

V tejto časti dokončíme rozpravu o čiernom kašli (lat. pertussis). Priblížime si štúdiu, ktorá mala preukázať kolektívnu imunitu, a pozrieme sa, čo o tejto téme priznali CDC (Centers for Disease Control and Prevention – Centrum pre kontrolu chorôb a prevenciu).

ČIERNY KAŠEĽ

DÔKAZ O KOLEKTÍVNEJ IMUNITĚ?

HOVORME O VEDE 10)

ŠVÉDSKA ŠTÚDIA

Problematika kolektívnej imunity sa zvyčajne zakladá len na epidemiologických štúdiách a túžobných želaniach, pričom veľmi trpí deficitom dvojito zaslepených placebo kontrolovaných skúšok. Kritici môjho článku *Padá hviezda kolektívnej imunity (Dieťa 1/2014)* však predsa len jednu objavili. Bola súčasťou švédskych skúšok acelulárnej vakcíny (aPv) a ukázala vplyv očkovania malých detí na výskyt čierneho kašľa u rodinných príslušníkov. [1] Toto bol aj dôvod na opravu mojej vety, že „vakcína neznižuje prenos ochorenia“ – musím pripustiť, že za istých podmienok by ho znížiť mohla. Sľúbil som čitateľom, že sa na to pozrieme podrobnejšie.

Podmienky boli veľmi špecifické: po dvoch desaťročiach očkovania celulárnou vakcínou (wPv) sa od roku 1972 prešlo na „neúčinnú“ wPv a od roku 1979 sa neočkovovalo vôbec. V čase Trollforsovej štúdie teda deti do 12 rokov neboli zaočkované a čierny kašeľ sa stal opäť „detským“ ochorením: 69% prípadov tohto ochorenia nastávalo vo veku 1 až 6 rokov a prekonávalo ho 10% detí. [1] [2] Celkový výskyt bol viac ako 10-krát vyšší než v rekordných posledných rokoch na Slovensku, no napriek tomu bola úmrtnosť pozoruhodne nízka. [2] Ako by vyzerali výsledky štúdie v odlišných, napríklad slovenských podmienkach? Nevieme.

Štúdia sledovala čerstvo 3-krát očkované deti počas 2 až 3 rokov plus pol roka. [1] Výsledok sa teda týkal obdobia najvyššej účinnosti očkovania, zatiaľ čo v bežnej populácii sa akýkoľvek efekt masívne „zriedi“ kvôli prevahe dospelých, ktorí sú dávno mimo ochrannej doby detského očkovania trvajúcej možno 3 až 7 rokov. [3] [4] [5] [6] Štúdia preto sama osebe nie je dôkazom dosiahnuteľnosti efektívnej kolektívnej imunity celkovej populácie.

Na prvý pohľad by zlepšenie mohlo priniesť pravidelné preočkovanie dospelých, no v praxi je neobhájiteľné. Trvanie účinku je neisté, skúšky na typické ochorenie trvali len 2,5 roka [7] a hladiny protilátok možno zmerať len do 2 až 9 rokov po očkovaní. [8] Zatiaľ neexistuje žiadna reálna a zároveň dlhodobá efektívna očkovačná schéma pre dospelých. [5] Je možné, že s každým ďalším preočkovaním sa účinnosť alebo trvanie účinku vakcíny zníži [9] a bezpečnosť častého preočkovania nie je preukázaná. [5]

VÝSLEDKY

Očkovanie malých detí neovplyvnilo výskyt čierneho kašľa u neočkovaných väčších súrodencov, ktorí boli zrejme už prirodzene imúnni vďaka kontaktu s ochorením. Je trochu iróniou, že väčší ošoh z nepriamej ochrany mali (kedysi očkovaní) dospelí – výskyt 3-týždňového čierneho kašľa u nich klesol o 60% a u mladších detí o 44%. Zaujímavým zvratom bolo, že z hľadiska 1-týždňového ochorenia bol výsledok opačný: 46% a 56%. Ako je to možné?

Možnosť je viacero. Baktérie sa u očkovaného pomnožia o niečo menej než u neočkovaného, no ich počet potom klesá pomalšie. [10] Tým sa mení charakter infekcie u osôb v okolí. Baktéria *Bordetella pertussis* je schopná kolonizácie aj pri nízkych infekčných dávkach a uvažuje sa, že je to práve vďaka produkcii pertusického toxínu (PT), ktorý potláča rýchlu reakciu imunitného systému. Pri veľkých infekčných dávkach sa rozdiel stráca. [11] Znamená to, že od miery odolnosti organizmu voči PT môže závisieť celkový úspech alebo neúspech infekcie pri malej infekčnej dávke. Môžeme tiež predpokladať, že keď sú infekčné dávky nižšie, no opakované a dlhodobejšie, časť ľudí predsa ochorie, no s miernejším priebehom.

