typu B. Protože bylo někdy obtížné přiřadit reakci k jednomu typu, byla klasifikace postupně rozšířena na další abecedně označené typy C–F (**Tabulka 13**) [51]. Dále lze klasifikovat NÚ dle jejich četnosti, což je patrné z **Tabulky 14**.

Tabulka 13: Klasifikace NÚ do šesti hlavních typů (převzato z *Klinická farmacie I* [52])

typ A (augmented)	<ul style="list-style-type: none"> • farmakologicky předvídatelné reakce • závislé na dávce • závislé na farmakologickém efektu
typ B (bizarre)	<ul style="list-style-type: none"> • farmakologicky nepředvídatelné reakce • nezávislé na dávce • nezávislé na farmakologickém účinku
typ C (chronic)	<ul style="list-style-type: none"> • související s dlouhodobým podáváním
typ D (delayed)	<ul style="list-style-type: none"> • NÚ se projeví po delším časovém období
typ E (end of the treatment effect)	<ul style="list-style-type: none"> • syndrom z vysazení
typ F (failure of therapy)	<ul style="list-style-type: none"> • selhání terapeutického účinku léčiva

Tabulka 14: Klasifikace NÚ podle četnosti (převzato ze *SÚKL* [53])

Velmi časté	více než 1/10 pacientů
Časté	více než 1/100 pacientů
Méně časté	1/100 až 1/1 000 pacientů
Vzácné	1/1 000 až 1/10 000 pacientů
Velmi vzácné	1 na více než 10 000 pacientů

2.7.2.1 Přehled nežádoucích účinků očkování

Jelikož se oproti ostatním LP podávají vakcíny preventivně zdravé populaci, jsou kritéria pro stanovení závažnosti NÚ mnohem přísnější. V následující **Tabulce 15** nalezneme přehled nežádoucích reakcí, které jsou v rámci očkování považovány za závažné (ve srovnání s kritérii pro určení závažnosti NÚ popsány v kapitole 2.7.2) a lékaři, včetně dalších zdravotnických pracovníků, mají povinnost je hlásit. Tabulka byla získána z informačního zpravodaje Nežádoucí účinky léčiv, který vydává každoročně SÚKL [54].

Tabulka 15: Přehled NÚ očkování, které podléhají hlášení (převzato ze SÚKL [54])

Lokální reakce	Zarudnutí a/nebo otok v místě podání <ul style="list-style-type: none"> • zarudnutí/otok k nejbližšímu kloubu • zarudnutí/otok přesahující 10 cm v průměru (78 cm²) • bolest, zarudnutí a otok trvající více než 3 dny • reakce vyžadující hospitalizaci
Absces v místě podání	Fluktuující nebo spontánně perforující ložisko v místě aplikace do 14 dnů od vakcinace
Lymfadenitida (včetně supurativní lymfadenitidy)	Zvětšení lymfatických uzlin (více než 10 mm) po primovakcinaci a 20 mm po revakcinaci) – zejména po BCG vakcíně
Horečka	Teplota vyšší než 38,5 °C trvající více než dva dny nebo provázená dalšími příznaky
Alergická reakce	Kožní projevy (kopřívka, ekzém) Dušnost Otok obličeje nebo generalizovaný otok
Anafylaktická reakce	Objeví se záhy, obvykle do půl hodiny po vakcinaci <ul style="list-style-type: none"> • dušnost způsobená bronchospasmem • laryngospasmus/laryngeální edém • kožní projevy (kopřívka, ekzém) • otok obličeje nebo generalizovaný otok
Anafylaktický šok	objevení okamžitě (nejdéle do půl hodiny) po vakcinaci
Postvakcinační exantém	MMR – celotělový s/bez teploty 7 dní po očkování Varicella – 2–26 dní po očkování
Artralgie	Kloubní bolest trvající souvisle nebo s přestávkami více než 10 dní

Neztišitelný pláč	Trvající nejméně 3 hodiny doprovázený vysoko laděným křikem
Křeče	<ul style="list-style-type: none"> • febrilní • afebrilní
Hypotonicko-hyporesponsezivní epizoda	Náhlé vzniklá bledost, pokles nebo vymizení reakcí, snížený svalový tonus (do 48 hodin po očkování)
Syndrom Guillain-Barré	Akutně vzniklá rychle progredující, ascendentní symetrická paralýza se ztrátou cití, bez teploty, vzniklá do 42 dnů po podání vakcíny
Brachiální neuritida (specificky po aplikaci vakcíny proti tetanu)	2–28 dnů po podání vakcíny
Encefalopatie	<p>Alespoň 2 z následujících příznaků</p> <ul style="list-style-type: none"> • křeče • závažná alterace vědomí trvajících jeden a více dní • zřetelné změny chování trvajících jeden a více dní • příznaky edému mozku • vznik obvykle několik dní po očkování (např. do 48 hodin po očkování DTP nebo 7–12 dní po MMR)
Encefalitida, encefalomyelitida	Stejně příznaky jako encefalopatie Vznik do 42 dnů po očkování
Apnoe	Apnoe se může objevit zejména u velmi předčasně narozených dětí, obvykle do 2 týdnů po očkování
Intususcepce (po rotavirových vakcínách)	Do 21 dnů po očkování
Trombocytopenie, trombocytopenická purpura (po očkování MMR vakcínou)	Objeví se za 1–83 dnů po očkování, nejčastěji za 15–31 dní
Sepse Syndrom toxického šoku	Do 7 dnů po očkování, obvykle do 72 hodin

2.8 Studie hodnotící bezpečnost očkování proti KME

Následující data byla získána z článku pro časopis Travel Medicine and Infectious Disease s názvem Immunogenicity and safety of the tick-borne encephalitis vaccination (2009–2019): A systematic review. Tento systematický přehled vyhodnocoval imunogenicitu a bezpečnost očkování proti KME. Bylo vybráno 16 klinických studií hodnotící bezpečnost vakcín mezi lety 2009–2019. Obvykle se jednalo o experimentální studie, kde hodnocení bezpečnosti vakcín proti KME nebylo primárním cílem. Objevují se zde i 3 retrospektivní observační studie analyzující nežádoucí reakce vakcín [1].

Studie 1: Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-Immun[®] 0.5 ml in adults aged 18-67 years

Autor studie: Loew-Baselli et al.

Rok: 2009

Počet účastníků: 328

Vakcíny: FSME-IMMUN[®], Encepur[®]

Výsledky studie: V této studii byla bezpečnost hodnocena u 328 osob. Vyhodnocovala NÚ po booster vakcinaci (přeočkování) po 3 letech od základního očkování. Neobjevily se žádné závažné NÚ. Výskyt lokálních (6,7 %) a systémových reakcí (0,6 %) byl nízký. U žádného z účastníků studie nedošlo po přeočkování k horečce. Ze systémových NÚ se objevila pouze bolest hlavy a myalgie, které navíc nebyly považovány za související s přeočkováním [55].

Studie 2: Antibody response following administration of two paediatric tick-borne encephalitis vaccines using two different vaccination schedules

Autor studie: Wittermann, Schöndorf et al.

Rok: 2009

Počet účastníků: 334 dětí

Vakcíny: Encepur[®] Children, FSME-IMMUN[®] Junior

Výsledky studie: Tato studie porovnávala NÚ mezi vakcínami a mezi jednotlivými dávkami. Bolest vpichu se vyskytla u ≤ 36 % dětí (100 % = 117) očkovaných po první dávce vakcínou Encepur[®] a u ≤ 31 % dětí (100 % = 120) očkovaných vakcínou

FSME-IMMUN[®] Junior po první dávce. Po druhé dávce výskyt bolesti v místě vpichu klesl u vakcíny Encepur[®] ($\leq 26\%$, 100 % = 116 dětí) a u vakcíny FSME-IMMUN[®] Junior se projevila bolest v pichu stejně jako po první dávce u $\leq 31\%$ dětí (100 % = 118). Nejčastěji hlášenou systémovou reakcí byla ospalost u dětí ve věku 1–2 roky. U obou dávek byla pozorována horečka s četností v rozmezí 0–3 %. V žádné skupině se neobjevil závažný NÚ související s vakcinací [56].

Studie 3: Clinical evaluation to determine the appropriate paediatric formulation of a tick-borne encephalitis vaccine

Autor studie: Pöllabauer, Fritsch et al.

Rok: 2010

Počet účastníků: 2 417 dětí

Vakcíny: FSME-IMMUN[®]

Výsledky studie: Bylo zjištěno, že horečka a další nežádoucí reakce po očkování nebyly závislé na dávce. Jak se však očekávalo, horečka byla častěji hlášena u mladších dětí ($> 80\%$ ve věkové skupině 1–5 let). U starších dětí a dospívajících se horečka vyskytovala často, ale byla většinou mírná. Po druhé a třetí vakcinaci se však horečka vyskytovala v nižší míře ve všech věkových kategoriích. Mezi nejčastější hlášené systémové reakce kromě horečky po první vakcinaci byl neklid a nespavost u dětí ve věku 1–5 let a bolesti hlavy a únava u starších dětí. Z lokálních reakcí byla hlášena nejčastěji bolest a citlivost v místě vpichu. Nedošlo k žádné závažné nežádoucí reakci [57].

Studie 4: Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines

Autor studie: Pöllabauer, Pavlova et al.

Rok: 2010

Počet účastníků: 302

Vakcíny: FSME-IMMUN[®] Junior, Encepur[®] Children

Výsledky studie: Během studie nebyly nahlášeny žádné závažné NÚ. U subjektů, které dostaly FSME-IMMUN[®], byla míra lokálních reakcí signifikantně nižší, zatímco míra systémových NÚ a horečky byla srovnatelná s vakcínou Encepur[®]. Nejčastěji hlášenými příznaky lokálních reakcí byla bolest a citlivost v místě vpichu [58].

Studie 5: Surveillance for adverse events following immunization (AEFI) in Switzerland – 1991–2001

Autor studie: Schumacher et al.

Rok: 2010

Počet hlášení: 73

Vakcíny: nespecifikováno

Výsledky studie: Do švýcarské databáze NÚ bylo nahlášeno v letech 1991–2001 5,5 % hlášení mírných NÚ a 4,1 % hlášení závažných NÚ na vakcíny proti KME. Ve 3 případech (4,1 %) se projevila alergická reakce na vakcínu, ve 42 případech (57,5 %) byly nahlášeny systémové NÚ a v 15 případech neurologické NÚ (16,9 %). Nebyla nahlášena žádná místní reakce [59].

Studie 6: Vaccination of patients with diabetes mellitus – a retrospective study

Autor studie: Mađar et al.

Rok: 2011

Počet účastníků: 229

Vakcíny: FSME-IMMUN[®], Encepur[®]

Výsledky studie: Očkování proti KME bylo provedeno pomocí vakcíny Encepur[®] (6 osob) a vakcíny FSME-Immun[®] (223 osob). Nebylo pozorováno zvýšení rizika závažných NÚ u pacientů s onemocněním diabetes mellitus [60].

Studie 7: Immunogenicity of delayed TBE-vaccine booster

Autor studie: Askling et al.

Rok: 2012

Počet účastníků: 260

Vakcíny: FSME-IMMUN[®]

Výsledky studie: Nebyly nahlášeny žádné závažné NÚ po zpožděném přeočkování. U 10 % účastníků studie se vyskytly mírné NÚ. Nejčastěji se jednalo o bolest (u 22 osob) a citlivost v místě vpichu (u 25 osob) [61].

Studie 8: Antibody persistence after two vaccinations with either FSME-IMMUN® Junior or ENCEPUR® Children followed by third vaccination with FSME-IMMUN® Junior

Autor studie: Prymula et al.

Rok: 2012

Počet účastníků: 298 dětí

Vakcíny: FSME-IMMUN® Junior, Encepur® Children

Výsledky studie: Během studie nebyly nahlášeny žádné závažné NÚ. Mezi skupinami, které dostaly FSME-IMMUN® Junior a Encepur® Children nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly. NÚ byly převážně mírné. Nejčastěji hlášené NÚ po třetí vakcinaci byly bolest a citlivost v místě vpichu a bolest hlavy. Vyšší míru NÚ lze pozorovat v nejstarší věkové skupině (7–11 let) – 30,3 % lokální NÚ, 11,3 % systémové NÚ [62].

Studie 9: Five-year follow-up after a first booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates longterm antibody persistence and safety

Autor studie: Beran et al.

Rok: 2014

Počet účastníků: 278

Vakcíny: Encepur®

Výsledky studie: Hodnocení bezpečnosti vakcíny bylo provedeno po podání booster dávky po 3 letech od dokončení základního očkovacího schématu. U 56 % osob se projeví lokální NÚ jako bolest (55 %), erytém (8 %) a otok (6 %). Systémové NÚ byly pozorovány u 30 % osob. Jednalo se především o myalgii, bolest hlavy, artralgi, malátnost, nevolnost a horečku. Závažné NÚ byly hlášeny u 15 subjektů (5 %), z nich všechny byly považovány za nesouvisející s vakcinací [63].

