

Přehodnocení rizika rotavirové vakcíny (Rethinking a Vaccine's Risk)

Jon Cohen

Science, Vol 293, 31 August 2001, s. 1576-1577

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Plesník

Rotaviry jsou původci průjmových onemocnění, které ročně na světě usmrtí až 800.000 dětí. Před dvěma roky stáhl výrobce vakcíny proti rotavirům (RV) tuto očkovací látku z trhu. Důvodem k takovému postupu byly zprávy některých odborníků, že podání RV souvisí se vzácnou, ale nebezpečnou invaginací střev. Na základě svých pozorování usoudili, že toto očkování je příliš riskantní a tento názor převládl. Stále však přetrvávaly odborné a etické námitky vůči tomuto tvrzení.

Dvě nové studie naznačily, že analýza rizika a prospěšnosti z roku 1999 může být mylná. To ještě znásobilo pochyby o nutnosti stažení z trhu vakcíny „RotaShield“, jak se tato RV jmenovala. V sázce bylo mnoho, nejen v USA, kde byla RV krátkou dobu dostupná, ale zvláště v rozvojových zemích, s vysokou letalitou rotavirových infekcí.

Výsledky nových studií se staly hlavním tématem symposia, konaného 2. 9.2001 v Rosslynu, ve Virginii. Pod patronací Úřadu pro U.S. národní vakcinační program, který koordinuje imunizační postupy v celé federaci a Národní poradní komise pro očkování, bylo po tři dny jednáno o nebezpečí a užitku při očkování vakcínou RotaShield. Někteří výzkumníci z Národního institutu zdraví (NIH), kde byla vakcína vyvinuta a teprve později výrobci licensována, to uvítali. „Pauza v očkování touto vakcínou byla vhodná, ale dnes, kdy máme zkušenosti s její aplikací a s velikostí rizika ji provázející, je třeba přezkoumat, zda rozhodnutí o stažení vakcíny bylo správné“, řekl John La Montagne, pověřený ředitel Národního ústavu pro alergická a infekční onemocnění (NIAID).

Podstatně opatrněji se vyjádřil epidemiolog CDC z Atlanty, John Livengood, nedůvěřující výsledkům nových studií: „Myslím, že by bylo velice problematické zahájit celonárodní program očkování touto vakcínou“.

Ať se však v USA rozhodne tak, či onak, bude jimi zvolený postup mít dalekosáhlé následky. La Montagne řekl: „Existuje představa, že schválení či neschválení vakcíny u nás, platí též pro kteroukoliv zem v zámoří“. Ale výsledky analýzy rizika a prospěšnosti vakcinace jsou v bohatších, či v chudších zemích, naprosto jiné.

I když rotavirové průjmy vedou každoročně k hospitalizaci 55.000 amerických dětí, z nichž 20-40 zemře, u většiny dětí je jejich průběh mírný. Livengood poznamenává, že v USA je tolik možností ochrany, že někteří lékaři hledí na RotaShield jako na luxusní vakcínu. Ale v rozvojových zemích dnes umírá jedno ze 200 rotaviry infikovaných dětí, hlavně pro dehydrataci. Zde nemají prostředky na život zachraňující rehydratace a v těchto podmínkách může být RotaShield obrovským přínosem.

Volání na poplach

Před 20 lety začal Albert Kapikian z NIAID vyvíjet vakcínu zkombinováním částí lidských kmenů rotavirů s kmeny od opic *Macacus rhesus*. Pilotní studie účinnosti, realizované v USA, Finsku a Venezuele, prokázaly, že tato živá „rekombinovaná“ vakcína poskytuje bezpečnou ochranu před těžkým průjmem až 91 % očkovaných dětí. RotaShield se dostal v USA na trh v říjnu 1998 a řada lidí se domnívala, že brzy bude používán na celém

světě. Avšak po 9 měsících, po zprávách o nezvykle vysokém počtu případů invaginace mezi očkovánými dětmi, doporučilo CDC zastavit aplikaci vakcíny RotaShield. Obstrukce střeva z nejasných příčin postihuje především kojence. Invaginaci lze obvykle odstranit střevním nálevem baryové kaše a jen někdy je třeba operace. Není-li však léčena může končit smrtí. Ale žádné úmrtí při invaginaci nesouviselo s očkováním vakcínou RotaShield.

