

Immuniseerimine ja selle kõrvaltoimed

Marje Oona,
TÜ peremeditsiini õppetool, 2016

marje.oona@ut.ee

Vaktsiinid on ravimid, kuid...

vaktsiine

- manustatakse reeglina tervetele, nende kasu igapäevaelus raske hoomata
- manustatakse peamiselt lastele
- vähe raskeid kõrvaltoimeid, kuid ka kerged kõrvaltoimed olulised – seda olulisemad, mida edukam on vaktsineerimine

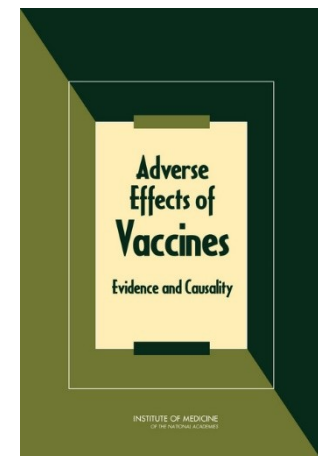
Adverse effects of vaccines

Evidence and causality (2012)

Kokkuvõte rohkem kui 1000 uurimusest, 158 järeldust Ellen Wright Clayton, professor of pediatrics and law, and director of the Center for Biomedical Ethics and Society at Vanderbilt University:

- *"The big take-home message is that we found only a few cases in which vaccines can cause adverse side effects, and the vast majority of those are short-term and self-limiting"*
- *"Despite looking very hard, it was really hard to find that vaccines cause injuries and the injuries they do cause are generally pretty mild and self-contained"*

<http://www.nap.edu/catalog/13164/adverse-effects-of-vaccines-evidence-and-causality> <http://www.reuters.com/article/2011/08/25/health-vaccines-idUSN1E77N1SA20110825>



- **Vaktsiini toime:** immuunsuse kujundamine vastava vaktsiinvälditava haiguse suhtes.