Studie 10: Analysis of delayed TBE-vaccine booster after primary vaccination

Autor studie: Aerssens et al.

Rok: 2016

Počet účastníků: 88

Vakcíny: FSME-IMMUN®

Výsledky studie: Nežádoucí reakce se po zpožděném přeočkování objevily u 7 pacientů. U 2 subjektů byl pozorován otok v místě injekce a u 5 pacientů se projevíly systémové NÚ jako horečka, malátnost, únava a bolest v krku [64].

Studie 11: Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open label multi-centre study

Autor studie: Hertzell et al.

Rok: 2016

Počet účastníků: 122

Vakcíny: FSME-IMMUN[®], Encepur[®]

Výsledky studie: Neimunizovaným pacientům s revmatoidní artritidou léčící se inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru a/nebo methotrexátem byla podána vakcína proti KME. Jedna 42letá pacientka s potlačenou imunitou trpěla gastroenteritidou dva dny po první dávce očkování a jedna 62letá žena hlásila bolest v místě vpichu po prvním podání vakcíny. Nebyl nahlášen žádný závažný NÚ [65].

Studie 12: Comparable immune responsiveness but increased reactogenicity after subcutaneous versus intramuscular administration of tick-borne encephalitis (TBE) vaccine

Autor studie: Hopf et al.

Rok: 2016

Počet účastníků: 116

Vakcíny: FSME-IMMUN[®]

Výsledky studie: V této studii byly porovnávány NÚ vakcíny na základě cesty podání. Signifikantně vyšší podíl lokálních nežádoucích reakcí pozorujeme u vakcín podaných subkutánně (s.c.) (93,2 %) ve srovnání s intramuskulární vakcinací (i.m) (50 %). Systémové reakce se objevovaly nezávisle na způsobu očkování (34,5 % s.c., 41,4 % i.m.). Nebyly pozorovány žádné závažné NÚ. Nejčastější lokální reakcí byl otok, bolest v místě vpichu, zarudnutí a svědění. Bolest hlavy, únava a bolest svalů byly nejčastějšími systémovými vedlejšími účinky. Horečka se projevíla pouze u i.m. aplikace [66].

Studie 13: Anaphylaxis after immunization of children and adolescents in Germany

Autor studie: Oberle et al.

Rok: 2016

Vakcíny: nespecifikováno

Výsledky studie: Autoři této studie analyzovali data z hlášení na podezřelé postvakcinační anafylaktické reakce. Z 22 nahlášených anafylaktických reakcí po očkování se 2 hlášení týkaly vakcíny proti KME. Následně byla vypočtena incidence anafylaxe na 0,69 na milion podaných dávek vakcín proti KME [67].

Studie 14: Seropersistence of TBE virus antibodies 10 years after first booster vaccination and response to a second booster vaccination with FSME-IMMUN 0.5 ml in adults

Autor studie: Konior et al.

Rok: 2017

Počet účastníků: 47

Vakcíny: FSME-IMMUN®

Výsledky studie: U dvou pacientů se vyskytly mírné NÚ (únava, bolest v místě injekce a malátnost). Nebyly nahlášeny žádné závažné NÚ [68]. Hodnocení bezpečnosti nebylo cílem této studie a bylo zmíněno velice stručně, proto nelze hodnotit, po které dávce vakcíny byly přítomny NÚ.

Studie 15: Allergic patients with and without allergen-specific immunotherapy mount protective immune responses to tick-borne encephalitis vaccination in absence of enhanced side effects or propagation of their Th2 bias

Autor studie: Garner-Spitzer et al.

Rok: 2018

Počet účastníků: 119

Vakcíny: FSME-IMMUN®

Výsledky studie: Nebylo zjištěno žádné zvýšené riziko exacerbace NÚ nebo rozdíl v míře NÚ u alergických pacientů ve srovnání s nealergickými pacienty [69].

Studie 16: Seropersistence and booster response following vaccination with FSME-Immun in children, adolescents, and young adults

Autor studie: Pöllabauer et al.

Rok: 2019

Počet účastníků: 231

Vakcíny: FSME-IMMUN® Junior

Výsledky studie: U 231 dětí, u nichž byly hodnoceny NÚ, nedošlo k žádným závažným událostem spojeným s očkováním [70].

3 METODIKA

Byla provedena deskriptivní analýza dat z hlášení NÚ na vakcíny proti KME poskytnutá regulačním orgánem SÚKL z CDNÚ ve formě excelové tabulky. Byly shromážděny a analyzovány údaje mezi lety 2004 až 2017. Každé hlášení obsahovalo NÚ kódované podle terminologie MedDRA (Medical dictionary for Regulatory Activities). Pro tuto studii byla použita MeDRA verze 23.1. Údaje pocházející z CDNÚ jsou anonymní a v souladu s etickými i legislativními požadavky.

Z tabulky byla vyfiltrována hlášení vakcín s ATC kódem J07BA01. Pro zabránění možné ztráty dat bylo dále využito hledání podle účinné látky a názvu vakcín. Tímto způsobem jsme přišli na 2 hlášení bez uvedeného či částečně uvedeného ATC kódu. Analyzovány tedy byly vakcíny FSME-IMMUN[®] a Encepur[®].

Následně byla vyhledávána duplicitní hlášení a sjednocována do jednoho řádku. Nejvíce duplicitních hlášení se objevovalo při uvádění výsledků reakce na NÚ. Z těchto údajů nebylo možné určit, který výsledek patří k danému NÚ, nebo zda se jedná o tzv. follow-up hlášení, kdy byl výsledek reakce aktualizován. Z těchto důvodů byly ponechány všechny uvedené důsledky nežádoucích reakcí. Další duplicitní hlášení vznikala při současném nahlášení více osob, např. lékaře a pacienta. Protože byly do analýzy zahrnuty všechny hlásící osoby a všechny důsledky reakce, výsledné hodnoty pak přesáhly 100 %.

Ze získaných dat z CDNÚ byly hodnoceny údaje o celkovém počtu hlášení, závažnost a důsledky NÚ, dále byly specifikovány hlásící osoby, údaje o pacientech (věk, pohlaví, věková skupina) a forma zaslání hlášení. V neposlední řadě byly analyzovány hlášené reakce, které byly roztrženy dle terminologie MeDRA do orgánových tříd a byla určena jejich očekávatelnost a jejich zastoupení v jednotlivých kategoriích. Nežádoucí reakce, které se objevily v hlášeních více než třikrát (počet NÚ ≥ 3), jsme uvedli do tabulky k daným orgánovým třídám.

Hodnocení očekávatelnosti bylo prováděno vyhledáváním a porovnáváním NÚ v SmPC jednotlivých vakcín s hlášeným NÚ. Jako neočekávané NÚ byly považovány ty, které nebyly uvedeny v SmPC, avšak termín NÚ se přesně nemusel shodovat s nahlášeným NÚ, protože jsme se mohli setkat s obecným popisem NÚ, jako např. motorické a smyslové dysfunkce nebo příznaky podobné chřipce, a dále byly některé NÚ synonymy NÚ již uvedených v hlášení. Ze získaných dat nebylo možné

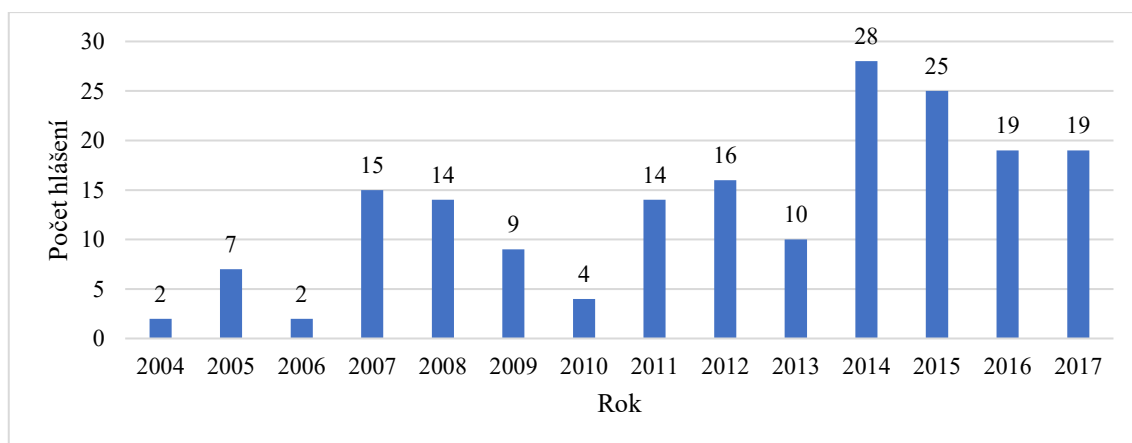
v několika případech určit, zda se jednalo o vakcínu určenou pro děti či pro dospělé a dospívající, a proto byly NÚ z těchto hlášení hledány v SmPC vakcíny stejného výrobce určené pro obě věkové skupiny.

V poslední části jsme zpracovali data o počtu hlášených NÚ vakcín proti KME z jednotlivých orgánových tříd databáze Vigibase, které jsme následně porovnali s našimi výsledky.

4 VÝSLEDKY

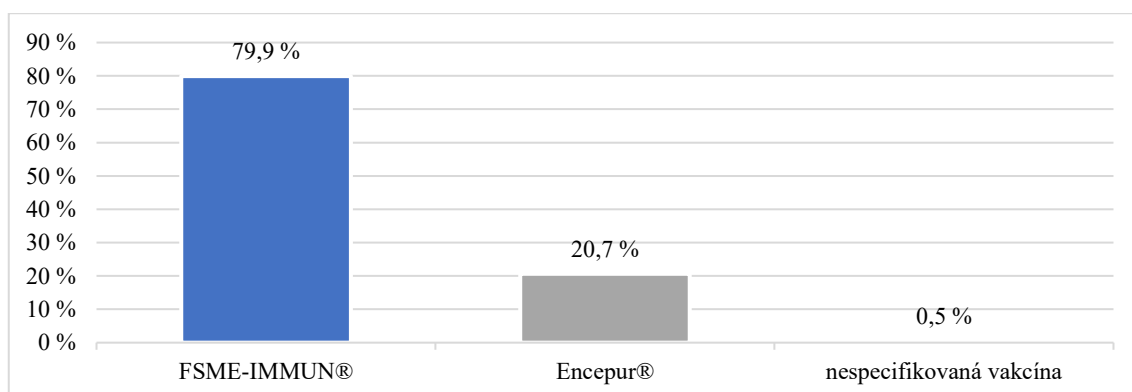
4.1 Základní charakteristiky hlášení nežádoucích účinků

Během sledovaného období 2004–2017 bylo přijato celkem **184 hlášení** o podezření na NÚ vakcín proti KME. Nejvyšší počet hlášení zaznamenává rok 2014 (28 hlášení) a s nejnižším počtem hlášení se setkáváme v letech 2004 a 2006 (2 hlášení). Po roce 2014 počet hlášení mírně klesá (**Graf 6**).



