

CHOROBY ZAKAŻNE

Profilaktyczne stosowanie paracetamolu może zmniejszać immunogenność szczepionek

Źródło: Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. *Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. Lancet* 2009;374(9698):1339-1350; doi: 10.1016/S0140-6736(09)61208-3

PICO

Pytanie: Czy u zdrowych dzieci paracetamol zmniejsza częstość występowania gorączki i immunogenność szczepionek?

Rodzaj zagadnienia: Interwencyjne

Projekt badania: Prospektywne badanie randomizowane

Europejscy naukowcy zbadali wpływ profilaktycznego podawania paracetamolu na częstość występowania gorączki i immunogenność szczepionek u dzieci otrzymujących pierwszą dawkę i dawki przypominające. W latach 2006 i 2007 w 10 ośrodkach w Czechach przeprowadzono dwa badania otwarte z grupą kontrolną. W badaniu uczestniczyły niemowlęta, które w chwili włączenia do badania były w wieku 9-16 tygodni, szczepione 10-walentną szczepionką pneumokokową, skoniugowaną, zawierającą białko D, bezotczkową szczepionką przeciwko *Haemophilus influenzae* (PHiD-CV) i sześciowalentną szczepionką dur-tężec-trójskładnikowy krztusiec acelularny-wirusowe zapalenie wątroby typu B-inaktywowany wirus polio typu 1,2,3-*Haemophilus influenzae* typu b (DTPa-HBV-IPV/Hib). Szczepienia wykonywano w 3, 4 i 5 miesiącu życia, doustna szczepionka przeciwko rotawirusom była podawana w 3 i 4 miesiącu. Przypominające dawki PHiD-CV i DTPa-HBV-IPV/Hib podawano w wieku 12 i 15 miesięcy.

Uczestników badania losowo przydzielano albo do grupy otrzymującej profilaktycznie paracetamol ($n=226$) albo do nieotrzymującej profilaktyki ($n=233$). Paracetamol podawano przez jedną dobę co 6-8 h, podając pierwszą dawkę tuż po szczepieniu. Pojedyncza dawka pa-

racetamolu dla dzieci o masie ciała 4,5-7 kg wynosiła 80 mg, a >7 kg – 125 mg. W obu grupach dozwolone było stosowanie w razie wystąpienia gorączki leków przeciwgorączkowych.

W celu oceny immunogenności szczepionek pobierano próbki krwi przed i miesiąc po pierwszej i po każdej przypominającej dawce szczepionek. Rodzice lub opiekunowie w specjalnych dzienniczkach zapisywali objawy poszczepienne występujące w dniu szczepienia i w ciągu trzech kolejnych dni.

Pierwsze dawki szczepionek otrzymało 459 dzieci, a przypominające – 414. Średni wiek badanych podczas podania pierwszych dawek szczepionek wynosił 12,3 tygodnia, średni wiek w chwili podawania dawek przypominających – 12,7 miesiąca. W obu grupach zarówno po pierwszych, jak i przypominających dawkach szczepionek rzadko występowała wysoka gorączka ($>39,5^{\circ}\text{C}$), odpowiednio u $<1\%$ i u $<2\%$ badanych. Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ występowała jednak w grupie kontrolnej częściej zarówno po pierwszych (66 vs 42,5%), jak i po przypominających dawkach szczepionek (58 vs 36%).

W obu grupach szczepionki były silnie immunogenne. W grupie przyjmujących paracetamol geometryczna średnia stężeń przeciwciał była jednak istotnie mniejsza po pierwszych dawkach szczepionek przeciwko 10 serotypom pneumokoków oraz *Haemophilus*, krztuścowi, błonicy i tężcowi.

Mniejsze geometryczne średnie mian przeciwciał utrzymywały się w grupie dzieci otrzymujących paracetamol po przypominających dawkach szczepionek przeciwko tężcowi i *Haemophilus*, mniejsze były również miana przeciwciał dla 9 z 10 serotypów pneumokoków. Autorzy podsumowują uzyskane wyniki, stwierdzając, że podawanie paracetamolu po szczepieniach zmniejszało ryzyko reakcji gorączkowych, ale równocześnie osłabiało odpowiedź immunologiczną na składniki szczepionek.

