

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

**ANALÝZA SPONTÁNNÍHO HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ  
PO OČKOVÁNÍ PROTI SPALNIČKÁM, PŘÍUŠNICÍM A  
ZARDĚNKÁM**

**Jana Kulhavá**

**Diplomová práce**

**2021**

## **PROHLÁŠENÍ**

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval(a) samostatně (pod vedením konzultanta). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal(a), jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne 4.5. 2021

**PODĚKOVÁNÍ:**

Ráda bych zde poděkovala vedoucí diplomové práce PharmDr. Evě Zimčíkové, Ph.D. za její rady a čas, který mi při řešení dané problematiky věnovala. Poděkování patří i mému příteli a rodině za neustálou podporu po celou dobu mého studia.

## ABSTRAKT

### **Analýza spontánního hlášení nežádoucích účinků po očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám**

**Autor:** Jana Kulhavá

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

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

**Klíčová slova:** očkování, spalničky, příušnice, zarděnky, hlášení nežádoucích účinků

**Úvod:** MMR vakcína je kombinovaná očkovací látka využívaná k vakcinaci dětí proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Spontánní hlášení nežádoucích účinků představují významný zdroj informací pro odhalení možných rizik léčivých přípravků.

**Cíl:** Cílem této diplomové práce je analytické zhodnocení spontánních hlášení na podezření z nežádoucích účinků po očkování MMR vakcínou evidovaných v databázi Státního ústavu pro kontrolu léčiv během období 2004 až 2017.

**Metodika:** Údaje byly analyzovány v tabulkovém softwaru Microsoft Excel prostřednictvím metod deskriptivní statistiky. Hlášené nežádoucí účinky byly rozřazeny do příslušných tříd orgánových systémů dle slovníku lékařské terminologie MedDRA. Posuzována byla očekávatelnost a závažnost nežádoucích účinků.

**Výsledky:** Celkem bylo mezi lety 2004-2017 hlášeno 805 případů na podezření z nežádoucích účinků, které v sobě zahrnovaly 2812 nežádoucích reakcí. Nejvíce podezření z nežádoucích účinků bylo spjato s očkovací látkou Priorix. Majoritně (70 %) pocházely evidované raporty z ordinací lékařů. Většina hlášení (92 %) obsahovala podezření na závažný nežádoucí účinek. Největší počet hlášených reakcí pocházel ze tříd Reakce v místě aplikace a celkové poruchy (22 %), Poruchy podkožní tkáně a kůže (17 %) a Poruchy psychiatrické (13 %). Ve 37 % evidovaných raportů nežádoucí účinky vymizely. Pro jednoho pacienta měly nežádoucí účinky fatální následky.

**Závěr:** Analytické zhodnocení spontánních hlášení na podezření z nežádoucích účinků po očkování MMR vakcínou nás převážně informovalo o množství hlášených reakcí souvisejících s touto očkovací látkou, o jejich závažnosti, a především o výskytu neočekávaných nežádoucích účinků.

## ABSTRACT

### **Analysis of Spontaneous Adverse Events Reports of Measles, Mumps, and Rubella Vaccine**

**Author:** Jana Kulhavá

**Supervisor:** PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

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

**Keywords:** vaccination, measles, mumps, rubella, adverse events reports

**Introduction:** The MMR vaccine is a combined vaccine used to vaccinate children against measles, mumps and rubella. Spontaneous reporting of adverse reactions is an important source of information to identify potential risks of medicinal products.

**Objective:** The aim of this diploma thesis is the analytical evaluation of spontaneous reports of suspected adverse reactions after vaccination with MMR vaccine registered in the database of the State Institute for Drug Control during the period 2004 to 2017.

**Methods:** The data were analyzed in Microsoft Excel spreadsheet software using descriptive statistics methods. The reported adverse reactions were classified into appropriate organ system classes according to the MedDRA Glossary of Medical Terminology. The expectability and severity of adverse reactions were assessed.

**Results:** A total of 805 cases of suspected adverse reactions were reported between 2004 and 2007, which included 2,812 adverse reactions. Most suspected adverse reactions were associated with Priorix. The majority (70%) of the reported reports came from physicians. The majority of reports (92%) were suspected of having a serious adverse reaction. The highest number of reported reactions came from the Application Site and General Disorders (22%), Subcutaneous Tissue and Skin Disorders (17%) and Psychiatric Disorders (13%) classes. In 37% of the reported reports, the side effects disappeared. For one patient, the side effects were fatal.

**Conclusion:** Analytical evaluation of spontaneous reports of suspected adverse reactions following MMR vaccination has largely informed us of the number of reported reactions

related to this vaccine, their severity, and especially the occurrence of unexpected adverse reactions.

# OBSAH

ÚVOD A CÍLE .....	1
<b>1 OČKOVÁNÍ .....</b>	<b>2</b>
1.1 CÍLE OČKOVÁNÍ .....	3
1.2 TECHNIKA OČKOVÁNÍ.....	3
1.3 OČKOVACÍ SCHÉMA OBECNĚ .....	5
1.4 OČKOVACÍ KALENDÁŘ .....	5
1.5 KLASIFIKACE OČKOVÁNÍ.....	6
1.6 REAKCE PO OČKOVÁNÍ .....	7
<b>2 OČKOVACÍ LÁTKY .....</b>	<b>8</b>
2.1 TYPY OČKOVACÍCH LÁTEK.....	8
2.1.1 Živé atenuované vakcíny .....	8
2.1.2 Inaktivované celobuněčné vakcíny .....	9
2.1.3 Subjednotkové vakcíny .....	9
2.2 SLOŽENÍ VAKCÍN.....	10
2.3 APLIKACE VAKCÍN.....	10
2.4 KONTRAINDIKACE .....	11
2.5 INTERVALY APLIKACE OČKOVACÍCH LÁTEK .....	11
<b>3 SPALNIČKY .....</b>	<b>13</b>
3.1 ETIOPATOGENEZE .....	13
3.2 KLINICKÝ OBRAZ A LÉČBA .....	13
3.3 EPIDEMIOLOGIE .....	13
<b>4 PŘÍUŠNICE.....</b>	<b>15</b>
4.1 ETIOPATOGENEZE .....	15
4.2 KLINICKÝ OBRAZ.....	15
4.3 EPIDEMIOLOGIE .....	15
<b>5 ZARDĚNKY.....</b>	<b>16</b>
5.1 ETIOPATOGENEZE .....	16
5.2 KLINICKÝ OBRAZ.....	16
<b>6 MMR VAKCÍNA (SPALNIČKY, PŘÍUŠNICE, ZARDĚNKY) .....</b>	<b>17</b>
6.1 VÝVOJ .....	17
6.2 APLIKACE.....	18
6.3 KONTRAINDIKACE .....	18
6.4 NEŽÁDOUCÍ REAKCE PO OČKOVÁNÍ.....	18
<b>7 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY .....</b>	<b>20</b>
7.1 KLASIFIKACE .....	20
7.2 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PO OČKOVÁNÍ .....	21
7.3 HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ VAKCÍNY .....	23
7.4 FARMAKOVIGILANCE .....	24
<b>8 MEDDRA .....</b>	<b>26</b>
8.1 VÝZNAM.....	26
8.2 ORGANIZACE.....	26
<b>9 PRAKTICKÁ ČÁST.....</b>	<b>29</b>
9.1 METODIKA .....	29
9.2 VÝSLEDKY.....	30

9.3	DISKUZE .....	46
10	ZÁVĚR .....	50
11	SEZNAM TABULEK, OBRÁZKŮ A GRAFŮ .....	51
12	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	53
13	POUŽITÁ LITERATURA .....	54
14	PŘÍLOHA.....	59



## ÚVOD A CÍLE

Vakcinace je jedním z neúčinnějších prostředků prevence vzniku a šíření přenosných chorob napříč populací. Dle Světové zdravotnické organizace zamezuje očkování každým rokem v rámci celého světa 2-3 miliónům úmrtí, nicméně i přesto nesou očkovací látky, jakožto léčivé přípravky, nebezpečí vyvolání nežádoucích účinků. [1] [2]

MMR vakcína (z anglického Measles, Mumps, Rubella) je kombinovaná očkovací látka využívaná k vakcinaci dětí proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Registrována byla v roce 1994. V České republice se touto vakcínou začalo plošně očkovat od roku 1995. [3] [4]

V rámci předregistračního zkoušení léčivého přípravku nemůže být přesně stanovena jeho reálná terapeutická hodnota, tzn. že nejsou zjištěna veškerá rizika, která se mohou po jeho aplikaci u široké populace objevit. K tomu je třeba přípravek určitou dobu používat. Poregistrační dohled nad LP zabezpečuje Farmakovigilance. [5]

Farmakovigilance získává data o možném riziku léčivého přípravku například pomocí shromažďování spontánních hlášení na podezření z NÚ (nežádoucích účinků) konkrétního LP (léčivého přípravku). Díky nim mohou být zjištěna dříve nepopsaná rizika či upřesněny již evidované NÚ. Podezření na NÚ hlásí Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv převážně zdravotní pracovníci a pacienti. Ohlašovací povinnost mají mimo pracovníků ve zdravotnictví držitelé rozhodnutí o registraci a další provozovatelé (např. výrobce, distributor). Hlášení se poté shromažďují do Centrální databáze nežádoucích účinků (CDNÚ). [5] [6]

Cílem této diplomové práce je analytické zhodnocení spontánních hlášení na podezření z nežádoucích účinků po očkování MMR vakcínou evidovaných v databázi Státního ústavu pro kontrolu léčiv během období 2004 až 2017.

# 1 OČKOVÁNÍ

Očkování neboli imunizace, je jedním z nejefektivnějších nástrojů primární prevence, jež chrání organismus před nákazou infekčními chorobami, které by mohli jedince ohrozit na životě či zanechat trvalou újmu na zdraví.

Mechanismus účinku spočívá v napodobení přirozené infekční reakce, jež následně stimuluje tvorbu ochranných protilátek. Během aplikace vakcíny je do organismu vpraven antigen, na základě něhož tělo odpovídá produkcí protilátek a povzbuzením buněčné imunity.

Zásadním cílem vakcinace jako takové je ochrana nejen jednotlivce, ale celé populace před život ohrožujícími infekčními chorobami a jejich dopady na celkové zdraví.

Očkovací látka, jež je do organismu vpravena, obsahuje části jednoho či více mikrobů (virů, bakterií) tzv. antigeny, nebo oslabený patogenní mikroorganismus. Na tento krok jedinec reaguje tvorbou ochranných protilátek proti dané nemoci. Navodí se tzv. aktivní imunita. Imunitní systém si tak u daného člověka vytvoří tzv. paměťovou stopu, která jej ochrání v případě setkání organismu s původcem daného infekčního onemocnění. [7]

Aby se zamezilo nekontrolovatelnému šíření infekčních virů a bakterií v populaci, je potřeba prostřednictvím vysoké proočkovanosti zajistit kolektivní imunitu. Jedná se o stav aktivní imunity, který obyvatelstvo získá buď aktivně (po prodělání onemocnění či po vakcinaci), díky čemuž si organismus protilátky vytvoří sám, nebo pasivně (aplikací imunoglobulinů či sér), kdy se v organismu nacházejí již hotové protilátky. Nicméně životnost těchto substancí je omezená. U většiny infekčních onemocnění jsou stanoveny určité hladiny proočkovanosti, které jsou popsány jako dostatečné pro prevenci šíření nákaz v populaci. Procentuálně se tato míra nejčastěji pohybuje mezi 85 – 95 %. Aby se účinně zabránilo danému šíření infekčního agens, je třeba udržovat hladiny proočkovanosti na co možná nejvyšší úrovni. Kolektivní imunita je proto účinná tehdy, pokud vakcinaci prodělala dostatečně velká část jedinců dané populace/společnosti.

[7] [8] [9]

Očkování je třeba věnovat pozornost u dětí, v dospělosti i v seniorském věku. Napomáhá chránit zdraví během cestování, volnočasových aktivit, při práci či v běžném životě. Je též

velice významné především pro rizikovou skupinu pacientů, jako jsou jedinci s onemocněním srdce, jater, ledvin, plic, u diabetiků, onkologických či immunosuprimovaných pacientů. [7] [8 s.46]

## **1.1 CÍLE OČKOVÁNÍ**

Cíle vakcinace dělíme do dvou skupin a to na individuální a skupinové.

Hlavním předmětem individuálního cíle je jedinec a jeho houževnatost k určitému nakažlivému onemocnění. Dostatečná obranyschopnost může zajistit úplnou absenci příznaků či případně jen mírný průběh daného onemocnění.

Skupinový cíl očkování se snaží omezit šíření nemoci na citlivé osoby tím, že usiluje o celosvětové vyhlazení choroby, případně o podstatný pokles jejího výskytu. Jeho hlavním nástrojem je vysoká míra proočkovanosti populace. Čím více jedinců očkování odmítne, tím obtížnější bude následná eradikace daného onemocnění.

Pokud infekční patogen vyvolá u jednotlivce úplné onemocnění, narůstá jeho patogenita a virulence. To má poté za následek snížení účinnosti již vyvinuté a používané vakcíny proti tomuto původci, proto je třeba vyrobit očkovací látku novou. Jedná se například o mutace viru chřipky. [10]

## **1.2 TECHNIKA OČKOVÁNÍ**

Samotnému očkování předchází posouzení zdravotního stavu pacienta lékařem, zda je pro něj v danou chvíli vakcinace vhodná.

Než se očkovací látka pacientovi podá, je třeba opticky zkontrolovat obsah ampulky. Jestli není přítomen zákal či nějaké nerozpustitelné nepatrné částice, jestli je v pořádku doba použitelnosti nebo zda byly dodrženy podmínky skladování. Pokud v některém bodě vakcíny nevyhovují, postupují k okamžité likvidaci. Ve většině případů látky lékař přijímá již zpracované do injekční lékové formy vhodné k bezprostřední aplikaci. Někdy je ale třeba vakcíny náležitě rekonstituovat podle návodu uvedeného v příbalovém letáku.

V dalším bodě je třeba vybrat konkrétní partii k podání očkovací látky a tu následně dezinfikovat. Před aplikací především živé oslabené vakcíny je nutné nechat dezinfekci

zcela zaschnout, jelikož by po jejich vzájemném kontaktu mohlo dojít v očkovací látce k inaktivaci oslabených virů.

Samotná aplikace je prováděna metodou tzv. suché jehly. Jedná se o proces, během kterého se před podáním vakcíny vypudí ze stříkačky přebytečný vzduch. Nesmí ale dojít ke ztrátě samotného přípravku. Pokud není tento postup zachován, očkování může způsobovat bolest nebo zčervenání až zánět v místě vpichu.

Po podání vakcíny se místo přikryje aseptickým krytím a injekční stříkačka se spolu s jehlou vhodí do vyhrazené nádoby.

Postup správné aplikace je u každé očkovací látky součástí SmPC (souhrn údajů o přípravku) i PIL (příbalový leták). Aby bylo dosaženo dostatečné odpovědi imunitního systému a předešlo se výskytu nežádoucích účinků je třeba, aby se způsob aplikace zachoval. Nejvíce využívaným způsobem podání očkovací látky je intramuskulární injekce, kterou se aplikuje majorita usmrcených vakcín. Optimální partie k podání injekce je deltový sval (horní část paže), eventuálně u dospělých pacientů čtyřhlavý sval stehenní. Tato místa jsou vhodná zejména kvůli hojnému obsahu svalové hmoty a nízkému riziku poruchy okolních nervů a cév. Injekce se aplikuje kolmo na předem napnutou kůži. Jehla má obvyklou délku 25 mm.

Živé oslabené očkovací látky se u dospělých pacientů aplikují nejčastěji podkožně (subkutánně). Vakcína se vpichuje 15-20 mm dlouhou jehlou do hypodermis pod úhlem 45 stupňů nejlépe do řasy vytvořené z kůže nad trojhlavým svalem pažním.

Dále je možné některé vakcíny aplikovat intradermálně. Nejvhodnějším místem se jeví čelní strana deltového svalu či dlaňová strana předloktí. U tohoto způsobu aplikace postačí k vyvolání dostatečné odpovědi imunitního systému nižší dávka antigenu, jelikož se v kůži nachází daleko větší množství antigen prezentujících buněk než ve svalu. Nicméně je třeba správnou techniku intradermálního podání ovládat. Očkuje se 10 mm dlouhou jehlou.

Další možností je podání orální. Touto cestou lze aplikovat očkovací látku proti infekcím způsobeným rotaviry (kojenci do šesti měsíců) a proti choleře. Tento způsob aplikace je kontraindikován u pacientů s průjmovým onemocněním.

V některých případech lze využít i podání intranazální, např. u živé oslabené očkovací látky proti chřipce. Aplikuje se pomocí aplikátoru jako sprej, jeden vstřík do každé nosní dírky. V České republice je zatím nedostupná. [8 s.275-278]

Po samotné vakcinaci by pacient měl alespoň třicet minut zůstat přítomen ve zdravotnickém zařízení. Je to určitá prevence, aby se případně mohlo pohotově zakročit, pokud by se projevila anafylaktická reakce. Je třeba pacienta poučit o případné reakci v místě aplikace a poradit, jak si v případě jejího výskytu počínat. Také je doporučováno se do jednoho dne po vakcinaci zdržet větší fyzické aktivity, aby se organismus příliš nezatěžoval.

O samotném procesu vakcinace je nutno vystavit záznam. Ten by měl obsahovat informace o zdravotním stavu pacienta, datum, místo a způsob podání očkovací látky. Dále také jméno a podpis lékaře společně s názvem a číslem šarže vakcíny. Dokumentaci očkování pro pacienta představuje očkovací průkaz. [8 s.278-279] [11 s.49]

### **1.3 OČKOVACÍ SCHÉMA OBECNĚ**

Součástí procesu vakcinace je základní očkování a tzv. přeočkování. [11 s.38]

Během základního očkování je do těla vpravena jedna nebo více dávek vakcíny v množství, které organismu pomůže dosáhnout dostačující hladiny specifické odolnosti vůči konkrétnímu onemocnění.

Po určité době od podání základní dávky očkovací látky je třeba podstoupit přeočkování. To je nutno aplikovat před uplynutím ochrany, které bylo docíleno pomocí základního očkování. Většinou se očkuje jednou dávkou vakcíny, tzv. boosterem. Množství v jedné takové dávce postačí k vyvolání dostatečné odpovědi imunitního systému, jež organismus opět na určitou dobu chrání. [10 s.16]

### **1.4 OČKOVACÍ KALENDÁŘ**

Rozpis doporučených očkování, tzv. očkovací kalendář, představuje přehlednou tabulku, ve které jsou chronologicky zanesena povinná i nepovinná očkování dle věku, ve kterém je doporučeno vakcinaci podstoupit. Pomáhá pacientům s včasným řešením očkování jak sebe tak svých ratolestí. [12]

## 1.5 KLASIFIKACE OČKOVÁNÍ

V České republice je vakcinace vymezena nařízeními ministerstva zdravotnictví a organizována epidemiology daných zdravotnických institucí. Na jejím uskutečnění se podílí praktičtí lékaři, zejména pediatři.

Dle Vyhlášky o očkování proti infekčním nemocem č. 537/2006 Sb. je vakcinace členěna do několika skupin.

**Pravidelné** – jedná se o plošnou vakcinaci dětí dle očkovacího kalendáře.

V současné době se týká těchto nemocí: Záškrt (diftérie), tetanus, dávivý kašel (pertusse), přenosná dětská obrna (poliomyelitida), spalničky (morbilli), zarděnky (rubeola), příušnice (parotitis epidemica), virová hepatitida B, onemocnění vyvolaná Haemophilus influenzae skupiny B.