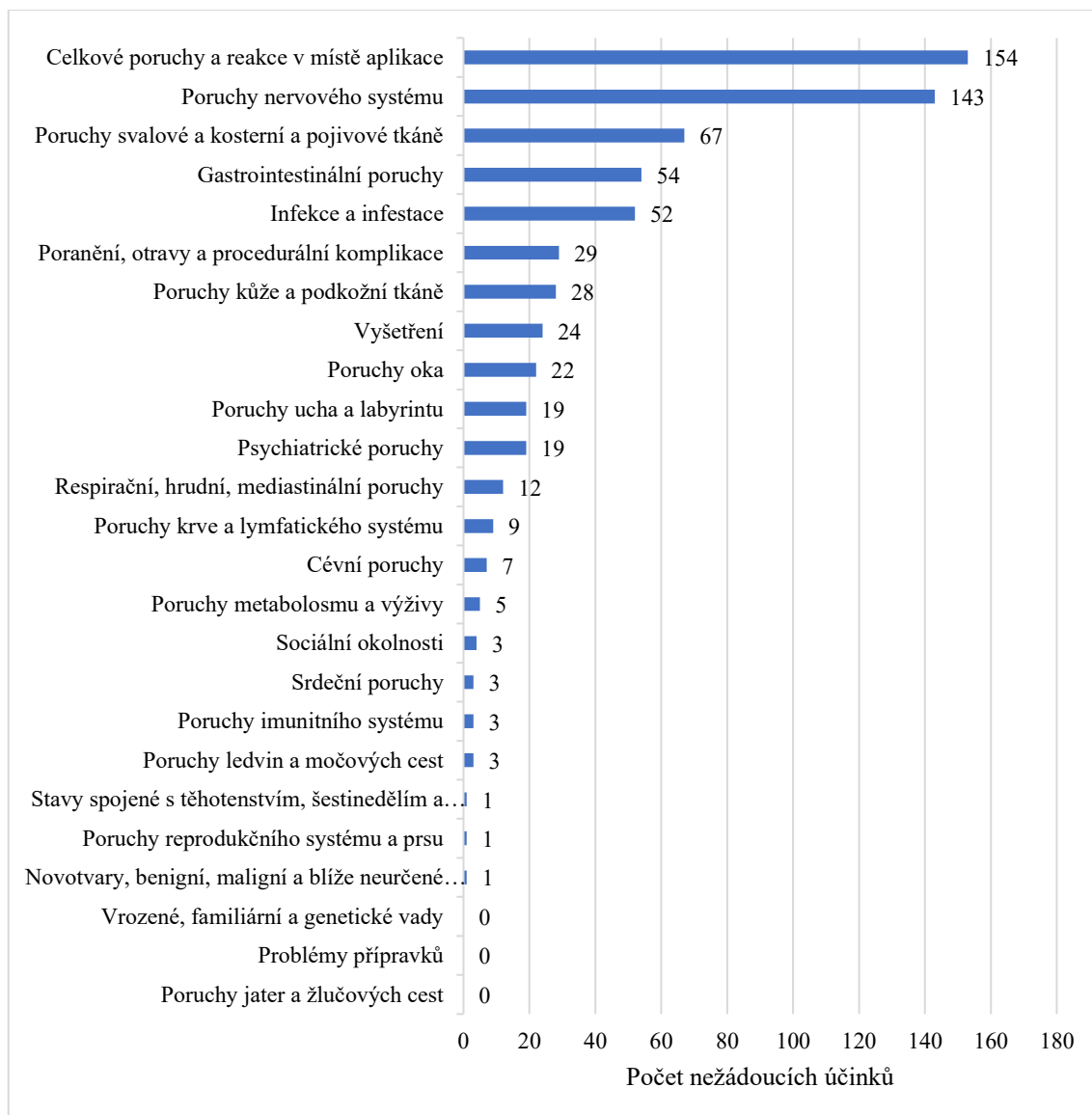
Graf 6: Počet hlášení NÚ vakcín proti KME v letech 2004–2017

Z databáze hlášení NÚ byly analyzovány dvě vakcíny, z nichž nejvíce hlášení se týkalo vakcíny FSME-IMMUN® (79,9 %, 147/184). Na vakcínu Encepur® připadlo 20,7 % hlášení (38/184). Procentuální zastoupení počtu hlášení přesahuje 100 % z důvodu podezření na NÚ obou vakcín v jednom hlášení. U jednoho hlášení z roku 2004 nebyl obchodní název vakcíny specifikován a hlášení bylo evidováno pod názvem VIRUS ENCEPHALITIDIS INACTIVATUM PURIFICATUM (**Graf 7**).



Graf 7: Počet hlášení NÚ podle názvu vakcín proti KME, 2004–2017; 100 % = 184

Hlášení obsahovala **659** NÚ, z nichž nejvíce spadalo do kategorií *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace* (23,4 %, 154/659) a *Poruchy nervového systému* (21,7 %, 143/659). Menší podíl pak zahrnovaly kategorie *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně* (10,2 %, 67/659), *Gastrointestinální poruchy* (8,2 %, 54/659) a *Infekce a infestace* (7,9 %, 52/659). Naopak nebyly nahlášený žádné NÚ, které by spadaly do kategorií *Vrozené, familiární a genetické vady*, *Problémy přípravků* a *Poruchy jater a žlučových cest* (**Graf 8**).



Graf 8: Počet nahlášených NÚ rozdělených do orgánových tříd dle MedDRA System Organ Class, 2004–2017; 100 % = 659

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

V kategorii *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace* se setkáváme se 154 NÚ, z toho ve 20,8 % (32/154) byla hlášena horečka, v 8,4 % (13/154) únava a v 7,8 % (12/154) zarudnutí v místě aplikace. Další výčet NÚ můžeme pozorovat v **Tabulce 16**, jež znázorňuje NÚ, které se vyskytly v hlášení více než třikrát. Kromě klasických NÚ můžeme pozorovat v hlášení i neúčinnost nebo nedostatečný účinek léku, a dále také subjektivní pocity pacienta, např. vyčerpání, pocit nemoci, malátnost a pocit, kdy se člověk necítí dobře (tyto NÚ nejsou zahrnuty v tabulce, počet hlášení byl menší než 3).

Tabulka 16: Přehled NÚ z orgánové třídy Celkové poruchy a reakce v místě aplikace, které se v hlášení vyskytly více než třikrát (počet NÚ ≥ 3)

Nahlášený NÚ	Počet nahlášených reakcí
horečka	32
únava	13
zarudnutí v místě injekce	12
bolest v místě injekce	7
neúčinnost léku	6
zimnice	6
nedostatečný účinek léku	4
třesavka	4
otok v místě injekce	4
indurace v místě injekce	4
edém v místě aplikace	4
bolest v místě aplikace	3
slabost	3

Poruchy nervového systému

V druhé nejpočetnější kategorii *Poruchy nervového systému* byla nejčastěji hlášena bolest hlavy (25,2 %, 36/143). Další častou hlášenou reakcí byly parestezie (9,8 %, 14/143), projevující se mravenčením, brnění, pálením, anebo pocitem píchání. V hlášení jsme se mohli setkat buď se subjektivním pocitem parestezie (např. pocit píchání špendlíky a jehlami), nebo častěji s parestezií dle její lokalizace, např. parestezie horní končetiny. Ve 12 (8,4 %, 12/143) případech byly v hlášení uvedeny parézy. Nejvíce se jednalo o parézy lícního nervu (2,1 %, 3/143) (**Tabulka 17**).

Tabulka 17: Přehled NÚ z orgánové třídy Poruchy nervového systému, které se v hlášení vyskytly více než třikrát (počet NÚ ≥ 3)

Nahlášený NÚ	Počet nahlášených reakcí
bolest hlavy	36
závrať	7
bezvědomí	5
křeč	5
meningeální dráždění	3
paréza lícního nervu	3
epileptický záchvat	3
nystagmus	3
synkopa	3

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Bolesti kloubů tvořily 22,4 % (15/67) NÚ z kategorie *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*. Tento NÚ byl nejčastěji vyjádřen jako bolest kloubu (7 případů), ale mohli jsme se setkat i s termíny jako artralgie či generalizovaná bolest kloubu. Bolest svalů se objevila v 6 hlášeních, z toho dalších 6 NÚ se týkaly bolesti svalů, ale byly pojmenovány jako myalgie, svalové bolesti a polymyalgie. Přesné termíny použité v hlášeních nejčastěji shrnuje **Tabulka 18**.

Tabulka 18: Přehled NÚ z orgánové třídy Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně, které se v hlášení vyskytly více než třikrát (počet NÚ ≥ 3)

Nahlášený NÚ	Počet nahlášených reakcí
bolest kloubu	7
bolest svalů	6
bolest v paži	4
generalizovaná bolest kloubu	3
svalová bolest	3
otok kloubu	3

Gastrointestinální poruchy

Poruchy gastrointestinálního traktu zahrnovaly nejvíce zvracení (33,3 %, 18/54), nevolnost (31,5 %, 17/54), průjem (9,3 %, 5/54) a bolesti břicha (9,3 %, 5/54) (*Tabulka 19*).

Tabulka 19: Přehled NÚ z orgánové třídy Gastrointestinální poruchy, které se v hlášení vyskytly více než třikrát (počet NÚ ≥ 3)

Nahlášený NÚ	Počet nahlášených reakcí
zvracení	18
nevolnost	17
průjem	5
bolesti břicha	5

Infekce a infestace

V orgánové třídě *Infekce a infestace* nacházíme 52 NÚ. Polovinu těchto NÚ tvořily infekce KME. Nejčastěji byla hlášena virová encefalitida přenášená klíšťaty (32,7 %, 17/52). Dále byla hlášena encefalitida, aseptická meningitida a meningoencefalitida (*Tabulka 20*).

Tabulka 20: Přehled NÚ z orgánové třídy Infekce a infestace, které se v hlášení vyskytly více než třikrát (počet NÚ ≥ 3)

Nahlášený NÚ	Počet nahlášených reakcí
virová encefalitida přenášená klíšťaty	17
encefalitida	3
aseptická meningitida	3
meningoencefalitida	3

Poranění a procedurální komplikace

V této kategorii zaznamenáváme 29 NÚ. Tyto NÚ lze v některých případech pokládat za nežádoucí události. Nežádoucí událostí se rozumí události nebo okolnosti, které mohly vyústit nebo vyústily v tělesné poškození pacienta, čemuž bylo možné se vyhnout [71]. Možné nežádoucí události mohly být v těchto případech např. expozice léku během těhotenství, pád, nehoda motorového vozidla, záměna štítku přípravku, podaná vakcína nevhodného rozvrhu a vynechaná posilující dávka. Více než polovinu (58,6 %, 17/29) NÚ z této kategorie tvořilo selhání vakcinace.

Porucha kůže a podkožní tkáň

Kožních poruch bylo hlášeno 28. Tyto NÚ se nejčastěji týkaly různých vyrážek (50 %, 14/28 NÚ), erytému kůže (10,7 %, 3/28) a svědění kůže (10,7 %, 3/28).

Vyšetření

V rámci vyšetření (celkem 24 nahlášených NÚ) byla u pacientů pozorována nejčastěji zvýšená tělesná teplota (54,2 %, 13/24). Kromě zvýšení teploty byly nahlášeny i zvýšený krevní tlak (8,3 %, 2/24), abnormální EEG (8,3 %, 2/24) a vyšetření protilátek abnormální (8,3 %, 2/24).

Poruchy oka a ucha

Z celkového počtu 22 NÚ v kategorii *Poruchy oka* byla nejvíce hlášena diplopie (13,6 %, 3/22). V kategorii *Poruchy ucha a vestibulárního aparátu* bylo z 19 NÚ hlášeno nejčastěji vertigo (47,4 %, 9/19) a tinnitus (26,3 %, 5/19).

Psychiatrické poruchy

Psychiatrické poruchy zahrnovaly 19 nahlášených NÚ různého spektra od apatie až po hysterické záchvaty.

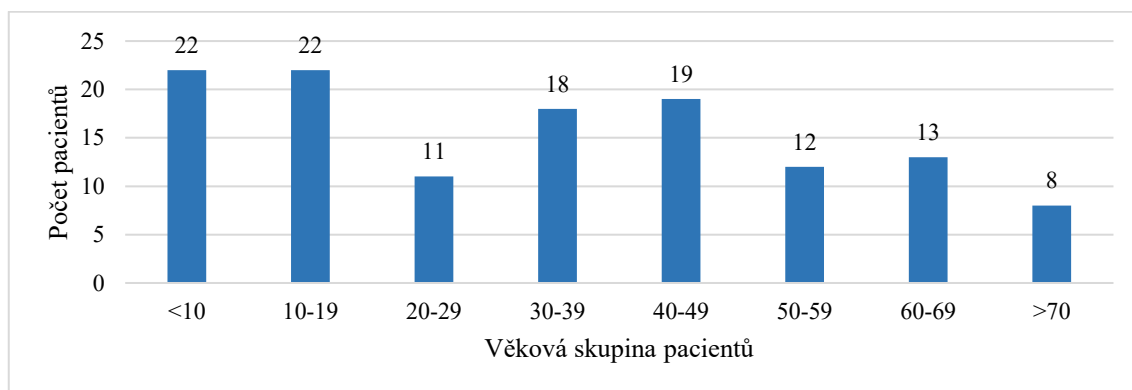
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Počet NÚ v této kategorii byl 12. Pacienti měli nejčastěji potíže s dýcháním. Byla hlášena dyspnoe, dušnost, ztížené dýchání a ztížená ventilace.

V posledních 10 orgánových kategoriích bylo hlášeno nejméně NÚ. Počet NÚ se pohyboval v jednotkách. V kategorii *Poruchy krve a lymfatického systému* bylo celkem nahlášeno 9 NÚ, z nichž více než polovina (66,7 %, 6/9) se týkala zvětšených lymfatických uzlin. Kategorie *Cévní poruchy* tvořila 1,1 % (7/659) všech nahlášených NÚ. Méně než 1 % NÚ bylo v kategoriích *Poruchy metabolismu* (0,8 %, 5/659), *Sociální okolnosti* (0,5 %, 3/659), *Poruchy imunity* (0,5 %, 3/659), *Poruchy ledvin a močových cest* (0,5 %, 3/659), *Stavy spojené s těhotenstvím* (0,2 %, 1/659), *Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)* (0,2 %, 1/659) a *Poruchy reprodukčního systému a prsu* (0,2 %, 1/659).

