

Zpráva mezinárodní poradní komise pro bezpečnost vakcín (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 20-21 June 2002)

Weekly epidemiological record, Vol. 77, 2002. č. 47, s. 389 – 404
Volně přeložil MUDr. Vladimír Plesník

Mezinárodní poradní komisi pro bezpečnost vakcín (**GACVS**) ustavila Světová zdravotnická organizace v roce 1999 s úkolem rychle, účinně, nezávisle na SZO a přísně vědecky reagovat na otázky bezpečnosti vakcín, které mohou mít mezinárodní dopad. Komise se pravidelně schází dvakrát do roka.

GACVS (dále jen Komise) je poradní skupinou vědců a kliniků mající za cíl připravovat spolehlivé a nezávislé hodnocení bezpečnosti vakcín na základě

- ♣ nejnovějších poznatků ze širokého spektra vědních oborů, počínaje základním výzkumem až po epidemiologii, s přihlédnutím k jakémukoli aspektu bezpečnosti vakcín na celosvětové či národní úrovni a to v úzké spolupráci se všemi, kterých se problematika dotýká, včetně expertů z ministerstev, akademií a výrobců příslušných států.

- ♣ stanovení příčinné souvislosti mezi vakcínou a/nebo jejími složkami a jí přičítanými nežádoucími reakcemi.

- ♣ ustavení, v případě potřeby, skupin specialistů s právem sledovat a hodnotit každou závažnou okolnost, mající možnou souvislost s vakcínami a nežádoucími reakcemi, pověřených přiměřeným studiem předpokládaných souvislostí.

Členy Komise jsou odborníci z celého světa, zabývající se epidemiologií, vnitřním nebo dětským lékařstvím, infekčními nemocemi, farmakologií, veřejným zdravím, imunologií a autoimunitou, schvalováním léčiv a jejich bezpečností.

Principy ověřující příčinnou souvislost, které Komise již vypracovala, byly již dříve publikovány ve WER, č. 41/2002.

Šesté setkání Komise se uskutečnilo 20.-21.6.2002 v úřadovně WHO v Ženevě. Hlavní závěry z tohoto setkání jsou uvedeny níže:

Bezpečnost vakcín obsahujících thiomersal

Roku 1999 se v USA objevily obavy z expozice rtuti po očkování vakcínami obsahujícími thiomersal. Vycházely z toho, že kumulativní množství rtuti po očkování kojenců všemi doporučenými dávkami vakcín s obsahem thiomersalu, by mohlo překročit bezpečnostní limit, který stanovil americký úřad pro metylrtuťnaté sloučeniny. Thiomersal je však etylrtuťnatou sloučeninou.

Doporučení expertů a údaje shromážděné Komisí ukazují, že farmakokinetika etyl- a metylrtuťnatých sloučenin se do jisté míry liší. Především poločas rozpadu etylrtuti je značně kratší (méně než 1 týden), než poločas rozpadu metylrtuti (1,5 měsíce). Expozice etylrtuti, proniknuvší do krve, je tedy poměrně krátká. Etylrtuť je aktivně vylučována stolicí, kdežto metylrtuť se v těle akumuluje. V nedávné době byly v Anglii dokončeny dvě na sobě nezávislé epidemiologické studie. Jednu financovala WHO („Analysis of the General Practice

Research Database, GPRD“), druhou anglické ministerstvo zdravotnictví („Analysis of the data set of the Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood-ALSPAC“). Výsledky první studie naznačují, že není žádná souvislost mezi retardací vývoje dítěte, zvláště mezi vývojovými nervovými defekty, nebo poruchami chování a aplikací DTP vakcín s thiomersalem ve 2., 3. a 4. měsíci věku. Podobné výsledky byly získány i ve druhé studii. Obě studie dále prokazují bezpečnost očkování kojenců současnými vakcínami s thiomersalem.

Na základě shromážděných poznatků Komise usoudila, že v současné době není žádných důkazů o intoxikaci rtuť u kojenců, dětí, ani dospělých, kteří byli očkováni vakcínami, obsahujícími thiomersal. Usoudila také, že z bezpečnostních důvodů není třeba měnit současné očkovací postupy vakcínami s obsahem thiomersalu.

Vakcíny proti hepatitídě B a leukemie

V jedné přednášce z dubna 2002 na konferenci Americké společnosti pro výzkum rakoviny bylo referováno o možné souvislosti očkování proti VH-B s akutní lymfatickou leukémií u 334 dětí v Severní Karolíně. Referenti se domnívali, že se zde může uplatňovat thiomersal, neboť leukemie se častěji objevila po opakovaných dávkách vakcíny. Autoři však zdůraznili, že nalezenou souvislost je třeba hodnotit opatrně. Jejich výzkum naznačoval jen souvislost mezi thiomersalem ve vakcíně proti VH-B a leukémií. Nezabýval se jinými vakcínami s thiomersalem, kterými jsou děti očkovány také.