VIAC OTÁZOK AKO ODPOVEDÍ

Tu sa nám obraz opäť komplikuje, pretože očkovaný človek by mal byť do istej miery odolný voči PT a švédski rodičia boli kedysi očkovaní wPv. Nie je objasnené, či a aký vplyv to mohlo mať na imunitnú odozvu a priebeh ochorenia. No možno aj práve preto mohli očkovanie detí znížením infekčnej dávky prejavovať vyšší účinok na chorobnosť rodičov, než by malo u neočkovaných osôb. Čo ak by boli rodičia očkovaní aPv, ktorej účinok je odlišný [10] a menej trvalý? [6] Nevieme.

Ďalšou otázkou pre účinok je miernejší priebeh u očkovaného – zjednodušene, menej kašľa = menšia infekčnosť. Tu sa však názor vedeckej obce rozchádza, pretože práve pri miernych príznakoch sa môže podceňovať potreba izolácie. [4] Navyše, čierny kašeľ u dospelých aj tak prebieha prevažne mierne alebo subklinicky, preto by účinnosť vakcíny v cocoon stratégii mohla vyjsť paradoxne ešte nižšia (celkový efekt vakcíny v zmiernení príznakov by bol menej výrazný než pri očkovaní detí).

JE MENEJ VIAC ALEBO MENEJ?

Zásadným problémom je, že švédka vakcína obsahovala jedinou zložku – oslabený PT. V súčasnosti sa používajú 3- až 5-zložkové vakcíny, ktoré vyvolávajú podstatne slabšiu imunitnú odozvu voči PT, [9] [12] no kvôli pridaným zložkám sa považujú za účinnejšie v prevencii klinického ochorenia. [13] [14] Aká by bola účinnosť nových vakcín v znižovaní prenosu ochorenia? Ak to závisí od protilátok voči PT, tak nižšia ako u švédskej vakcíny. Úloha PT v šírení ochorenia je stále nejasná a názory vedcov sa rozdielne. [13] [14] [15] Aký je vlastne vzťah prevencie klinického ochorenia a prenosu ochorenia? Samé neobjasnené otázky.

Do hry nám vstupujú ďalšie efekty. Aký vplyv by mali pridané zložky u nových vakcín? Zlepšili by likvidáciu baktérií alebo by ju zhoršili? [16] [14] [9] Akým spôsobom sa uplatňuje

prvotný antigénový hriech pri rôznych formuláciách vakcín? [17] Bolo použitie vakcíny proti záskrtu a tetanu namiesto placebo skutočne bez dopadu na chorobnosť „neočkovaných“ a bez nežiaducich imunologických efektov?

Napokon je tu vplyv, o ktorom sa nám donedávna ani nespomalo. Podľa nových štúdií, účinnosť vakcín u detí klesá tým výraznejšie, čím vyšším koncentráciám imunotoxínov, napríklad PCB (polychlórované bifenyly), sú vystavené matky v tehotenstve. [18] V podstate je možné, že dnes by už ani navlas zopakovaná štúdia neprinesla želaný výsledok.

PREDPOJATOSŤ POZOROVATEĽA

Popredný výskumník Cherry považuje švédске skúšky za veľmi skreslené. Cituje iné štúdie, v ktorých vakcína dosiahla len malú účinnosť voči ťažkému ochoreniu, v jednej dokonca len 16% voči aspoň 7-dňovému čiernemu kašľu. Voči ľahkému ochoreniu alebo infekcii bola takmer neúčinná. [14] Na výsledky Trollforsovej štúdie tým padá ďalší tieň neistoty.