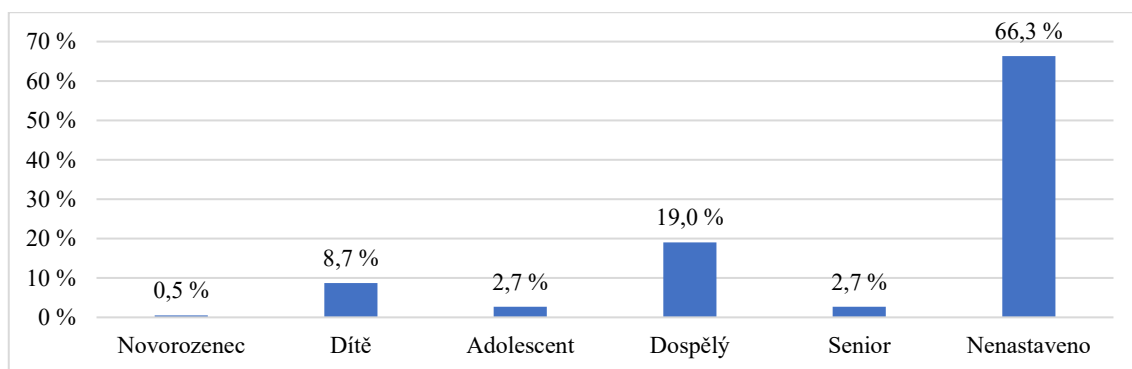
4.2 Charakteristika pacientů

NÚ byly nejčastěji pozorovány u dětí mladších 10 let (22 pacientů) a také u dětí a adolescentů ve věku 10–19 let (22 pacientů). Naopak nejméně hlášených NÚ bylo u osob nad 70 let. Následující **Graf 9** zobrazuje pouze počet pacientů, u kterých byl rok narození v hlášení uveden. V dalších 59 případech nebylo možné věk pacienta zjistit. Průměrný věk pacientů byl 34 let a medián 33 let.



Graf 9: Počet pacientů rozdělených podle věku, 2004–2017

Při vyplňování hlášení bylo možné definovat věkovou skupinu pacientů (obvykle *dítě*, *adolescent*, *dospělý*, *senior*). Tuto možnost většina hlásících osob nevyužila (122 pacientů bez zařazení do věkové skupiny, v zastoupení 66,3 %, 122/184). Nejvíce pacientů bylo zařazeno do věkové skupiny *dospělí* (19 %, 35/184), dále následovaly *děti* (8,7 %, 16/184) a v poslední řadě skupiny *adolescentů* a *seniorů* (obě kategorie 2,7 %, 5/184). Jak lze z **Grafu 10** vyčíst, nachází se zde i věková skupina *novorozenců*. Jednalo se o jedno specifické hlášení týkající se podání vakcíny během těhotenství a následné ovlivnění porodu.



Graf 10: Zastoupení jednotlivých věkových kategorií, 2004–2017; 100 % = 184

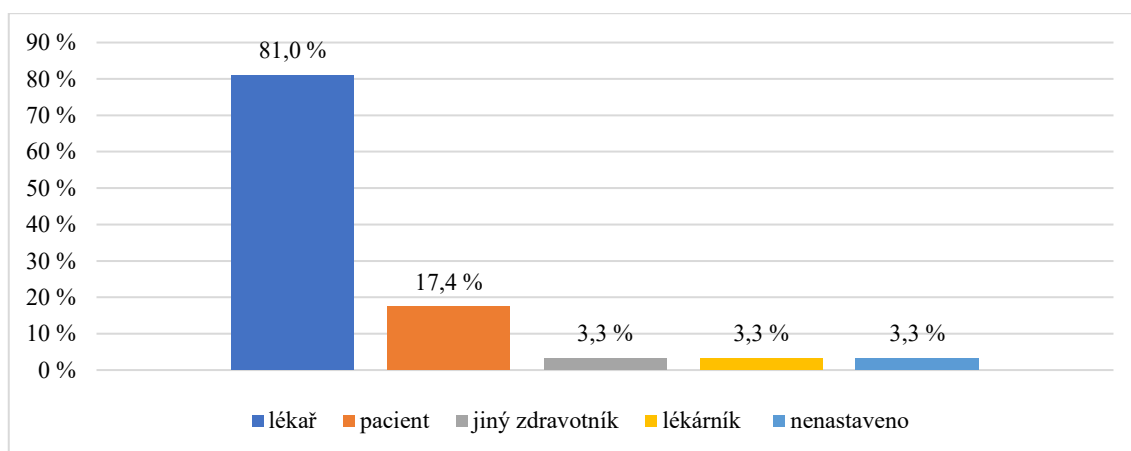
Podíl žen a mužů v hlášení je téměř srovnatelný. Pouze ve dvou případech nebylo pohlaví pacientů uvedeno (*Tabulka 21*).

Tabulka 21: Počet hlášení NÚ rozdělených podle pohlaví

Pohlaví pacientů	Muži	Ženy	Neuvedeno
Počet hlášení	90	92	2

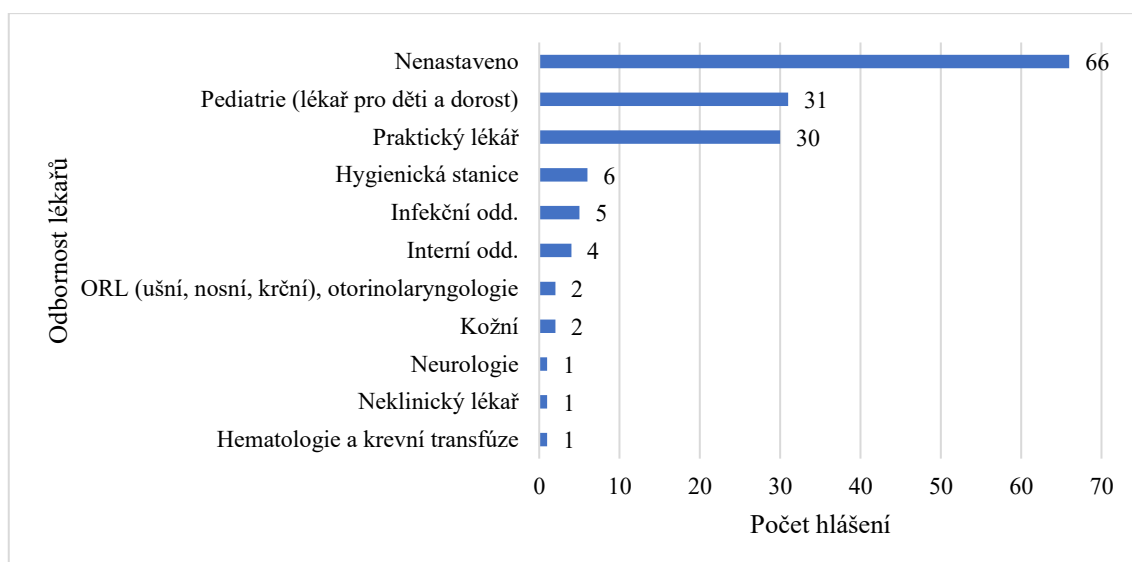
4.3 Hlásící osoby a způsob podání hlášení

Ze 184 hlášení bylo 81 % (149/184) na SÚKL přijato od lékařů. Dále se do hlášení zapojilo 17,4 % pacientů (32/184). Nejméně hlásili lékárníci a jiní zdravotníci – 3,3 % (každý 6/184). U 6 hlášení (3,3 %) nebyla hlásící osoba nastavena. V *Grafu 11* přesahuje procentuální zastoupení hlásících osob 100 % a to z toho důvodu, že ve 13 případech připadalo jedno hlášení na dvě hlásící osoby. Tedy pod jedním identifikačním číslem hlásil např. lékař i pacient.



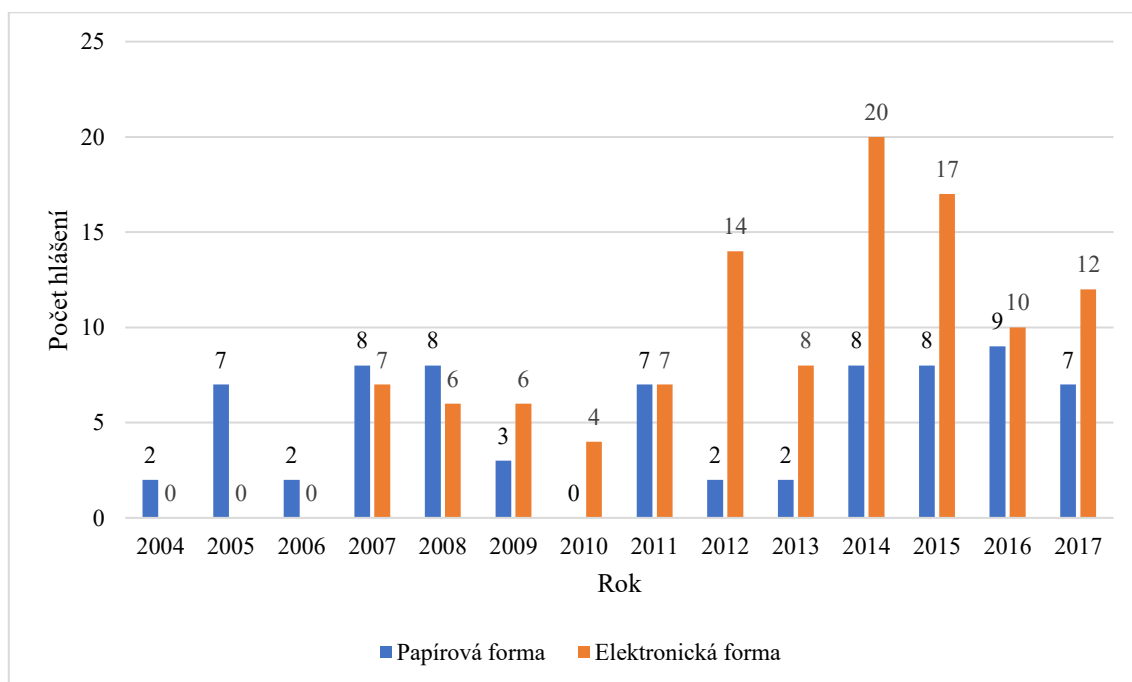
Graf 11: Procentuální zastoupení hlásících osob, 2004–2017; 100 % = 184

Mezi odborností, které hlásily nejvíce patřili pediatři (31 hlášení) a praktičtí lékaři (30 hlášení). Dále se setkáváme s hlášením lékařů z hygienických stanic (6 hlášení), infekčního oddělení (5 hlášení) a interního oddělení (4 hlášení). Nejméně hlásili lékaři z ORL (2 hlášení), kožního (2 hlášení), neurologie (1 hlášení), hematologie (1 hlášení) a v jednom případě hlásil neklinický lékař (*Graf 12*). U 66 hlášení, které nahlásili lékaři, nebyla jejich odbornost uvedena. Naopak 3 hlášení od jiných zdravotníků pocházela z hygienické stanice.



Graf 12: Počet hlášení od lékařů jednotlivých odborností, 2004–2017

Způsoby, kterými lze podat hlášení na podezření NÚ jsme se podrobněji zabývali v kapitole 2.7.1.1. Ze získaných dat jsme zjistili, že více jak polovina podaných hlášení (60,3 %, 111/184) byla formou elektronickou, a to buď přes elektronický formulář nebo zasláním formuláře v PDF formě e-mailem. V papírové podobě bylo zasláno na SÚKL 73 hlášení (39,7 %, 73/184). V **Grafu 13** můžeme sledovat vzestupný trend počtu hlášení elektronickou formou, avšak zasílání hlášení písemně neklesá.



Graf 13: Způsob podání hlášení v letech 2004–2017

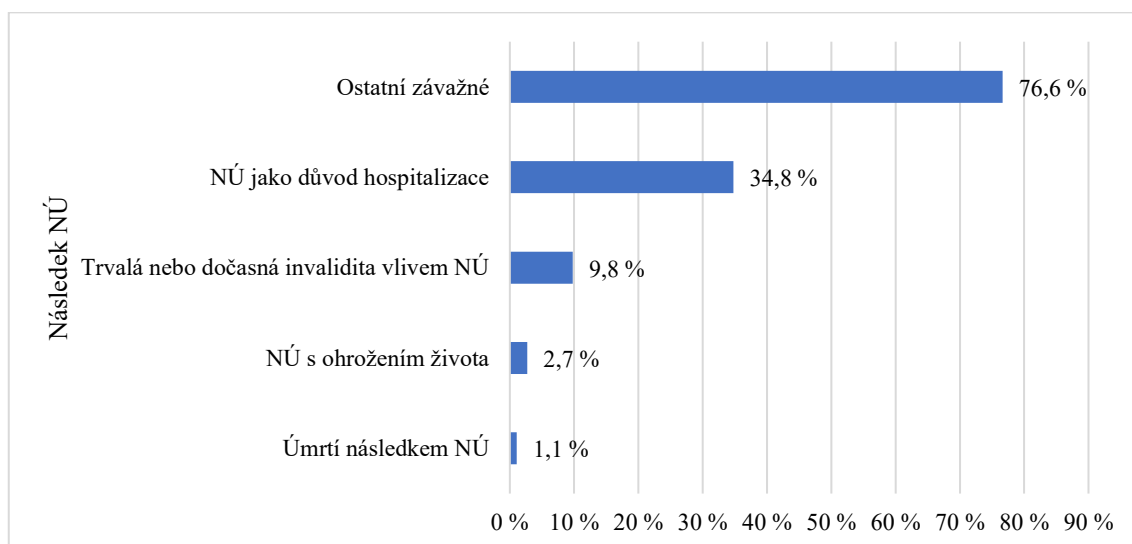
4.4 Závažnost nežádoucích účinků

Jak již bylo řečeno, zdravotníci mají povinnost hlásit závažné a neočekávané NÚ. Definici závažného NÚ jsme vysvětlili v kapitole 2.7.2. Z dat hlášení jsme zjistili, že bylo celkem zasláno 164 hlášení se závažnými NÚ (89,1 %, 164/184). V níže uvedeném **Grafu 14** uvádíme procentuální zastoupení závažnosti NÚ uvedených v hlášeních. Nejčastěji se jednalo o závažné NÚ řazené do kategorie *Ostatní závažné* (76,6 %, 141/184). Zde byly uváděny NÚ, které mohly vést k významnému poškození zdraví.