Etylртуť v podobě thiomersalu je z těla vylučována rychle, většinou vymizí za 5-6 dnů. Tato krátká expozice minimálnímu množství rtuť jen stěží může být dostatečným karcinogenním podnětem k navození leukémie u dítěte. Nejsou dokumentovány žádné jiné souvislosti rtuť s jakýmkoliv nádorem lidí (karcinom, lymfom, leukemie), či jinou maligní nebo premaligní nemocí. Ve studiích u zvířat vyvolávala nádorové bujení jen kovová rtuť, včetně trvalé, nebo opakované expozice.

Komise usoudila, že podezření na souvislost vakcíny proti VH-B se vznikem akutní lymfatické leukémie, opírající se o jedinou zprávu a malý počet pozorování, není dosti podložené. Předpokládanou souvislost lze stejně dobře vyložit zvolenou metodikou studie, která nevylučuje náhodné statistické bias. Její výsledek neposkytuje důkazy o příčinné souvislosti. Ale protože tuto souvislost nelze ani podle současných znalostí vyloučit, Komise rozhodla, že je vhodné tuto možnost dále sledovat. V současnosti je třeba riziko, pokud vůbec existuje, považovat nejvýš za studované a musí být zvažováno proti doloženému prospěchu očkování proti VH-B.

Nicméně je důležité tuto souvislost s vakcínou proti hepatitídě B dále prozkoumat pomocí vhodných a dostatečně velkých epidemiologických studií. S tímto záměrem uskuteční americké Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) další výzkum za využití údajů z databanky o bezpečnosti vakcín.

Komise bude dále sledovat zprávy a všechna epidemiologická data, která se mohou objevit v probíhajících studiích a vyhodnotí riziko i podle analýzy dat z jiných registrů.

Vakcína proti VH-B a roztroušená skleróza (RS)

V posledních letech se ve Francii velmi rozšířila aplikace vakcíny proti VH-B. Očkováno bylo víc jak 20 milionů osob. V několika zprávách se objevily obavy z toho, že tato imunizace může vést k novým onemocněním roztroušenou sklerózou (RS), nebo k jejím relapsům (RS). V reakci na připomínky obyvatel i odborníků Ministerstvo zdravotnictví ve Francii dočasně pozastavilo od 1. října 1998 program rutinního očkování mladistvých ve školách proti VH-B. V platnosti zůstalo doporučení k očkování všech kojenců a očkování všech dospělých osob

s vyšším rizikem infekce a opakovaně bylo doporučeno očkování mladistvých. Rozhodnutí Ministerstva bylo mylně vyloženo jako zákaz očkování proti VH-B, což vyvolalo značnou odezvu také v jiných státech.

Jsou tři možné teorie, které vysvětlují souvislost mezi RS a vakcínou proti VH-B: (1) časová shoda, v níž je podáván velký počet dávek vakcíny, především osobám ve věku, kdy se objevují prvé příznaky RS; (2) vyšší riziko demyelinizace po vakcíně proti VH-B, která se může u osob predisponovaných ke vzniku RS, či jiných demyelinizačních nemocí nervového systému, uplatnit jako „spouštěcí faktor“; (3) skutečná příčinná souvislost vakcíny proti VH-B s RS nebo jinými demyelinizačními nemocemi.

Do roku 2001 bylo francouzským zdravotním úřadům hlášeno více jak 700 případů demyelinizačních onemocnění CNS, hlavně u žen, což poměrně těsně odpovídá přirozenému epidemiologickému výskytu RS. Časový odstup od poslední dávky vakcíny do začátku neurologických potíží činil 1 den až 5 let (medián: 60 dnů). Ve věkové skupině dětí mladších 25 měsíců nebyl hlášen žádný případ, ač očkováno bylo 1,8 milionu kojenců. Uskutečnilo se celkem 9 epidemiologických studií ke zjištění případné souvislosti (pokud existuje) očkování vakcínou proti VH-B s prvou atakou, nebo relapsem RS. V žádné z těchto studií, přes lehce zvýšenou relativní pravděpodobnost (odds ratio), nebyl zjištěn statisticky významný vzestup rizika RS. Nejnovější studie nesvědčí ani pro riziko nějakého excesu. Rozbor údajů z jednotlivých zpráv a epidemiologických studií nesvědčí pro příčinnou souvislost RS s vakcínou proti VH-B. Nejpravděpodobnějším vysvětlením je náhodná souvislost.

Také závěry nedávné zprávy amerického Institutu medicíny o souvislosti aplikace vakcíny proti VH-B s demyelinizujícími nervovými poruchami nepřinesly důkazy o příčinné souvislosti očkování dospělých se vznikem nebo relapsem RS. Komise proto usoudila, že není důvod uvažovat o změnách univerzálního očkování kojenců a mladistvých proti VH-B.

Vakcíny obsahující hliník a makrofagická myofasciitída

Ve Francii zjistili při biopsiích deltového svalu pacientů s různými potížemi v několika případech drobná zánětlivá ložiska nekrotizace s vyšší přítomností makrofágů, pojmenovaná jako „makrofagická myofasciitída (MMF)“. V těchto ložiscích byly nalezeny soli hliníku. Protože lokalizace ložisk v deltovém svalstvu odpovídá místům, kde jsou obvykle injikovány vakcíny, zdá se, že tyto mikroskopické léze souvisí s očkováním. Navíc, badatelé ze skupiny „Groupe d'études et de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GERMMAD)“ se domnívají, že očkování a lokalizované léze MMF mohou souviset i s multisystémovým postižením. Je však možné, že tento náález je jen náhodný.