Hromadící se zprávy o případech invaginace střeva mezi očkovánými dětmi vedly v říjnu 1999 výrobce vakcíny, Wyeth Lederle Vaccines z Pensylvánie, k jejímu dobrovolnému stažení z trhu. Livengood se spolupracovníky z CDC zveřejnili v *New England Journal of Medicine* ze 22.2.2001 článek s detailním rozбором očkováných dětí. Usoudili, že RotaShield vyvolává jeden případ invaginace na každých 4670 až 9474 očkováných kojenců. V USA by mohlo být ročně 361 – 732 případů povakcinační invaginace.

Tyto alarmující odhady byly nedávno zpochybněny výsledky studií dvou odlišných skupin výzkumníků. Jednu vedla Lona Simonsenová z NIAIDu a druhou Hwa-Gan Chang ze Státního ústavu zdraví v Albany. V červencovém čísle časopisu *Pediatrics* uveřejnil Chang se spolupracovníky retrospektivní analýzu propouštěcích zpráv z nemocnic ve státě New York za posledních devět let. Cílem rozboru bylo zjistit u kolika dětí byla diagnostikována invaginace. Za devět měsíců, v nichž byl podáván RotaShield, našli 81 případů invaginace, ve stejném devítiměsíčním období předchozího roku našli jen o tři případy méně. Podle Simonsenové je „exces v podobě 3 případů menší, než jaký by bylo možné očekávat dle původního odhadu rizika pracovníky CDC“. Ti předvíдали 12 případů ve státě New York. „Myslíme si, že jejich studie byla zajímavá, ale na otázku o velikosti rizika nemohla dostatečně přesně odpovědět“.

Simonsenová uveřejní svou práci v *Lancetu* a do doby publikace nechce detailněji probírat její výsledky. Hovořila však o nich v květnu 2001 na poradě Celonárodní společnosti pro vakcíny a imunizaci. Řekla, že její skupina analyzovala propouštěcí zprávy z nemocnic několika států (v tisku je uvedeno 10 států) a porovnála období očkování RotaShieldem se stejnou dobou v předchozích pěti letech. Podobně jako pracovníci z New Yorku nenašla signifikantní exces výskytu invaginace střev v roce aplikace RotaShieldu.

Charles Weijer z univerzity v Halifaxu řekl, že je „fantastické“ když výsledky dvou nových a mnohem větších studií signalizují, že není žádné riziko, nebo že riziko je menší, než se předpokládalo. „Je to skutečná satisfakce pro lidi, kteří zasvětili svůj život vývoji této velmi významné vakcíny“. Kapikian dodal, že velikost rizika, odhadnutá pracovníky CDC, se od počátku celé aféry stále zmenšuje. Předpokládá, že takové riziko vůbec neexistuje. „Myslím, že se na ně bude hledět jako na odbytou záležitost. Došlo v USA skutečně k nějakému zvýšení počtu invaginací střev?“

Ale i nové studie svědčí o souvislosti očkování s postižením střevního traktu. „Ke všem případům došlo během několika týdnů po očkování“, říká Simonsenová. Byla zjištěna časová souvislost vakcinace se vzestupem počtu invaginací. Nikdo neví proč. Simonsenová i jiní výzkumníci soudí, že může být nějaký neznámý mechanismus, kterým vakcína spouští invaginaci u dětí, u nichž by asi vznikla kdykoli v prvním roce života. Vakcína v podstatě jen uspišuje vznik invaginace. Podle jiné teorie rotavirus sám vyvolává invaginaci, což předpokládali japonské výzkumníky již v roce 1978. Je-li tomu tak, mohla by vakcinace zabránit většímu počtu případů invaginace střeva, než kolik jich sama vyvolává.

Livengood se spolupracovníky tato tvrzení odmítá. Tvrdí, že není žádný důkaz, ba ani vysvětlující mechanismus, který by podpořil teorii o spouštěcí roli rotavirové vakcíny. Některé studie naopak vylučují souvislost mezi samotným rotavirem a invaginací: například výskyt rotavirových infekcí vrcholí v různých oblastech USA v určité době, ale případy invaginace se objevují v průběhu celého roku.