Pouze ve dvou případech (1,1 %, 2/184) bylo nahlášeno podezření na úmrtí pacienta jako důsledek očkování vakcínou proti KME. V obou případech bylo hlášení přijato od lékaře. V prvním hlášení byly uvedené tyto NÚ: virová encefalitida přenášená klíšťaty, sepse s ložiskem v plicích, selhání vakcinace, paréza nohy a dekubit. Druhý pacient zemřel při nehodě motorového vozidla.

Počet hlášení, kde si reakce vyžádala hospitalizaci nebo ji prodloužila, byl 64 (34,8 %, 64/184). Provázela je široká škála NÚ, z nichž se 27 % týkalo infekce KME.

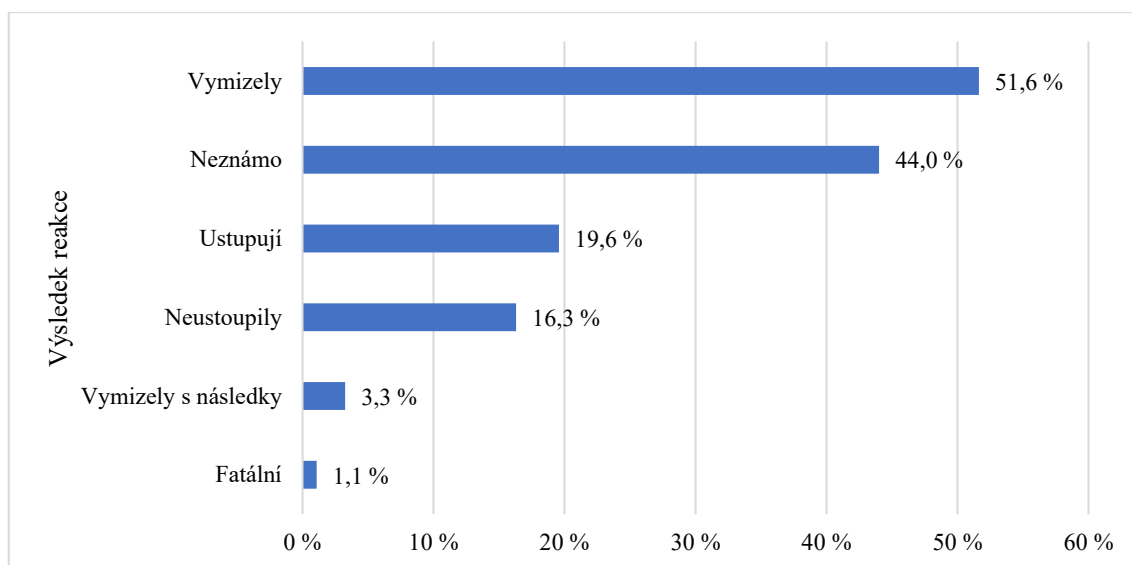
Dále došlo vlivem NÚ k ohrožení života v 5 hlášeních (2,7 %, 5/184) a s trvalou nebo dočasnou invaliditou vlivem NÚ se potýkalo 18 pacientů (9,8 %, 18/184). Nutno podotknout, že opět procentuální zastoupení závažnosti NÚ přesahuje 100 %, z důvodů uvedení více než jednoho následku NÚ.



Graf 14: Procentuální zastoupení následků NÚ, 2004–2017; 100 % = 184

4.5 Důsledky nežádoucích účinků

Další analyzovanou informací z dat hlášení byly důsledky NÚ. V této oblasti jsme se nejvíce setkávali s duplicitami, kde byly výsledky reakce na NÚ postupně upravovány nebo doplňovány a také byla snaha upřesnit počet NÚ, kterých se výsledek reakce týkal. Z těchto důvodů nebylo možné určit jedinou výslednou reakci, a proto se v některých hlášeních objevuje více důsledků NÚ (výsledky přesahují 100 %). U poloviny hlášení (51,6 %, 95/184) nežádoucí reakce vymizely a v 81 případech (44 %, 81/184) nebyl výsledek reakce znám (**Graf 15**).



Graf 15: Procentuální zastoupení důsledků NÚ, 2004–2017; 100 % = 184

4.6 Hodnocení očekávatelnosti nežádoucích účinků

Celkově bylo během sledovaného období nahlášeno **157 neočekávaných NÚ** (23,8 %, 157/659). S nejvíce NÚ, které nebyly uvedeny v SmPC, jsme se setkali u vakcíny FSME-IMMUN® (17,6 %, 116/659). U vakcíny Encepur® byl počet neočekávaných NÚ nižší (6,1 %, 40/659). Hlášení s nespecifikovaným výrobcem vakcíny obsahovalo 1 neočekávaný NÚ (0,2 %, 1/659).

Neočekávané NÚ, které se v hlášeních objevovaly více než jednou (počet NÚ ≥ 1), shrnují následující tabulky (**Tabulka 22**, **Tabulka 23**). Některé NÚ mohou být považovány jako očekávané i neočekávané podle výrobce vakcíny, který může mít rozdílně popsané NÚ v SmPC. Tabulky NÚ převzaté z SmPC jednotlivých vakcín nalezneme v kapitole 2.4.2.

Tabulka 22: Přehled neočekávaných NÚ, které se u vakcíny FSME-IMMUN® vyskytly více než jednou (počet NÚ ≥ 1)

Neočekávaný NÚ	Počet nahlášených reakcí
poruchy vědomí	5
synkopa	3
lymská borelióza	3
nechutenství	3
oběhový kolaps	3
cerebrální ischemie	2
bolest v obličeji	2
cítit se na omdlení	2
vestibulární neuronitida	2
krevní tlak zvýšený	2
hysterický záchvat	2

Nejvíce neočekávaných NÚ vakcíny FSME-IMMUN® se týkalo *Poruch nervového systému* (19 NÚ), kde byly v 5 případech hlášeny NÚ související s poruchou vědomí (ztráta vědomí, bezvědomí). Po kategorii *Poruchy nervového systému* následovaly kategorie *Psychiatrické poruchy* a *Infekce a infestace* zahrnující 18 neočekávaných NÚ v každé kategorii. Nechutenství a dyspepsie patří mezi časté NÚ po vakcinaci u dětí. Tyto NÚ byly však pozorovány i u dospělých, a proto jsou řazeny do neočekávaných NÚ.

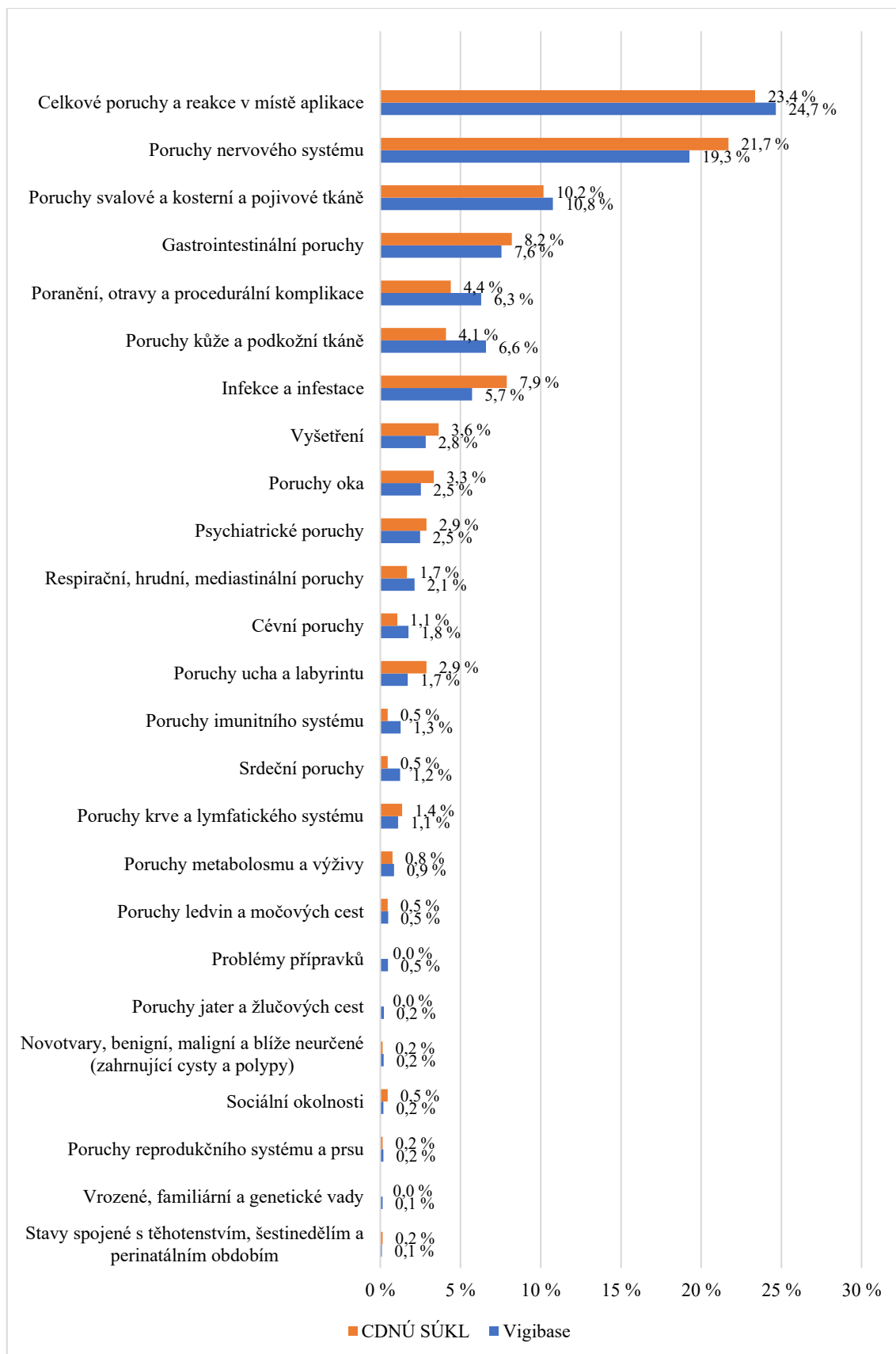
SmPC vakcíny Encepur® obsahovalo oproti SmPC vakcíny FSME-IMMUN® méně NÚ. Nebyly zde specifikovány zejména neurologické NÚ, celkové poruchy a lokální reakce na vakcínu, proto se můžeme setkat s větším počtem neočekávaných NÚ právě z těchto kategorií – *Poruchy nervového systému* (10 NÚ) a *Celkové poruchy a reakce v místě vpichu* (5 NÚ).

Tabulka 23: Přehled neočekávaných NÚ, které se u vakcíny Encepur® vyskytly více než jednou (počet NÚ ≥ 1)

Neočekávaný NÚ	Počet nahlášených reakcí
Vyšetření protilátek abnormální	2
Křeče	2

4.7 Porovnání hlášení s databází Vigibase

Databáze Vigibase eviduje 11 594 záznamů z hlášení na vakcíny proti KME, a to již od roku 1989. Hlášení zde nejsou rozdělena podle názvu vakcíny, nýbrž se pouze obecně jedná o vakcíny proti KME [72]. V níže uvedeném **Grafu 16** můžeme pozorovat procentuální zastoupení hlášení jednotlivých NÚ podle orgánových tříd. Jak si můžeme všimnout, nejvyšší počty NÚ z hlášení ve Vigibase se týkaly *Celkových poruch a reakcí v místě aplikace* (24,7 %, 6 247/11 594), *Poruch nervového systému* (19,3 %, 4 881/11 594) a *Poruch svalové a kosterní a pojivově tkáně* (10,8 %, 2 726/11 549). Pro porovnání bylo přidáno procentuální zastoupení NÚ dle orgánových tříd z našich výsledků analýzy pocházejících z CDNÚ za sledované období. Nejvíce zastoupené orgánové třídy z dat CDNÚ se shodují s nejvíce zastoupenými orgánovými třídami z Vigibase. Naopak se zde setkáváme s NÚ z orgánových tříd, které jsme my nezaznamenali. Jednalo se o: *Problémy přípravků*, *Vrozené, familiární a genetické vady* a *Poruchy jater a žlučových cest*.