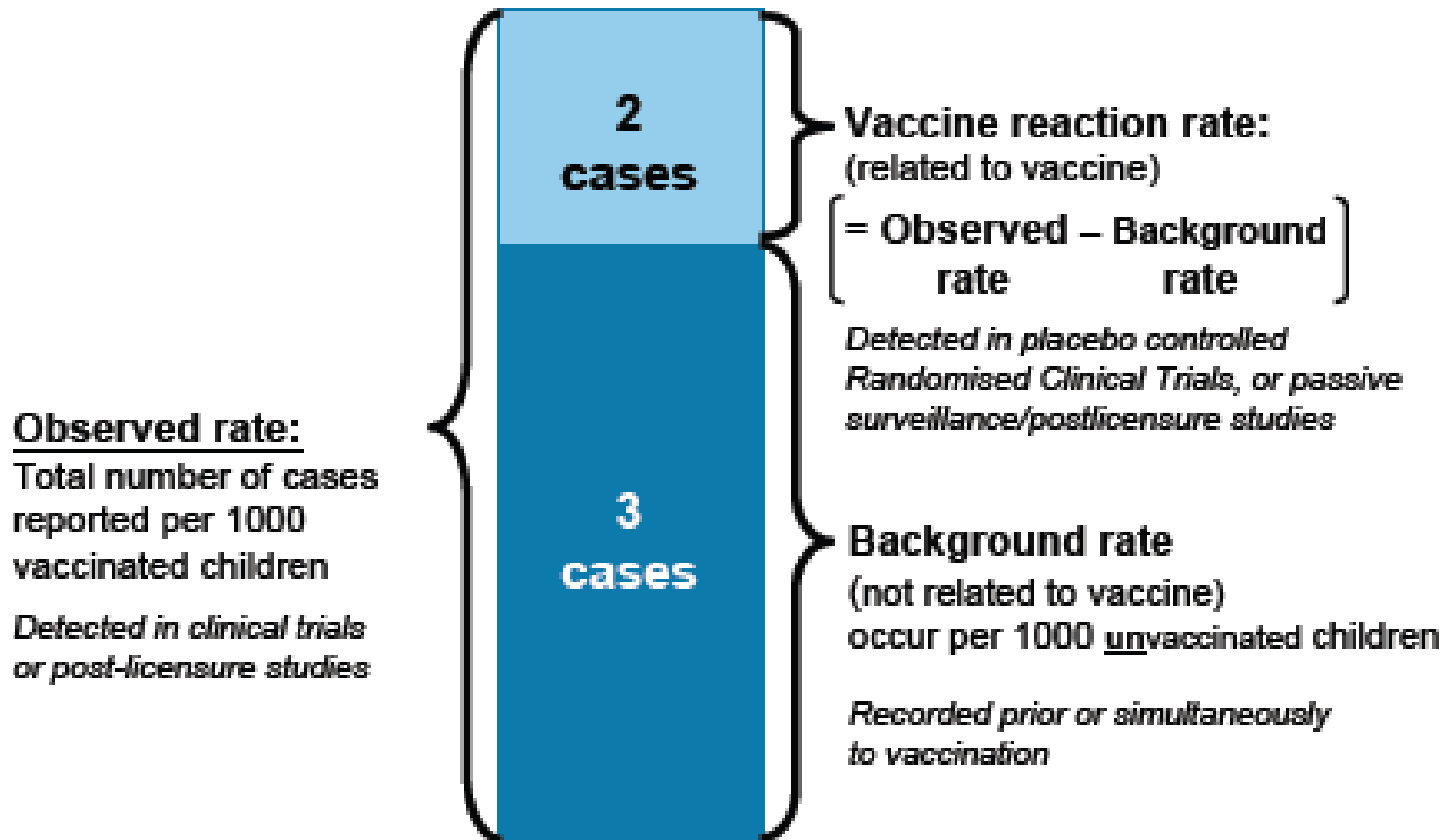
Vaktsineerimisele järgnevad kõrvaltoimed ja kõrvalnähud

- **kõrvaltoime** (ingl k *side effect*)
 - nt palaviku tõus ja teised infektsioonhaiguste korral esinevad mittespetsiifilised haigustunnused, nagu kerge väsimus, unisus, peavalu, lihasevalu - tegemist on natiivse immuunvastuse poolt põhjustatud sümptomitega
 - idiosünkraatilised reaktsioonid, näiteks anafülaksia
- **kõrvalnäht** (ingl k *adverse event*)
 - igasugune soovimatu reaktsioon, mis tekib vaktsineerimise järgselt olenemata seosest vaktsineerimisega (nt patsient satub liiklusõnnetusse).

Vaktsiinide ohutusteave

- kliinilised uuringud enne registreerimist
(näit praegused rotaviirusvaktsiinid: kliinilised uuringud >60 000 uuritaval)
- registreerimisjärgne seire
 - kõrvaltoimete teatamine
 - Ravimiamet, VAERS jne
 - aktiivne seire (taustariskide ja panusriskide jälgimine)
 - EudraVigilance, Vaccine Safety Datalink etc
- teadustöö

Taustarisk vs vaktsiini panusrisk



Tõenäosus, et juhuslikult valitud ajaperioodil see haigus avaldub (100 000 inimese kohta)

	9-18 aastased neiud			19-30-aastased naised		
	1 päev	1 nädal	6 nädalat	1 päev	1 nädal	6 nädalat
Astma	2,7	18,8	81,3	3,0	21,2	91,5
Allergia	1,5	10,6	45,8	2,5	17,4	75,3
Diabeet	0,4	2,9	12,8	0,6	3,9	17,0
Kilpn. h.	0,1	0,9	4,0	2,4	16,6	71,8
Luupus	0,1	0,5	2,0	0,3	1,8	7,8

Juhuslik ajaline kokkusattumus *versus* põhjuslik seos

USA 2013.a.