Cherry v článku *Prečo zlyhávajú pertussis vakcíny* vysvetľuje 8 možných dôvodov a opisuje skreslenia, ktorými trpia klinické štúdie. Hlavným kameňom úrazu je diagnostika. [9] [14] Ochorenia sa zisťujú podľa prípadovej definície WHO na základe aspoň 21-dňového kašľa a potom sa laboratórne skúmajú. Lenže u dospelých až 80 až 90% ochorení prebehne bezpríznakovo alebo atypicky. [7] [19] Znamená to, že aj väčšina prípadov švédskej štúdie tak či tak unikla a rozpory výsledkov podľa definície (1- versus 3-týždňový kašeľ) sú možno práve príznakom nespoľahlivosti. Problém definície je pre vakcíny proti čiernemu kašľu typický. [9] [14] [19]

Niektorí vedci vidia „účinnosť“ vakcíny ani nie tak v prevencii infekcie, ale skôr v modulácii ochorenia – miernejšie prípady u očkovaných potom unikajú diagnostike a vakcína sa javí omnoho účinnejšia, ako v skutočnosti je. [4] [14]

Zle postavená definícia nahráva aj efektu predpojatosti pozorovateľa (angl. *observer bias*). Princíp je jednoduchý – keďže vo Švédsku bol čierny kašeľ v tom čase veľmi rozšírený, rodičia aj lekári „vedeli, ako má vyzerať“.

S mnohými miernejšími ochoreniami sa k lekárovi možno nešlo a aj lekár by uvažoval skôr o iných diagnózach, pretože „pertussis poznám a toto je nič iné“. Špeciálne odbery by sa zdali zbytočné a ak by sa aj nakoniec urobili, už sa premeškal správny čas. [9]

Čas je pritom kľúčový – už i tak slabá citlivosť kultivácie (30 až 60%) klesá po 3 týždňoch ochorenia, liečbe ATB alebo u očkovaného až na 1 až 2%. Kultivácia i PCR vyžadujú, aby bol ster dôkladne a správne vykonaný. [19] [20] Aj sérologické testy u dospelých závisia od včasného odberu; protitátky rýchlo klesajú a ťažko sa rozlišuje, či nie sú dôsledkom dávneho ochorenia či očkovania. Kvalita testov je rôzna a dlhodobo chýba štandardizácia. [7] [19]

Dôležitá je preto práca anketárov, ktorí majú pravidelne zisťovať všetky, aj mierne ochorenia v rodinách, no v praxi nezriedka aj oni zlyhávajú. Navyše vo švédskych štúdiách sa údajne zisťovali len raz za 6 až 8 týždňov a po takom čase sú prípadné odbery už neúčinné alebo sa na ľahšie ochorenie aj celkom zabudne, najmä ak si nevyžiadalo návštevu lekára. [9]

Zvláštnosťou je, že ochorenie s výraznejším priebehom sa častejšie sérologicky potvrdí. [19] Môže to znamenať, že miernejšie ochorenia zanechávajú slabšiu sérologickú stopu. Teda nielenže je problém zachytiť ochorenie na základe klinických príznakov (keďže drvivá väčšina prebieha nevyrazne), ale ešte aj v zriedkavých prípadoch, že sa aj pri miernom ochorení včas urobia testy, je menšia šanca, že sa čierny kašeľ potvrdí.

Teraz si predstavme, že v takejto situácii konečne príde túžobne očakávaná vakcína. Môžeme sa domnievať, že ochota lekárov pripustiť, testovať a hlásiť netypické, mierne, nejednoznačné prípady bude rásť? Obávam sa, že skôr naopak – ešte viac ochorení bude označených za „nič iné“ a nebudú už testované, pretože už sa predsa začalo očkovať tou novou, bezpečnou a účinnou vakcínou, z ktorej sú všetci nadšení, a čierny kašeľ už teda nepochybne MUSÍ ustupovať... Domnievam sa preto, že nečakane rýchly celkový pokles hlásení ochorenia

po zavedení očkovania [15] je z menšej či väčšej miery výsledkom pozitívnej zaujatosti.

PRIZNANIA NA ZÁVER

Je teda štúdia dôkazom, že vakcína vytvára kolektívnu imunitu celej populácie? Na to by bol potrebný priveľký optimizmus. Prebehla v špecifickej situácii, so špecifickou vakcínou, s mnohými skresleniami a otázkami. Odložme na chvíľu všetky nejasnosti a pripustíme výsledok štúdie, že čerstvo očkovaný človek má nielen miernejší priebeh ochorenia, ale aj mierne slabšiu infekčnosť pre svoje okolie. Stačí to na vytvorenie efektívnej kolektívnej imunity v celej populácii? Zjavne nie, pretože trvanie účinku je krátkodobé a väčšina ľudí je dávno mimo neho.

Priznáva to už aj americká vládna agentúra CDC. [6] Hoci očkovanie naďalej odporúča, pripúšťa, že jeho účinok už po 2 rokoch postupne vyprcháva, čo je možno jednou z príčin sústavného rastu ochorenia od osemdesiatych rokov minulého storočia. Ďalšími uvažovanými dôvodmi sú lepšia diagnostika, zvýšené povedomie a hlásenosť a zvýšená cirkulácia baktérie; táto možnosť je pri dlhodobo rekordnej zaočkovanosti povážlivá a vôbec nesvedčí v prospech kolektívnej imunity.