Komentarz

Mobeen H. Rathore, MD, CPE, FAAP

Pediatric Infectious Diseases and Immunology, Wolfson Children's Hospital and University of Florida, Jacksonville, FL

Dr Rathore jest wykładowcą i konsultantem firm GSK, Sanofi, Merck, Novartis i Medimmune. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Część lekarzy rutynowo zaleca profilaktyczne podawanie dzieciom po szczepieniach leków przeciwgorączkowych. Ma to zmniejszyć nasilenie reakcji bólowych i gorączkowych, ale istnieją tylko nieliczne dane naukowe, które mogłyby takie postępowanie uzasadniać. Autorzy prezentowanego artykułu sugerują, że paracetamol stosowany profilaktycznie po pierwszych i przypominających dawkach szczepionek wpływa nie tylko na występowanie gorączki, ale również na immunogenność szczepień. Dość zaskakująca jest obserwacja, że u dzieci otrzymujących paracetamol stężenia przeciwciał były mniejsze niż u nieotrzymujących paracetamolu.

Zanim jednak zaczniemy odradzać profilaktyczne podawanie paracetamolu w celu uniknięcia bólu związanego ze szczepieniami, trzeba wziąć pod uwagę, że niemal wszystkie dzieci, którym podano paracetamol, osiągnęły ochronne stężenie przeciwciał przeciwko poszczególnym składnikom szczepionek. Należy zatem sprawdzić, czy mniejsze wartości średnich geometrycznych stężeń przeciwciał w populacji zaszczepionych dzieci znajdują odzwierciedlenie w mniejszej skuteczności szczepień. Chociaż badanie daje do myślenia, uzyskane wyniki wymagają jednak potwierdzenia w populacjach zróżnicowanych etnicznie oraz u starszych dzieci. Ponadto należałoby sprawdzić, czy paracetamol podawany w późniejszym okresie po szczepieniu będzie w podobny sposób wpływał na stężenie przeciwciał i występowanie gorączki. Do sformułowania zaleceń dotyczących profilaktycznego stosowania leków przeciwgorączkowych po szczepieniach niezbędne są dalsze dane oraz wyniki badań długoterminowych.

Komentarz redakcji wydania amerykańskiego

Ipp i wsp. wykazali przed ponad 20 laty, że podawany profilaktycznie paracetamol zmniejsza miejscową i układową odpowiedź ustroju na szczepionkę DPT-IPV.¹ Rok później podobne wyniki uzyskali Lewis i wsp., którzy proroczo podsumowali uzyskane przez siebie wyniki, stwierdzając, że „działanie przeciwzapalne powszechnie stosowanego paracetamolu może niekorzystnie wpływać na wytwarzanie swoistych przeciwciał ochronnych”.² W prezentowanym badaniu wykazano, że obecnie, dzięki zastąpieniu pełnokomórkowych szczepionek DTP szczepionkami DTaP,

niepożądane reakcje poszczepienne, takie jak wysoka gorączka występują rzadko, co potwierdza potrzebę zebrania i przeanalizowania danych, umożliwiających sformułowanie rozsądnych zasad postępowania. Chociaż przesłanki dla profilaktycznego stosowania leków przeciwgorączkowych w celu zapobiegania gorączce poszczepiennej lub jej zmniejszenia wydają się jasne, to jednak coraz więcej danych wskazuje, że może ono być nieuzasadnione, a ponadto prowadzić do działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Ipp MM, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 1987; 6: 721-725.
2. Lewis K, et al. *Amer J Dis Child.* 1988; 142: 62-65.

Słowa kluczowe: paracetamol, szczepienia, odpowiedź immunologiczna

Artykuł ukazał się oryginalnie w AAP Grand Rounds, Vol. 23, No. 1, January 2010, p. 2: Prophylactic Acetaminophen May Blunt Immune Response to Vaccines wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.