**Zvláštní** – pro osoby vystavené během výkonu svého povolání vyššímu riziku nákazy. Jde například o povinné očkování studentů lékařských oborů proti hepatitidě B. Patří sem TBC (tuberkulóza), hepatitida B, vzteklna (rabies), klíšťová encefalitida.

**Mimořádné** – pro konkrétní skupiny lidí za zvláštních zdravotních okolností. Riziko je vyhodnocováno Ministerstvem zdravotnictví či krajským epidemiologem. Jedná se například o vakcinaci proti VHA (virová hepatitida typu A) během záplav v zasažené oblasti.

**V souvislosti s pobytem v zahraničí** – realizováno dle globálního nařízení Světové zdravotnické organizace v návaznosti na výskyt epidemie. V České republice se jedná o očkování proti Žluté zimnici před vycestováním na území rovníkové Afriky a Jižní Ameriky. Vakcinace smí být prováděna jen mezinárodně uznávaným očkovacím střediskem.

**Při poraněních a nemocech** – především očkování proti tetanu po zraněních a u nehojících se ran a očkování proti vzteklině po kousnutí pochybným zvířetem.

**Na žádost osob** – hrazené pacientem. Dobrovolné očkování například proti pneumokokům, HPV infekci (lidský papilomavirus), rotavirům, neštovicím, TBC, meningokokovým nákazám, VHA, chřipce, klíšťové encefalidě, břišnímu tyfu, choleře apod. [10 s.15] [13]

## 1.6 REAKCE PO OČKOVÁNÍ

Aplikace vakcíny způsobí produkci ochranných protilátek, bojujících proti danému infekčnímu agens, prostřednictvím aktivace imunitního systému. Aktivace imunitní odezvy se poté může manifestovat zčervenáním a bolestivostí v místě aplikace, zvýšenou tělesnou teplotou, bolestmi hlavy či tzv. flu-like syndromem (symptomy podobnými chřipce).

Všechny zpozorované reakce je třeba sledovat a oznámit lékaři, který posoudí jejich vážnost.

Neočekávané reakce po podání vakcíny (nežádoucí účinky) je třeba ohlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Nejvíce nebezpečnou odezvou organismu na podanou látku je tzv. anafylaktický šok neboli anafylaxe, která se obvykle projevuje do několika minut. Představuje náhlou masivní alergickou reakci, jež může končit i smrtí. Je doprovázena symptomy jako svrbivá vyrážka, nízký krevní tlak či dušení. [14]

## 2 OČKOVACÍ LÁTKY

Očkovací látka představuje přípravek obsahující zejména usmrcené, živé oslabené či živé infekční mikroorganismy, které jsou vpraveny do lidského těla za účelem zvýšení imunity vůči konkrétnímu onemocnění.

### 2.1 TYPY OČKOVACÍCH LÁTEK

Vakcíny jsou vyvíjeny pomocí nejrůznějších technologií. Vývojové postupy využívají dostupné údaje o mikroorganismech, například jak imunitní systém na infekci reaguje či jakým způsobem dochází k infekci buněk. [15]

Tím, že veškeré užívané očkovací látky v sobě zahrnují biologický materiál, různé toxiny, bílkoviny, uhlohydráty či nadto i žijící mikroorganismy, je třeba od samotného zhotovování vakcíny až po její distribuci důkladně dodržovat určité podmínky pro skladování (2-8 °C). [10]

Očkovací látky lze zařadit do několika typů:

#### 2.1.1 Živé atenuované vakcíny

Očkovací látky obsahující živé oslabené mikroby v úpravě, ve které nemají možnost způsobit onemocnění. Lze je získat tím, že se daný patogen v určitých specifických podmínkách a buněčných kulturách několikanásobně rozmnoží. Za určitých situací je také možno použít nijak nezpracovaný kmen patogena, jež u člověka chorobu nezpůsobuje.

Tento typ vakcíny má výhodu v tom, že prostřednictvím pomnožení mikroba v lidském organismu se v těle určitým způsobem předstírá infekce bez typických příznaků. Díky tomuto procesu se v organismu tvoří dostačující počet antigenů, který vyvolává imunitní odpověď. Další výhodou se jeví dlouhodobý účinek.

Nevýhoda tkví v možnosti, že se nepatogenní forma naočkovaného mikroorganismu změní v patogenní.

Mezi živé atenuované vakcíny patří vakcína proti příušnicím, zarděnkám a spalničkám, vakcína proti dětské obrně OPV (živá perorální vakcína) nebo tuberkulóze BCG (bacillus Calmette-Guérin). [10 s.13] [11 s.32] [16]



### **2.1.2 Inaktivované celobuněčné vakcíny**

Očkovací látky obsahující usmrcené patogeny. K inaktivaci dochází pomocí chemikálií či tepla. Považují se za bezpečné i přes obsah zbytkových částí, které mohou potenciálně způsobit nežádoucí účinek. Jejich užití je vhodné především pro profylaxi nákazy extracelulárními patogeny. Do této skupiny se řadí vakcína proti chřipce, dětské obrně, choleře, vzteklině, VHA, černému kašli. [10 s.13] [11 s.32-33] [16]

### **2.1.3 Subjednotkové vakcíny**

Očkovací látky obsahující jen konkrétní část mikroorganismu, která je zodpovědná za vyvolání imunitní odpovědi. Díky vyloučení zbytkových částí mikroba se snižuje frekvence nežádoucích účinků. Subjednotkové vakcíny lze rozdělit do několika dalších podtypů.

#### **Syntetické peptidové vakcíny (epitopové)**

Očkovací látky zhotovovány syntézou peptidů. Danou strukturou imitují antigenní povahu mikroba, podněcují B a T buňky, které následně vyvolají protilátkovou odezvu a podpoří imunitní paměť. Tyto vakcíny patří mezi velice bezpečné. Jedná se o látky například proti choleře, malárii či záškrtu. [16]

#### **Vakcíny získané přirozenou izolací z celobuněčného mikroorganismu**

Vakcína proti pneumokokovým, meningokokovým a hemofilovým onemocněním, chřipce, záškrtu a tetanu.

#### **Vakcíny s rekombinantně připravenými antigeny**

Očkovací látky zhotovovány rekombinantními technologiemi. Způsob přípravy spočívá v integraci genu kódujícího bílkovinu s antigenní determinantou patogena do plísně, viru či bakterie, které jsou nepatogenní. Mezi tyto vakcíny patří vakcína proti pertusi či vakcína proti VHB (virová hepatitida typu B). [10 s.13] [16]

#### **DNA vakcíny**

Buňky hostitele mohou vytvářet náležitou bílkovinu po přijetí cizí DNA, jež kóduje odpovídající antigenní determinantu patogena. Značná výhoda vakcín tohoto typu je, že velice schopně stimulují buněčnou i protilátkovou odpověď. Avšak stávající studie byly realizovány pouze na zvířatech, proto nelze potvrdit jejich vliv na genetiku lidských buněk.

Patří sem například prototypy vakcíny proti herpes simplex, VHC (virová hepatitida typu C) či HIV (Human Immunodeficiency Virus). [16]

## **2.2 SLOŽENÍ VAKCÍN**

Pro správnou účinnost očkovacích látek je třeba, aby se skládaly z určitých komponent. Tyto komponenty zahrnují účinné, pomocné a tzv. reziduální neboli zbytkové látky. Základním stavebním kamenem vakcíny je účinná látka, která vytváří imunogen. Jedná se o soustavu, která je organismem identifikována jako cizí a ten proti ní na svou obranu začne tvořit protilátky.

Pomocné látky jsou důležité mimo jiné k zabezpečení stálosti konečného přípravku. Především se jedná o zachování stabilního pH, ochranu bílkovinných částic a udržování aseptického prostředí.

Zbytkové neboli reziduální částice se do výsledné očkovací látky dostanou zpravidla z kultivace patogena.

V informacích od zhotovitelů očkovacích látek, tj. v PIL a SmPC je nutno udávat množství účinné látky a výčet pomocných látek, popřípadě též i jejich kvantum. Dále může zhotovitel udávat i látky zbytkové, což ale podle evropské legislativy není podmínkou na rozdíl od Spojených Států Amerických.

V rámci ověřování bezpečnosti je výsledná očkovací látka podrobena četným studiím a dozorována prostřednictvím farmakovigilance v průběhu její aplikace v praxi. Tento dozor je potřeba k potvrzení snášenlivosti účinných, pomocných ale i zbytkových látek v množstvích, která jsou obsažena v daných přípravcích. [17]

## **2.3 APLIKACE VAKCÍN**

To, jestli organismus pacienta na podání vakcíny adekvátně zareaguje, záleží na několika faktorech. Těmi může být stav imunitního systému jedince, jeho věk či druh očkovací látky. Aby byla aplikace vakcíny efektivní, je třeba pacientovi přizpůsobit typ očkovací látky, čas, aplikační místo a způsob. Volba očkovací látky je uskutečňována dle věku (rozdílná výroba vakcíny pro děti a dospělé, pro seniory vakcíny adjuvované) či rizika nákazy. Před samotnou vakcinací je třeba zhodnotit současný zdravotní stav pacienta. Jestli užívá chronickou medikaci, trpí na alergie či dlouhodobé choroby. [8 s.270]

## **2.4 KONTRAINDIKACE**

Po očkování může dojít u některých pacientů k nedostačující odpovědi imunitního systému nebo se mohou projevit až životu nebezpečné nežádoucí reakce. U těchto citlivých jedinců je vždy třeba postup vakcinace individualizovat a provádět jej po poradě s lékařem. [8 s.270]

Kontraindikace je možné rozdělit na obecné a specifické. Obecné se týkají všech vakcín zatímco specifické jen určitých. K obecným kontraindikacím patří například přecitlivělost na konkrétní látku v daném přípravku či nežádoucí reakce po dříve prodělaném očkování. Specifické kontraindikace jsou u dané očkovací látky součástí SmPC a příbalového letáku. [8 s.270] [11 s.60]

Živé očkovací látky jsou všeobecně kontraindikovány v těhotenství a u pacientů s oslabenou imunitou. [8 s.270]

Dále mohou být kontraindikace rozdělovány na absolutní a relativní. Pokud je u pacienta vakcína absolutně kontraindikována, nesmí se použít. V případě kontraindikace relativní je možné ji aplikovat v případech, kdy prospěch převáží nad riziky. I tehdy je ale třeba dbát zvýšené opatrnosti. [8 s.271] [11 s.60]

Kontraindikace lze také dělit na trvalé či dočasné. Dočasnou kontraindikaci je třeba dodržovat pouze po stanovené období, během kterého je třeba se vakcinace vyvarovat. Trvalá je na celý život, tudíž nesmí být pacient danou vakcínou očkovan.

Mnohdy se mohou vyskytovat i tzv. falešné kontraindikace. Jedná se o situace, během kterých je očkování chybně kontraindikováno i přesto, že by prováděno být mohlo. Do této skupiny lze zařadit různé formy alergií a atopie, onemocnění kůže (ekzémy či jiné dermatózy) či kompenzovaná chronická onemocnění. [8 s.271]

## **2.5 INTERVALY APLIKACE OČKOVACÍCH LÁTEK**

Aplikace dané látky je prováděna dle určitého schématu. Ten závisí na druhu a typu vakcíny. U živých očkovací látek postačuje nižší počet aplikací než u látek neživých, jelikož mají silnější schopnost nastartovat imunitní systém. V mnoha takovýchto případech je první aplikovaná dávka dostatečná. Ochrana organismu po očkování živou vakcínou je zpravidla dlouhodobá.

V případě neživých očkovacích látek je většinou třeba aplikaci opakovat několikrát, např. u očkování proti klíšťové encefalitidě. Výjimku tvoří kupříkladu očkování proti chřipce, po jehož aplikaci je organismus pacienta chráněn okamžitě. [8 s.272]

### **3 SPALNIČKY**

Spalničky patří mezi vysoce infekční onemocnění virového původu. Nejvíce zasaženou věkovou skupinou jsou děti od čtyř do pěti let věku, ale může se vyskytovat i u adolescentů či dospělých. [18]

#### **3.1 ETIOPATOGENEZE**

Onemocnění se šíří pomocí kapének obsažených ve slinách, sputu či nosním sekretu. Prostřednictvím nazofaryngu a spojivek virus vstupuje do organismu, kde následně atakuje lymfatický systém. Inkubační doba se v průměru pohybuje okolo třinácti dnů, ale nakažený pacient se stává infekčním již dva až čtyři dny před výsevem exantému a čtyři dny po jeho vymizení. [19]

#### **3.2 KLINICKÝ OBRAZ A LÉČBA**

Mezi projevy spalniček patří kašel, sekrece z nosu, horečka až ke čtyřiceti stupňům celsia, konjunktivitida a přítomnost bílých teček s načervenalým okolím na povrchu sliznice dutiny úst (tzv. Koplikovy skvrny). Začátkem čtvrtého dne se pomalu objevuje zarudlý exantém (makulopapulární vyrážka) zpočátku v okolí obličeje, za ušima, dále se přesunuje na krk, záda, prsa a končetiny. V pořadí, v jakém se objeví, se také ztrácí. Exantém trvá většinou pět dní. Vážnou komplikací spalniček může být zápal plic či zánět mozkových blan. Po prodělání spalniček získává organismus dlouhodobou ochranu. [11 s.229] [18] [19] [20] [21 s.113] [22] [23]

Léčba onemocnění spalniček je symptomatická. Pokud dojde ke kontaminaci bakteriemi, jsou nasazena antibiotika. [21 s.115]

#### **3.3 EPIDEMIOLOGIE**

Před zavedením vakcinace přibývalo v rámci celého světa přes sto miliónů nakažených ročně, zejména z věkové kategorie dětí. Z toho zhruba šest miliónů pacientů nemoci podlehl. S příchodem dvacátého prvního století se množství nových případů snížilo na 35 miliónů ročně a k roku 2015 klesl počet zemřelých na 134 200.

V Evropě bylo mezi lety 2010 a 2011 zaznamenáno až 30 000 nových případů díky velkým spalničkovým epidemiím na území Rumunska, Bulharska a západní Evropy. Postupně se

počet nově nakažených snižoval. Mezi lety 2016 a 2017 Evropa hlásila 14 000 případů, poté počet klesl na necelých 7000. Během této doby nemoci podlehl 40 pacientů.

V České republice byly před zahájením vakcinace zaznamenávány až desítky tisíc případů nákazy ročně. Po zavedení pravidelného očkování v roce 1969 se výskyt tohoto onemocnění postupně snižoval. Výkyv z klesajícího trendu způsobila epidemie spalniček v roce 2014, kterou započal infikovaný pacient po příjezdu z Indie. Poté se počet nových případů každým rokem opět snižoval. [24]

## **4 PŘÍUŠNICE**

Příušnice neboli parotitida patří mezi akutní onemocnění virového původu, které se projevuje především bolestivým zanícením slinných žláz a jejich následným otokem. [25]

### **4.1 ETIOPATOGENEZE**

Infekce se šíří prostřednictvím infikované osoby, která je infekční ještě před výskytem počátečních příznaků choroby a rovněž také určitou dobu po jejím vymizení. Šíří se stejně jako infekce spalniček pomocí kapének, jež se do organismu dostávají dýchacími cestami. Doba mezi nákazou virem příušnic a výskytem prvních příznaků nemoci se pohybuje okolo osmnácti dnů.

### **4.2 KLINICKÝ OBRAZ**

Mezi prvotní příznaky příušnic patří bolest hlavy a celková únava doprovázená zvýšenou teplotou až na 39 až 40 stupňů celsia. Na tyto symptomy zanedlouho navazuje bolestivý otok slinných žláz (zpravidla příušních, sublinguálních či submandibulárních). Onemocnění příušnicemi trvá obvykle sedm až sedět dní. U dětí je průběh nemoci zpravidla bezproblémový, kdežto u dospělých může vyústit v zanícení centrální nervové soustavy, pankreatu či pohlavních žláz. U některých pacientů může komplikovaný průběh nemoci způsobit hluchotu a u mladých hochů v průběhu dospívání neplodnost. [11 s.211] [19] [20] [21 s.111] [25]

### **4.3 EPIDEMIOLOGIE**

Na území Evropy se stále každým rokem zaznamenává přes čtvrt milionu nových případů onemocnění příušnicemi. Před zavedením vakcinace v roce 1987 se v České republice vyskytovalo několik desítek tisíc případů nákazy ročně. Jejich počet se do roku 2005 postupně snižoval. Od této doby se vyskytují epidemie příušnic pravidelně každých 5 – 6 let s tím, že přibývá pacientů již očkovaných. [8 s.157]

## **5 ZARDĚNKY**

Zarděnky se řadí k velice infekčním onemocněním virového původu. Jsou doprovázeny typickým exantémem na povrchu celého těla. [26]

### **5.1 ETIOPATOGENEZE**

Opět se stejně tak jako spalničky a příušnice šíří pomocí kapének rozptýlených ve vzduchu. Do organismu se patogen dostává převážně skrze nasofaryngeální sliznici, odkud se dále infiltruje do lymfatických uzlin. Nakažený pacient je infekční jak před výskytem prvních příznaků, tak i v průběhu nemoci.

### **5.2 KLINICKÝ OBRAZ**

Začátek nemoci se u pacienta nijak neprojevuje. Mezi první charakteristické symptomy patří otok uzlin, zvýšená tělesná teplota, třesavka a výskyt typického exantému. Ten se nejdříve vysévá v okolí obličeje a poté se přesune na celé tělo. Po prodělání onemocnění získává organismus doživotní imunitu. U dětí je průběh nemoci zpravidla bezproblémový. Komplikace mohou nastat u gravidních žen, které nepodstoupily očkování. Patogen může negativně ovlivnit plod a způsobit například ztrátu sluchu, kataraktu, mentální retardaci či poruchu funkce ledvin a jater. [11 s.291-292] [19] [20] [26]



## 6 MMR VAKCÍNA (SPALNIČKY, PŘÍUŠNICE, ZARDĚNKY)

MMR vakcína (z anglického Measles, Mumps, Rubella) představuje složenou živou lyofilizovanou očkovací látku, která v sobě zahrnuje atenuované původce onemocnění příušnic, spalniček a zarděnek. Před aplikací je třeba vakcínu rekonstituovat pomocí vody pro injekce. [3] [27 s.602] [28]

### 6.1 VÝVOJ

V roce 1969 byla začleněna pravidelná vakcinace proti spalničkám do očkovacího kalendáře. V rozmezí šesti let se z jednodávkového režimu stal dvoudávkový. V roce 1982 se rozrostl o vakcinaci proti zarděnkám, tehdy dostupnou pouze pro dívky dvanácti let věku. Nicméně během několika let byl registrován vzestup případů zarděnek u populace mladší, zejména u hochů, proto se od roku 1986 začalo celosvětově vakcinovat již od věku dvou let nezávisle na pohlaví. Jednalo se o monovakcínu obsaženou v přípravku Ervevax a Rudivax.

S rokem 1985 se začalo celosvětově vakcinovat proti příušnicím přípravkem Pavivac. O dva roky později se Movivac, monovakcína proti spalničkám, zaměnila za bivalentní očkovací látku proti příušnicím a spalničkám Mopavac.