- 1561 imikute äkksurma e SIDS juhtu (0,4:1000)

Eeldused:

- 4 immuniseerimist 12 kuu jooksul
- SIDS juhud jaotuvad ühtlaselt kogu imikuea jooksul

→ Igal aastal ≈ 24 SIDS juhtu immuniseerimisega samal päeval

<http://www.cdc.gov/nchs/products/nvsr.htm>

http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr64/nvsr64_09.pdf

Analoogne: Austraalia - [Brotherton et al, Pediatrics 2005](#);

Eestis~ 10 a jooksul juhus, kui SIDS 24-48 h jooksul pärast immuniseerimist

Juhuslik ajaline kokkusattumus *versus* põhjuslik seos

- Ei ole tõendeid, et vaktsineerimine suurendaks SIDS riski
(*Jonville-Bera 2001, Carpenter et al 2004, Kuhnert et al. 2012*)
- DTP-vaktsineeritutel isegi väiksem risk äkksurmaks!
(*Vennemann et al. 2007, Toro et al. 2004, Fleming et al. 2001, Carvajal et al. 1996*)

Dravet' sündroom

- **Dravet sündroom = geneetiline haigus**
- naatriumkanali α 1-alaühikut kodeeriva geeni (*SCN1A*, ka: *SCN1B*, *GABRG2*) defekt
 - ~90% uusmutatsioon
 - esmakordselt identifitseeriti 2001.a.
- **1970-1980ndatel dgn *lakköha* vaktsiini entsefalopaatia oli tegelikult kaasasündinud geenidefekt!**
- vaktsineerimine Dravet' sündroomi kulu raskust ei muuda

Vaktsineerimise kõrvaltoimed

Valdavas enamuses on tegemist kergete ja isemööduvate kõrvaltoimetega:

- 1. süstist tingitud kõrvaltoimed:** süstekoha valulikkus, turse, punetus; ängistus, vago-vagaalne süngoop
- 2. üldreaktsioonid:** palavik, nõrkustunne, isutus, lihasevalu, peavalu
 - nõrgestatud elusvaktsiinide kõrvaltoimete spekter on laiem ja sõltub vaktsiinist (nt BCG – lümfadeniit, MMR-vaktsiin - lööve)
 - palaviku korral võivad tekkida feбриilsed krambid (vastava eelsoodumusega lastel)

Tõsistest kõrvaltoimetest olulisim anafülaksia

Anafülaksia vaktsineerimise järgselt

USA uuringud:

1991-1997: 0,65 juhtu miljoni kohta

- 7,5 miljoni vaktsiinidoosi kohta 5 juhtu

2009-2011: 1,31 juhtu miljoni kohta

- 25 miljoni vaktsiinidoosi kohta 33 juhtu

UK statistika: 1,1 juhtu miljoni kohta

- 117 miljoni vaktsiinidoosi kohta 130 juhtu

Austraalia statistika: 3-12 juhtu miljoni kohta

- Kokku 27 juhtu 6-aastase perioodi jooksul

2015. aastal saadeti Ravimiametile 42 teatist vaktsiinide võimalike kõrvaltoimete kohta, mille puhul on seos vaktsiiniga vähemalt võimalik, neist 6 oli tõsiste kõrvaltoimete kohta

Tuberkuloosivaktsiin – mädane lümfadeniit

B-hepatiidi vaktsiin - lokaalne turse ja infiltraat piiritletud "kirss-tsüanootiliste" laikudega

DTPa-IPV-Hib – süstekoha abstsess, mis vajab avamist

Leetrite, mumpsi ja punetiste vaktsiin:

- 1-aastaselt lapsel tekkis palavik ja multiformne erüteem (reaktsioon kuulub meditsiiniliselt oluliste kõrvaltoimete nimekirja). Laps vajab raviks palavikualandajaid, antihistamiinikume ja hormoonsalvi lokaalselt.

