

## **Vede imunizace k alergickým nebo autoimunním nemocem ?**

(Addressing Parents' Concerns: Do Vaccines Cause Allergic or autoimmune Diseases ?)

Offit P.A., Hackett Ch.J.

Pediatrics, Vol. 111, 2003, No. 3, s. 653-659

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Drobné kasuistiky a studie neuvádějící kontrolní skupiny, včetně historek ve sdělovacích prostředcích a na internetu, tvrdí, že vakcinace je příčinou různých chronických nemocí jako je např. roztroušená skleróza (RS), diabetes, chronická artritida, senná rýma nebo astma. Tyto zprávy vedou některé rodiče k odmítání očkování jejich dětí. V reakci na obavy rodičů i na pochyby některých zdravotníků revidovalo několik vrcholných institutů medicíny studie, zaměřené na průkaz souvislosti mezi mnohočetným očkováním a vznikem imunologických poruch. V revizi je diskutováno o patogenezi alergií, RS, juvenilního typu diabetu, chronické artritidy a o hledání biologických mechanismů, které by mohly objasnit, jakým způsobem může očkování vyvolat tato onemocnění. Uveden je také přehled kontrolovaných epidemiologických studií, sledujících souvislost mezi vakcínami a chronickými nemocemi.

### **Alergické nemoci**

#### **Patogeneze alergických nemocí**

Patogeneze alergických nemocí je založena na produkci imunoglobulinu E (IgE), specificky zaměřeného proti vyvolávajícímu alergenu. Organismus alergiků reaguje na styk s alergenem zvýšenou tvorbou specifických IgE, které se vážou na žírné buňky. Ty uvolňují specifické mediátory zánětu (histamin aj). Mediátory zánětu navozují kaskádu procesů vedoucích ke kontrakci hladkých svalů, zvýšené propustnosti cév, nadměrné produkci hlenu s následnou dušností, kýcháním, rýmou nebo zánětem spojivek.

Je několik kontrolních mechanismů produkce a uvolňování IgE z B-buněk. Vdechnuté alergeny přichází nejdříve do styku s buňkami prezentujícími antigen, které alergeny zpracují a předávají pomocným T buňkám. Tyto usměrňují sekreci IgE z B-buněk prostřednictvím specifických cytokinů. Byly popsány dva typy pomocných T buněk. Jeden (Th2) usnadňuje tvorbu IgE specifických vůči alergenu a druhý (Th1) snižuje tvorbu IgE.

Buňky Th1 a Th2 reagují na styk s odlišnými alergeny. Zatím co reakce Th2 se dostaví po styku s červy a helminty, styk s viry a bakteriemi vede k reakci buněk Th1. Uvádí se, že mechanismus, kterým lze vysvětlit jak vakcíny mohou vyvolat alergické nemoci, spočívá ve faktorech, které prodlužují, nebo zvyšují odpověď Th2 (produkci IgE) a potlačují odpovědi buněk Th1 (snižování tvorby IgE).

Také velké, kontrolované studie prokázaly, že relativní riziko astmatu, nebo alergických onemocnění, se u očkovaných dětí významně neliší od rizika neočkovaných dětí. Tyto studie vyloučily hypotézu, že vakcinace vyvolává alergické nemoci

## Nemoci z autoimunity

### Patogeneze nemocí z autoimunity

Patogeneze onemocnění z autoimunity (OA) souvisí s rozpoznáváním tělu vlastních antigenů T nebo B buňkami. Ke vzniku OA musí být splněny čtyři podmínky: (1) musí být přítomny T a B buňky, reagující na tělu vlastní (autoimunní) antigeny, i když mnoho lidí takové protilátky má, obvykle jsou neškodné. To znamená, že pro vznik autoimunity jsou nezbytné ještě další faktory. (2) autoimunní antigeny musí být prezentovány imunitnímu systému v množství, které postačuje k dělení a vyzrávání autoreaktivních buněk. (3) K aktivaci autoreaktivních T a B buněk jsou potřebné další signály, např. cytokiny. (4) Musí dojít k selhání kontroly destrukční autoimunní reakce normálními T buňkami. Teprve po splnění všech těchto podmínek může dojít k množení a aktivaci autoreaktivních lymfocytů a ke vzniku OA.