V České republice byla v období od roku 1995 do roku 2009 k vakcinaci dostupná trivalentní očkovací látka proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám Trivivac. Od roku 2006 bylo možné aplikovat i další kombinovanou vakcínu Priorix a od roku 2007 byla dostupná i očkovací látka čtyřvalentní rozšířená o očkovací látku proti planým neštovicím s názvem Priorix Tetra. [3][23][29]

Součástí vakcíny Trivivac byly pomocné látky želatina, humánní albumin, sacharóza a neomycinsulfát. Po naředění bylo třeba ji do pěti hodin aplikovat. Priorix v sobě zahrnuje manitol, laktózu, aminokyseliny a neomycin sulfát. Tu je třeba po naředění aplikovat do osmi hodin. [4] [30]

Rozdíl těchto dvou očkovacích látek spočívá také například v různém stupni oslabení původců daných virových onemocnění. Atenuace je způsobena velkým množstvím uskutečněných pasáží, které redukuje schopnost viru způsobit onemocnění. U vakcíny Trivivac je provedeno pasáží více než u očkovací látky Priorix. [31]

## **6.2 APLIKACE**

Vakcinace proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám je rozdělena do dvou dávek. Dle očkovacího kalendáře se první aplikace očkovací látkou Priorix provádí u dětí od započatého třináctého do dovršení osmnáctého měsíce života, druhá mezi pátým a šestým rokem. Dospělí jedinci podstoupí očkování v případě, kdy hrozí potenciální nákaza některým z daných onemocnění. [12]

Vakcína se před podáním rekonstituuje, jak již bylo popsáno výše. Po dezinfekci místa, do kterého bude aplikace provedena, je třeba nechat použitý desinfekční roztok dostatečně zaschnout. Působením alkoholu či povrchově aktivních látek hrozí případná inaktivace oslabených virů obsažených v očkovací látce.

Očkování je prováděno subkutánně či intramuskulárně. U menších dětí se vakcína aplikuje do přední části stehna, u starších pacientů do horní části paže. [3] [20] [32]

## **6.3 KONTRAINDIKACE**

Vakcinace MMR očkovací látkou musí být odložena v případě výskytu akutního horečnatého onemocnění. Dále nesmí být pacient přecitlivělý na léčivou či kteroukoliv pomocnou látku.

Mezi specifické kontraindikace u MMR vakcíny patří těhotenství a stavy těžkého imunodeficitu. Do specifických relativních kontraindikací se k této očkovací látce řadí trombocytopenická purpura či trombocytopenie v anamnéze a během posledních jedenácti měsíců prodělaná léčba krevními deriváty. [3] [29] [33]

## **6.4 NEŽÁDOUCÍ REAKCE PO OČKOVÁNÍ**

Nejběžněji se vyskytující nežádoucí reakcí po aplikaci vakcíny během klinických studií byla zvýšená tělesná teplota, mírný zánět hrtanu, zarudnutí v místě vpichu, konjunktivitida a vyrážka. Tyto příznaky doprovázela ve většině případů celková slabost, snížená chuť k jídlu a otok příušních žláz. Méně často byl přítomen zánět středního ucha, nespavost, kašel či neobvyklý pláč. Tyto příznaky se projeví po aplikaci první dávky do šesti až dvanácti dnů.

V případě pacientů s oslabeným imunitním systémem se objevily horečky hůře reagující na léky či vyrážka celého těla se začínajícím bakteriálním infektem. [29]

V ojedinělých případech se po rychlém zvýšení teploty u dětí vyskytly febrilní křeče. Alergické reakce jsou spojeny s přítomností alergizujících pomocných látek jako například albuminu či želatiny. Nejběžněji se projevily svědivou vyrážkou celého těla. [3] [8 s.165]

Po vstupu očkovací látky na trh byl hlášen nespočet různých nežádoucích účinků, jejichž analýzou se zabývá praktická část této diplomové práce.

## 7 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nežádoucí účinky představují negativní a neplánovanou odpověď organismu na podání látky. [34]

Dle zákona o léčivech se nežádoucím účinkem léčivého přípravku rozumí nezamýšlená a nepříznivá odezva organismu po jeho požití či aplikaci. [35]

### 7.1 KLASIFIKACE

Nežádoucí účinky lze klasifikovat do několika kategorií označených písmeny od A po F.

Nežádoucí účinky typu A, z anglického „Augmented“, závisí na podané dávce léčiva. Představují až 80 % hlášených nežádoucích účinků. Jedná se o vystupňovanou, známou farmakologickou odezvu léčiva v organismu. V souvislosti s užitou dávkou se objeví u každého jedince. Příkladem může být krvácení u perorálních antikoagulancií či útlum dechu u opioidních analgetik. [34] [36] [37]

Další typ nežádoucích účinků je označován písmenem B, tzv. „Bizzare“. Tyto reakce nezávisí na známém farmakologickém účinku daného léčiva. Jde především o reakce idiosynkracie, například výskyt maligní hypertermie v případě suxamethonia, či hypersenzitivity v podobě anafylaktického šoku po aplikaci penicilinu. [34] [36] [37]

Nežádoucí reakce typu C, z anglického „Continuous use“, závisí na délce léčby. Čím déle je léčivo přítomno v organismu, tím více se prohlubuje riziko jeho chronického poškození. Jedná se například o osteoporózu po dlouhodobém užívání glukokortikoidů.

Dalším typem nežádoucích účinků jsou reakce opožděné, tzv. „Delayed“. Projevují se až za delší časový úsek od začátku užívání léčiva. Patří sem látky mutagenní, karcinogenní a teratogenní. Karcinogeny jsou například cytotoxické látky cyklofosamid, azatioprin nebo syntetický estrogen diethylstilbestrol. Mezi teratogeny lze uvést warfarin či kyselinu valproovou.

Nežádoucí reakce typu E, z anglického „End of use“, vznikají následkem dlouhodobé přítomnosti léčiva v organismu, během které na něj vzniká fyzická adaptace. Pokud po nějaké době dojde k vysazení léčiva, objeví se u pacienta syndrom z vysazení, tzv. „withdrawal syndrom“, který se projevuje opačnými příznaky, než nese užívané léčivo.

Do této skupiny patří abstinenční syndrom, který se dostaví například po vysazení benzodiazepinů a projevuje se nespavostí či úzkostí, a rebound fenomén neboli tzv. návratová reakce. Při jejím výskytu se objeví příznaky, kvůli kterým bylo dané léčivo podáno a v daleko silnější podobě. Jako příklad lze uvést výskyt status epilepticus po vysazení léčiva ze skupiny antiepileptik.

Typ F neboli „Failure“ v rámci klasifikace nežádoucích účinků souvisí se selháním léčby. Jejich výskyt může být způsoben lékovou interakcí podáním nevhodné kombinace léčivých přípravků. Účinky se mohou projevit například selháním účinku hormonální antikoncepce se souběžným užitím induktorů CYP3A4. [36]

Nežádoucí účinky lze též klasifikovat dle frekvence výskytu. [34] [37]

**Tabulka 1** Klasifikace nežádoucích účinků dle frekvence výskytu.

velmi časté	více než 1/10 pacientů
časté	více než 1/100 pacientů
méně časté	1/100 až 1/1000 pacientů
vzácné	1/1000 až 1/10000 pacientů
velmi vzácné	1 na více než 10000 pacientů

*Vlastní zpracování z dat [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)*

## 7.2 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PO OČKOVÁNÍ

Po aplikaci očkovací látky se mohou u pacienta vyvinout vyjma běžných poočkovacích reakcí i závažnější potíže. Takové účinky se označují jako nežádoucí a člení se dle několika hledisek na místní (lokální) nebo celkové, dále neurologické, alergické a hyperreaktivní. Nežádoucí účinky lokálního charakteru se vyskytují nejběžněji a jsou nejméně nebezpečné, kdežto ty alergické se vyskytují zřídka, ale jsou v častých případech život ohrožující.

Rozlišujeme dva typy místních reakcí: lehký a těžký neboli závažný. U lehkého typu se vyskytuje běžná odpověď organismu na podání vakcíny v podobě slabé bolesti, mírného zarudnutí v místě vpichu či přítomnosti otoku. Projevuje se zpravidla do 8-48 hodin u většiny očkovaných pacientů obvykle po aplikaci inaktivovaných očkovacích látek, zejména s podílem adjuvans. Průběh je u tohoto typu mírný, symptomy

odeznívají nejdéle do dvou dnů. Naopak u závažného typu se může v místě aplikace objevit aseptický či hnisavý absces, výjimečně i poškození nervů a svalové kontrakce.

Mezi nežádoucí účinky celkové patří například horečka, bolest svalů, nechut, bolest hlavy či zažívací potíže. Většinou se projeví do dvou dnů od vakcinace. Aby se výskyt jak lokálních, tak celkových reakcí co možná nejvíce snížil, je nutné dodržovat individuální kontraindikace a všeobecné principy náležité očkovací praxe.

Zvláštním příkladem nežádoucího účinku je vazovagální synkopa. Projevuje se především u dospívajících a mladých jedinců. Jedná se o psychicky podmíněnou odezvu na bolestivou percepci. Správnou očkovací technikou je třeba tomuto stavu předcházet kvůli možnému riziku druhotného zranění během pádu do bezvědomí. Z tohoto důvodu je vakcína aplikována vsedě či u velice citlivých jedinců vleže. V případě ztráty vědomí se pacient pozoruje do kompletního návratu k normálnímu stavu.

Dalším příkladem nežádoucích účinků po očkování jsou alergické reakce. Představují neadekvátní reakci imunitního systému na nějakou komponentu očkovací látky. Nejčastěji nežádoucí účinek vyvolávají pomocné látky a to antibiotika, konzervans či stabilizátory. Vyvolávací složkou může být ale i samotný antigen, který zapříčiňuje alergické reakce I. typu. Jedná se o anafylaktický stav vyvolaný aktivací protilátek IgE (imunoglobulin typu E). Reakci III. typu doprovází vyrážka, otoky a závažnější reakce v místě vpichu. Typ IV. představuje zpožděnou místní reakci, kterou vyvolávají buňky imunitního systému. Nejvíce alergizující bývají bílkoviny vajec. Ty způsobují různou řadu nežádoucích účinků, od nekomplikovaného zánětlivého onemocnění kůže po život ohrožující anafylaktický šok. Zbytkové množství těchto proteinů obsahují například vakcíny proti vzteklině, žluté zimnici, chřipce či určité druhy očkovacích látek proti příušnicím a spalničkám. Dále může vzniknout alergie na antibiotika, nejčastěji na zástupce skupiny aminoglykosidů, konkrétně neomycin či streptomycin.

U velice citlivých pacientů může dojít k rozvoji tzv. hyperreakce. Jedná se o neobvykle zintenzivněnou, původně pro organismus přirozenou, odpověď na podání vakcíny. Reakce lokálního charakteru se nejčastěji vyskytují u toxoidových vakcín proti záškrtu či tetanu v případě, kdy se neúměrně zkrátí odstupy mezi jednotlivými přeočkováními. Lokální hyperreakce vychází z tzv. Arthusova fenoménu. Jde o stav, kdy vysoká hladina protilátek zapříčiní tvorbu imunokomplexů. K výskytu celkové hyperreakce napomáhá individuální výbava jedince. U citlivých pacientů se objevuje horečka doprovázená

celkovou únavou, bolesti svalů, trávicí obtíže či například tzv. reaktivní artritida, kterou způsobuje očkovací látka proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím.

Dále se mohou objevit nežádoucí účinky neurologické, které sice nejsou běžné, ale patří k velice závažným. V útlém věku se nejvíce vyskytují febrilní křeče a encefalopatie po vakcinaci proti černému kašli. Dále se může objevit například postvakcinační zánět mozkových blan, zánět mozku a míchy či zánět periferních nervů.

Aby se výskyt nežádoucích účinků co nejvíce minimalizoval, je třeba v procesu vakcinace dodržovat jistá všeobecná pravidla. Vakcína se nesmí aplikovat pacientovi, který právě prodělává akutní onemocnění. Pokud je u pacienta zjištěna nějaká porucha imunitního systému (opakující se infekce dýchacích cest, závažný bakteriální infekt), je nutné jej dříve, než je aplikována živá vakcína, podrobit alespoň primární prohlídce na skupiny protilátek. Vakcinaci je třeba odsunout, pokud se u pacienta objeví náhlé symptomy alergické reakce (senná rýma, vyrážka) či dojde ke zhoršení primárního onemocnění (např. diabetes mellitus, astma, epilepsie). Veškeré nově vzniklé nežádoucí účinky odlišné od fyziologických jsou podrobeny elektronickému či písemnému hlášení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. [8 s.323-326] [11]

### **7.3 HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ VAKCÍNY**

Veškerá data ohledně bezpečnosti a účinnosti vakcíny po jejím vstupu na trh vychází z klinických testů úzké skupiny pacientů krátkého časového úseku. Proto je velice důležité pozorovat bezpečnost vakcíny při jejím používání v každodenní praxi. Tomu se věnuje farmakovigilance.

Po aplikaci očkovací látky, jakožto i všech léčivých přípravků, je nutné ohlásit kterékoli podezření, pokud by se u pacienta vyskytl po aplikaci vakcíny neočekávaný nebo závažný nežádoucí účinek. Podezření se hlásí pomocí elektronického či tištěného formuláře na Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Tato povinnost je závazná pro každého zdravotnického pracovníka stejně tak jako pro držitele rozhodnutí o registraci. Povinnosti hlášení podléhají též teratogenní účinky, podezření na lékové interakce, předávkování či neúčinnost přípravku. [8 s.318]

Neočekávaný nežádoucí účinek je takový, který není uveden v SmPC či PIL a u pacienta se vyskytne náhle a nečekaně. [8 s.320] [31]

Mezi závažné nežádoucí účinky patří například ty, jež mohou způsobit smrt či zásadní poruchu zdraví, ohrožují pacienta na životě nebo způsobují hospitalizace. [11 s.57] [35]

Hlášení podléhá vše, co se pokládá za zvláštní a jiné. Všechny raporty putují do databáze nežádoucích účinků SÚKLu a dále do databáze Světové zdravotnické organizace a Evropské unie, tzv. EudraVigilance. Veškerá sesbíraná data se poté důkladně vyhodnotí a na jejich základě mohou být schvalována i opatření, která povedou u dané očkovací látky k poklesu rizika (úprava SmPC i PIL – rozšíření výčtu nežádoucích účinků, restrikce v indikacích apod.). V případě, kdy riziko převáží nad přínosy, je dokonce možné daný přípravek či vakcínu stáhnout z trhu. [8 s.318] [11 s.57] [34]

#### **7.4 FARMAKOVIGILANCE**

Farmakovigilance představuje poregistrační dohled nad léčivými přípravky. Dle zákona o léčivech *„zahrnuje zejména shromažďování informací významných pro bezpečnost léčivého přípravku, včetně informací získaných prostřednictvím klinických hodnocení, jejich vyhodnocování a provádění příslušných opatření“*. [35]

Pozoruje užívání léčiv v běžné klinické praxi a tím napomáhá brzkému odhalení dříve neidentifikovaných nežádoucích účinků či nežádoucích účinků, které změnilly charakter. Podílí se na posuzování poměru benefit vs. riziko léčiv, jehož zhodnocení přispívá k jejich bezpečnějšímu užívání. Dále shromažďuje a poskytuje údaje pacientům a zdravotnickým pracovníkům pro zkvalitnění užívání léčivých přípravků. [38] [39]

Farmakovigilance využívá data z různých zdrojů. Příkladem mohou být spontánní hlášení na podezření z nežádoucích účinků od pacientů či zdravotnických pracovníků, farmakoepidemiologické studie a klinická hodnocení či údaje z farmaceutických společností.

Dále komunikuje se zdravotnickým personálem a pacienty za účelem upozornění na nežádoucí účinky léčivých přípravků. Státní ústav pro kontrolu léčiv podává informace zejména skrze aktualizace doprovodných textů, tedy SmPC a PIL, také prostřednictvím dopisů přímo adresovaných lékárníkům či lékařům, ve kterých upozorňuje na potenciální rizika u konkrétních léčiv či publikováním bezpečnostních upozornění na vlastních webových stránkách. [38]



Výsledkem pozorování bezpečnosti léčivých přípravků je tzv. farmakovigilanční signál. Představuje podezření na nežádoucí účinek s potenciální souvislostí s určitým léčivým přípravkem. Tuto hypotézu je třeba postupně zpracovat, vyhodnotit riziko a následně navrhnout řešení. Pokud je signál rozporuplný či slabý, je podroben dalšímu sledování. Pokud je prokázán, postupně se upraví doprovodné texty a uvědomí se odborná veřejnost. Pokud se signál jeví velmi závažný, může se léčivému přípravku pozdržet či anulovat registrace. [40]

## **8 MEDDRA**

MedDRA (z anglického Medical Dictionary for Regulatory Activities) představuje velmi specifický standardizovaný slovník lékařských termínů. Byl vytvořen společností ICH (the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) za účelem zjednodušení internacionálního sdílení regulačních informací o lidských léčivých přípravcích. Je využíván biofarmaceutickým průmyslem a řídicími úřady k dokumentaci, registraci a monitoringu bezpečnosti lékařských produktů před a po jejich schválení k prodeji. Mezi tyto produkty patří například farmaceutika a vakcíny. Mimo jiné představuje i slovník klasifikace nežádoucích účinků. Ve spoustě zemí je použití slovníku MedDRA farmaceutickými společnostmi pro hlášení bezpečnosti povinností. MedDRA začala být také využívána jinými průmyslovými odvětvími, například v oblasti kosmetiky a tabáku k zachycení nepříznivých zdravotních událostí. [41] [42]

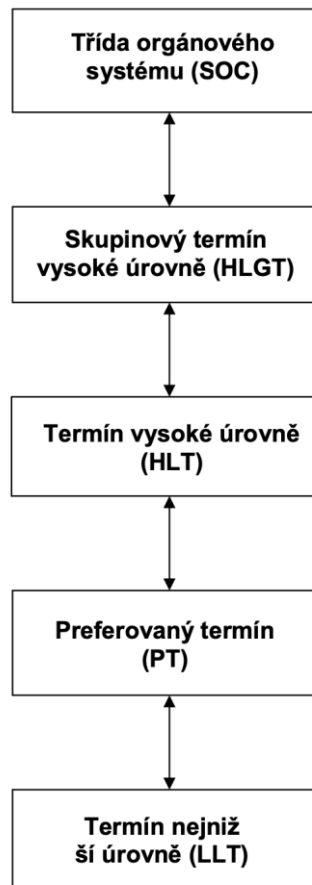
### **8.1 VÝZNAM**

Díky sjednocenému názvosloví odpadá nutnost převádět data z jedné terminologie do druhé. Předchází se tak jejich ztrátě či zkreslení. Zlepšuje se jednoduchost, kvalita a včasnost údajů dostupných pro efektivní analýzu, výměnu a rozhodování. Je usnadněna online výměna údajů o léčivých přípravcích. [43]

### **8.2 ORGANIZACE**

MedDRA slovník je uspořádán do pětiúrovňové hierarchie. Nejvyšší úroveň představuje Třída orgánových systémů neboli SOC (System Organ Class). Ta je dále rozdělena na tzv. Skupinové termíny vysoké úrovně neboli HLTG (High-Level Group Terms), Termíny vysoké úrovně, HLT (High-Level Terms), Preferované termíny, PT (Preferred Terms) a Termíny nejnižší úrovně, tzv. LLT (Lowest Level Terms).

Diplomová práce využívá 27 tříd orgánových systémů, do kterých řadí jednotlivé hlášené nežádoucí účiny a ty následně graficky analyzuje.