Gripivaktsiin – kaks grippi haigestumist hoolimata vaktsineerimisest (ebaefektiivsus)

Lokaalsed kõrvaltoimed

- DTPa-vaktsiini ≥ 4 . doosi manustamise korral võib kõrvalnähuna tekida **kogu jäseme turse** (kuni 2%)
 - süstetehnika: vaktsiin ei tohi sattuda nahaalusi!
 - püsib keskmiselt 4-7 päeva, jääknähte ei jää
 - ei vaja AB ravi
 - vajadusel valuvaigisti



Rennels *et al.* 2000, Rennels 2003

Jacquet *et al.* 2006; Jackson, L. A. *et al.* Pediatrics 2008;121:e646-e652

Süstihirmust tingitud kõrvaltoimed

Mass psychogenic illness (MPI)

- Kui korraga vaktsineeritakse paljusid, võib tekkida leviv psühhogeenne reaktsioon, tõeliste sümptomitega

9 erineva genesiga MPI korral esinenud sümptomid	Esinemine %
Peavalu	67
Peapööritus	46
liveldus	41
Kõhuvalu	39
Väsimus, nõrkus, uimasus	31
Kurguvalu	30
Hüperventilatsioon või hingamisraskus	19
Valu rinnus	12
Keskendumishäire	11
Oksendamine	10
Jäsemete tuimus, paresteesiad, pareesid	10
Kõhulahtisus	7
Nägemisprobleemid	7
Lööve	4
Teadvuskaoetus/sünkoop	4

Mass psychogenic illness (MPI)

- 7. mai 2007 a Melbourne
- Ühes koolis said 720 tütarlast HPV vaktsiinisüsti
- Järgneva 2 tunni jooksul väljendunud sümptomid 26 tütarlapsel (nõrkus, südamekloppimine, uimasus, minestus, afaasia)
- Kõik paranesid 24 h jooksul, ühel tüdrukul uuesti minestus 2 p möödudes, mis möödus kiiresti

Tuberkuloosivaktsiin ja selle kõrvaltoimed

- Nõrgestatud elusvaktsiin
- Sisaldab *Mycobacterium bovis*'e tüve, nn BCG tüve
(Copenhagen 1331; Pasteur 1173P2; Glaxo 1077; Tokyo 172-1; Moreau RDJ; Russian)
- Võeti maailmas kasutusele alates 1921. aastast
- Erinevad vaktsineerimistaktikad sõltuvalt tuberkuloosi haigestumuse tasemest
 - Riskirühmade vaktsineerimine (Rootsi alates 1975/76, Soome alates 2006, jt)
 - Kõigi imikute vaktsineerimine (Eesti, Horvaatia, Iirimaa, Läti, Leedu, Poola, Portugal, Rumeenia)

Tuberkuloosivaktsiin ja selle kõrvaltoimed

- Süstekohas õlavarrel paapul/pustul
- BCG-lümfadeniit: tavaliselt subaksillaarpiirkonnas, sagedus 0,01% - 0,14%
 - valutu lümfisõlme(de) suurenemine > 1 cm, võib tekkida supuratsioon
- generaliseerunud BCGiit
 - suurusjärk 1-4 : 1 000 000
 - ↑ risk HIV-positiivsetel ja kaasasündinud primaarse immuunpuudulikkusega lastel

Tuberkuloosivaktsiin ja selle kõrvaltoimed

- BGC-vaktsiin vastunäidustatud HIV-positiivsetele lastele
- BCG-vaktsiin soovitatav edasi lükata, kui perekonnas on esinenud primaarset immuunpuudulikkust
- BCG-lümfadeniit: mõtle primaarse immuunpuudulikkuse võimalusele