Hledaly se mechanismy, které by objasnily jak může očkování navodit autoimunitu. Je známo, že po některých infekcích vznikají OA. Např. *Borrelia burgdorferi* vyvolává chronické záněty kloubů, nebo A.skupina  $\beta$ -hemolytických streptokoků vyvolává revmatické onemocnění srdce. Teoreticky vzato, když infekce mohou navodit OA, může modifikace infekce (tj. imunizace) vyvolat tato onemocnění také.

Mechanismy, jakými asi přirozená nákaza vede ke vzniku OA, se nazývá „molekulární mimikry“. Protože všechny organismy sdílejí spolu řadu genů, mohou být některé mikrobiální bílkoviny podobné lidským bílkovinám. Odpověď imunitního systému na invazi patogenů se může proto nečekaně obrátit i proti tělu vlastním proteinům a poškozovat organismus.

### Roztroušená sklerosa (RS)

Hlavním patologickým projevem RS je ztráta myelinu v centrálním nervovém systému (CNS). Demyelinizace axonů vede ke zpomalení nebo ke ztrátě průchodu nervových vzruchů a ústí v projevy RS. Ač tato nemoc zřejmě postihuje jen geneticky vnímavé jedince, nejsou známy podněty, které vedou k její manifestaci. Předpokládá se, že aktivované autoreaktivní T-buňky pronikají do CNS, napadají autoantigeny (tj. bazický protein myelinu-BPM) a působí demyelinizaci.

Uvádí se, že vakcíny proti VH-B a chřipce vyvolávají nebo zhoršují RS následkem podobnosti složení bílkovin. Představa, že molekulární mimikry mohou být příčinou OA CNS byla prvně ověřována roku 1985. Očkovali králíky peptidem obsahujícím protein polymerázy viru HB, který je shodný s králičím BPM. Peptid byl podáván spolu s účinným adjuvans, složeným z minerálního oleje a bakterinu mykobakterií. U čtyř z 11 očkováných králíků vznikla experimentální autoimunní encefalomyelitida. Tento nálezn byl podkladem obav, že aplikace vakcíny proti VH-B může mít za následek vznik RS. Hypotézu pak podpořily sporadické zprávy o RS po očkování proti VH-B a dvě kontrolované studie, v nichž bylo zjištěno malé zvýšení incidence RS mezi očkovanci, které však nebylo statisticky významné.

Proti hypotéze svědčí několik důvodů. (1) Jediný protein ve vakcíně, HBsAg, se liší od lidského BPM. Proto výsledky pokusů na králících s proteinem polymerázy VH-B nelze aplikovat na podání vakcíny proti VH-B lidem. (2) Přirozenou nákazu HBV provází tvorba velkého množství HBsAg, přesto nemá vyšší riziko vzniku RS. Při infekci HBV překračuje koncentrace částic HBsAg často 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  a může přesáhnout i 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . U dospělé osoby s průměrným objemem krve 4 litrů lze čekat v krevním oběhu po přirozené naze nejmeně 400 000  $\mu\text{g}$  HBsAg. Ale vakcína proti VH-B obsahuje jen 10 – 40  $\mu\text{g}$  HBsAg. Je tedy množství HBsAg v krvi přirozeně infikované osoby zhruba 10 000 krát větší než po

očkovaní. Ani v endemických oblastech VH-B není pozorován vyšší výskyt RS, je však patrný např. v Severní Americe.

Na druhé straně možným kandidátem pro molekulární mimikry s CNS je chřipková vakcína. Virus chřipky typu A obsahuje protein podobný lidskému basickému proteinu myelinu a přirozená nákaza tímto virem zhoršuje projevy RS u pacientů.