SZO zorganizovala na toto téma v září 1999 velkou konferenci, za účasti členů Komise, expertů, badatelů GERMMAD a zainteresovaných farmaceutických společností. Bylo potřebné zjistit, proč dochází u malého počtu očkovaných osob k přetrvávání makrofagického zánětu a zda tyto histologické změny mohou, či nemohou být u některých pacientů odpovědné za generalizované potíže. Na tyto otázky lze najít odpověď jen pomocí epidemiologických studií, srovnávajících osoby s tímto nálezem a bez něj. Roku 1999 také SZO doporučila uskutečnit studii, která by měla odpovědět na otázku, zda existuje souvislost mezi lokálními lézemi MMF a jakékoli generalizované nemoci. Tato studie nyní probíhá.

Předběžné výsledky ze studií na opicích a krysách se týkají dlouhodobé persistence hliníku a histopatologických změn v místech aplikace vakcín, ale také srovnávacích studií funkce makrofágů u zdravých osob a u pacientů s MMF. Výsledky dále podporují názor, že MMF může být jediným markerem očkování vakcínami s obsahem aluminia v místě aplikace a představuje minimální lokální zánětlivou reakci na tyto vakcíny, bez jiných nežádoucích projevů či následků.

Nejnovější nálezy naznačují, že není důvodu k tvrzení, že očkování vakcínami s obsahem hliníku představuje zdravotní riziko, nebo ke změně očkovací praxe. Tato otázka bude ještě znovu zvažena po získání výsledků ze současně probíhajících epidemiologických studií.

Obrna lícního nervu po intranazální vakcinaci (Bell palsy)

Výsledky retrospektivní studie a poznatky ze série případů svědčí pro významně vyšší riziko vzniku obrny lícního nervu (OLN) po intranazální imunizaci novou vakcínou proti chřipce. Týkají se inaktivované, virosomové vakcíny s LT adjuvans, odvozeným od *E. coli*, která byla užita ve Švýcarsku během října 2000. Po spontánních zprávách o vzniku OLN výrobce přestal nadále dodávat tuto vakcínu.

Etiologie a patogeneze OLN je objasněna stále jen neúplně. Vyšší výskyt OLN po očkování zmíněnou vakcínou může být dán specifickými složkami vakcíny, např. LT toxinem, antigeny viru, virosomy, nebo jde o následek intranazální aplikace vakcíny. Je možné, že obdobný následek může mít také intranazální podání jiných vakcín. Komise proto doporučuje, aby každá nová vakcína, určená k intranazální aplikaci, byla před licencováním nejdříve testována u dostatečně velké skupiny osob a aby po uvedení na trh byl aktivně sledován výskyt nežádoucích reakcí u očkovaných. Protože OLN začínala po intranazální imunizaci nové vakcíny průměrně za 60-90 dnů od jejího podání, Komise doporučuje, aby ve studiích s novou intranazálně podávanou vakcínou byla doba sledování prodloužena na tři měsíce po očkování.

Možný nežádoucí dopad rutinního očkování na úmrtnost dětí

Studie provedená v Guinea-Bissau a publikovaná v prosinci 2000 v *British Medical Journal* naznačila nespécifický efekt rutinního očkování, který může kladně či záporně (s přihlédnutím k vakcíně) ovlivnit úmrtnost kojenců. Byla hlášena vyšší úmrtnost dětí očkovaných DTP během 6 měsíců před úmrtím. Zdálo se, že efekt souvisí s ženským pohlavím. Komise prostudovala tyto informace a k ověření této hypotézy požádala SZO o poskytnutí podobných údajů z jiných zemí, kde jsou hlášeny data o očkování, úmrtích a jiných faktorech, které mohou ovlivnit úmrtnost. SZO na tuto žádost financovala, nebo se podílela, na studiích v Bangladéši, Burkina Faso, Indonésii a v Papua Nová Guinea.

Rozborem získaných údajů ze všech těchto zemí se ukázalo, že po rutinních očkováních kteroukoliv vakcínou vždy došlo ke snížení úmrtnosti. Speciálně nebyl nalezen negativní vliv očkování DTP, ani rozdíl mezi muži a ženami. Komise získala též předběžné výsledky nezávislé analýzy hypotézy, založené na dalších šesti datových souborech. Nic nepotvrzovalo pozorování o vlivu očkování DTP na úmrtnost dětí z Guinea-Bissau.

Komise usoudila, že je dostatek důkazů k zavržení hypotézy o nespécificky zvýšené úmrtnosti po očkování.

Komise také uvítá další diskuse s odborníky o bezpečnosti vakcín s thiomersalem, o obrně lícního nervu, virové hepatitidě B, roztroušené skleróze po očkování a o makrofagické myositidě po vakcínách obsahujících aluminium.

Originál uložen v archivu protiepidemického odboru KHS Ostrava