BCG-vaktsiini efektiivsus

- **kaitseb lapsi nii tuberkuloosi haigestumise kui ka nakatumise eest, kaitseefektiivsus sõltub laiuskraadist!**
 - tuberkuloosne meningiit
 - kopsutuberkuloos (kaitse-efektiivsus ca 70-80% >50°lt)
- **kaitse ei pruugi olla eluaegne**
 - enamikul kestab kaitse vähemalt 10 a
 - ca 50% kestab kaitse >15 a
 - Norra ja Alaska uuringute andmetel 40-60 a jooksul kaitseefektiivsus ca 50%

Autoimmuunhaigused

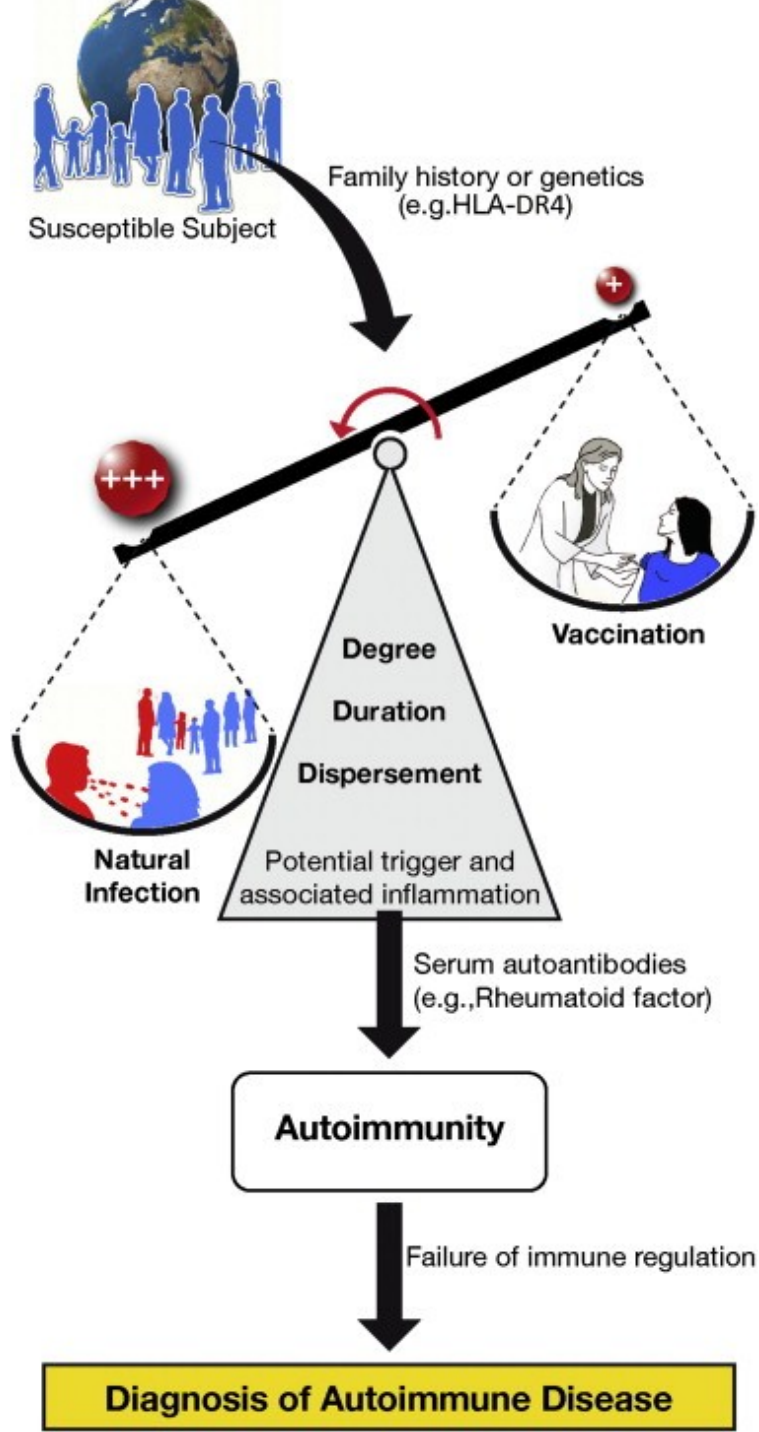
- üldiselt vaktsineerimine autoimmuunhaiguste riski ei suurenda!
- näiteks ei ole vaktsineerimistel mingit mõju I tüübi diabeedi kujunemisele
 - nt. 740 000 last hõlmav kohortuuring, jälgimisperiood 4,7 milj inimaastat (Taani):
 - vaktsineerimine ei suurendanud I tüübi diabeedi riski, ka mitte geneetilise eelsoodumusega lastel