**Obrázek 1** Strukturální posloupnost názvosloví MedDRA

*Zdroj: [www.meddra.org](http://www.meddra.org), 2020*

SOC *Poruchy krve a lymfatického systému*  
SOC *Srdeční poruchy*  
SOC *Vrozené, familiární a genetické vady*  
SOC *Poruchy ucha a labyrintu*  
SOC *Endokrinní poruchy*  
SOC *Poruchy oka*  
SOC *Gastrointestinální poruchy*  
SOC *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*  
SOC *Poruchy jater a žlučových cest*  
SOC *Poruchy imunitního systému*  
SOC *Infekce a infestace*  
SOC *Poranění, otravy a procedurální komplikace*  
SOC *Vyšetření*  
SOC *Poruchy metabolismu a výživy*  
SOC *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*  
SOC *Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*  
SOC *Poruchy nervového systému*  
SOC *Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím*  
SOC *Problémy přípravků*  
SOC *Psychiatrické poruchy*  
SOC *Poruchy ledvin a močových cest*  
SOC *Poruchy reprodukčního systému a prsu*  
SOC *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*  
SOC *Poruchy kůže a podkožní tkáně*  
SOC *Sociální okolnosti*  
SOC *Chirurgické a léčebné postupy*  
SOC *Cévní poruchy*

**Obrázek 2** Seznam SOC v názvosloví MedDRA

*Zdroj: [www.meddra.org](http://www.meddra.org), 2020*

## 9 PRAKTICKÁ ČÁST

### 9.1 METODIKA

Práce je založena na analýze dat získaných z Centrální databáze nežádoucích účinků (dále jen CDNÚ) Státního Ústavu pro kontrolu léčiv v období od roku 2004 do roku 2017. Jednalo se o spontánní hlášení na podezření z nežádoucích účinků, které se objevily u pacientů různého věku po aplikaci trivalentní a tetraivalentní vakcíny proti onemocnění příušnicemi, spalničkami, zarděnkami a neštovicemi. Veškerá hlášení za výše zmíněné období byla shromážděna v tabulkovém softwaru Microsoft Excel, kde ze všech hlášených očkovacích látek byly vybrány vakcíny Trivivac, Priorix a Priorix Tetra.

Následně byla dle identifikačního kódu odstraněna zdvojená hlášení, která mohla být vytvořena například z důvodu hlášení více osob (např. lékárníka i pacienta).

V jednotlivých hlášeních byla zaznamenána povaha nežádoucího účinku. Byly zde uvedeny kategorie závažný NÚ, úmrtí následkem NÚ, NÚ jako důvod hospitalizace, NÚ s ohrožením života a trvalá či dočasná invalidita vlivem NÚ. Také zde byl posouzen výsledek hlášené reakce. Zda NÚ ustoupily, neustoupily, ustoupily s následkem či byly pro pacienta fatální.

Všechny hlášené reakce byly seřazeny do příslušných Tříd orgánových systémů (dále jen SOC) dle slovníku lékařské terminologie MedDRA verze 23.1.

U hlášených účinků byla zhodnocena jejich očekávatelnost porovnáním SmPC daných přípravků dostupných z internetových stránek Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

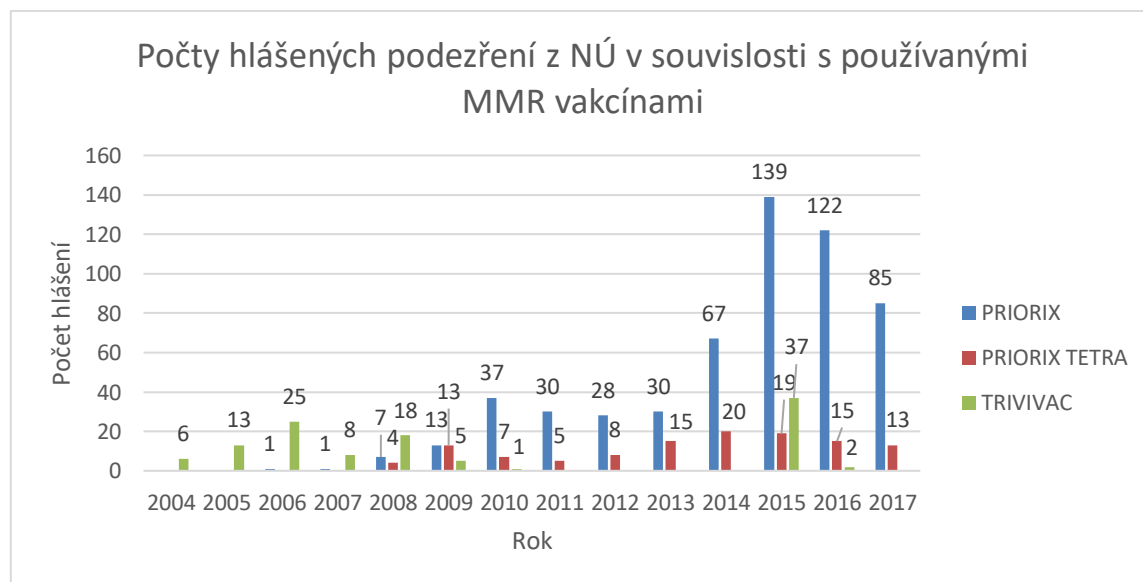
Také se posuzoval původ hlášení z hlediska hlásitele (lékař, lékárník, pacient či jiný zdravotník) a způsob, jakým bylo hlášení uskutečněno (papírový formulář či webové stránky). Sledována byla též věková struktura pacientů, jejich pohlaví a kraj, ze kterého raport pocházel.

Obdržené údaje byly analyzovány pomocí deskriptivní statistiky.

## 9.2 VÝSLEDKY

Mezi lety 2004 a 2008 byly hlášené nežádoucí účinky po vakcinaci proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám spjatý výhradně s přípravkem Trivivac. V tomto období bylo zaznamenáno 100 nových případů nežádoucích reakcí souvisejících s touto vakcínou. Na přelomu roku 2005 a 2006 začaly být raporty spojovány i s očkovací látkou Priorix, jelikož se od tohoto období začala k vakcinaci používat. Tento přípravek byl dostupný ve dvou variantách. Jedna představovala klasickou trivalentní vakcínu spalničky-zarděnky-příušnice. Druhá, tetravalentní vakcína Priorix tetra, byla obohacena o kmen planých neštovic. Celkem bylo u těchto přípravků během sledovaného období, tedy mezi lety 2004-2017, hlášeno v CDNÚ 805 případů na podezření z nežádoucích účinků. Všechna tato hlášení v sobě zahrnovala podezření na 2812 nežádoucích reakcí.

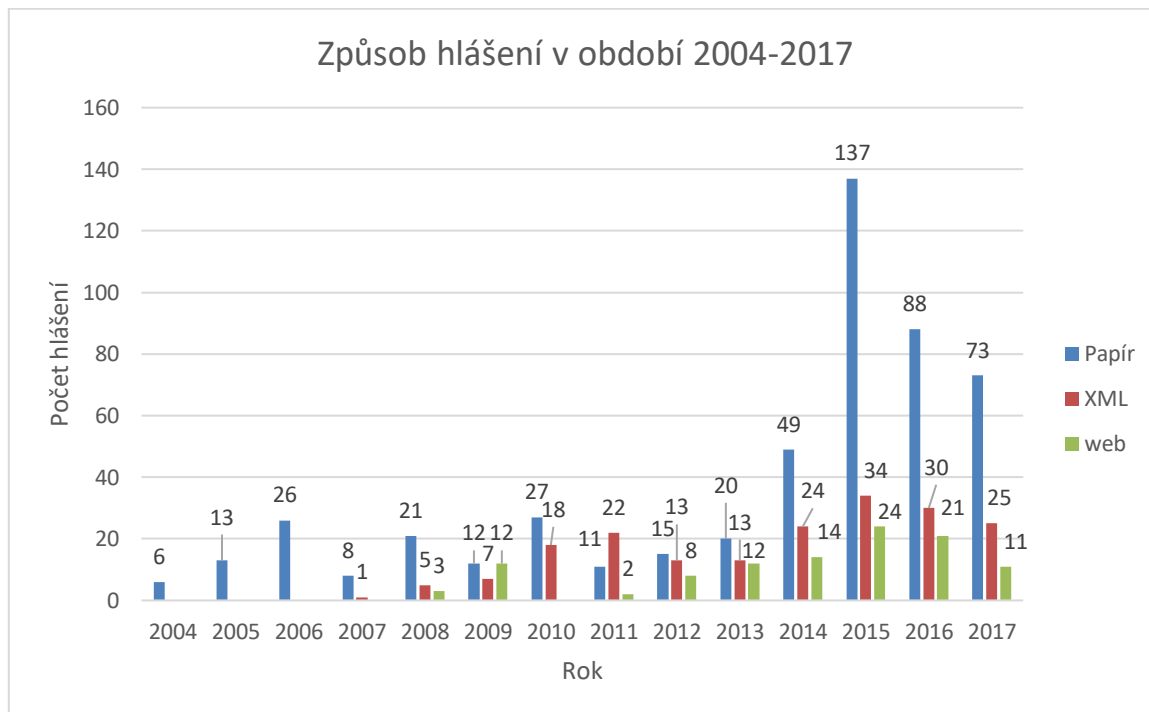
Poprvé bylo s těmito očkovacími látkami ve sledovaném období evidováno hlášení dne 5.10. 2004, naopak naposledy dne 3.3. 2017. Počty evidovaných raportů za sledované období prezentuje **Graf 1**. V roce 2004 byl evidován nejnižší počet hlášených podezření, konkrétně 6, což představuje 1 % ze všech přijatých raportů. Nejvíce (195) jich přibylo za rok 2015, tedy 24 %.



**Graf 1** Graf znázorňuje počty hlášení na podezření z nežádoucích reakcí související s používáním vakcínami proti onemocnění spalničkami, příušnicemi a zarděnkami během let 2004 až 2017.

Hlášení na podezření z NÚ bylo možné zaslat skrze papírový formulář či elektronicky prostřednictvím webu nebo dokumentu ve formátu XML (Extensible Markup

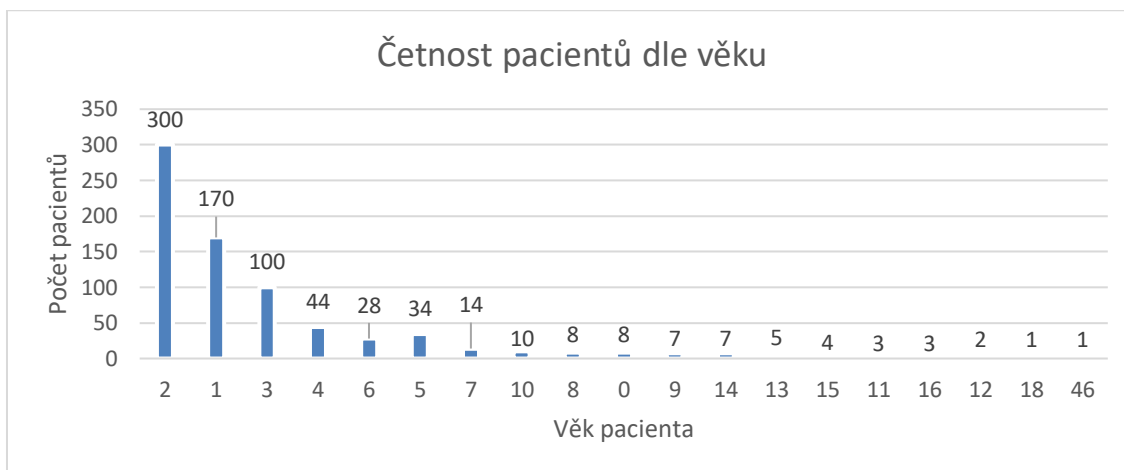
Language). Nejvíce raportů přišlo v papírové podobě, konkrétně 506 (63 %), naopak nejméně ve formátu elektronických dokumentů XML (107; 13 %). Jen v letech 2009, 2011 a 2012 počet elektronických hlášení převážil nad papírovým formulářem. Počty evidovaných raportů během sledovaného období dle způsobu hlášení zobrazuje **Graf 2**.



**Graf 2** Graf zobrazuje počty hlášení na podezření z NÚ po očkování MMR vakcínou během období 2004-2017 dle způsobu hlášení.

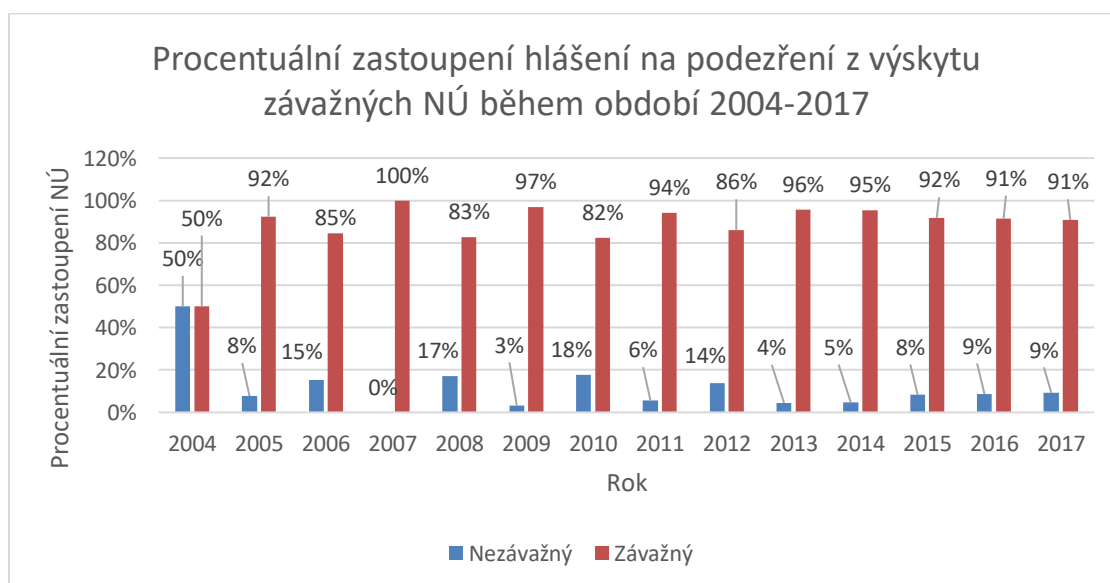
Zastoupení mužů a žen v hlášeních bylo téměř vyrovnané. 391 případů, tedy 49 %, zaujímali muži a 401 případů s 51 % připadalo na ženy. Je tedy vidět, že výskyt nežádoucích účinků nebyl na pohlaví nijak vázán. Ve 13 případech (2 %) nebylo pohlaví pacienta nastaveno.

Mezi očkovánými jedinci byli pacienti různého věku od 2 do 46 let. Nejvíce zastoupenou věkovou kategorií byly děti věku dvou let. Z celkového počtu evidovaných hlášení na ně připadlo 300 případů, tedy 37 %. Počty pacientů v rámci jednotlivých věkových kategorií znázorňuje **Graf 3**. V 55 případech (7 %) nebyl věk pacienta v hlášení uveden.



**Graf 3** Graf znázorňuje počet pacientů v jednotlivých věkových kategoriích uvedených v hlášeních na podezření z nežádoucích účinků po očkování MMR vakcínou za období 2004-2017.

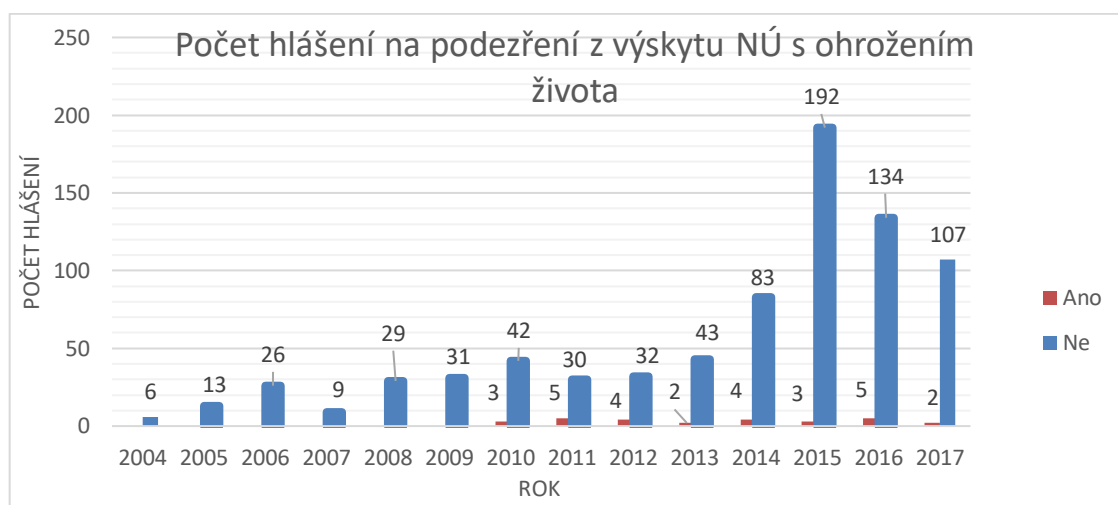
Ve většině případů byly hlášené nežádoucí reakce závažného charakteru. Z celkového počtu 805 hlášení jich závažných bylo evidováno 732, což představuje necelých 92 procent. Největší počet takovýchto raportů přibyl během roku 2015, kdy jich databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv evidovala 179. Procentuální zastoupení hlášení na podezření ze závažných NÚ znázorňuje **Graf 4**. Z něj je například patrné, že v roce 2004 byla polovina hlášených podezření z NÚ závažného charakteru a polovina nezávažná, kdežto v roce 2007 byly všechny, tedy 100 % hlášených podezření z NÚ, závažné.



**Graf 4** Graf znázorňuje procentuální zastoupení hlášení na podezření z nežádoucích účinků závažného charakteru po očkování MMR vakcínou za období 2004 až 2017.

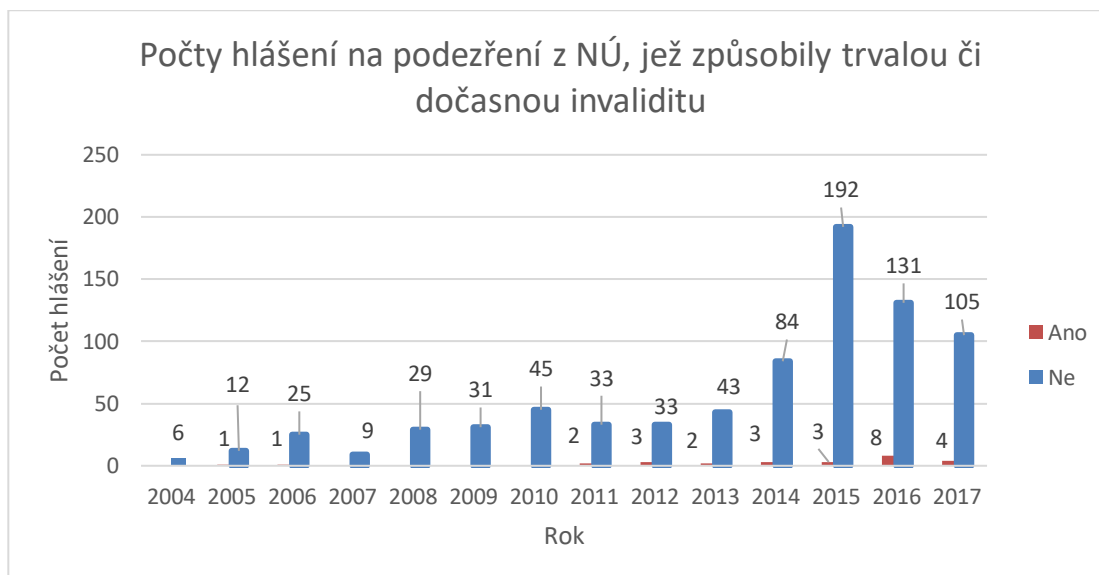


Dále bylo během sledovaného období zaznamenáno 28 případů podezření z nežádoucích účinků, které pacienta ohrožily na životě. Z celkového počtu 805 podezření představovaly 4 %. Začaly se v hlášení objevovat od roku 2010. V grafickém znázornění **Grafu 5** je představují červené sloupce. Nejvíce jich přibylo v letech 2011 a 2016, konkrétně 5. Pacienty byly děti ve věkovém rozmezí 1-4 let. U těchto pacientů se v hlášení nejvíce objevovaly poruchy srdeční, psychiatrické, poruchy krve a nervového systému. Konkrétně se jednalo o tachykardii, narušený psychomotorický vývoj, trombocytopenii, leukopenii, febrilní křeče a encefalopatii. Ve všech těchto případech hlásili podezření na nežádoucí účinek po očkování lékaři.



