

## Zdravotní rizika po aplikaci současných vakcín

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 December 2007

Weekly epidemiological Record, 25 January 2008, č. 4/2008, s. 37-44

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Světová zdravotnická organizace (SZO) zřídila pro posuzování bezpečnosti očkovacích látek Světovou poradní komisi pro bezpečnost vakcín (*Global Advisory Committee on Vaccine Safety- GACVS*), v níž pracují významní odborníci z řad kliniků a výzkumníků. Komise pracuje nezávisle na základě vědecky ověřených poznatků. Na svém posledním jednání v prosinci 2007 projednávala mimo jiné tato témata:

### Vakcinace a syndrom Guillain- Barré

Syndrom Guillain-Barré (GBS) je poměrně ojedinělá (1-2 případy na 100.000 osob a rok) akutní periferní neuropatie, která se nejčastěji objeví bez známé příčiny. Může však následovat po některých infekcích, z nichž nejčastěji bývá nákaza vyvolaná *Campylobacter jejuni* (1 případ GBS na 3000 nákaz *Cj*), pravděpodobně jako výsledek autoimunní reakce. Občas bývá GBS pozorován v časové souvislosti očkováním. Příčinná souvislost GBS byla zvažována po očkování chřipkovou vakcínou s kmenem Swine (odhad rizika byl 9,5 případů na milion aplikovaných dávek vakcíny), a také po aplikaci antirabických vakcín, připravených na tkáních z králíčeho mozku, nebo jiné nervové tkáně. Protilátky proti autologním gangliosidům byly zjištěny u jedné formy (akutní neuropatie motorických axonů) GBS, prevalující v některých asijských a latinsko-amerických zemích. Tyto protilátky mohou být navozeny také *Cj*, ale imunologická patogeneze nejčastějších forem GBS v USA a v Evropě (akutní zánětlivá demyelinizující polyradikuloneuropatie) je stále nejasná a může souviset s aktivací T-buněk, nebo s protilátkami vůči dosud nezjištěným antigenům.

Vznik případů GBS byl hlášen v časové souvislosti i s jiným očkováním, včetně proti sezónní chřipce, tetanu, konjugované meningokokové vakcíně, tetanu-difterii, pertusi. Dosud však nebyla prokázána žádná jiná příčinná souvislost GBS s očkováním, než s aplikací chřipkové vakcíny s kmenem Swine a s rabickými vakcínami, připravenými na nervových tkáních.

### Bezpečnost očkování imunokompromitovaných osob

Riziko očkování imunokompromitovaných osob představuje široké spektrum situací možných imunitních poruch a různých vakcín. Účinnost vakcinace může být menší u osob slabě reagujících na imunitní podnět a které také mohou mít vyšší riziko vzniku akutní nežádoucí reakce po očkování.

Prioritně je třeba zvážit bezpečnost očkování osob s infekcí HIV/AIDS. Přednostně je také třeba věnovat pozornost živým, atenuovaným vakcínám, zvláště proti spalničkám, žluté zimnici a rotavirům. U každé z těchto vakcín bude uveden přehled jejích vlastností, společenská potřeba jejich aplikace a potřeba dalšího výzkumu.

### 1. Bezpečnost vakcín proti žluté zimnici

Hromadné očkování proti ŽZ se uskutečnilo v peruánském regionu Ica po zemětřesení v září 2007. Mezi zhruba 40 000 příjemci jedné šarže vakcíny proti ŽZ byly hlášeny čtyři smrtelné případy postvakcinačních viscerotropních onemocnění. Z těchto důvodů státní orgány očkovací kampaň odvolaly. Incidence postvakcinačních viscerotropních onemocnění

byla asi 10 případů na 100 000 aplikovaných dávek této šarže vakcíny, zatím co očekávaná incidence, podle dřívějších zkušeností s vakcínami proti ŽZ, byla jen 0,3 na 100 000. V současnosti probíhá klinické a laboratorní prošetřování těchto úmrtí, epidemiologická depistáž akutních nežádoucích reakcí po očkování a kontrola výrobního postupu u výrobce vakcíny. Po ukončení těchto šetření bude zpracována zpráva expertů o všech závažných nežádoucích reakcích, které mohou provázet očkování proti ŽZ.