Autoimmuunhaigused

- vaksineerimise järgselt **võib** tekkida autoimmuunne reaktsioon/haigus – kui KA NAKKUSHAIGUS ISE seda reaktsiooni/haigust võib põhjustada
- **Guillain-Barré sündroom**
 - 1976.a USAs kasutatud H1N1 gripivaktsiini järgselt $\approx 1 : 100\,000$
 - teiste gripivaktsiinide järgselt (kui üldse), siis ≤ 1 : miljon
 - gripi põdemise järgselt $\approx 1-2 : 100\,000$
 - aga kõige sagedamini *Campylobacter jejuni* infektsiooni järgselt (kuid ka nt zika-virusnakkuse järgselt)

Autoimmuunhaigused

- vaktsineerimise järgselt **võib** tekkida autoimmuunne reaktsioon/haigus – kui KA NAKKUSHAIGUS ISE seda reaktsiooni/haigust võib põhjustada
- **immuuntrombotsütopeenia**
 - punetiste põdemise järgselt 1 : 3000
 - MMR vaktsiini järgselt 1-3 : 100 000



Narkolepsia ja Pandemrix

- Seos konkreetse pandeemilise gripi vaktsiiniga - Pandemrix'iga: vaktsineerimise järgselt narkolepsia riski suurenemine
 - lastel 6 juhtu 100 000 kohta
 - täiskasvanutel 1 juht 100 000 kohta
 - Soome, Rootsi, ka teised Euroopa riigid
- Ei ole seost teiste Euroopas kasutatud pandeemilise gripi vaktsiinidega (nt Celvapan) ja hooajalise gripi vaktsiinidega
- Hiinas 3x narkolepsia juhtude tõus A(H1N1)p gripi läbipõdemise järgselt

Kansallisen narkolepsiatyöryhmän loppuraportti 31.08.2011; www.lakemedelsverket.se 30.06.2011,

THL 23.05 2013 http://www.thl.fi/en_US/web/en/pressrelease?id=33516

EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109182.pdf,

[Bardage et al. BMJ 2011](#), [Han F et al. Ann Neurol 2011](#); [Dauvuilliers et al. Brain 2013](#); [Montplaisir PlosOne 2014](#); [Melen K et al. 2013](#)

[Vaarala 2014](#); [Sturkenboom 2015](#); [Sarkanen 2016](#); [Feltelius 2015](#)

Narkolepsia ja Pandemrix

- **Pandemrix** – pandeemilise gripi vaktsiin, sisaldas uudset koostisosa: AS03 (α -tokoferool+skvaleen), veidi erinev tootmistehnoloogia (suurem nukleoproteiini sisaldus)
- **Narkolepsia** – tõenäoliselt autoimmuunhaigus, seotud kindla genotüübiga (HLA-DQB1*0602), tekib hüpokretiini tootvate neuronite kahjustus hüpotaalamuses
- Hüpotaalamuses hüpokretiini tootvatel rakkudel ja A(H1N1)pdm09 gripiviiruse nukleoproteiinil sarnane epitoop