Graf 16: Procentuální zastoupení NÚ dle orgánových tříd z databáze Vigibase s porovnáním s našimi výsledky hlášení NÚ (Zdroj dat Vigibase [72])

5 DISKUZE

Očkování se v posledních letech dostalo velké pozornosti. Diskuze o vakcinaci již nejsou záležitostí pouze odborníků, očkování se dostalo také do popředí zájmu laické veřejnosti, která řeší zejména povinnost očkování, význam a rizika vakcinace, a také odpovědnost za odškodnění při vzniku NÚ. Z těchto důvodů SÚKL eviduje zvýšený zájem o hlášení podezření na nežádoucí reakce týkajících se vakcín [54].

V této diplomové práci se zabýváme analýzou dat z hlášení podezření na NÚ vakcín proti KME. Analyzovány byly dvě vakcíny: FSME-IMMUN[®] a Encepur[®]. Počet hlášení podezření na NÚ těchto vakcín je oproti vakcínám, které jsou podávány v rámci povinného očkování, nižší. To může souviset s nižší spotřebou těchto vakcín, protože očkování proti KME je dobrovolné a pojišťovnou nehrazené [2].

Za 14 let sledovaného období bylo nahlášeno celkem 184 hlášení na podezření NÚ. Nejvíce NÚ bylo hlášeno na vakcínu FSME-IMMUN[®]. Z těchto dat však nelze uvádět, že by vakcína FSME-IMMUN[®] způsobovala více nepříznivých reakcí než vakcína Encepur[®]. Počty hlášení mohou být ovlivněny dostupností jednotlivých vakcín a cenou. Naopak některé studie ukazují, že u dětí vakcína FSME-IMMUN[®] indukuje nižší míru lokálních NÚ než Encepur [54].

Analýzou spontánního hlášení podezření na NÚ vakcín proti KME se zabývaly pouze dvě nalezené studie. První byla z roku 2002 ze Švýcarska popisující podezření na neurologické NÚ očkování proti KME. Hlášení byla analyzována v letech 1987 až 2000. Nejčastěji byly hlášeny bolesti hlavy, neuropatie a meningeální dráždění [73]. Druhá studie z roku 2010, rovněž ze Švýcarska, zkoumala počet lokálních NÚ (nebyl nahlášen žádný lokální NÚ), celkových systémových NÚ (57,5 %) a neurologických NÚ (16,9 %). Kromě vakcín proti KME byly v této studii hodnoceny i další vakcíny [59]. Nízký počet těchto studií může souviset i s tím, že onemocnění KME se celosvětově nevyskytuje a očkována je především populace v endemických oblastech Evropy. Další studie sledující bezpečnost vakcín proti KME byly získány ze systematického přehledu s názvem: Immunogenicity and safety of the tick-borne encephalitis vaccination (2009–2019): A systematic review. Jednalo se převážně o experimentální studie, kde byly vakcíny proti KME podávány záměrně, a kromě bezpečnosti byla sledována také účinnost jednotlivých vakcín. V závěru tohoto systematického přehledu jsou hodnoceny vakcíny proti KME jako obecně bezpečné se vzácným výskytem závažných NÚ [1].

Je nutné podotknout, že reakce uvedené v hlášeních jsou pouhými podezřeními, ne prokázanými NÚ vakcín. Systém hlášení podezření na NÚ poskytuje užitečné informace o LP, ale neprokazuje příčinnou kauzalitu. Z těchto dat lze hledat pouze farmakovigilanční signály, které jsou dále zkoumány a hledány možné souvislosti mezi výskytem NÚ a LP [2].

Ze získaných dat bylo nahlášeno 659 NÚ, které byly roztríděny do orgánových tříd dle MedDRA. Nejvíce NÚ spadalo do kategorie *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace, Poruchy nervového systému a Poruchy svalové a kosterní a pojivové tkáně*. V porovnání s nadnárodní databází NÚ Vigibase spadalo nejvíce NÚ do stejných kategorií jako NÚ z našich dat. Z klinických studií byly také nejvíce hlášeny reakce jako horečka, bolest v místě vpichu, bolest hlavy a bolest svalů a kloubů, avšak tyto NÚ byly roztríděny na lokální a systémové NÚ [1].

Kromě klasických NÚ byla hlášena neúčinnost léku a selhání vakcinace. Ačkoliv byly tyto pojmy řazeny do různých kategorií, tak neúčinnost léku pro nás znamená selhání vakcinace. Podle SmPC vakcín je ochrana proti KME více než 97 % po dokončení základního očkování s tím, že u osob nad 60 let účinnost v čase mírně klesá, a proto vyžadují dřívější přeočkování než mladší osoby [22, 23]. U pacientů, u kterých vakcinace selhala, se z dat hlášení nedozvíme, zda podstoupili úplnou imunizaci, nebo zda se jim i přes řádné naočkování nevytvořilo dostatek protilátek proti KME.

V kategorii *Infekce a infestace* jsme se často setkávali s nákazou KME. Tento NÚ byl spojen se selháním vakcinace nebo neúčinností léku. Protože vakcíny proti KME obsahují inaktivovaný virus, je vyloučena možnost nákazy přes samotnou vakcínu. Ve třech případech byla hlášena infekce lymfské boreliózy a opět byl tento NÚ spojen se selháním vakcinace. Jak je uvedeno v SmPC vakcín, tak očkování proti KME neposkytuje ochranu proti infekcím způsobené bakteriemi *Borrelia*, a proto nelze tento NÚ pokládat za relevantní [22, 23].

Díky systému hlášení podezření na NÚ lze pozorovat i vzácné NÚ nebo události, které bychom z dat klinických studií nezískali. Příkladem může být podání vakcíny proti KME těhotné ženě, kde byla hlášena nízká porodní váha novorozence a bronchitida. V SmPC vakcín není uvedeno, že by bylo očkování proti KME kontraindikováno, ale další data o použití u těhotných žen nejsou známa [22, 23]. Ačkoliv prozatím nelze

souvislost s vakcínou a NÚ potvrdit, může tento fakt sloužit jako další signál k možnému zkoumání.

Z dat hlášení jsme se mohli dozvědět více informací o pacientech, jako například jejich věk, pohlaví, souběžnou léčbu dalšími LP a komorbiditami. Nejvíce hlášení se týkalo dospělých pacientů. Zastoupení mužů a žen bylo přibližně stejné. Informace o zdravotním stavu pacienta a jeho léčbě nebyly v této práci dále více zkoumány, protože většina dat v hlášeních chyběla. V souvislosti s vakcínou proti KME však existují rizika spojená s autoimunitním onemocněním, aktivním demyelinizačním onemocněním a špatně kontrolovanou epilepsií, kdy podání vakcíny může průběh nemoci zhoršit nebo jej navodit [13, 21].

Podezření na NÚ hlásili nejvíce lékaři a poté pacienti. Nejméně se zapojili do hlášení ostatní zdravotníci včetně lékárníků. Nízká míra hlášení ve skupině ostatních zdravotníků a lékárníků může být zapříčiněna neznalostí systému hlášení podezření na NÚ, nedostatečnou komunikací s pacientem anebo nedůvěrou pacienta ve zdravotníka. Lékař má k dispozici více informací o pacientovi, jeho nemocech a léčbě, a také může objektivněji posoudit, zda by NÚ mohl souviset s LP. Naopak hlášení pacientů nemusí vždy korespondovat s realitou a je proto vhodné, aby byly popisované NÚ potvrzeny lékařem. Pacient může nesprávně pojmenovat NÚ a špatně vyhodnotit jeho závažnost. Pacienti mají také větší tendenci psát své subjektivní pocity jako NÚ, které ztěžují další hodnocení NÚ. Všechny hlásící osoby mohly svá hlášení podat na SÚKL formou elektronickou či papírovou. Jak se dalo očekávat, zasílání hlášení elektronickou formou se v letech zvyšovalo, avšak hlášení zaslaná v papírové podobě nebyla.

Ve sledovaném období bylo zasláno 164 hlášení se závažnými NÚ. Nejčastěji byly tyto NÚ zařazeny do kategorie *Ostatní závažné*, tedy NÚ, které mohly vést k významnému poškození zdraví. Posouzení poškození zdraví však záviselo pouze na hlásící osobě. Lékaři a další zdravotničtí pracovníci mohou pro posouzení závažnosti některých NÚ využít Přehled nežádoucích účinků očkování, které podléhají hlášení vydané v Informačním zpravodaji SÚKL (přehled nalezneme v kapitole 2.7.2.1). Tento přehled slouží jako pomocný nástroj k určení závažnosti NÚ. Příkladem může být kopřivka, která se může zdát jako nezávažná reakce po očkování, nicméně SÚKL požaduje, aby tento NÚ byl po vakcinaci nahlášen. Důvodem hlášení těchto NÚ, které se mohou jevit jako banální, je ten že vakcíny jsou podávány preventivně zdravým lidem

a neslouží jako léčba dané nemoci. Proto jsou kritéria pro stanovení závažnosti přísnější [54]. V hlášeních jsme zaznamenali 2 podezření na úmrtí po očkování vakcínou FSME-IMMUN®. V prvním případě u pacienta selhala vakcinace a nakazil se KME. Dále bylo v hlášení uvedeno, že měl pacient sepsi s ložiskem v plicích, dekubity a parézu nohy. Domníváme se, že pacient byl z důvodu infekce KME hospitalizován, kde mohlo dojít k nozokomiální nákaze, která vedla k sepsi a následnému úmrtí pacienta. Dekubity a paréza nohy napovídají, že se pravděpodobně jednalo o dlouhodobě hospitalizovaného pacienta. U druhého pacienta vedla ke smrti nehoda motorového vozidla. Příčiny této nehody jsou neznámé a nelze tedy hodnotit její souvislost s očkováním. K hospitalizaci nebo jejímu prodloužení docházelo nejčastěji v důsledku nákazy KME po selhání vakcinace. Mezi reakce, které vedly k ohrožení života, byly hlášeny NÚ jako pneumokoková pneumonie, alergická reakce, sebevražedná tendence, ztráta vědomí a pád.

Během hodnocení důsledků NÚ jsme se setkávali s duplicitními hlášeními, kde na jedno hlášení připadalo více důsledků. Tato duplicitní hlášení vznikala aktualizací stávajícího hlášení nebo při rozdělení NÚ, kterých se výsledek reakce týkal. Protože nebylo možné rozeznat, který výsledek reakce je finální, byly do statistiky započítány všechny uvedené reakce. V hodnocení hodnoty překračují 100 %. Některá duplicitní hlášení byla rozdělena podle počtu NÚ, přičemž k nim byl následně přiřazen výsledek reakce. Tímto způsobem jsme mohli zjistit počet NÚ, kterých se výsledek reakce týkal, avšak kterého konkrétního NÚ nikoliv. Určování výsledků reakce opět záviselo na hlásící osobě. Při uvedení výsledku reakce „*Neustoupila*“ jsme se mohli setkat s NÚ, které obvykle časem ustoupí, ale nebyla provedena aktualizace hlášení. Tím, že nedocházelo k aktualizaci některých výsledků nebo naopak docházelo k aktualizaci, ale přitom nešlo rozeznat poslední informaci, nemají výsledky hodnocení důsledků NÚ žádnou výpovědní hodnotu a reálně se tak mohou zcela lišit.

Hodnocení očekávatelnosti spočívalo v porovnávání uvedených NÚ s SmPC jednotlivých vakcín. Neočekávaných NÚ bylo nahlášeno 23,8 %. Nejčastěji byly hlášeny NÚ související s poruchou vědomí u vakcíny FSME-IMMUN®. Zajímavé je, že v SmPC vakcíny Encepur® je tento NÚ uveden (konkrétně presynkopa a synkopa). Nutno podotknout, že jsme pracovali s SmPC vakcín, které byly revidovány v roce 2020 (FSME-IMMUN®) a v roce 2021 (Encepur®). V SmPC vakcíny Encepur® bylo uvedeno oproti SmPC vakcíny FSME-IMMUN® méně NÚ, proto je celkový výčet neočekávaných

NÚ v porovnání s poměrem hlášení na vakcínu Encepur® vyšší. Přestože bylo usilováno o co největší přesnost v určení očekávatelnosti NÚ, nelze vyloučit výskyt chyby, kdy mohlo dojít k nesprávnému zařazení NÚ mezi neočekávané.