Několik dobře kontrolovaných studií sledovalo sklon různých vakcín, včetně vakcín proti VH-B a chřipce, vyvolat nebo zhoršit projevy RS. V jedné studii sledovali od roku 1976 kohortu 121 700 ošetřovatelek a od roku 1989 kohortu 116 671 ošetřovatelek. Mezi nimi zjistili 192 žen s RS a do kontrolní skupiny zařadili 645 žen. Očkovací anamnézu zjišťovali dotazníky a ověřovali dokladem o očkování. Relativní riziko RS po podání vakcíny proti VH-B bylo 0,9, zatímco toto riziko ve dvou letech před očkováním bylo 0,7. Nebyla souvislost mezi počtem dávek vakcíny a rizikem RS. V jiné studii sledovali 643 pacientů s relapsy projevů RS v době od 1993-1997, registrovaných v Evropské databázi RS. Relaps byl definován jako opakování potíží po bezpříznakovém období v délce nejméně 12 měsíců, které ověřil neurolog. Údaje o očkování zjišťovali telefonicky a ověřili ve zdravotním záznamu pacienta. Porovnávali expozici vakcínám během 2 měsíců před relapsem s expozicí během čtyř předchozích dvouměsíčních kontrolních období. Relativní riziko relapsu po podání vakcín bylo 0,71, po aplikaci očkovací látky proti VH-B, tetanu a chřipce činilo 0,67, 0,75 a 1,08. Je zřejmé, že vakcinace nevede k exacerbaci projevů RS.

Divoký chřipkový virus je dobře přizpůsoben k množení v epitelu dýchacích cest. Protože očkovací látka proti chřipce živý virus, který by se množil, neobsahuje, měla by přirozená infekce chřipkovým virem, spíše než očkování, vést k tvorbě většího množství autoantigenů a navodit vyšší koncentrace cytokinů potřebných k aktivaci specifických T buněk, které napadají bazický protein myelinu za vzniku demyelinizace. Zdá se, že očkování proti chřipce spíše chrání před exacerbacemi RS, než aby je vyvolávalo.

## Diabetes mellitus typu 1

Cukrovka typu 1 se přičítá na vrub nedostatku inzulínu, daného rozpadem ostrůvkových buněk v pankreatu. V krvi těchto pacientů se nachází protilátky proti proteinům ostrůvkových buněk (autoprotilátky). Zhruba 90 % nově diagnostikovaných pacientů s cukrovkou typu 1 má protilátky proti jedné či několika bílkovinám ostrůvkových buněk. Ale jen 1 % zdravých osob z kontrolní skupiny má tyto protilátky.

Je pravděpodobné, že u geneticky predisponovaných osob mohou přirozeně získané infekce vyvolat diabetes typu 1 (juvenilní diabetes, dále jen **D1**). Proto se někteří lidé domnívají, že modifikovaná infekce v podobě očkování také může vyvolat D1. Zhruba u 20 % dětí se po prožití intrauterinní infekce virem zarděnek objeví D1. Děti postnatálně infikované divokým virem zarděnek mají vyšší hladiny autoprotilátek proti ostrůvkovým buňkám než děti, které zarděnkovou infekci neprožily. Je také prokázáno, že děti s D1 mají vyšší hladiny mateřských specifických protilátek proti enterovirům. Zdá se, že intrauterinní enterovirová infekce se může u části pacientů podílet na vzniku D1. Virus Cocksackie B4 obsahuje protein podobný proteinu ostrůvkových buněk pankreatu. V důsledku molekulárních mimikrů může přirozená infekce enteroviry navodit tvorbu autoprotilátek napadajících ostrůvkové buňky.