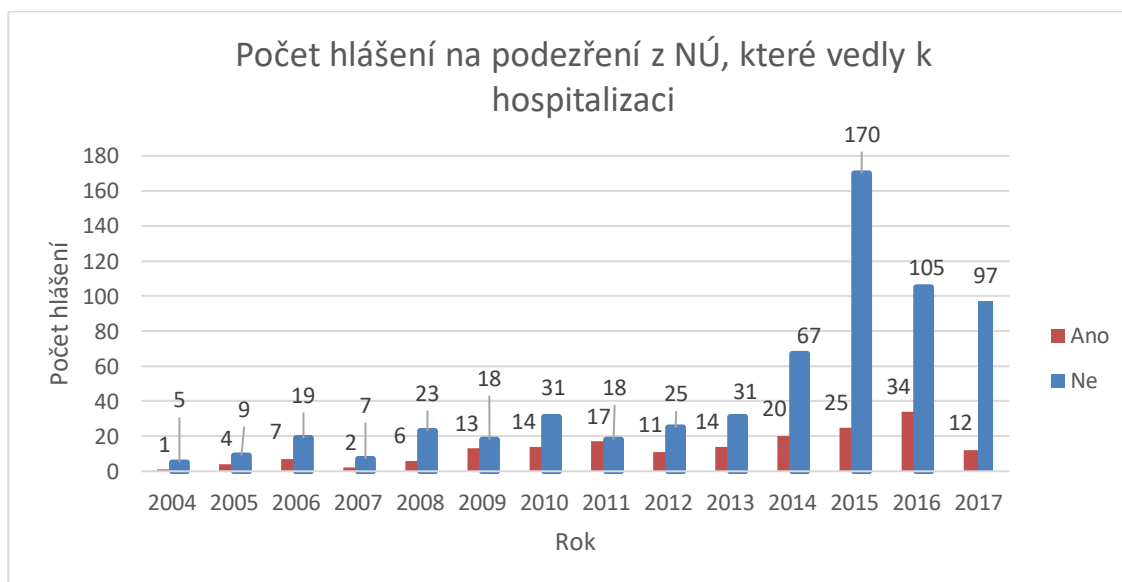
**Graf 5** Graf znázorňuje počet hlášení na podezření z nežádoucích reakcí s ohrožením života po očkování MMR vakcínou za období 2004 až 2017.

V hlášení se také objevilo 27 podezření z nežádoucích účinků (3 %), které u pacienta způsobily trvalou či dočasnou invaliditu. Po jednom případě tohoto typu nežádoucí reakce se v hlášení objevilo již v roce 2005 a 2006. Poté od roku 2011 jich každým rokem bylo evidováno méně než deset, jak ukazuje grafické znázornění. Nejvíce jich přibylo v roce 2016 (8; 1 %). Nežádoucí reakce tohoto typu postihly v daném roce 4 dívky a 4 chlapce ve věkovém rozmezí 3-7 let. U těchto pacientů byly v hlášení nejčastěji uvedeny poruchy neurologické a psychiatrické, především autismus, porucha vývoje řeči a narušený psychomotorický vývoj. U všech nemocných hlásil podezření na možný nežádoucí účinek po očkování lékař. Převážná většina raportů pocházela z hlavního města Prahy. Počty podezření z NÚ, které způsobily trvalou či dočasnou invaliditu zobrazuje **Graf 6**.



**Graf 6** Graf znázorňuje počet hlášených podezření z nežádoucích reakcí, jež pacientovi způsobily dočasnou či trvalou invaliditu, po očkování MMR vakcínou za období 2004 až 2017.

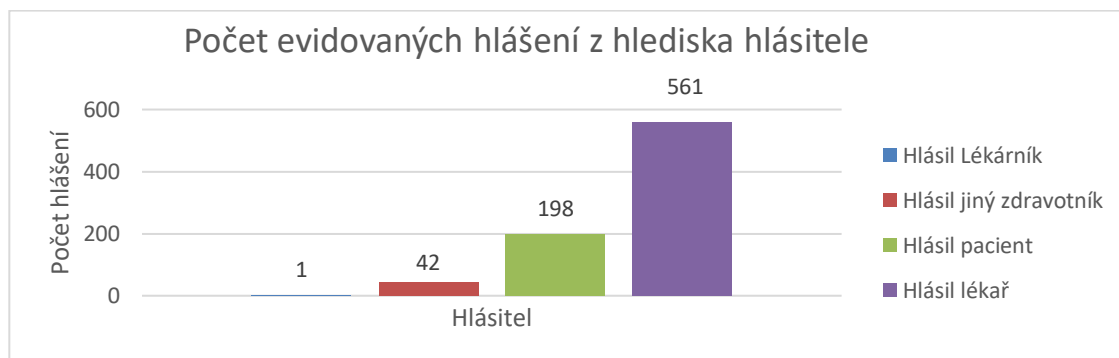
Dále bylo během sledovaného období registrováno 180 případů nežádoucích účinků (22 %), které vedly k hospitalizaci. Největší počet jich byl zaznamenán opět v roce 2016, kdy jich bylo evidováno 34 (4 %), jak je patrné z grafického znázornění **Grafu 7**. Jednalo se o deset dívek a čtyřadvacet chlapců ve věku od jednoho do čtyř let.



**Graf 7** Graf znázorňuje počet hlášených podezření z nežádoucích reakcí, které vedly k hospitalizaci, po očkování MMR vakcínou za období 2004 až 2017.

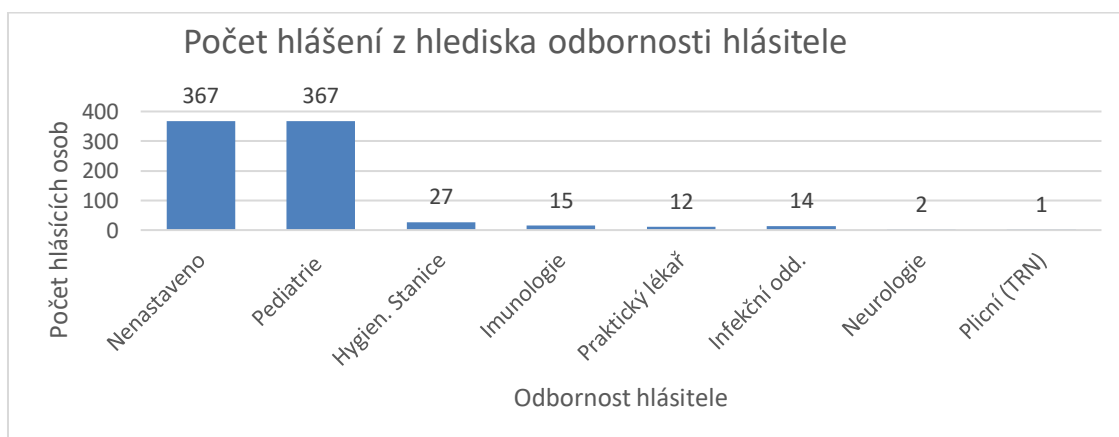
Největší počet přijatých hlášení pocházel z ordinací lékařů. Z celkového počtu hlášených případů jich oznámili 561, což představuje 70 %. Samotní pacienti oznámili výskyt nežádoucích reakcí po vakcinaci ve 198 případech, tedy ve 25 %. Nejméně raportů pocházelo od lékárníků. Ti hlásili podezření na nežádoucí účinek po vakcinaci očkovací látkou MMR za sledované období pouze jednou. Ve třech případech (0,4 %) nebyla hlásící osoba uvedena. Počty hlásitelů z evidovaných kategorií prezentuje **Graf 8**.

**Graf 8.**



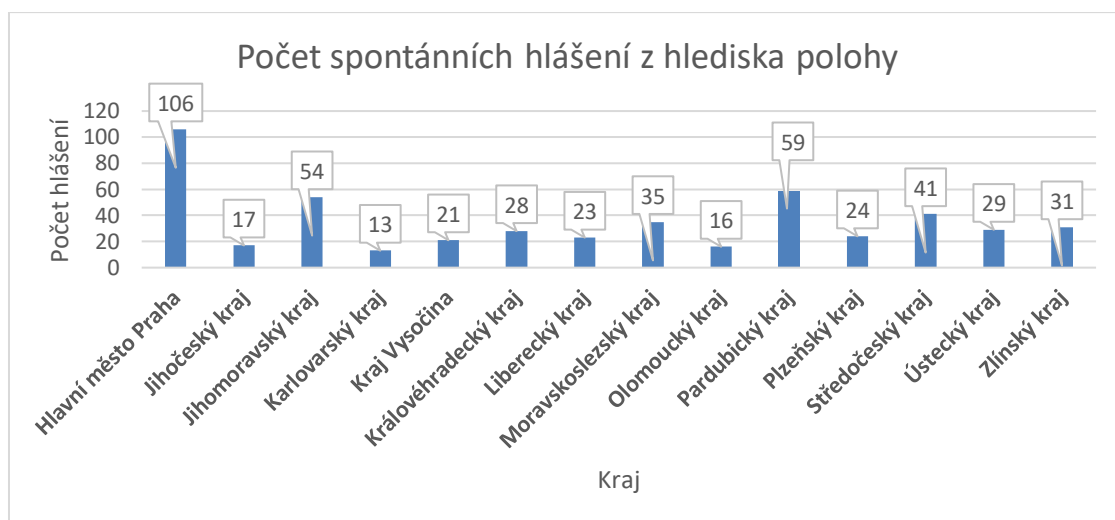
**Graf 8** Graf znázorňuje počet evidovaných spontánních hlášení na podezření z NÚ po očkování MMR vakcínou za období 2004 až 2017 z hlediska hlásitele.

V 438 případech byla u hlášení na podezření z nežádoucích účinků uvedena odbornost hlásitele. Nejpočetněji zastoupenou skupinou byli pediatři. Podezření na nežádoucí reakce po vakcinaci jich ohlásilo 367, tedy 46 %. Naopak nejméně případů, konkrétně 1, pocházel z plicního oddělení a dva z oddělení neurologie. Nicméně ve většině případů (367; 46 %) nebyla odbornost hlásící osoby uvedena. Všechny zastoupené kategorie zobrazuje **Graf 9**.



**Graf 9** Graf znázorňuje počet hlášených podezření na NÚ po očkování MMR vakcínou z hlediska odbornosti hlásící osoby.

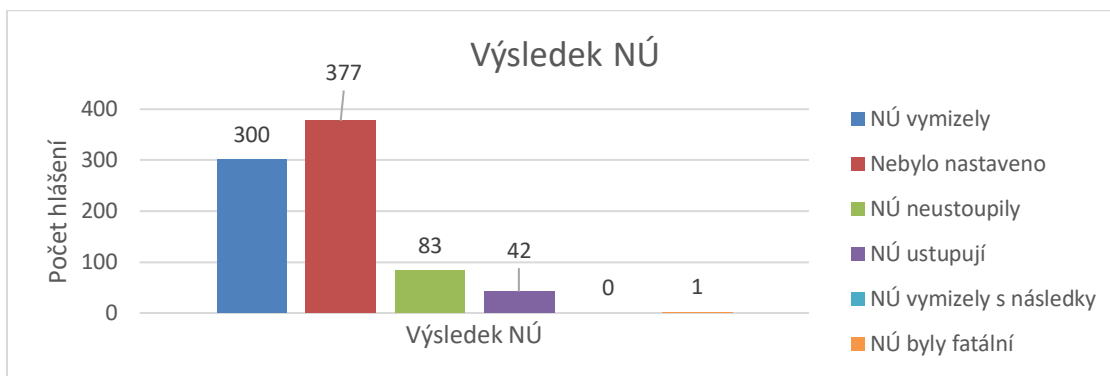
Nejvíce raportů pocházelo z hlavního města Prahy. Konkrétně se jednalo o 106 hlášení. Nejméně případů naopak nahlásil kraj Karlovarský a to třináct. V 308 případech (38 %) nebyl kraj v hlášení uveden.



**Graf 10** Graf znázorňuje počet evidovaných spontánních hlášení na podezření z NÚ po očkování MMR vakcínou za období 2004 až 2017 v jednotlivých krajích.

V evidovaných hlášeních, u kterých byl výsledek zaznamenán, převažovaly ty, které u pacienta postupně vymizely. V přepočtu na všechny raporty byly oznámeny ve 300 případech (37 %). Nejpočetnější skupinu tvořily hlášení, u kterých nebyl výsledek nežádoucí reakce zaznamenán (377; 47 %). Nežádoucí účinky neustoupily v 83 případech, tedy v 10 %. Naopak u 42 pacientů (5 %) ustoupily. U žádného z pacientů nezůstaly po prodělání NÚ následky.

V roce 2010 bylo hlášeno jedno úmrtí. Jednalo se o dívku ve věku 5 let z Karlovarského kraje. Dítě zemřelo s poruchou nervového systému, konkrétně s herpetickou encefalitidou. Úmrtí v souvislosti s aplikací vakcíny Trivivac nahlásil na Státní ústav pro kontrolu léčiv lékař. Počty NÚ dle výsledku u pacientů zobrazuje **Graf 11**.



**Graf 11** Graf znázorňuje počet hlášení na podezření z NÚ po očkování MMR vakcínou za období 2004 až 2017 dle jejich výsledku.

Nežádoucí účinky byly dle slovníku lékařské terminologie MedDRA rozděleny do 23 Tříd orgánových systémů (dále jen SOC). Největší počet hlášených reakcí pocházel ze tříd Reakce v místě aplikace a celkové poruchy, konkrétně 598 (22 %), Poruchy podkožní tkáně a kůže (468; 17 %) a Poruchy psychiatrické (369; 13 %). Počet hlášených reakcí v jednotlivých SOC uvádí **Tabulka 2**.

**Tabulka 2** Počty hlášených NÚ v jednotlivých SOC

SOC	Počet hlášených NÚ
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	598
<b>Poruchy podkožní tkáně a kůže</b>	468
<b>Poruchy psychiatrické</b>	369
<b>Nervové poruchy</b>	309
<b>Poruchy gastrointestinálního traktu</b>	218
<b>Infestace a infekce</b>	140
<b>Otravy, procedurální komplikace a poranění</b>	138
<b>Hrudní, respirační a mediastinální poruchy</b>	138
<b>Komplikace během vyšetření</b>	81
<b>Poruchy lymfatického systému a krve</b>	74
<b>Poruchy výživy a metabolismu</b>	68
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy</b>	57
<b>Poruchy očí</b>	34
<b>Poruchy funkce imunitního systému</b>	17
<b>Poruchy cév</b>	17
<b>Poruchy uší a labyrintu</b>	15
<b>Poruchy srdce</b>	9
<b>Poruchy močových cest a ledvin</b>	3
<b>Problémy s přípravkem</b>	2
<b>Poruchy žlučových cest a jater</b>	1
<b>Genetické, vrozené a familiární vady</b>	1
<b>Benigní, maligní a blíže neurčené novotvary</b>	0
<b>Společenské okolnosti</b>	0

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Z této skupiny bylo hlášeno 598 NÚ. **Tabulka 3** zobrazuje ty NÚ, které byly u jednotlivých vakcín v hlášeních zaznamenány alespoň třikrát. Nejvíce ohlašovaným nežádoucím účinkem u všech přípravků byla horečka. Tento NÚ byl nahlášen ve 375 případech. Téměř všechny hlášené reakce byly očekávané, tedy uvedené v SmPC jednotlivých přípravků. Výjimku tvořilo u vakcíny Priorix ve třech případech hlášené kulhání a vratká chůze a u vakcíny Priorix Tetra porucha chůze, která byla hlášena čtyřikrát. Neočekávané NÚ jsou v tabulkách zvýrazněny červeně.

**Tabulka 3** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

	NÚ	Počet
PRIORIX	Horečka	283
	Únava	30
	Vysoká teplota	11
	Malátnost	10
	Porucha chůze	10
	Zarudnutí v místě aplikace	5
	Bolest v místě aplikace	4
	Otok v místě aplikace	4
	Extrémní únava	3
	Kulhání	3
	PFAPA syndrom	3
	Slabost	3
	Zimnice	3
	Vratká chůze	3
	NÚ	Počet
PRIORIX TETRA	Horečka	45
	Únava	7
	Porucha chůze	4
	NÚ	Počet
TRIVIVAC	Horečka	47
	Zarudnutí v místě injekce	16
	Bolest v místě aplikace	3
	Edém v místě injekce	3
	Reakce v místě očkování	3

### Poruchy podkožní tkáně a kůže

Z této SOC bylo evidováno 468 NÚ. **Tabulka 4** uvádí ty NÚ, které se mezi daty objevily minimálně třikrát. Nejčetněji se v hlášeních z SOC Poruchy podkožní tkáně a kůže

objevovaly různé formy vyrážek. Neočekávané bylo ohlášení 9 případů otoku obličeje, 6 u vakcíny Priorix a 3 u vakcíny Trivivac.

**Tabulka 4** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Poruchy podkožní tkáně a kůže

	<b>NÚ</b>	<b>Počet</b>
PRIORIX	Exantém	55
	Vyrážka	27
	Generalizovaný exantém	21
	Spalničkový exantém	14
	Makulopapulózní vyrážka	12
	Atopický ekzém	10
	Vyrážka v obličeji	10
	Morbiliformní vyrážka	10
	Polékový exantém	9
	Generalizovaný makulopapulózní exantém trupu	7
	Svědění	7
	Ekzém	6
	Makulózní vyrážka	6
	Otok obličeje	6
	Papulózní vyrážka	6
	Generalizovaná vyrážka	5
	Vyrážka na kůži celého těla	5
	Erytém	4
	Petechie	4
	Vyrážka podobná spalničkám	3
	<b>NÚ</b>	<b>Počet</b>
PRIORIX TETRA	Exantém	14
	Papula	11
	Puchýřky	11
	Krusta	10
	Makula	8
	Makulopapulózní vyrážka	7
	Generalizovaný makulopapulózní exantém trupu	3
	Pustula	3
	<b>NÚ</b>	<b>Počet</b>
TRIVIVAC	Generalizovaný exantém	13
	Exantém	12
	Makulopapulózní vyrážka	8
	Morbiliformní vyrážka	8
	Vyrážka	5
	Erytém	4
	Generalizovaná vyrážka	4
	Generalizovaná makulózní vyrážka	3
	Otok obličeje	3

## Poruchy psychiatrické

Nežádoucích účinků z kategorie psychiatrických poruch bylo hlášeno 369. V **Tabulce 5** jsou uvedeny ty NÚ s četností 3 a více. U pacientů se nejčastěji vyskytovaly NÚ pláč, neklid a různé formy nespavosti. Některé hlášené NÚ nebyly uvedeny v doprovodných textech. Patřila k nim například apatie, která se objevila u 20 pacientů po vakcinaci očkovací látkou Priorix a u 5 pacientů po vakcinaci očkovací látkou Priorix Tetra, 13krát hlášené noční děsy, 12 případů autismu a poruchy v chování. Neočekávané NÚ jsou v tabulce zvýrazněny červeně.