Význam jak studií Simonsenové, tak Changa spočívá v tom, že jsou podloženy početnými kohortami dětí a dlouhým obdobím studií. Přesto Livengood ukazuje i na slabiny těchto prací:

na rozdíl od studie publikované v NEJM žádná neobsahuje informace o očkování jednotlivých dětí, takže neprokazují souvislost konkrétních případů invaginace s podáním RotaShieldu. Livengood se také obává, že studie nejsou dostatečně hodnověrné. Uvádí, že pracovníci CDC vedení Piotrem Kramarzem uveřejnili v dubnu 2001 v časopise *The Pediatric Infectious Disease Journal* výsledky vlastní kohortové studie, vycházející z údajů obsažených v propouštěcích zprávách z nemocnice. Při detailnějším porovnání údajů v osobní zdravotní dokumentaci pacientů s údaji v propouštěcích zprávách našli řadu nesrovnalostí.

Všechny tyto studie trpí základním nedostatkem: výzkumníci se opírají jen o hrubý odhad incidence přirozeně vznikajících invaginací u dětí v USA. Je pak velmi obtížné přesněji stanovit vliv očkování na vznik invaginace, zejména když jde o tak řídký jev (odhaduje se 1 případ invaginace na každých 2000 dětí). Není také jasné kolik dávek vakcíny bylo užito k očkování dětí, což také má vliv na výsledky studií.

Přesto, že výzkumníci dosud nedošli k jednoznačným závěrům, Simonsenová očekává, že nakonec se shodnou na tom, že existuje souvislost mezi aplikací RotaShieldu a invaginací střeva. Kapikian, hlavní iniciátor vakcíny, se cítí otráven tím, že diskuse se stále točí jen kolem poměrů v USA. Spolu s jinými poukazuje na to, že první odhady frekvence invaginací poškodily pověst vakcíny, která každý rok mohla v rozvojových zemích zachránit život půl milionu dětí. Na každé riziko vakcinace je sice třeba reagovat okamžitě, ale nesmí se zapomenout, že v tomto případě šlo jen o předběžné výsledky.

Také Livengood z CDC souhlasí s tím, že aplikace vakcíny může být docela užitečná v zemích, kde umírá mnoho dětí na rotavirové infekce. Avšak na konferenci o rotavirových vakcínách, svolané SZO loňského roku, na níž byli přítomni také odborníci z několika rozvojových států, Kapikian zjistil, že očkování naráží na politické ambice: „Vliv negativních zpráv v tisku může být zničující“.

Ale i kdyby se přiklonili k očkování není jisté, zda firma Wyeth bude opět chtít začít její výrobu. Vedoucí týmu výroby RotaShieldu u firmy Wyeth, Peter Paradiso, řekl, že „zkušenost firmy samé i odborníků z rozvojových zemí naznačují, že vakcína nemusí vždy vyhovovat“. Někteří výzkumníci doufají, že výrobu vakcíny může stimulovat příznivé hodnocení od Poradní komise pro očkování (ACIP). Je to federální orgán, který doporučuje jaká vakcína má, nebo nemá být používána. Názory však nejsou jednotné.

I když další dvě velké firmy – Merck a GlaxoSmithKline- také testují rotavirové vakcíny ve velkých studiích na lidech, není jisté, zda výrobu dotáhnou až k prodeji vakcín, neboť i tyto nové vakcíny mohou vyvolávat invaginaci. „Největší tragédií je“, řekl Kapikian, „že stále se jen mluví a děti zatím umírají. Může se diskutovat dalších pět let, než bude aspoň naděje na novou vakcínu.“

Kopie v archivu odd. epidemiologie KHS Ostrava

Poznámka překladatele

Nejsme rozvojovou zemí (i když to tak někdy vypadá), rotavirové průjmy také máme a v posledních letech se jejich diagnostika a záchyt zlepšuje. Dr Šrámová ze SZÚ uvedla (*Zprávy CEM*, 2002,č.3,s.133-4), že v letech 1998-2001 stoupl počet hlášených rotavirových gastroenteritíd ze 239 případů (RV/100 000 obyvatel byl 2,3) na 923 (9,2) případů. Informace o rotavirových infekcích u nás uvedli také plzeňští pracovníci na celostátní konferenci ME v Břeclavi, doc. P. Pazdiora se podílel na organizaci multicentrické mezinárodní studie. Ze 311 nemocných dětí ve věku do 5 let u 24 % byly prokázány rotaviry, které též u 6 % vedly k nozokomiální nákaze (*EMI*,50, 2001, č.2, s.97). Tyto zprávy nelze jen bagatelizovat.