Hypotéza, že očkování může vyvolat nebo bránit vzniku D1 byla nejdříve ověřována v nekontrolovaných observačních studiích. Nižší incidence D1 byla zjištěna v populaci očkované po narození vakcínou BCG. Jedna finská studie našla vyšší incidenci D1 u dětí očkovaných čtyřmi dávkami Hib vakcíny ve 3, 4, 6 a 14 měsících věku, než u očkovaných jednou dávkou Hib vakcíny ve 14 měsících věku. Zprávy o tom ve sdělovacích médiích mohly některé rodiče vést k odkládání očkování svých dětí. Pozdější studie však vyvrátily

představy o tom, že časné očkování BCG vakcínou chrání před D1, stejně jako prokázaly, že tvrzení o vyšší incidenci D1 u dětí očkovaných Hib vakcínou není pravdivé.

Další dobře kontrolovaná studie využila k posouzení souvislosti mezi očkováním a vznikem D1 údaje z databáze o bezpečnosti vakcín (*Vaccine Safety DataLink*). K identifikaci dětí s D1, narozených v letech 1988-1997, použili data ze čtyř velkých nemocničních kartoték. Všechny udržují registr dětí-diabetiků, u nichž je nemoc prokázána a zapsána ve zdravotním záznamu. Porovnali 252 případů D1 se 768 vybranými kontrolami. Relativní pravděpodobnost souvislosti diabetu 1 s očkováním pertusovým bakterinem byla 0,28, s očkováním proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám byla 1,36, pro vakcínu proti Hib 1,14 pro vakcínu proti VH-B byla 0,81, pro varicelovou vakcínu 1,16 a pro očkování acelulární pertusovou vakcínu byla relativní pravděpodobnost souvislosti s D1 0,92. U dětí očkovaných po porodu vakcínou proti HB byla 0,51 a pro děti očkované ve 2.měsíci života a později byla 0,86. Ani jiné kontrolované retrospektivní studie neprokázaly souvislost imunizace s vyšším rizikem vzniku D1. Lze uzavřít, že žádný z nejlepších dostupných důkazů nepodporuje hypotézu o tom, že očkování vyvolává diabetes typu 1.

## Chronická artritída

Mezi hypotézami, které vysvětlují mechanismy, jakými infekce navodí autoimunní nemoc, je nejzajímavější hypotéza o patogenese chronické Lymeské artritidy (CLA).

Asi u 60 % dospělých s neléčenou Lymeskou nemocí vznikne akutní artritída a asi u 10 % z nich přejde do chronicity, resistantní na léčbu antibiotiky. Pro tyto chronické artritidy, nereagující na podávání antibiotik, je charakteristická přítomnost T buněk, zaměřených proti 1. zevnímu povrchovému proteinu A (OspA) mikroba *Borrelia burgdorferi*. Tyto T buňky jsou přímo v postiženém kloubu. Dalšími důkazy skutečnosti, že CLA je zprostředkována imunologicky, je to, že postiženy jsou především osoby se zvláštním HLA haplotypem, označovaným jako HLA-DR4 a fakt, že v synoviální tekutině zaníceného kloubu chybí DNA *B burgdorferi*.

Předpokládá se, že vysvětlením toho, jak přirozená infekce *B burgdorferi* (nebo očkování vakcínou proti Lymeské nemoci-LN) může být příčinou chronické artritidy, jsou také molekulární mimikry. Projevy chronické artritidy u pacientů s LN jsou dány reakcí T-buněk vůči OspA. Vakcína proti LN (LYMERix, GlaxoSmithKline) obsahovala pouze OspA. Tento protein je podobný proteinu obsaženém v lidských lymfocytech. Pro teoretické riziko vzniku chronické artritidy následkem očkování LYMERixem doporučilo Centrum pro kontrolu a prevenci, aby „její podání bylo zvaženo jen u osob s vysokým rizikem nákazy“.