## **2. Očkování proti VH-B a revmatická artritida**

Poradní komise projednávala možnou souvislost mezi očkováním proti hepatitidě typu B a revmatickou artritidou (RA). Na předchozím jednání o této záležitosti v červnu 2006 si komise vyžádala zpracování podrobné literární rešerše, zvláště si všímající otázky genetických vztahů. Publikovány byly hlavně zprávy o ojedinělých případech a jen málo kontrolovaných studií. Hodnocení publikací je obtížné pro malý počet pozorování a rozdílnost v jejich metodologii a možných bias. Jediná kvalitní kontrolovaná studie neprokázala statisticky významnou souvislost, má však malou vypovídací hodnotu a široké intervaly spolehlivosti. Avšak jen malý počet pacientů s RA byl očkován proti VH-B, takže podíl vakcín proti VH-B na incidenci RA je nejspíš velmi malý. Poradní komise se také seznámila s předběžnými výsledky velké studie z amerického projektu Vaccine Safety DataLink. Ani během několika let nelze najít významnou souvislost mezi aplikací HB vakcíny a RA.

Podle jedné domněnky nelze prokázat obecně vyšší riziko po očkování proti VH-B proto, že ohroženy jsou jen osoby s určitým genetickým markerem. Vrozená vnímavost k RA je přisuzována přítomnosti biomarkeru HLA DRB1\*04. Poradní komise se seznámila s předběžnými výsledky genetické analýzy u pacientů s RA. U sledovaných bylo zjištěno devět subtypů HLA DRB1\*04, souvislost byla hledána u dvou z těchto subtypů. Sledovali vznik projevů RA za 90, 180 a 365 dnů po aplikaci HB vakcíny. Nenašli žádný statisticky významný důkaz o vyšším riziku u některé z hodnocených genetických podskupin. K dispozici byl však jen malý počet případů, takže výsledky zatím nejsou průkazné. Poradní komise usoudila, že není žádný přesvědčivý nálezný, který by svědčil o souvislosti mezi očkováním proti VH-B a vznikem RA., ale že po získání dalších údajů je vhodné znovu zhodnotit toto možné riziko.

## **3. Bezpečnost aplikace živé 14-14-2 vakcíny proti Japonské encefalitidě**

Na základě dříve publikovaných pozorování a výsledků ze dvou studií s očkováním dětí v Koreji a na Filipínách Komise soudí, že aplikace výše uvedené živé vakcíny je bezpečná a že může být kombinována u dětí starších devíti měsíců s aplikací vakcíny proti spalničkám. Tento závěr bude ještě upřesněn podle zkušeností ze současné kampaně očkování proti JE u mnoha milionů dětí v asijských zemích.

## **4. Bezpečnost vakcín proti meningokokům typu B**

Poradní komisi byly předloženy zprávy o bezpečnosti aplikace vakcín, připravených z proteinů vnější membrány meningokoků typu B, které jsou používány na Kubě, ve Francii, Novém Zélandu a v Norsku. Nejvýznamnější údaje poskytl velmi pečlivě sestavený program sledování bezpečnosti vakcíny na Novém Zélandu, zaměřený na možný výskyt závažných nežádoucích postvakcinačních reakcí mezi zhruba milionem osob mladších 20ti let, očkovanych v době od července 2004. Mezi nimi je monitorováno 200 000 očkovanců, zapojených do sledování na zdravotnických pracovištích. Různé způsoby surveillance vzniku těchto reakcí v žádné případě neodhalily jejich příčinnou souvislost s očkováním.

Komise se také seznámila z důkazy o bezpečnosti vakcíny, získanými při studiích v Norsku, kde byla vakcína vyvinuta. Byť nebyla použita k hromadnému očkování, protože epidemie meningokokových meningitid (MM) ustala, byla získána řada poznatků z početných

vakcinačních studií mezi mladistvými a mladými dospělými. V některých věkových kohortách bylo očkováno až 40 % osob. Přes poplašnou zprávu ve sdělovacích prostředcích o možném vyšším riziku vniku myalgické encefalomyelitidy, někdy zvané chronický únavový syndrom, závěry z těchto studií neprokázaly oprávněnost obav ze závažných nežádoucích postvakcinačních reakcí.