**Tabulka 5** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Poruchy psychiatrické

		NÚ	Počet
PRIORIX		Pláč	79
		Neklid	35
		Nespavost	30
		Apatie	20
		Mrzutost	14
		Podrážděnost	14
		Noční děsy	13
		Autismus	12
		Nervozita	12
		Porucha spánku	20
		Abnormální chování	8
		Porucha chování	5
		Porucha komunikace	5
		Sebepoškozující chování	5
		Změna nálady	5
		ADHD	4
		Hysterické záchvaty	4
		Noční probouzení	4
		Vzteky	4
		Záchvat vzteku	4
	Agresivita	3	
	Odmítání potravy	3	
	Úzkost	3	
	Přecitlivělost	3	
		<b>NÚ</b>	<b>Počet</b>
PRIORIX TETRA		Apatie	5
		Pláč	5
		Neklid	3
		<b>NÚ</b>	<b>Počet</b>
TRIVIVAC		Pláč	3



## Nervové poruchy

Z kategorie nervových poruch bylo hlášeno 309 nežádoucích reakcí. V **Tabulce 6** jsou uvedeny ty NÚ, které se v evidovaných hlášeních vyskytly alespoň třikrát. Nejčastější hlášenou reakcí byla febrilní křeč, narušený psychomotorický vývoj a porucha vývoje řeči. Největší četnost však zaujímaly reakce neočekávané, jak zobrazuje **Tabulka 6**.

**Tabulka 6** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Nervové poruchy

	NÚ	Počet
PRIORIX	Febrilní křeč	43
	Narušený psychomotorický vývoj	30
	Porucha vývoje řeči	16
	Třes	12
	Ospalost	11
	Bezvědomí	8
	Hypotonie	7
	Encefalopatie	6
	Hyperaktivita	6
	Křeče	6
	Porucha řeči	6
	Spánek neklidný	5
	Mentální postižení	5
	Bolest hlavy	4
	Encefalitida	4
	Nereagující na podnět	4
	Pomalý vývoj řeči	4
	Přechodná porucha vědomí	4
	Ataxie	3
	Epilepsie	3
	Porucha rovnováhy	3
	Porušený stav vědomí	3
	Špatný spánek	3
	Tonicko-klonická křeč	3
Zhoršený psychomotorický vývoj	3	
Vertigo	3	
	NÚ	Počet
PRIORIX TETRA	Bezvědomí	4
	Febrilní křeč	4
	Bolest hlavy	3
	Mozečková ataxie	3
	Vertigo	3
	NÚ	Počet
TRIVIVAC	Febrilní křeč	7

## Poruchy gastrointestinálního traktu

V SOC Poruchy gastrointestinálního traktu bylo evidováno 218 nežádoucích účinků. V této SOC byly nejčastěji zaznamenány NÚ průjem, zvracení a bolest břicha. Účinky, které byly hlášeny více než třikrát shrnuje **Tabulka 7**. Neočekávané bylo ohlášení zácpy a výskytu ústních aftů po očkování vakcínou Priorix. U očkovací látky Trivivac bylo v rozporu s SmPC ohlášení 4 případů zvracení.

**Tabulka 7** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Poruchy gastrointestinálního traktu

	NÚ	Počet
PRIORIX	Průjem	44
	Zvracení	34
	Bolest břicha	10
	Zácpa	5
	Aftózní vředy v ústech	4
	Aftózní stomatitida	3
	NÚ	Počet
PRIORIX TETRA	Průjem	6
	Zvracení	4
	NÚ	Počet
TRIVIVAC	Zvracení	4

## Hrudní, respirační a mediastinální poruchy

V této kategorii bylo hlášeno 138 NÚ. Více než třikrát byl hlášen kašel, rýma a zahlenění, jak zobrazuje **Tabulka 8**. Neočekávaná byla evidence 3 případů apnoe a dušnosti u vakcíny Priorix.

**Tabulka 8** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Hrudní, respirační a mediastinální poruchy

	NÚ	Počet
PRIORIX	Kašel	35
	Rýma	35
	Zahlenění	5
	Apnoe	3
	Dušnost	3
		NÚ
TRIVIVAC	Katar	4
	Kašel	3

## Otravy, procedurální komplikace a poranění

Z celkového počtu hlášených reakcí jich bylo evidováno 138 z SOC Otravy, procedurální komplikace a poranění. Ve 107 případech hlásitelé oznámili selhání vakcinace. V 57 případech se u pacientů objevily příušnice, ve 12 případech spalničky a ve 34 případech u vakcíny Priorix Tetra neštovice. Dále bylo v této SOC hlášeno 5 pádů, jak zobrazuje **Tabulka 9**. Pád byl neočekávaným NÚ.

**Tabulka 9** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Otravy, procedurální komplikace a poranění

	NÚ	Počet
PRIORIX	Selhání vakcinace	25
	Parotitida	17
	Spalničky	12
	Pád	5
	NÚ	Počet
PRIORIX TETRA	Selhání vakcinace	46
	Varicella	34
	Parotitida	5
	NÚ	Počet
TRIVIVAC	Selhání vakcinace	36
	Parotitida	35

## Poruchy lymfatického systému a krve

Ze 74 hlášených nežádoucích účinků z SOC Poruchy lymfatického systému a krve bylo nejčastěji hlášeno zvětšení lymfatických uzlin, konkrétně v 15 případech. Neočekávané byly 4 případy výskytu neutropenie.

**Tabulka 10** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Poruchy lymfatického systému a krve

	NÚ	Počet
PRIORIX	Zvětšené lymfatické uzliny	15
	Snížený počet krevních destiček	8
	Idiopatická trombocytopenická purpura	7
	Neutropenie	4
	Lymfadenitida	3
	Oteklé krční lymfatické uzliny	3
	Oteklé uzliny	3
	NÚ	Počet
TRIVIVAC	Zvětšené lymfatické uzliny	3

## Poruchy výživy a metabolismu

V této kategorii bylo hlášeno 68 nežádoucích reakcí. Nejčastěji se objevovala ztráta chuti k jídlu. V rozporu s SmPC byl výskyt Diabetu Mellitu I. typu, který se objevil u 5 pacientů po vakcinaci očkovací látkou Priorix. viz. **Tabulka 11**.

**Tabulka 11** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Poruchy výživy a metabolismu

c	NÚ	Počet
PRIORIX	Nechuť k jídlu	24
	Ztráta chuti k jídlu	12
	Diabetes mellitus I. typu	5
	NÚ	Počet
PRIORIX TETRA	Ztráta chuti k jídlu	3

## Poruchy svalové a kosterní soustavy

Mezi poruchami svalové a kosterní soustavy byly více než třikrát hlášeny 3 NÚ. 2 z nich byly neočekávané, konkrétně bolest dolních končetin a záškuby, které se objevily u 4 pacientů po vakcinaci přípravkem Priorix.

**Tabulka 12** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Poruchy svalové a kosterní soustavy

	NÚ	Počet
PRIORIX	Bolest dolních končetin	4
	Záškuby	4
	Juvenilní idiopatická artritida	3

## Infestace a infekce

V SOC Infestace a infekce bylo více než třikrát hlášeno 10 různých NÚ, jak shrnuje **Tabulka 13**. Neočekávané bylo například hlášení synovitidy kyčle či angíny.

**Tabulka 13** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Infestace a infekce

	NÚ	Počet
PRIORIX	Rinitida	7
	Cerebelitida	6
	Zánět spojivek	5
	Laryngitida	4
	Bronchitida	3
	Synovitida kyčle	3
	Tonzilitida	7
	Zánět středního ucha	3

	NÚ	Počet
PRIORIX TETRA	Průlomové onemocnění varicellou	14
	Průlomová infekce	7
	NÚ	Počet
TRIVIVAC	Zánět spojivek	3

### Komplikace během vyšetření

Z SOC Komplikace během vyšetření byla z celkového počtu 81 hlášených NÚ nejčastěji hlášena zvýšená tělesná teplota. Neočekávané bylo hlášení červeného hrdla a zvýšeného CRP. Viz **Tabulka 14**.

**Tabulka 14** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC komplikace během vyšetření

	NÚ	Počet
PRIORIX	Tělesná teplota zvýšená	58
	Červené hrdlo	4
	C-reaktivní protein zvýšený	3
	Váhový úbytek	3
	NÚ	Počet
PRIORIX TETRA	Tělesná teplota zvýšená	5
	NÚ	Počet
TRIVIVAC	Tělesná teplota zvýšená	10

### Poruchy cév

Z SOC Poruchy cév bylo přijato 5 hlášení na NÚ bledost po aplikaci vakcíny Priorix.

### Poruchy očí

Z SOC Poruchy očí byly hlášeny 4 případy NÚ sekrece z oka po vakcinaci očkovací látkou Priorix.

### Poruchy funkce imunitního systému

Z SOC Poruchy funkce imunitního systému byly evidovány 3 případy výskytu alergie po aplikaci očkovací látky Priorix.

### 9.3 DISKUZE

Během sledovaného období čtrnácti let, tedy od roku 2004 do roku 2017, bylo evidováno 805 hlášení na podezření z NÚ po aplikaci vakcíny proti onemocnění příušnicemi, spalničkami a zarděnkami. Ve 115 případech byly raporty spjaty s očkovací látkou Trivivac, v necelých šestiset s vakcínou Priorix a zbylé s Priorix Tetra. Největší počet hlášení spojených s vakcínami přibyl Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv v roce 2017. V tomto roce představovaly očkovací látky více než čtvrtinu evidovaných podezření z NÚ. Nicméně kvůli přítomným duplicitám je počet přijatých hlášení obecně vyšší, než u kolika reálných pacientů se NÚ projeví. [44] V rámci EudraVigilance, evropské databáze hlášení na podezření z nežádoucích účinků, kterou spravuje Evropská agentura pro léčivé přípravky (dále jen EMA), se Česká republika v počtu evidovaných hlášení s přípravkem Priorix řadí na sedmé místo za Itálii, Nizozemsko, Německo, Velkou Británii, Francii a Polsko a s přípravkem Priorix Tetra na třetí místo za Itálii a Německo. [47] [48]

Poprvé bylo podezření na NÚ po očkování MMR vakcínou zaznamenáno v roce 2004, tedy v době, kdy se k vakcinaci využívala očkovací látka Trivivac. Proto jsou první 2 roky sledovaného období evidovány podezření z NÚ u této vakcíny. Od roku 2006 se začal k vakcinaci používat přípravek Priorix a o rok později Priorix Tetra. [3] NÚ se tak rozdělily mezi jednotlivé vakcíny.

V evidovaných hlášeních bylo zaznamenáno 2812 podezření na NÚ, které byly rozčleněny do Tříd orgánových systémů dle slovníku lékařské terminologie MedDRA. V majoritě hlášení byla zastoupena vakcína Priorix, jelikož se k vakcinaci používá od roku 2006. Byla tedy k očkování dostupná ve sledovaném období nejdelší časový úsek. Nejvyšší počet hlášení byl evidován v roce 2015 (195), což představuje 24 % z celkové počtu evidovaných raportů a zároveň 17 % ze všech v databázi SÚKLU evidovaných hlášení souvisejících s vakcínami za tento rok. [45] V tomto roce také prvně klesla v České republice proočkovanost pod 95 %, což představuje hranici nutnou pro udržení dostatečné kolektivní imunity. [34] Od té doby jejich počet každým rokem lehce klesal. Největší počet NÚ byl zaznamenán v SOC Celkové poruchy a reakce v místě aplikace, Poruchy podkožní tkáně a kůže, Poruchy psychiatrické, Nervové poruchy a Poruchy gastrointestinálního traktu. Nežádoucí účinky z těchto SOC byly nejčastěji uvedeny v doprovodných textech jednotlivých vakcín, byly tedy převážně očekávané. V databázi

EMA EudraVigilance byla posloupnost podobná, jen s menšími rozdíly. Jako třetí byly u vakcíny Priorix nejvíce hlášeny podezření z NÚ z SOC Nervové poruchy, následovány SOC Infestace a infekce a SOC Poruchy gastrointestinálního traktu. U očkovací látky Priorix Tetra zaujímala třetí místo SOC Infestace a infekce následovaná SOC Nervové poruchy a SOC Otravy, procedurální komplikace a poranění. [47] [48] Dle dat z amerických randomizovaných klinických studií provedených u dětí ve věku 12 – 33 měsíců, které se zabývaly výskytem NÚ po aplikaci obou dávek tetraivalentní očkovací látky lze říci, že u této věkové skupiny je očkování obecně dobře tolerováno. Nejčastějšími NÚ byly bolest v místě vpichu, vyrážka a zvýšená tělesná teplota, tedy reakce očekávané. Jejich výskyt byl všeobecně nižší po aplikaci druhé dávky v porovnání s dávkou první. Naopak zčervenání v místě vakcinace bylo statisticky významnější po očkování druhou dávkou oproti aplikaci dávky první. [49]

Kromě dětí, které pro vakcinaci představují hlavní cílovou skupinu, se očkovací látka podává i dospělým jedincům v případě, kdy hrozí potenciální nákaza některým z daných onemocnění. Proto je i u nich riziko výskytu NÚ. V období 2003-2013 přijala americká databáze hlášení NÚ vakcín (dále jen VAERS) přes 3000 raportů podezření z NÚ po aplikaci MMR vakcíny u dospělých starších 19 let. Pět procent hlášení představovaly závažné NÚ, včetně 7 hlášení o úmrtí. V 77 % byly v hlášeních uvedeny ženy. Nejčastěji hlášenými reakcemi byla zvýšená tělesná teplota, vyrážka a bolest kloubů. Dokonce bylo identifikováno 131 podání dávky MMR vakcíny u těhotných žen, přičemž u 48 z nich byla hlášena nežádoucí reakce. Zde je nutné uvést, že se jedná u skupinu, u které je podání této vakcíny kontraindikováno, což naznačuje potřebu dalšího vzdělávání poskytovatelů ohledně screeningu kontraindikací a doporučení vakcín. [50]

V hodnocených datech byl nejčastěji uveden jako způsob hlášení papírový formulář. Majoritně (70 %) pocházely evidované raporty z ordinací lékařů. Ti jsou, jako zdravotničtí pracovníci, ze zákona jakékoliv podezření na neočekávaný či závažný nežádoucí účinek hlásit, proto byl tento výsledek očekávaný. [35] Druhý největší počet hlášení (25 %) ohlásili pacienti, kteří hlásili mnohem více, než jiní zdravotníci či lékárníci. V porovnání s hlášeními uvedenými v databázi EMA EudraVigilance byl výsledek shodný. [47] [48]

Podle očkovacího kalendáře měla být první dávka podána od 13. do 18. měsíce života a druhá od 5. do 6. roku. [12] Dle roku narození, který byl v hlášení uveden, byl dopočten věk pacienta v roce přijetí raportu. Nejvíce evidovaných podezření z NÚ se týkalo dětí dvou (35 %) a jednoho (21 %) roku života, což odpovídá hlavní cílové skupině vakcinace po aplikaci první dávky. Ve věkovém rozmezí 5-6 let, tedy po aplikaci druhé dávky, se objevilo 62 (8 %) podezření z NÚ. Mimo věk cílové skupiny, tedy v rozmezí 3-4 let a 7-18 let, bylo hlášeno 208 (26 %) podezření z NÚ. Dokonce byl evidován 1 případ NÚ, který se objevil u pacienta ve věku 46 let. U těchto pacientů mimo hlavní očkovací skupinu se mohlo jednat například o chybné uvedení roku narození dítěte či o prevenci před eventuální nákazou některým z onemocnění. V databázi EudraVigilance se ve většině hlášení analyzovaných vakcín také objevili pacienti věkového rozmezí 1-2 let. Nicméně u vakcíny Priorix bylo hlášeno i několik případů týkajících se pacientů ve věku 18-64 let, 65-85 let a 2 případy ve věku vyšším než 85 let. U očkovací látky Priorix Tetra byly hlášeny NÚ u pacientů ve věku 18-64 let a dva případy ve věkovém rozmezí 65-85 let. [47] [48] V 7 % hlášení nebyl rok narození pacienta zaznamenán.

Devadesát dva procent evidovaných hlášení obsahovalo podezření na závažný nežádoucí účinek. Tento výsledek je možné vysvětlit tím, že se mezi závažné NÚ řadily i ty významné NÚ, které nevyhovují přesné definici závažného nežádoucího účinku dle zákona o léčivech. Ty se v hlášeních objevovaly nejvíce. Ve 22 % se také objevily NÚ, které vedly k hospitalizaci. V majoritě hlášení se závažnými komplikacemi bylo evidováno podezření na více NÚ, proto bylo složité zhodnotit, které NÚ se řadily mezi ty závažné. V hlášeních s jednou evidovanou nežádoucí reakcí se nejčastěji objevovaly různé typy vyrážek, horečka a febrilní křeče.

Ve 37 % evidovaných raportů NÚ vymizely, v 10 % neustoupily a v 5 % ustupovaly v době hlášení. Pro jednoho pacienta měly NÚ fatální následky. Nicméně v převážné většině, ve 47 %, nebyl výsledek NÚ zaznamenán. Stejně výsledky zaznamenala i databáze EudraVigilance. [47] [48] 15. 10. 2010 bylo evidováno hlášení po očkování vakcínou Trivivac, které mělo pro pacienta fatální následky. Jednalo se o pětiletou dívku, která zemřela s herpetickou encefalitidou. Byla to jediná reakce uvedená v hlášení.



Imunitní systém každého pacienta reaguje na aplikaci očkovací látky odlišně, a proto nemusí být hladina protilátek vždy dostatečná. [46] To se projevilo ve 107 případech, u kterých bylo hlášeno selhání vakcinace. Dále se v 57 případech u pacientů objevily příušnice, ve 12 případech spalničky a ve 34 hlášeních u vakcíny Priorix Tetra neštovice.

Po porovnání SmPC jednotlivých vakcín byly posouzeny neočekávané NÚ. Nejčastěji hlášené reakce (alespoň 3x evidované) z jednotlivých SOC byly zaznamenány do tabulek, ve kterých byly červeně znázorněny ty neočekávané. Nejčastěji hlášenou neočekávanou nežádoucí reakcí byl narušený psychomotorický vývoj (30x), apatie (20x) a porucha vývoje řeči (16x). Alespoň 10krát se objevily neočekávané nežádoucí reakce noční děsy, autismus a třes. Zde je nutné uvést, že jde o podezření z NÚ, tudíž je nelze dávat do přímé souvislosti s prokázanými NÚ vakcín.