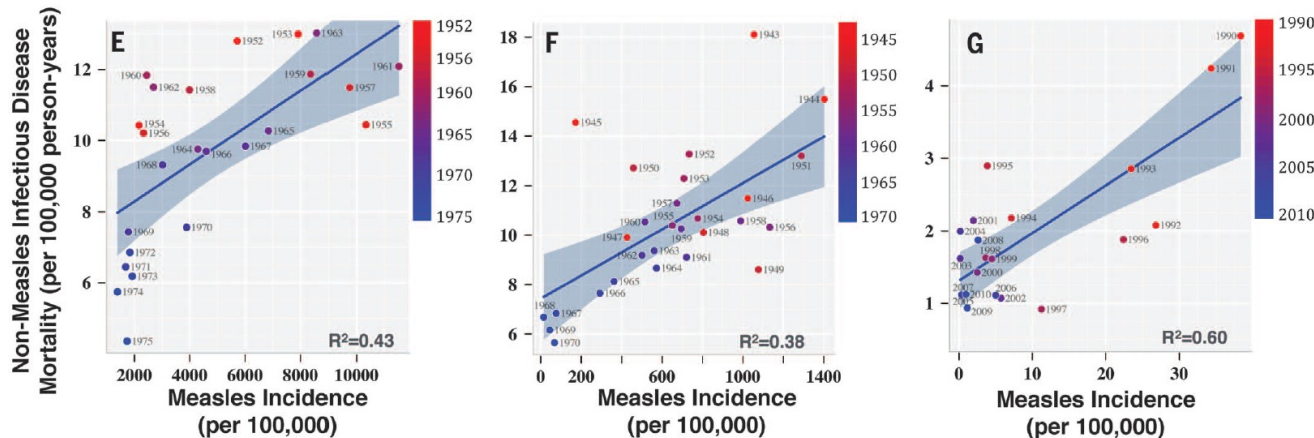
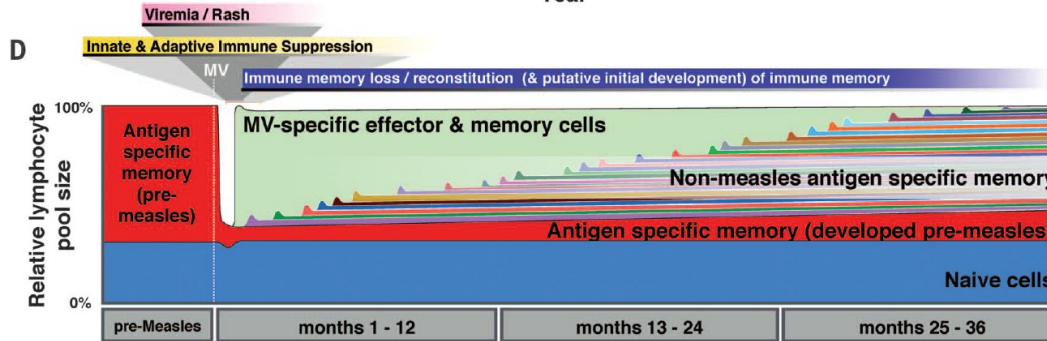
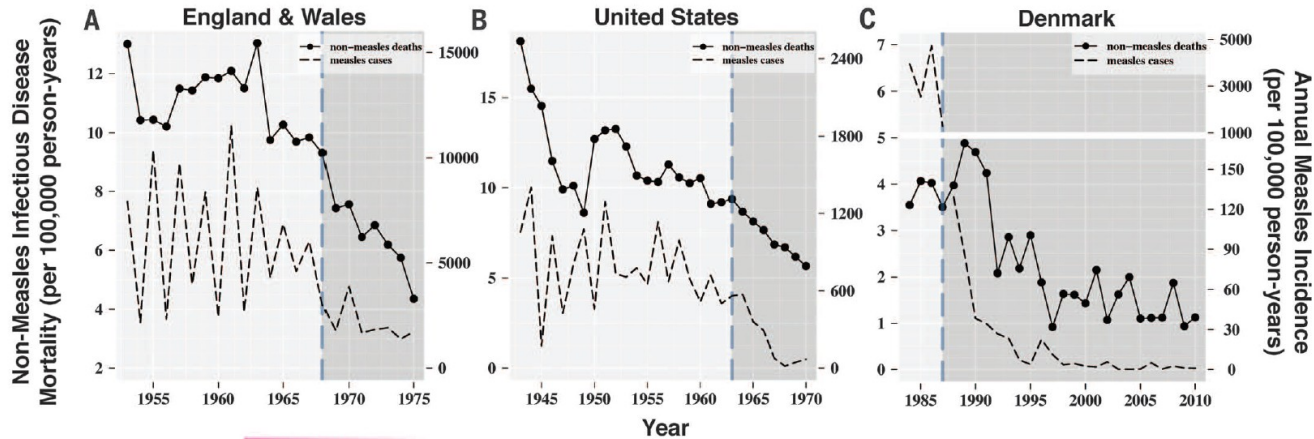
Kas saame ennustada, kellel võivad tekkida kõrvaltoimed?