Tato studie má řadu limitací. Nejzásadnější je zde celková nekompletnost získaných dat z hlášení nedostatečným vykazováním údajů, a to jak o pacientovi, tak i o podezřelém NÚ a hlásící osobě. Nejčastěji nebyla uvedena věková skupina pacienta a odbornost lékaře. Během hodnocení důsledků NÚ jsme nemohli určit, kterých NÚ se daný výsledek týká a zda se jedná o konečný důsledek reakce. Z hlediska hodnocení vakcín nám také chyběly informace o podané dávce očkovací látky (1. dávka, 2. dávka...), u které se NÚ vyskytly.

6 ZÁVĚR

Analýza dat spontánního hlášení NÚ nám usnadňuje odhalení signálů a také předkládá ucelené informace o pacientech a hlásících osobách. V této práci jsme se věnovali analýze spontánního hlášení podezření na NÚ vakcín proti KME. Naprostá většina NÚ, které se vyskytly v hlášeních, byly závažné reakce. Necelou čtvrtinu těchto NÚ tvořily neočekávané reakce. Uvedené NÚ nejčastěji spadaly do kategorií *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace* a *Poruchy nervového systému*. Přestože nelze z výsledků uvádět závěry týkající se bezpečnosti a účinnosti vakcín proti KME, můžeme detekovat určité signály (např. podání vakcíny těhotné ženě, neočekávané NÚ vakcín, úmrtí spojená s vakcinací), které by mohly vést k dalšímu hodnocení.

Pro zvýšení přesnosti analýzy spontánního hlášení by měla být data z hlášení více kvalitní a kompletní. Tuto práci by také bylo vhodné doplnit údaji o spotřebách jednotlivých vakcín. Závěrem lze říct, že je potřeba neustále sledovat a sbírat data o bezpečnosti a účinnosti LP, a také zvyšovat povědomí o systému spontánního hlášení, který zaznamenává spíše nízkou míru ohlašování NÚ.

7 SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Počet případů KME podle pohlaví v ČR v roce 2019 (Zdroj dat SZÚ [19])	17
Tabulka 2: Nemocnost KME v ČR podle věku v letech 2010–2019 (incidence na 100 000 obyvatel) (Převzato ze SZÚ [19]).....	18
Tabulka 3: Počet potvrzených případů onemocnění KME v zemích EU/EHP v letech 2015–2019 (Zdroj dat ECDC [21]).....	21
Tabulka 4: Nemocnost KME v zemích EU/EHP v letech 2015–2019, uvedená jako počet případů na 100 000 obyvatel (Zdroj dat ECDC [21]).....	22
Tabulka 5: Dávkovací schéma vakcíny FSME-IMMUN [®] (převzato z SmPC [22]).....	23
Tabulka 6: Přeočkovací schéma vakcínou FSME-IMMUN [®] (převzato z SmPC [22])	24
Tabulka 7: Dávkovací schéma vakcíny Encepur [®] (převzato z SmPC [23])	24
Tabulka 8: Přeočkovací schéma vakcínou Encepur [®] (převzato z SmPC [23]).....	25
Tabulka 9: NÚ vakcíny FSME-IMMUN [®] 0,5 ml z klinických studií (převzato z SmPC [22])	26
Tabulka 10: NÚ vakcíny FSME-IMMUN [®] 0,5 ml z poregistračních studií (převzato z SmPC [22])	26
Tabulka 11: NÚ vakcíny Encepur pro dospělé [®] z klinických studií (převzato a upraveno z SmPC [23])	27
Tabulka 12: NÚ vakcíny Encepur pro dospělé [®] z poregistračních studiích (převzato a upraveno z SmPC [23]).....	27
Tabulka 13: Klasifikace NÚ do šesti hlavních typů (převzato z Klinická farmacie I [52])	35
Tabulka 14: Klasifikace NÚ podle četnosti (převzato ze SÚKL [53])	35
Tabulka 15: Přehled NÚ očkování, které podléhají hlášení (převzato ze SÚKL [54]).	36

Tabulka 16: Přehled NÚ z orgánové třídy Celkové poruchy a reakce v místě aplikace, které se v hlášení vyskytly více než třikrát (počet NÚ ≥ 3).....	49
Tabulka 17: Přehled NÚ z orgánové třídy Poruchy nervového systému, které se v hlášení vyskytly více než třikrát (počet NÚ ≥ 3)	50
Tabulka 18: Přehled NÚ z orgánové třídy Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně, které se v hlášení vyskytly více než třikrát (počet NÚ ≥ 3).....	50
Tabulka 19: Přehled NÚ z orgánové třídy Gastrointestinální poruchy, které se v hlášení vyskytly více než třikrát (počet NÚ ≥ 3)	51
Tabulka 20: Přehled NÚ z orgánové třídy Infekce a infestace, které se v hlášení vyskytly více než třikrát (počet NÚ ≥ 3)	51
Tabulka 21: Počet hlášení NÚ rozdělených podle pohlaví	54
Tabulka 22: Přehled neočekávaných NÚ, které se u vakcíny FSME-IMMUN [®] vyskytly více než jednou (počet NÚ ≥ 1)	58
Tabulka 23: Přehled neočekávaných NÚ, které se u vakcíny Encepur [®] vyskytly více než jednou (počet NÚ ≥ 1)	59

8 SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Počet hlášených případů KME v ČR v letech 2010–2019 (Zdroj dat SZÚ [19])	16
Graf 2: Nemocnost KME v ČR v letech 2010–2019 (Zdroj dat SZÚ [19])	17
Graf 3: Počet hlášených případů KME v krajích ČR v roce 2019 (Zdroj dat SZÚ [19])	19
Graf 4: Distribuce počtu případů onemocnění KME podle měsíce v roce 2019 (Zdroj dat SZÚ [19]).....	19
Graf 5: Počet hlášení NÚ v České republice v letech 2011–2020 (převzato ze SÚKL [40])	33
Graf 6: Počet hlášení NÚ vakcín proti KME v letech 2004–2017	47
Graf 7: Počet hlášení NÚ podle názvu vakcín proti KME, 2004–2017; 100 % = 184..	47
Graf 8: Počet nahlášených NÚ rozdělených do orgánových tříd dle MedDRA System Organ Class, 2004–2017; 100 % = 659	48
Graf 9: Počet pacientů rozdělených podle věku, 2004–2017	53
Graf 10: Zastoupení jednotlivých věkových kategorií, 2004–2017; 100 % = 184.....	53
Graf 11: Procentuální zastoupení hlásících osob, 2004–2017; 100 % = 184	54
Graf 12: Počet hlášení od lékařů jednotlivých odborností, 2004–2017.....	55
Graf 13: Způsob podání hlášení v letech 2004–2017	55
Graf 14: Procentuální zastoupení následků NÚ, 2004–2017; 100 % = 184	56
Graf 15: Procentuální zastoupení důsledků NÚ, 2004–2017; 100 % = 184.....	57
Graf 16: Procentuální zastoupení NÚ dle orgánových tříd z databáze Vigibase s porovnáním s našimi výsledky hlášení NÚ (Zdroj dat Vigibase [72]).....	60

9 LITERATURA

1. RAMPA, John Ethan, Helena Hervius ASKLING, Phung LANG, Kyra Denise ZENS, Nejla GÜLTEKIN, Zeno STANGA a Patricia SCHLAGENHAUF. Immunogenicity and safety of the tick-borne encephalitis vaccination (2009–2019): A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease* [online]. 2020, **37** [cit. 2021-03-13]. ISSN 14778939. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101876>
2. JIRSOVÁ, Eva, Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášené v roce 2012, *Praktické lékárenství* [online]. 2013; **9**(6): 247-249 [cit. 2020-11-04]. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2013/06/09.pdf>
3. CHMELÍK, Václav. Klíšťová meningoencefalitida. *Medicina pro praxi* [online]. 2008; **5**(3): 105–108 [cit. 2019-11-09]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2008/03/04.pdf>
4. HEINZ, FX. Tick-borne encephalitis: rounding out the picture. *Eurosurveillance* [online]. 2008, **13**(17) [cit. 2021-5-9]. ISSN 1560-7917. Dostupné z: <https://doi.org/10.2807/ese.13.17.18844-en>
5. LINDQUIST, Lars a Olli VAPALAHTI. Tick-borne encephalitis. *The Lancet* [online]. 2008, **371**(9627), 1861-1871 [cit. 2021-5-9]. ISSN 01406736. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60800-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60800-4)
6. KOFLER, Regina M., Franz X. HEINZ a Christian W. MANDL. Capsid Protein C of Tick-Borne Encephalitis Virus Tolerates Large Internal Deletions and Is a Favorable Target for Attenuation of Virulence. *Journal of Virology* [online]. 2002, **76**(7), 3534-3543 [cit. 2021-5-9]. ISSN 0022-538X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1128/JVI.76.7.3534-3543.2002>
7. RICCARDI, Niccolò, Roberta Maria ANTONELLO, Roberto LUZZATI, Joanna ZAJKOWSKA, Stefano DI BELLA a Daniele Roberto GIACOBBE. Tick-borne encephalitis in Europe: a brief update on epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *European Journal of Internal Medicine* [online]. 2019, **62**, 1-6 [cit. 2021-5-9]. ISSN 09536205. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.01.004>
8. RŮŽEK, Daniel. *Klíšťová encefalitida*. Praha: Grada Publishing, 2015. ISBN 978-80-247-5305-8.

9. PÝCHOVÁ, Martina, Lenka VOJTILOVÁ, Marta ŠNELEROVÁ, Petr HUSA. Klíšťová meningoencefalitida: očkovat?! *Solen* [online]. 2013; **10**(8-9), 304-305 [cit. 2019-11-09]. Dostupné z <https://www.solen.cz/pdfs/med/2013/08/11.pdf>
10. RUZEK, Daniel, Tatjana AVŠIČ ŽUPANC, Johannes BORDE, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Research* [online]. 2019, **164**, 23-51 [cit. 2021-5-9]. ISSN 01663542. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.01.014>
11. RŮŽEK, Daniel. Patogeneze klíšťové encefalidity a možnosti antivirové terapie *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie: časopis Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii České lékařské společnosti J.E. Purkyně*. 2015; **64**(4): 203-208. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/epidemiologie/2015-4/patogeneze-klislove-encefalidity-a-moznosti-antivirove-terapie-57179>
12. BOGOVIČ, Petra, Lara LUSA, Miša KORVA, et al. Inflammatory Immune Responses in the Pathogenesis of Tick-Borne Encephalitis. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2019, **8**(5) [cit. 2021-5-9]. ISSN 2077-0383. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/jcm8050731>
13. BOGOVIC, Petra. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World Journal of Clinical Cases* [online]. 2015, **3**(5) [cit. 2021-5-9]. ISSN 2307-8960. Dostupné z: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i5.430>
14. RŮŽEK, Daniel, Gerhard DOBLER a Oliver Donoso MANTKE. Tick-borne encephalitis: Pathogenesis and clinical implications. *Travel Medicine and Infectious Disease* [online]. 2010, **8**(4), 223-232 [cit. 2021-5-9]. ISSN 14778939. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2010.06.004>
15. KAISER, Reinhard, Juan-Jose ARCHELOS-GARCIA, Wolfgang JILG, Sebastian RAUER a Mathias STURZENEGGER. Tick-borne Encephalitis (TBE). *Neurology International Open* [online]. 2017, **01**(01), E48-E55 [cit. 2021-5-9]. ISSN 2511-1795. Dostupné z: <https://doi.org/10.1055/s-0043-103258>
16. PETRÁŠ, Marek. Očkování proti klíšťové encefalidě. *Medicína pro praxi* [online]. 2007; **3**: 100-101 [cit. 2020-07-05]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2007/03/02.pdf>

17. PETROUŠOVÁ, Lenka, Alena ZJEVÍKOVÁ. Klíšťová encefalitida v dětském věku, význam očkování. *Pediatric pro praxi* [online]. 2014; **15**(2): 67-69. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2014/02/02.pdf>
18. Situace ve výskytu klíšťové encefalidity do roku 2012 v České republice, SZÚ. SZÚ [online]. [cit. 2020-07-05]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/prevence/situace-ve-vyskytu-klistove-encefalidity-do-roku-2012-v>
19. Klíšťová encefalitida v České republice v roce 2019 – zpráva o epidemiologické situaci v kontextu předcházejících let. SZÚ [online]. [cit. 2020-07-05]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/KE/CEM_5_2020_klistata_Zprava_za_2019.pdf
- BEAUTÉ, Julien, Gianfranco SPITERI, Eva WARNS-PETIT a Hervé ZELLER. Tick-borne encephalitis in Europe, 2012 to 2016. *Eurosurveillance* [online]. 2018, **23**(45) [cit. 2021-5-9]. ISSN 1560-7917. Dostupné z: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.45.1800201>
21. Tick-borne encephalitis Annual Epidemiological Report for 2019. *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*. [cit. 2020-08-10]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-TBE-2019.pdf>
22. FSME-IMMUN[®] 0,5 ml – SPC. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Databáze léků* [online]. [cit. 2020-07-05]. Dostupné z: www.sukl.cz
23. Encepur pro dospělé[®] – SPC. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Databáze léků* [online]. [cit. 2020-07-05]. Dostupné z: www.sukl.cz
24. Očkování – VZP ČR. *VZP ČR* [online]. [cit. 23.04.2021]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/pojistenci/vyhody-a-prispevky/dospeli/ockovani>
25. Očkování pro dospělé. Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky [online]. [cit. 23.04.2021]. Dostupné z: <https://www.vozp.cz/ockovani-pro-dospele>
26. Preventivní programy. ČPZP. *Česká průmyslová zdravotní pojišťovna* [online]. [cit. 23.04.2021]. Dostupné z: <https://www.cpzp.cz/programy/index.php?zeny>