Ke zhodnocení bezpečnosti vakcín obsahujících OspA byly realizovány dvě velké, prospektivní, kontrolované studie u 10 936 očkovaných a 10 305 osob, kterým podali placebo. Účastníky studie sledovali po dobu 20-24 měsíců. Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v typu či frekvenci kloubních potíží u očkovaných vakcínou nebo placebem. Také u pacientů, kteří již dříve prožili LN, nenašli při srovnání s kontrolou vyšší frekvenci kloubních potíží. Od prosince 1998 do srpna 2000 bylo v USA distribuováno cca 1,5 milionu dávek vakcíny proti LN. Nebyly hlášeny žádné zvláštnosti nebo případy chronické artritidy, včetně očkovaných, kteří LN již dříve prožili, nebo byli nositeli haplotypu HLA-DR4. Protože údaje byly získávány pomocí systému pasivního hlášení nežádoucích reakcí po očkování, mají jen omezenou platnost.

Zjištění, že LN, nikoli však vakcína proti LN, vyvolává chronickou artritidu je v souladu s důležitými rozdíly mezi přirozenou infekcí a imunizací. Při přirozené nákaze *B burgdorferi* může dojít k replikaci borelií a k zánětu kloubu následkem velké nálože bakteriálních antigenů a uvolňování značného množství cytokinů do synoviální tekutiny. Avšak vakcína neobsahuje borelie schopné množení a proto po očkování tyto pochody nevznikají. Je

paradoxní, že nejlepším způsobem prevence chronické artritidy po LN u vnímavých osob může být právě podání vakcíny. Bohužel, vakcína proti LN byla stažena z oběhu a ověření této hypotézy bude tak obtížné.

## **Závěry**

Bylo předloženo několik mechanismů, vysvětlujících jakým způsobem mohou vakcíny způsobit alergická, nebo autoimunitní onemocnění. Slabinou těchto uvažovaných mechanismů je fakt, že výsledky velkých epidemiologických, dobře kontrolovaných studií nepotvrzují hypotézu, že vakcíny jsou příčinou chronických nemocí. Navíc, protože nákaza divokým typem bakterie či viru mnohem pravděpodobněji vede k expozici tělu vlastním antigenům a navozuje tvorbu vyšších hladin cytokinů, než očkování atenuovanými, či avirulentními patogeny, některé vakcíny spíše brání, či zmírňují, než zhoršují nemoci z autoimunity.

92 citací, kopie uložena v archivu odd. epidemiologie KHS Ostrava

### **Poznámka překladatele**

V posledních letech přibývá osob či rodičů odmítajících jakékoli očkování. Jejich argumenty proti imunizaci už nemají náboženský podklad, ale odvolávají se na „špatné zkušenosti s očkováním“ u členů vlastní rodiny, nebo z doslechu „jedna paní povídala“. Jejich argumenty lze vyvrátit poměrně snadno a často se ukáže, že jde jen o zástupné názory a příčina je zcela jinde, např. v odmítání jakékoli „autority“, v přesvědčení o vlastní chytrosti až genialitě, nebo v naivních představách o „absolutním právu rozhodovat o svém těle a zdraví“.

Mnohem složitější je boj s polopravdami, kterými zásobují veřejnost různí samozvaní „vědci“, homeopaté (zejména z Východu), ale i odborně vzdělané osoby, které cítí potřebu upozornit na svou osobu a obohacovat se na lidské důvěřivosti „titulu“, nebo na hlouposti lidí. Vůbec nejtěžší je vyvracet bludy zdravotníkům, kteří jsou přesvědčeni o znalosti problémů imunizace a každý odborný argument předem předpojatě odmítají.

Podle přísloví „vrána k vráně sedá“, sdružují se osoby odmítající očkování do různých spolků, jejichž vedení se ujímají lidé s přehnaným sebevědomím až napoleonským komplexem. Jejich vítanými pomocníky jsou vychytralí právníci, kteří podle zahraničních zkušeností zjišťují, že tzv. škody na zdraví po očkování jsou pro ně výtečnou příležitostí jak své jméno zviditelnit a při tom si pěkně namastit kapsu.

Proto solidních argumentů proti odpovědnosti imunizace za vznik údajných škod na zdraví není nikdy dost, zejména pro ty, kteří se touto problematickou speciálně nezabývají. Rád bych, aby tento SMD pomohl v odborné diskusi užívat fakta (viz také SMD 153).