Práce se potýkala s jistými limity, kvůli kterým mohly být výsledky zkreslené a neúplné. Před detailnější analýzou dat proběhlo odstranění duplicitních záznamů a korektura názvů hlášených reakcí, ale i přesto se ve výsledcích mohly objevit odchylky od skutečnosti například kvůli chybně pojmenovaným reakcím či nekompletním údajům o pacientech a hlášených reakcích. Nekompletnost dat mohla vzniknout například i kvůli evidenci pouze z části vyplněného formuláře do CDNÚ. Jako další limit lze uvést všeobecnou podhlásivost NÚ, proto je pravděpodobné, že se během sledovaného období neočekávaných a závažných nežádoucích účinků po očkování MMR vakcínou objevilo mnohem více. V hlášeních, které obsahovaly více než jeden výsledek reakce (ustoupila, vymizela,...) nešlo stanovit konečný stav, proto byly započteny veškeré hlášené výsledky, jejichž počet se poté mohl od toho reálného lišit.

## 10 ZÁVĚR

Shromažďování a ověřování spontánních hlášení na podezření z NÚ LP je důležité k zajištění bezpečné farmakoterapie a k získání co možná největší prospěšnosti z užívaných léčivých přípravků. Analytické zhodnocení evidovaných spontánních hlášení na podezření z nežádoucích účinků po očkování MMR vakcínou nás převážně informovalo o množství hlášených reakcí souvisejících s touto očkovací látkou, o jejich závažnosti a především o výskytu neočekávaných NÚ, kterým je třeba se dále věnovat, hodnotit asociaci a potvrdit či vyvrátit kauzalitu.

V České republice se do konce minulého století rok co rok snižovala frekvence hlášení i přes v zákoně zakotvenou hlásící povinnost. Důvodů bylo mnoho, od časové náročnosti podávání hlášení po obavy z peněžních postihů za NÚ, které by hlásitel ohlásil. Poté se SÚKLu podařilo znovu hlášení stimulovat a tak se jejich počet postupně zvyšoval. Je důležité hlásitele motivovat a zdůrazňovat důležitost podávání hlášení pro maximální využití farmakoterapie v populaci.

## **11 SEZNAM TABULEK, OBRÁZKŮ A GRAFŮ**

**Tabulka 1** Klasifikace nežádoucích účinků dle frekvence výskytu

**Tabulka 2** Počty hlášených NÚ v jednotlivých SOC

**Tabulka 3** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

**Tabulka 4** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Poruchy podkožní tkáně a kůže

**Tabulka 5** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Poruchy psychiatrické

**Tabulka 6** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Nervové poruchy

**Tabulka 7** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Poruchy gastrointestinálního traktu

**Tabulka 8** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Hrudní, respirační a mediastinální poruchy

**Tabulka 9** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Otravy, procedurální komplikace a poranění

**Tabulka 10** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Poruchy lymfatického systému a krve

**Tabulka 11** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Poruchy výživy a metabolismu

**Tabulka 12** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Poruchy svalové a kosterní soustavy

**Tabulka 13** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Infestace a infekce

**Tabulka 14** Nejčastěji hlášené NÚ v SOC Komplikace během vyšetření

**Tabulka 15** Výčet všech hlášených NÚ

**Obrázek 1** Strukturní posloupnost názvosloví MedDRA

**Obrázek 2** Seznam SOC v názvosloví MedDRA

**Graf 1** Počty hlášení na podezření z nežádoucích reakcí související s používanými vakcínami proti onemocnění spalničkami, příušnicemi a zarděnkami během let 2004 až 2017

**Graf 2** Počty hlášení na podezření z NÚ po očkování MMR vakcínou během období 2004-2017 dle způsobu hlášení

**Graf 3** Počet pacientů v jednotlivých věkových kategoriích uvedených v hlášeních na podezření z nežádoucích účinků po očkování MMR vakcínou za období 2004-2017

**Graf 4** Procentuální zastoupení hlášení na podezření z nežádoucích účinků závažného charakteru po očkování MMR vakcínou za období 2004 až 2017

**Graf 5** Počet hlášení na podezření z nežádoucích reakcí s ohrožením života po očkování MMR vakcínou za období 2004 až 2017

**Graf 6** Počet hlášených podezření z nežádoucích reakcí, jež pacientovi způsobily dočasnou či trvalou invaliditu, po očkování MMR vakcínou za období 2004 až 2017

**Graf 7** Počet hlášených podezření z nežádoucích reakcí, které vedly k hospitalizaci, po očkování MMR vakcínou za období 2004 až 2017

**Graf 8** Počet evidovaných spontánních hlášení na podezření z NÚ po očkování MMR vakcínou za období 2004 až 2017 z hlediska hlásitele

**Graf 9** Počet hlášených podezření na NÚ po očkování MMR vakcínou z hlediska odbornosti hlásící osoby

**Graf 10** Počet evidovaných spontánních hlášení na podezření z NÚ po očkování MMR vakcínou za období 2004 až 2017 v jednotlivých krajích

**Graf 11** Graf znázorňuje počet hlášení na podezření z NÚ po očkování MMR vakcínou za období 2004 až 2017 dle jejich výsledku

## 12 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

BCG	Bacillus Calmette-Guérin (oslabený kmen bakterie tuberkulózy)
CDNÚ	Centrální databáze nežádoucích účinků
CYP3A4	Cytochrom P450, 3A4
EMA	European Medicines Agency (Evropská agentura pro léčivé přípravky)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Virus lidské imunitní nedostatečnosti)
HLGT	High-Level Group Terms (skupinové termíny vysoké úrovně)
HLT	High-Level Terms (termíny vysoké úrovně)
HPV	Human papilloma virus (Lidský papilomavirus)
IgE	Imunoglobulin typu E
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Mezinárodní rada pro harmonizaci technických požadavků na humánní léčiva)
LLT	Lowest Level Terms (termíny nejnižší úrovně)
LP	Léčivý přípravek
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMR	Measles-Mumps-Rubella (spalničky-zarděnky-příušnice)
NÚ	Nežádoucí účinek
OPV	Živá perorální vakcína
PIL	Patient information leaflet (příbalový leták)
PT	Preferred Terms (preferované termíny)
SmPC	Summary of product characteristics (souhrn údajů o přípravku)
SOC	System Organ Class (třída orgánových systémů)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TBC	Tuberculosis (Tuberkulóza)
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System (systém hlášení NÚ vakcín)
VHA	Virová hepatitida typu A
VHB	Virová hepatitida typu B
VHC	Virová hepatitida typu C
XML	Extensible Markup Language (formát elektronických dokumentů)

## 13 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] Vakcíny a očkování, SZÚ. SZÚ [online]. Copyright © 2007 [cit. 14.04.2021]. Dostupné z: <http://szu.cz/tema/vakciny>
- [2] Biblická apologetika - Úvodní stránka [online]. Copyright ©V [cit. 14.04.2021]. Dostupné z: [https://www.apologet.cz/files/attachments/file/813-1-lek\\_04\\_20\\_franc-1.pdf](https://www.apologet.cz/files/attachments/file/813-1-lek_04_20_franc-1.pdf)
- [3] OČKOVÁNÍ proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. VAKCÍNY A OČKOVÁNÍ [online]. Copyright ©Marek Petr [cit. 09.10.2020]. Dostupné z: [https://www.vakciny.net/pravidelne\\_ockovani/ockovani-proti-spalnickam-priusnicim-zardenkam](https://www.vakciny.net/pravidelne_ockovani/ockovani-proti-spalnickam-priusnicim-zardenkam)
- [4] TRIVIVAC INJ. STRÍKAČKA. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 13.12.2021]. Dostupné z: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjgvv\\_hpOfuAhUIA2MBHeQiAp4QFjABegQIAxAC&url=http%3A%2F%2Fwww.sukl.cz%2Fdownload%2Fpil%2FP1122737.doc&usg=AOvVaw3iT4Q6sGb9eN1UnyZu3Fg8](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjgvv_hpOfuAhUIA2MBHeQiAp4QFjABegQIAxAC&url=http%3A%2F%2Fwww.sukl.cz%2Fdownload%2Fpil%2FP1122737.doc&usg=AOvVaw3iT4Q6sGb9eN1UnyZu3Fg8)
- [5] VLČEK, J., R. DALECKÁ a kol. Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky. 2., přeprac. a rozš. vyd. Praha: Remedia, 2005, s. 5,14,16. ISBN 80-903555-0-1.
- [6] Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv[online]. Copyright © 2001 [cit. 14.04.2021]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>
- [7] Co je očkování proti infekčním onemocněním?, SZÚ. SZÚ[online]. Copyright © 2007 [cit. 29.09.2020]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/vakciny/co-je-ockovani-proti-infekcnim-onemocnenim>
- [8] CHLÍBEK, Roman. Očkování dospělých. Praha: Mladá fronta, 2018. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-4624-4.
- [9] Kolektivní imunita, SZÚ. SZÚ [online]. Copyright © 2007 [cit. 15.11.2020]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/vakciny/kolektivni-imunita>
- [10] SEMIGINOVSKÝ, Bohdan. Abeceda očkování: praktická informace pro rodiče, turisty a cestovatele. [Praha]: Fórum pro zdraví, 2004. Prevence. ISBN 80-239-3199-7.
- [11] BERAN, Jiří a Jiří HAVLÍK. Lexikon očkování. Praha: Maxdorf, c2008. Jessenius. ISBN 978-80-7345-164-6.
- [12] Očkovací kalendář v ČR platný od 1.1.2018, SZÚ. SZÚ [online]. Copyright © 2007 [cit. 29.09.2020]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/vakciny/ockovaci-kalendar-v-cr>

- [13] 537/2006 Sb. Vyhláška o očkování proti infekčním nemocem. Zákony pro lidi - Sbírka zákonů ČR v aktuálním konsolidovaném znění [online]. Copyright © AION CS, s.r.o. 2010 [cit. 20.02.2021]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2006-537?text=vyhláška+o+očkován%C3%AD+proti>
- [14] Reakce po očkování, SZÚ. SZÚ [online]. Copyright © 2007 [cit. 29.09.2020]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/vakciny/reakce-po-ockovani>
- [15] Očkovací látky | Očkovací kalendář. Titulek - Úvodní stránka[online]. Copyright © 2018 ISSN 2570 [cit. 15.11.2020]. Dostupné z: <https://www.ockovaci-kalendar.cz/ockovaci-latky>
- [16] Typy vakcín - Tevapoint | TEVApoint.cz. Úvodní stránka - Tevapoint | TEVApoint.cz [online]. Copyright © 2000 [cit. 08.08.2020]. Dostupné z: <https://www.tevapoint.cz/typy-vakcin/>
- [17] (SLOŽENÍ VAKCÍN. VAKCÍNY A OČKOVÁNÍ [online]. Copyright ©1999 [cit. 08.08.2020]. Dostupné z: [https://www.vakciny.net/principy\\_ockovani/pr\\_13.htm](https://www.vakciny.net/principy_ockovani/pr_13.htm)
- [18] Spalničky - popis, příznaky, léčba, očkování, zdroj nákazy. Object moved [online]. Copyright © 2015 Avenier a.s. [cit. 06.10.2020]. Dostupné z: <https://www.ockovacentrum.cz/cz/spalnicky>
- [19] BERAN, Jiří, Jiří HAVLÍK a Vladimír VONKA. *Očkování: minulost, přítomnost, budoucnost*. Praha: Galén, c2005. ISBN 80-7262-361-3.
- [20] Ask the Experts about Measles, Mumps, and Rubella (MMR) Vaccines - CDC experts answer Q&As . Immunization Action Coalition (IAC): Vaccine Information for Health Care Professionals [online]. Dostupné z: [https://immunize.org/askexperts/experts\\_mmr.asp](https://immunize.org/askexperts/experts_mmr.asp)
- [21] DUNIEWICZ, Milan a Pavel ADAM. *Neuroinfekce*. Praha: Maxdorf, 1999. ISBN 80-85800-72-1.
- [22] F. BACH, Martin a Volker ter MEULEN. *Measles Virus* [online]. 1. Berlin: Springer Science & Business Media, 2012 [cit. 2020-10-09]. ISBN 3642786235. Dostupné z: [https://books.google.cz/books?id=mn7qCAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=cs&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.cz/books?id=mn7qCAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=cs&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false)
- [23] Rizika onemocnění spalničkami a možnosti prevence – Ministerstvo zdravotnictví. Ministerstvo zdravotnictví[online]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/rizika-onemocneni-spalnicky-a-moznosti-prevence/>
- [24] MANĎÁKOVÁ, Zdenka, Irena MARTINKOVÁ, Lenka PETROUŠKOVÁ, Pavla LEXOVÁ, Radomíra LIMBERKOVÁ, Jana KOŠŤÁLOVÁ, Jan KYNČL. Spalničky – aktuální epidemiologická situace a klinické zkušenosti. *Pediatric pro praxi*, 2017, č.6, str.346-347. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2017/06/02.pdf>

- [25] Příušnice - popis, příznaky, léčba, očkování, zdroj nákazy. Object moved [online]. Copyright © 2015 Avenier a.s. [cit. 06.10.2020]. Dostupné z: <https://www.ockovacentrum.cz/cz/priusnice>
- [26] Zarděnky - popis, příznaky, léčba, očkování, zdroj nákazy. Object moved [online]. Copyright © 2015 Avenier a.s. [cit. 08.10.2020]. Dostupné z: <https://www.ockovacentrum.cz/cz/zardenky>
- [27] ARTSHULER, Marc a Edward M. BUCHANAN. Immunizations, An Issue of Primary Care Clinics in Office Practice - E-Book [online]. 4. USA: Elsevier Health Sciences, 2011 [cit. 2020-10-09]. ISBN 1455709506. Dostupné z: [https://books.google.cz/books?id=JaDQAQAQBAJ&printsec=frontcover&hl=cs&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.cz/books?id=JaDQAQAQBAJ&printsec=frontcover&hl=cs&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false)
- [28] European Medicines Agency |. [online]. Copyright © 1995 [cit. 24.02.2021]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/priorix-article-30-referral-annex-ii\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/priorix-article-30-referral-annex-ii_cs.pdf)
- [29] PRIORIX INJ. STŘÍKAČKA, INJ PLQ SOL ISP 1+1STŘ+2J, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2001 [cit. 09.10.2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0057521&tab=texts>
- [30] ŠKOVŘANKOVÁ, Jitka. Očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. *Pediatric pro praxi*, 2007, č.6, str. 387. Dostupné z: <http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2007/06/13.pdf>
- [31] Která MMR vakcína je šetrnější?. VAKCÍNY A OČKOVÁNÍ[online]. Copyright ©1999 [cit. 07.11.2020]. Dostupné z: [https://www.vakciny.net/AKTUALITY/akt\\_2007\\_05.htm](https://www.vakciny.net/AKTUALITY/akt_2007_05.htm)
- [32] Spalničky - historie vakcinace, SZÚ. SZÚ [online]. Copyright © 2007 [cit. 10.11.2020]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/spalnicky-historie-vakcinace>
- [33] DRAŽAN, Daniel. Kontraindikace očkování. *Pediatric pro praxi*, 2008, č.4, str. 240-242. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2008/04/07.pdf>
- [34] Nežádoucí účinky léčiv, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2001 [cit. 01.11.2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/nezadouci-ucinky-leciv-1>
- [35] 378/2007 Sb. Zákon o léčivech. *Zákony pro lidi - Sběrka zákonů ČR v aktuálním konsolidovaném znění* [online]. Copyright © AION CS, s.r.o. 2010 [cit. 20.02.2021]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378?text=farmakovigilance>
- [36] EDWARDS Ralph, Jeffrey K Aronson. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*, Volume 356, Issue 9237, 7 October 2000, Pages 1255-59.



- [37] MLADÁ, Jana. Nežádoucí účinky léčivých přípravků – proč se jimi zabývat? Urologie pro praxi, 2010, č.2, str.108-109. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/uro/2010/02/14.pdf>
- [38] Co je farmakovigilance, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2001 [cit. 20.02.2021]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/co-je-farmakovigilance>
- [39] Farmakovigilance, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2001 [cit. 20.02.2021]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/farmakovigilance>
- [40] KAFTANOVÁ, P. Farmakovigilanční signály. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2019 [cit. 2021-02-20]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/prezentace-k-seminari-sekce-registraci-zakladni-informace-o>
- [41] About the Medical Dictionary for Regulatory Activities - Canada.ca. [online]. Dostupné z: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-database/about-medical-dictionary-regulatory-activities-canada-vigilance-adverse-reaction-online-database.html>
- [42] ICH Official web site : ICH. ICH Official web site : ICH [online]. Dostupné z: <https://www.ich.org/page/meddra>
- [43] MedDRA. MedDRA [online]. Dostupné z: <https://www.meddra.org/about-meddra/vision>
- [44] Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 1/2018, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2001 [cit. 19.04.2021]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2018>
- [45] Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 1/2016, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2001 [cit. 19.04.2021]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2016>
- [46] PRIORIX TETRA INJ. STŘÍKAČKA. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © [cit. 19.04.2021]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/download/spc/SPC19846.pdf>
- [47] EudraVigilance – European database of suspected adverse drug reaction reports. Measles, mumps and rubella vaccine [online]. Dostupné z: [https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F\\_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+25650](https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+25650)
- [48] EudraVigilance – European database of suspected adverse drug reaction reports. Measles, mumps, rubella and varicella vaccine [online]. Dostupné z: [https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F\\_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+25650](https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+25650)

2FPHV%20DAP%2F\_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20L  
isting%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+50911

[49] Stephanie O. Klopfer, Jon E. Stek, Maria Petrecz, Keith S. Reisinger, Steven B. Black, Michelle G. Goveia, Ouzama Nicholson, Julie L. Hardner, Anthony D. Grosso, Michelle L. Brown, Barbara J. Kuter, Florian P. Schodel. Analysis of safety data in children after receiving two doses of ProQuad® (MMRV). *Vaccine:X*. [online]. Dostupné z: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0264410X14012250?token=40233F8CCE DDB57E88760A05B3B9803B9DBC0EE790D10879D5534015A0DA803B5CCD1673E09D8 FE6D0131534BEB40D08&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210502150940>

[50] Adverse Events Following Measles, Mumps, and Rubella Vaccine in Adults Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2003–2013. National Center for Biotechnology Information [online]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4447805/>

## 14 PŘÍLOHA

Tabulka 15 Výčet všech hlášených NÚ

NÚ	PRIORIX	PRIORIX TETRA	TRIVIVAC
Abnormální držení těla	2		
Abnormální chování	8	1	1
Abnormální chůze	2		1
Abnormální oční pohyby		1	
Abnormální pláč	3	2	
Abnormální stolice	1	1	
Abnormální úbytek hmotnosti	1		
Absces mízní uzliny	1		
Absces v místě aplikace		1	
ADHD	4	1	
Afebrilní křeče	1		
Afektivní labilita	1		
Aftózní stomatitida	3		
Aftózní vředy v ústech	4	2	
Agresivita	3	2	
Akutní diseminovaná encefalomyelitida	1		
Akutní faryngitida		1	1
Akutní gastritida	1		
Akutní gastroenteritida	2		
Akutní kopřivka	1		
Akutní průjem	3		
Akutní pyelonefritida		2	
Akutní sinusitida		1	
Akutní tonzilitida	4	1	
Akutní ucpání nosu	1		
Alergická dermatitida	2		
Alergická reakce			2
Alergická reakce v místě injekce	1		
Alergická rýma	1		
Alergický exantém	2		1
Alergie	3		
Alergie na kravské mléko	2		
Alergie na potraviny	2		
Anorexie	2	2	
Apatie	20	5	
Apnoe	3		
Areflexie			1
Artritida	1		
Aspergerův syndrom	1		
Astigmatismus		1	
Astma	1		