27. Očkování proti klíšťové encefalitidě. Klíšťovka – O klíšťové encefalitidě. *O klíšťové encefalitidě – Úvodní stránka* [online]. [cit. 23.04.2021]. Dostupné z: <https://www.klistova-encefalitida.cz/ockovani>
28. FSME-IMMUN® 0,25 ml – SPC. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Databáze léků* [online]. [cit. 2020-07-05]. Dostupné z: www.sukl.cz
29. Encepur pro děti® – SPC. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Databáze léků* [online]. [cit. 2020-07-05]. Dostupné z: www.sukl.cz
30. Doporučení a stanoviska: Doporučený postup České vakcinologické společnosti pro prevenci a očkování proti klíšťové encefalitidě. *Česká vakcinologická společnost ČLS JEP* [online]. [cit. 2020-07-05]. Dostupné z: https://www.vakcinace.eu/data/files/doporučeníprokevakinaci_2016final_schvaleno_vyborem.pdf
31. ERBER, Wilhelm a Heinz-Josef SCHMITT. Self-reported tick-borne encephalitis (TBE) vaccination coverage in Europe: Results from a cross-sectional study. *Ticks and Tick-borne Diseases* [online]. 2018, **9**(4), 768-777 [cit. 2021-5-9]. ISSN 1877959X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.02.007>
32. INÁCIO, Pedro, Afonso CAVACO a Marja AIRAKSINEN. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2017, **83**(2), 227-246 [cit. 2021-5-9]. ISSN 03065251. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/bcp.13098>
33. Pharmacovigilance. *WHO, World Health Organization* [online]. [cit. 11.03.2020]. Dostupné z: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
34. Co je to farmakovigilance?, O léčích.cz. *O léčích.cz* [online]. [cit. 06.07.2020]. Dostupné z: <http://www.olecich.cz/encyklopedie/co-je-to-farmakovigilance>
35. Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) - HLAVA V – FARMAKOVIGILANCE - Podnikatel.cz. *Podnikatel.cz - největší server pro podnikatele v ČR* [online]. Copyright © 2007 [cit. 08.07.2020]. Dostupné z: <https://www.podnikatel.cz/zakony/zakon-o-lecivech-a-o-zmenach-nekterych-souvisejicich-zakonu-zakon-o-lecivech/f3829262/>

36. Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku, Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [cit. 06.07.2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>
37. Nežádoucí účinky léčiv, Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [cit. 06.07.2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/nezadouci-ucinky-leciv-1>
38. VARALLO, Fabiana Rossi, Synara de Oliveira Paim GUIMARÃES, Samir Antonio Rodrigues ABJAUDE a Patricia de Carvalho MASTROIANNI. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* [online]. 2014, **48**(4), 739-747 [cit. 2021-5-9]. ISSN 0080-6234. Dostupné z: <https://doi.org/10.1590/S0080-623420140000400023>
39. Formulář pro hlášení nežádoucího účinku, *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [cit. 06.07.2020]. Dostupné z: https://forms.sukl.cz/formflow/aforms.php?action=fill&id_form=42&id_fldr=40
40. Informační zpravodaj, Nežádoucí účinky léčiv 1/2021, Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [cit. 08.05.2021]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2021>
41. POSTIGO, Rodrigo, Sabine BROSCHE, Jim SLATTERY, et al. EudraVigilance Medicines Safety Database: Publicly Accessible Data for Research and Public Health Protection. *Drug Safety* [online]. 2018, **41**(7), 665-675 [cit. 2021-5-9]. ISSN 0114-5916. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0647-1>
42. Evropská databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků – EudraVigilance. *European database of suspected adverse drug reaction reports* [online]. [cit. 08.07.2020]. Dostupné z: <http://www.adrreports.eu/cs/eudravigilance.html>
43. EudraVigilance. European Medicines Agency. [online]. [cit. 06.07.2020]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>
44. Evropská databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků – Často kladené otázky. *European database of suspected adverse drug reaction reports* [online]. [cit. 08.07.2020]. Dostupné z: <http://www.adrreports.eu/cs/faqs.html>

45. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) European Medicines Agency [online]. [cit. 06.07.2020]. Dostupné z https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidelines-good-pharmacovigilance-practices-gvp-introductory-cover-note-last-updated-chapter-iii_en.pdf
46. LINDQUIST, Marie. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Information Journal* [online]. 2008, **42**(5), 409-419 [cit. 2021-5-9]. ISSN 0092-8615. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/009286150804200501>
47. VigiBase. UMC. Uppsala Monitoring Centre [online]. [cit. 06.07.2020]. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>
48. Know more about VigiBase. UMC. Uppsala Monitoring Centre [online]. [cit. 06.07.2020]. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/know-more-about-vigibase/>
49. 378/2007 Sb. Zákon o léčivech. *Zákony pro lidi – Sbírka zákonů ČR v aktuálním konsolidovaném znění* [online]. [cit. 08.07.2020]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378>
50. Definitions - WHO. *World Health Organization* [online]. [cit. 08.07.2020]. Dostupné z: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/definitions.pdf
51. ARONSON, J K. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* [online]. 2003, **327**(7425), 1222-1225 [cit. 2021-5-9]. ISSN 0959-8138. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7425.1222>
52. VLČEK, Jiří a Daniela FIALOVÁ. *Klinická farmacie I*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-3169-8.
53. Co jsou nežádoucí účinky léčiv, Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [cit. 06.07.2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/co-jsou-nezadouci-ucinky-leciv>
54. Informační zpravodaj, Nežádoucí účinky léčiv 2/2015, Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [cit. 08.07.2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-5-2015>

55. LOEW-BASELLI, Alexandra, Eva-Maria POELLABAUER, Borislava G. PAVLOVA, Sandor FRITSCH, Manuela KOSKA, Roman BOBROVSKY, Ryszard KONIOR a Hartmut J. EHRLICH. Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN® 0.5 ml in adults aged 18-67 years. *Human Vaccines* [online]. 2014, **5**(8), 551-556 [cit. 2021-03-13]. ISSN 1554-8600. Dostupné z: <https://doi.org/10.4161/hv.5.8.8571>
56. WITTERMANN, Christoph, I. SCHÖNDORF a D. GNIEL. Antibody response following administration of two paediatric tick-borne encephalitis vaccines using two different vaccination schedules. *Vaccine* [online]. 2009, **27**(10), 1661-1666 [cit. 2021-03-13]. ISSN 0264410X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.10.003>
57. PÖLLABAUER, Eva Maria, Sandor FRITSCH, Borislava G. PAVLOVA, et al. Clinical evaluation to determine the appropriate paediatric formulation of a tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine* [online]. 2010, **28**(29), 4558-4565 [cit. 2021-03-13]. ISSN 0264410X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.04.075>
58. PÖLLABAUER, Eva Maria, Borislava G. PAVLOVA, Alexandra LÖW-BASELLI, et al. Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. *Vaccine* [online]. 2010, **28**(29), 4680-4685 [cit. 2021-02-22]. ISSN 0264410X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.04.047>
59. SCHUMACHER, Z., C. BOURQUIN a U. HEININGER. Surveillance for adverse events following immunization (AEFI) in Switzerland—1991–2001. *Vaccine* [online]. 2010, **28**(24), 4059-4064 [cit. 2021-04-02]. ISSN 0264410X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.04.002>
60. MAĎAR, Rastislav, Dagmar BENEŠOVÁ, Dana BRANDEJSKÁ, et al. Vaccination of Patients with Diabetes Mellitus - a Retrospective Study. *Central European Journal of Public Health* [online]. 2011, **19**(2), 98-101 [cit. 2021-04-02]. ISSN 12107778. Dostupné z: <https://doi.org/10.21101/cejph.a3634>
61. ASKLING, H.H., S. VENE, L. ROMBO a L. LINDQUIST. Immunogenicity of delayed TBE-vaccine booster. *Vaccine* [online]. 2012, **30**(3), 499-502 [cit. 2021-04-02]. ISSN 0264410X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.061>
62. PRYMULA, Roman, Eva Maria PÖLLABAUER, Borislava G. PAVLOVA, et al. Antibody persistence after two vaccinations with either FSME-IMMUN® Junior or

ENCEPUR® Children followed by third vaccination with FSME-IMMUN® Junior. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [online]. 2014, **8**(6), 736-742 [cit. 2021-04-02]. ISSN 2164-5515. Dostupné z: <https://doi.org/10.4161/hv.20058>

63. BERAN, Jiří, Fang XIE a Olaf ZENT. Five year follow-up after a first booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates long-term antibody persistence and safety. *Vaccine* [online]. 2014, **32**(34), 4275-4280 [cit. 2021-04-02]. ISSN 0264410X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.028>

64. AERSSSENS, Annelies, Christel COCHEZ, Matthias NIEDRIG, Paul HEYMAN, Ilona KÜHLMANN-RABENS a Patrick SOENTJENS. Analysis of delayed TBE-vaccine booster after primary vaccination: Table 1. *Journal of Travel Medicine* [online]. 2016, **23**(2) [cit. 2021-04-02]. ISSN 1195-1982. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/jtm/tav020>

65. HERTZELL, Katarina Brodin, Karlis PAUKSENS, Lars ROMBO, Ann KNIGHT, Sirkka VENE a Helena H. ASKLING. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. *Vaccine* [online]. 2016, **34**(5), 650-655 [cit. 2021-04-02]. ISSN 0264410X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.029>

66. HOPF, Stefan, Erika GARNER-SPITZER, Michael HOFER, Michael KUNDI a Ursula WIEDERMANN. Comparable immune responsiveness but increased reactogenicity after subcutaneous versus intramuscular administration of tick borne encephalitis (TBE) vaccine. *Vaccine* [online]. 2016, **34**(17), 2027-2034 [cit. 2021-04-02]. ISSN 0264410X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.057>

67. OBERLE, Doris, Jutta PAVEL, Thorsten RIECK, Stefan WEICHERT, Horst SCHROTEN, Brigitte KELLER-STANISLAWSKI a Tobias TENENBAUM. Anaphylaxis After Immunization of Children and Adolescents in Germany. *Pediatric Infectious Disease Journal* [online]. 2016, **35**(5), 535-541 [cit. 2021-04-02]. ISSN 0891-3668. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001073>

68. KONIOR, R., J. BRZOSTEK, E.M. POELLABAUER, Q. JIANG, L. HARPER a W. ERBER. Seropersistence of TBE virus antibodies 10 years after first booster vaccination and response to a second booster vaccination with FSME-IMMUN 0.5 mL

- in adults. *Vaccine* [online]. 2017, **35**(28), 3607-3613 [cit. 2021-04-02]. ISSN 0264410X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.059>
69. GARNER-SPITZER, Erika, Claudia SEIDL-FRIEDRICH, Ines ZWAZL, et al. Allergic patients with and without allergen-specific immunotherapy mount protective immune responses to tick-borne encephalitis vaccination in absence of enhanced side effects or propagation of their Th2 bias. *Vaccine* [online]. 2018, **36**(20), 2816-2824 [cit. 2021-04-02]. ISSN 0264410X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.076>
70. POELLABAUER, E., R. ANGERMAYR, U. BEHRE, P. ZHANG, L. HARPER, HJ. SCHMITT a W. ERBER. Seropersistence and booster response following vaccination with FSME-IMMUN in children, adolescents, and young adults. *Vaccine* [online]. 2019, **37**(24), 3241-3250 [cit. 2021-04-02]. ISSN 0264410X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.03.032>
71. Nežádoucí události, NZIP. *NZIP – Národní zdravotnický informační portál* [online]. [cit. 08.04.2020]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/26>
72. VigiAccess. *VigiAccess* [online]. [cit. 08.04.2020]. Dostupné z: <http://www.vigiaccess.org/>
73. OLLER DOSER, HARTMANN, FLEISCH a KUHN. Vermutete neurologische Nebenwirkungen der FSME-Impfung: Erfahrung der Schweizerischen Arzneimittel-Nebenwirkungs-Zentrale (SANZ). *Praxis* [online]. 2002, **91**(5), 159-162 [cit. 2021-4-26]. ISSN 1661-8157. Dostupné z: <https://doi.org/10.1024/0369-8394.91.5.159>