Vakcína norského typu byla také užívána ve Francii. Asi 2700 dětí ve věku 1-5 let bylo očkováno třemi dávkami po té, co se v jednom kraji (Seine-Maritime) objevilo nebezpečí vyššího výskytu MM. Za účelem zjištění nežádoucích reakcí po očkování posílali rodičům očkovanců dotazník. Velká část rodičů vrátila vyplněný dotazník. Oznamovali devět závažných nežádoucích reakcí, z toho osmkrát vznik purpury, sedm z nich se objevilo po druhé dávce vakcíny. Všechny tyto děti dostaly také třetí dávku vakcíny a nevznikly u nich žádné potíže. Nejspíše purpura nesouvisela s vakcinací, ale protože chybí znalost incidence purpury v běžné populaci je těžké hodnotit její souvislost s očkováním.

Nejčastěji podávaná meningokoková vakcína proti typu B byla vyrobena na Kubě. Více než 55 milionů dávek bylo v posledních 20 letech aplikováno na Kubě a v jiných latinskoamerických státech. Komisi byly předloženy doklady ze 3. etapy původní studie jejího hodnocení, v níž bylo očkováno více než 100 000 osob. Mezi očkovanými nebyl prokázán žádný exces závažných nežádoucích reakcí ani v této studii, ani při rozsáhlých očkovacích kampaních na Kubě a v latinskoamerických státech. Není však jasné, do jaké míry bylo zajištěno úplné hlášení reakcí po aplikaci vakcíny.

Poradní komise konstatuje, že bylo vyvinuto několik nových meningokokových vakcín a že výsledky sledování závažných nežádoucích postvakcinačních reakcí po jejich aplikaci svědčí o tom, že vakcíny jsou bezpečné.

## **5. Rotavirové vakcíny a Kawasaki- nemoc**

Poradní komise byla seznámena s posledními informacemi z USA a Evropské unie o možné souvislosti mezi Kawasaki- nemocí (KN) a podáním rotavirových vakcín. Americké Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) definovalo KN jako onemocnění provázené horečkami v trvání pěti a více dnů a s projevy nejméně čtyř z pěti uvedených potíží: raš, krční lymfadenopatie (o průměru nejméně 1,5 cm ), překrvení spojivek obou očí, změny sliznice v ústech a změny na periférii končetin. Pacienti s onemocněním, které neodpovídalo definici KN, ale bylo horečnaté a provázené abnormalitami koronárek, byli považováni za případy atypické, nebo neúplné KN.

Podezření na možnou souvislost vzniklo po pozorování statisticky nevýznamného zvýšení vzniku KN při předlicenčních studiích s vakcínou Rotateq<sup>TM</sup> (5 případů u očkovaných proti 1 případu u kontrolní skupiny). V červnu 2007 americký úřad (FDA) konstatoval, že nebyla prokázána příčinná souvislost, ale uložil hlášení případů KN v souvislosti s očkováním.

Od června 2007 do 14. října 2007 bylo hlášeno 16 případů KN, z nichž bylo 12 potvrzeno přešetřením okolností a dokladů. Nebyl jednotný interval mezi začátkem KN a aplikací vakcíny, rozpětí této doby bylo od 0 do 54 dnů. Hlášená incidence KN činila 1,6 na 100 000 člověkoroků, při čemž u dětí mladších pěti let byla 17 na 100 000 člověkoroků. Předběžné výsledky aktivní surveillance KN neobsahují žádný případ KN po aplikaci více jak 125 000 dávek vakcíny.

V Evropské unii, kde je vakcína Rotarix licencována a používána, není žádný spontánně hlášený případ KN, i když 6 milionů očkovanců dostalo asi 12 milionů dávek vakcíny. Současné klinické studie signalizují nevelký exces případů KN ve skupině s Rotarixem, ale není statisticky významný rozdíl při srovnání s kontrolní skupinou s placebem. Doba mezi očkováním a začátkem KN kolísá od 2 týdnů do 19 měsíců.

Poradní komise soudí, že jsou jen náznaky příčinné souvislosti a že není důvod k obavám. Hlavním problémem dosavadního sledování je to, že často nejsou provedena potřebná vyšetření, zvláště v ekonomicky nevýhodných poměrech, a že i v klinických studiích bývá definice a popis případů KN často příliš stručný na to, aby bylo možno rozhodnout, zda skutečně jde o KN.