Ataxie	3	1	1
Atopický ekzém	10		
Atypické febrilní křeče	1		
Autismus	12	2	
Autistická spektrální porucha	1		
Bakteriální tonsilitida	1		
Benigní paroxysmální polohové vertigo	1		
Bezvědomí	8	4	2
Bizarní chování	1		
Bledost	5		
Bledost obličeje	1		
Bližze neurčený deficit imunity	2		
Bolest	1	1	
Bolest břicha	10	1	
Bolest dolních končetin	4		
Bolest hlavy	4	3	
Bolest hrudníku	1		
Bolest kloubu	2		
Bolest kolene	1	1	
Bolest končetin	2		
Bolest krku	2	1	
Bolest lymfatické uzliny	1		
Bolest příušní žlázy	1	1	
Bolest ramene	1		
Bolest ucha	2		
Bolest v končetině			1
Bolest v místě aplikace	4	1	3
Borreliová infekce	1		
Bradykardie	1		
Bronchitida	3		
Bronchopneumonie	2		
Břišní kolika	2		
Celková slabost	2	1	1
Cerebelitida	6	1	1
Cirkumorální cyanóza	1		
Citlivost kůže			1
Citlivý na světlo	1		
C-reaktivní protein zvýšený	3		
Cyanóza	2	1	1
Částečné bezvědomí	1		
Červené hrdlo	4		
Červené skvrny	1		
Dehydratace	2		
Dermatitida			2
Dětský autismus	1		
Diabetes mellitus I. typu	5		

Difuzní erytém		1	
Divergentní konkomitatní strabismus	1		
Divergentní šilhání	1		
Dráždivý kašel	2		
Duchem nepřítomný	1		
Dušnost	3		2
Dysfagie	1		
Dysfázie	1		
Dyspnoe	1		
Dyssomie	1		
Dysurie	2		
Edém			1
Edém hltanu	1		
Edém očního víčka	1		1
Edém šourku		1	
Edém tváře	1	1	
Edém v místě injekce			3
Edém varlat	1		
Ekchymóza	1		
Ekzém	6	1	
Enantém	2		
Encefalitida	4		
Encefalopatie	6		
Enteritida	1		
Enuréza	1		
Epidemická parotitida	5		1
Epilepsie	3	1	
Epileptiformní záchvaty	1		
Epistaxe			1
Epizoda hypotonická málo reagující	1		
Epizodická ataxie	1		
Erupce			1
Erytém	4	1	4
Erytém v místě aplikace	2		2
Erytromakulózní vyrážka	1		
Erytropapulózní vyrážka		1	
Exantém	55	14	12
Excesivní pití	1		
Extrapyramidové symptomy	1		
Extrémní únava	3		
Faryngeální erytém		1	
Faryngitida	2	1	2
Faryngotonzilitida	1		
Febrilní křeč	43	4	7
Flatulence	1		
Fobie	1		1

<b>Gastroenteritida</b>	2		
<b>Generalizovaná ekzémová reakce</b>	1		
<b>Generalizovaná makulózní vyrážka</b>	2		3
<b>Generalizovaná vyrážka</b>	5		4
<b>Generalizované křeče</b>	1		
<b>Generalizovaný erytém</b>	1	1	
<b>Generalizovaný exantém</b>	21	1	13
<b>Generalizovaný makulopapulózní exantém končetin</b>	2	1	1
<b>Generalizovaný makulopapulózní exantém trupu</b>	7	3	1
<b>Generalizovaný tonicko-klonický záchvat</b>	1		
<b>Gingivitida</b>	1		
<b>Gonitida</b>			1
<b>Grimasování</b>	2		
<b>Guillain-Barre syndrom</b>		1	
<b>Halucinace</b>	1		
<b>Hemartros</b>	1		
<b>Hematom</b>	1	1	1
<b>Hemiplegie</b>	1		
<b>Hemoragická encefalitida</b>	1		
<b>Hepatosplenomegalie</b>			1
<b>Herpetická encefalitida</b>			1
<b>Hnisání</b>	1		
<b>Hnisavá konjunktivitida</b>	2		
<b>Hnisavá lymfadenitida</b>	1		
<b>Horečka</b>	283	45	47
<b>Hyperaktivita</b>	6		
<b>Hyperkinetický syndrom v dětství</b>	1		
<b>Hyperkineze</b>	1		
<b>Hypermobilní syndrom</b>	1		
<b>Hypersomnie</b>	1		
<b>Hypertonie</b>	2		1
<b>Hyperventilace</b>	1		
<b>Hypochromní anémie</b>	1		
<b>Hypotermie</b>	1	2	
<b>Hypotonie</b>	7		1
<b>Hysterické záchvaty</b>	4	1	
<b>Chladné končetiny</b>	1		
<b>Chrapot</b>	2		1
<b>Chronická kopřivka</b>	2		
<b>Idiopatická trombocytopenická purpura</b>	7	1	
<b>Idiopatická trombocytopenie</b>	1		
<b>Indurace</b>	1		
<b>Indurace v místě injekce</b>	2		1
<b>Infekce</b>	2		
<b>Infekce horních cest dýchacích</b>	1		

<b>Infekce způsobená virem příušnic</b>		1	
<b>Infekce způsobená virem varicella-zoster</b>		1	
<b>Infekční rýma</b>	1		
<b>Infiltrace v místě injekce</b>			1
<b>Inguinální lymfadenopatie</b>	1		
<b>Insomnie</b>	2	2	
<b>Intubace</b>	1		
<b>Invaginace střeva</b>	1		
<b>Iridocyklitida</b>	1		
<b>Jednostranná bolest nohy</b>	1		
<b>Jizva</b>		1	
<b>Juvenilní idiopatická artritida</b>	3		
<b>Kardiovaskulární kolaps</b>	1		
<b>Kašel</b>	35	1	3
<b>Kašovitá stolice</b>	2		1
<b>Katar</b>	1	1	4
<b>Kawasakiho nemoc</b>		1	
<b>Kloubní porucha</b>	1		
<b>Kolika</b>	1		
<b>Komplexní febrilní křeče</b>	2		
<b>Kontuze</b>	2	1	
<b>Koplikovy skvrny</b>	1	1	
<b>Kopřivka</b>	2		
<b>Kožní exantém na obou nohou</b>	1		
<b>Kožní vyrážka (blíže neurčená)</b>		1	
<b>Krční lymfadenopatie</b>	1	1	
<b>Krevní výron v místě injekce</b>			1
<b>Krusta</b>		10	
<b>Krvácení z dásně</b>		1	
<b>Krvácivý stav</b>		1	2
<b>Křeč</b>	2		1
<b>Křeč v ruce</b>		1	
<b>Křeče</b>	6	1	
<b>Křeče generalizované</b>	1		
<b>Kulhání</b>	3		
<b>Kýchání</b>	2		
<b>Kývání hlavou</b>	1		
<b>Laryngitida</b>	4		
<b>Léky indukovaná encefalopatie</b>	1		
<b>Letargie</b>		1	
<b>Leukocytóza</b>	1		
<b>Leukopenie</b>	2	2	
<b>Lhostejnost</b>		1	
<b>Lokalizovaný erytém</b>			1
<b>Lokální edém</b>	1		
<b>Lokální reakce po podání</b>	2		

Lupoidní dermatitida	1		
Lymfadenitida	3		
Lymfadenopatie	1	1	
Lymfatická uzlina hmatná	1		
Makrocefalie	1		
Makula		8	2
Makulopapulózní vyrážka	12	7	8
Makulózní vyrážka	6		2
Malátnost	10		
Měkká stolice	1		
Menigeální dráždění		1	
Meningoencefalitida	1		
Mentální postižení	5		
Metabolická acidóza	1		
Mióza	1		
Mírná teplota	2		
Modré rty	1		
Morbiliformní erytém	1		
Morbiliformní vyrážka	10	2	8
Motorická dysfunkce	1		
Motorický neklid	1		
Moučnivka dutiny ústní	1		
Mozečková ataxie		3	
Mozečkový syndrom	2	2	1
Mrzutost	14	2	1
Muskuloskeletální porucha	1		
Myoklonické záškuby	1	1	
Myozitida		1	
Nadměrné mrkání oka	1		
Nadměrné pocení	1		
Nadměrný spánek	1		
Nachlazení	2		
Náchylnost k nemoci	2		
Napětí nervové	1		
Narušená koordinace	1		
Narušený psychomotorický vývoj	30		
Narušený spánek	6		
Natažený sval	1		
Nával horka	1		
Nazelenalá stolice		1	
Necitlivost v noze		2	
Nechuť k jídlu	24	1	
Nejistá chůze	1		
Neklid	35	3	1
Neklidný spánek	2		
Nekompletní očkování		1	



<b>Nekoordinovanost</b>			1
<b>Nereagující na podnět</b>	4		
<b>Nervozita</b>	12		
<b>Neschopný chůze</b>		2	
<b>Nespavost</b>	30	1	
<b>Nespecifická reakce</b>			1
<b>Nestabilní chůze</b>	2		
<b>Neúčinnost léku</b>	1		
<b>Neurčité potíže</b>		1	
<b>Neurologická porucha</b>	2		
<b>Neutěšitelný pláč</b>	25	2	
<b>Neutropenie</b>	4		
<b>Nevolnost</b>	1		1
<b>Nevrlý</b>	1		
<b>Nežádoucí reakce po očkování</b>	1	2	1
<b>Noční děsy</b>	13	1	
<b>Noční kašel</b>	1		
<b>Noční pomočování</b>	1		
<b>Noční pot</b>	1		1
<b>Noční probouzení</b>	4	1	
<b>Nosní sekrety</b>	1		
<b>Nystagmus</b>	2	1	
<b>Obličejové fascikulace</b>	1		
<b>Obloukovité prohnutí těla dozadu</b>	1		
<b>Obtíže s usínáním</b>	1		
<b>Obtížné probuzení</b>	1		
<b>Oční kontakt snížený</b>	2	1	
<b>Odmítání potravy</b>	3	1	
<b>Ochablý svalový tonus</b>			2
<b>Oko podlité krví</b>	1		
<b>Omezené pohyby</b>	1		
<b>Opistotonus</b>	2		1
<b>Orofaryngeální povlak</b>	2		
<b>Ospalost</b>	11	1	1
<b>Otalgie</b>	1		
<b>Oteklé krční lymfatické uzliny</b>	3		1
<b>Oteklé ucho</b>		1	
<b>Oteklé uzliny</b>	3		
<b>Otok dolních končetin</b>	1		
<b>Otok kloubu</b>	1		
<b>Otok kolene</b>	2		1
<b>Otok končetin</b>	1		1
<b>Otok kotníku</b>	1		
<b>Otok lymfatických uzlin</b>	2		
<b>Otok obličeje</b>	6		3
<b>Otok očního víčka</b>	2		2

Otok oka	2		1
Otok rtů	1		
Otok úst			1
Otok v místě aplikace	4	1	1
Otupění mentální		1	
Pád	5	2	1
Papula		11	
Papulovezikulózní vyrážka		2	
Papulózní vyrážka	6	1	1
Paréza lícního nervu	1		
Parotitida	12	5	35
Periferní exantém	2		
Pervazivní vývojová porucha	1		
Petechie	4	1	1
Petechie ústní sliznice	1		
PFAPA syndrom	3		
Fotofóbie			1
Pláč	51	5	3
Plynatost žaludku	1		
Pneumonie	1		
Pocení	1		
Pocit smutku	1		
Počet leukocytů snížený	1		
Počet lymfocytů zvýšený	1		
Podkožní hematom	1		
Podkožní hemoragie	1		
Podrážděnost	14	1	2
Pohledová obrna	1		
Polékový exantém	9		
Polinóza	1		
Polyneuropatie		1	
Polyvalentní alergie	1		
Pomalý vývoj řeči	4		
Porucha chování	5		
Porucha chůze	10	4	
Porucha imunitního systému	1		
Porucha kloubu	1		
Porucha komunikace	5		
Porucha pohybu	1	1	
Porucha příjmu potravy	1		
Porucha rovnováhy	3		
Porucha rytmu spánků bdění	1		
Porucha řeči	6		
Porucha spánku	11		
Porucha trávení	1		
Porucha vývoje řeči	16	1	

Porucha zraku	1		
Porušený stav vědomí	3		
Postencefalitický syndrom	1		
Postvaccinační spalničky			1
Postvaccinační syndrom	2	1	
Poškození koordinace	2		
Potíže s chůzí	2	2	
Potíže s rovnováhou		1	
Presynkopa		1	
Problém kvality produktu			1
Problematický spánek	3	1	
Problémy s kojením (kojenec)	1		
Produktivní kašel	1		
Průjem	38	6	2
Průlomová infekce		7	
Průlomové anemocnění varicellou		14	
Pruritus	1	1	
Pruritus v místě očkování	1		
Přecitlivělost	3		
Přechodná paralýza	1		
Přechodná porucha vědomí	4		
Překrvení horních cest dýchacích	1		
Příznaky nachlazení	1		
Příznaky rýmy	1		
Puchýřky	2	11	
Puchýřky v místě injekce	1		
Pupínky			2
Purpura	1		
Pustula		3	
Reakce v místě očkování	1		3
Redukovaný příjem tekutin	1		
Respirační infekce	2		
Respirační porucha	1		
Restrikce příjmu tekutin	1		
Retroaurikulární lymfadenitida		1	
Revmatoidní artritida	1		
Rezistence	1		
Rinitida	7	2	1
Rinorea	2		
Rozpraskané rty		1	
Roztřesenost	1		
Rýma	35		1
Salivace	2		
Sebepoškozující chování	5		
Sekrece z oka	4		
Selhání vakcinace	25	46	36

Semikóma	1		
Senná rýma	1		
Sepse	1		
Schoenlein-Henochova purpura		1	
Simplexní febrilní křeče	1		
Sinusitida	1		
Sípání	1		
Slabost	3	1	
Slabost dolních končetin	2	1	
Snížená chuť k jídlu	2		
Snížená pohyblivost	2		
Snížená tělesná teplota	1		
Snížené imunoglobuliny			1
Snížení hmotnosti	1		
Snížení koordinace	2		
Snížený pocit žízně	1		
Snížený počet krevních destiček	8	2	2
Snížený počet leukocytů	1		
Solární dermatitida	1		
Somnolence	1		
Spála		1	
Spalničkový exantém	14	1	1
Spalnicek	12	1	
Spánek neklidný	5		
Spánek špatný	1		
Spinocerebelární porucha	1		
Spontánní tvoření modřin	1		
Stereotypní repetitivní pohyby	2		
Stížnost na farmaceutický výrobek		1	
Stočení očních bulbů nahoru	2	1	
Stomatitida	1		
Strach	2		
Streptokoková angína	1		
Studený pot	1		
Stupor	1		
Subfebrilie	1	1	
Suchá kůže			1
Suchá vyrážka obličeje	1		
Suchý kašel	1		
Svalové křeče	1		
Svědění	7		1
Svědění v místě aplikace	1		
Svědící vyrážka	2	2	1
Synovitida kolene			1
Synovitida kyčle	3	1	
Systolický šelest	1		

Šilhání	2		
Špatná nálada	1		
Špatný spánek	3		1
Tachykardie	1		1
Tachypnoe	1		1
Tělesná teplota zvýšená	58	5	10
Teplá kůže			1
Teplota v místě aplikace	1		
Teplota se špičkami		1	
Testikulární bolest	1		
Tiky	2		
Titubace	2		
Tlučení hlavou	2		
Tmavé kruhy pod očima			1
Točení hlavy	1		
Točení oka kolem podélné osy	1		
Tonická křeč	2		1
Tonicko-klonická křeč	3	1	
Tonzilitida	3	1	
Tranzientní ztráta schopnosti vidění	1		
Tremor	1		
Tremor končetin			1
Trismus	1		
Třes	12		
Třes hlavy	1		
Třes rukou	2		
Úbytek hmotnosti			1
Únava	30	7	2
Úporné zvracení	1		
Upřený pohled oka vzhůru	1		
Úzkost	3		
Váhový úbytek	3		
Variceliformní vyrážka		2	
Varicella		34	
Vědomí postižené	1		
Vertigo	3	3	1
Vestibulární porucha		1	
Vezikula		2	1
Vezikulózní vyrážka	1	1	
Virová gastroenteritida		1	
Virová infekce	2	1	
Virová infekce dýchacích cest		1	
Vodnatý průjem	3		1
Vratká chůze	3	1	
Vyčerpání	1		
Výdej moči snižená	1		

Vykřikování	2		
Výkyvy nálady	1	1	
Výpotek kolene (vpravo)			1
Výpotek perikardiální	1		
Vyrážka	27	2	5
Vyrážka charakteru petechií			1
Vyrážka na krku	1		
Vyrážka na kůži celého těla	5		1
Vyrážka podobná neštovicím		1	
Vyrážka podobná spalničkám	3	2	2
Vyrážka podobná zarděnkám	2		
Vyrážka trupu	2		
Vyrážka v místě aplikace	2		2
Vyrážka v oblasti úst	1	1	
Vyrážka v obličeji	10		
Vysoká teplota	11		1
Vývojová porucha	1		
Vývojová porucha řeči nebo mluvy	1		
Vývojové opoždění	1		
Vzdorovité chování	1		
Vzteky	4		
Zácpa	5	1	
Zahlenění	5		1
Záchvat vzteku	4	1	
Zánět horních cest dýchacích	2		
Zánět oka	1		
Zánět průdušnice	1		
Zánět příušní žlázy			1
Zánět spojivek	5	1	3
Zánět středního ucha	3		1
Zánět varlete	1		
Zarudlý jazyk		2	
Zarudnutí obličeje	1		
Zarudnutí očí	2		
Zarudnutí v místě aplikace	5	1	16
Záškuby	4		
Záškuby kosterního svalu		1	
Závrať		1	
Zduření příušní žlázy	2	1	1
Zduření slinné žlázy		1	
Zhmoždenina	1	1	1
Zhoršená atopická dermatitida	2		
Zhoršená koncentrace	1	1	
Zhoršení stavu	1		
Zhoršený psychomotorický vývoj	3		
Zimnice	3		

<b>Zírání</b>		1	
<b>Změna barvy kůže</b>	1		
<b>Změna nálady</b>	5	1	
<b>Zpocený</b>	1		
<b>Zrudlá tvář</b>	1		
<b>Ztráta chuti k jídlu</b>	12	3	
<b>Ztráta vědomí</b>	2		1
<b>Ztráta zájmu</b>	1		
<b>Ztuhlost</b>		1	
<b>Ztuhlost svalů</b>	1		
<b>Zvětšené axilární lymfatické uzliny</b>	1		
<b>Zvětšené lymfatické uzliny</b>	15	2	3
<b>Zvětšené mandle</b>	1		
<b>Zvětšení příušní žlázy</b>		1	
<b>Zvracení</b>	34	4	4
<b>Zvýšená náchylnost k infekcím</b>	1	1	
<b>Zvýšená sekrece nazálního hlenu</b>	2		
<b>Zvýšená sekrece slin</b>	1		
<b>Zvýšená teplota kloubů</b>	1		
<b>Zvýšené množství stolice</b>	2		
<b>Zvýšení teploty</b>	2		
<b>Zvýšený TSH</b>	1		
<b>Žádná nepříznivá reakce</b>	1		
<b>Celkový součet NÚ dle léčivého přípravku</b>	<b>2001</b>	<b>452</b>	<b>359</b>
<b>Celkový součet NÚ</b>		<b>2812</b>	