- Vaktsineerimine vastunäidustatud anafülaktilist tüüpi ülitundlikkuse korral vaktsiinile või vaktsiini koostisosale
 - nt ülitundlikkus munale puukentsefaliidi vaktsiini vastunäidustusena
 - riiklikus immuniseerimiskavas ei ole kanamuna baasil toodetud vaktsiine
 - mitte ükski Eestis praegu kasutuselolev vaktsiin ei sisalda tiomersaali (elavhõbedaühendit)!
- Nõrgestatud elusvaktsiinid vastunäidustatud mõõduka või raske immuunpuudulikkuse korral
- Teisi ennustusväärtusega tunnuseid pole□

Vaktsineerimine ei nõrgesta immuunsüsteemi

- vaktsineeritud lapsed ei põe sagedamini erinevaid mittevaktsiinivällditavaid infektsioonhaigusi
- vaktsineerimine = spetsiifiline immuunsuse tugevdamine
- palavikuga ägeda haiguse ajal ei soovitata vaktsineerida, et vältida võimalikke kokkusattumisi haiguse enda ebasoodsa kuluga

Long-term benefits of measles vaccination in preventing all-cause infectious disease



- MMR vaksineeritute risk hospitaliseerimiseks infektsioonhaiguse tõttu võrreldes mittevaksineeritutega (0-30 p peale vaksineerimist)
 - viirusinfektsioonid RR 0.68 (95% CI 0.49-0.93)
 - bakteriaalsed infektsioonid RR 0.68 (95% CI 0.54-0.86)
 - sh lobaarne pneumoonia RR 0.65 (95% CI 0.48-0.86)
 - sh invasiivne pneumoonia RR 0.75 (95% CI 0.51-1.12)

- Vaktsineeritud lapsed ja mittevaktsineeritud lapsed erinevad vaktsiinvälditavate haiguste põdemise poolest, muude haiguste põdemises erinevusi ei ole
- sh autismispektri häired, atoopiline dermatiit, astma, epilepsia jne.

- vaktsineerimise periood = intensiivse arengu periood, paljude haiguste/probleemide avaldumine
- elulaad muutunud, paljudesse haigustesse haigestumine vähenenud (näit. nakkushaigused), kuid paljudesse tõusnud
- immuniseerimine on olnud nii tõhus, et vaktsiinvälditud haigused on paljudel inimestel ununenud
- vandenõuteooriate populaarsus
- huvigrupid, kellele vaktsineerimise demoniseerimine on kasulik

Ravimiametile kõrvaltoime teatise edastamine

Teatist on võimalik saata

- elektrooniliselt

<http://www.ravimiamet.ee/6668>

- kirjalikult Nooruse 1, 50411 Tartu
 - teatise [pabervorm](#) välja trükitav Ravimiameti kodulehelt