CDC tiež konštatuje, že hoci riziko ochorenia je vyššie u neočkovaných detí, tieto deti nie sú hlavným dôvodom epidémie. Bolo by načase, aby to akceptovali aj slovenské authority a postavili sa proti vyvolávaniu fóbii voči neočkovaným deťom. Podľa CDC vážnou hrozbou nie sú ani prísťahovalci, pretože aj bez nich baktérie čierneho kašľa v populácii stále kolujú.

V závere CDC priznáva: „Keďže pertussis sa tak ľahko šíri, ochrana očkovaním časom vyprcháva, acelulárna vakcína nemusí chrániť pred kolonizáciou, nemôžeme sa spoliehať, že kolektívna imunita ochráni každého.“ Z vyjadrení CDC je teda zrejmé, že ani vysoká zaočkovanosť už zjavne nestačí a namiesto je aj otázka, čo je to teda za kolektívnu imunitu a koho vôbec ochráni.

Spracoval Mgr. Peter Tuhársky
Iniciatíva pre uvedomenie si rizík očkovania, o. z.

Zdroje

- [1] Trollfors B et al. Immunization of children with pertussis toxoid decreases spread of pertussis within the family. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Mar;17(3):196-9. PMID:9535245
- [2] Romanus V, Jonsell R, Bergquist SO. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J*. 1987 Apr;6(4):364-71. PMID:3588110
- [3] Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):1730-5. PMID:22423127
- [4] Srugo I et al. Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel. *Emerg Infect Dis*. 2000 Sep-Oct;6(5):526-9. PMID:10998384
- [5] Forsyth K et al. Potential strategies to reduce the burden of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 May;24(5 Suppl):S69-74. PMID: 15876930.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis Frequently Asked Questions. <http://www.cdc.gov/pertussis/about/faqs.html#protect>
- [7] Ward JI et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2005 Oct 13;353(15):1555-63. PMID:16221778
- [8] Le T et al. Immune responses and antibody decay after immunization of adolescents and adults with an acellular pertussis vaccine: the APERT Study. *J Infect Dis*. 2004 Aug 1;190(3):535-44. PMID: 15243929
- [9] Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics*. 2012 May;129(5):968-70. PMID:22529282. DOI: 10.1542/peds.2011-2594
- [10] Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *PNAS* 2013 Nov 25. Epub ahead of print. doi: 10.1073/pnas.1314688110
- [11] Carbonetti NH et al. Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin provide a one-two punch for establishment of Bordetella pertussis infection of the respiratory tract. *Infect Immun*. 2005 May;73(5):2698-703. PMID: 15845471. PMID: PMC1087369
- [12] Thiery-Carstensen B et al. Experience with monocomponent acellular pertussis combination vaccines for infants, children, adolescents and adults—a review of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness studies and 15 years of field experience. *Vaccine*. 2013 Oct 25;31(45):5178-91. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.034. PMID:23994021
- [13] Parton R. Review of the Biology of Bordetella pertussis. *Biologicals*. 1999 Jun;27(2):71-6. PMID:10600186
- [14] Cherry JD, Olin P. The science and fiction of pertussis vaccines. *Pediatrics*. 1999 Dec;104(6):1381-3. PMID:10585991. DOI:10.1542/peds.104.6.1381.
- [15] Taranger J et al. Mass vaccination of children with pertussis toxoid—decreased incidence in both vaccinated and nonvaccinated persons. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 1;33(7):1004-10. PMID:11528572
- [16] Weingart CL et al. Characterization of bactericidal immune responses following vaccination with acellular pertussis vaccines in adults. *Infect Immun*. 2000 Dec;68(12):7175-9. PMID: 11083851.
- [17] Cherry JD et al. Antibody response patterns to Bordetella pertussis antigens in vaccinated (primed) and unvaccinated (unprimed) young children with pertussis. *Clin Vaccine Immunol*. 2010 May;17(5):741-7. PMID: 20335431. PMID: PMC2863370
- [18] Heilmann C et al. Serum concentrations of antibodies against vaccine toxoids in children exposed perinatally to immunotoxins. *Environ Health Perspect*. 2010 Oct;118(10):1434-8. doi: 10.1289/ehp.1001975. PMID:20562056. PMID:PMC2957925
- [19] Ward JI et al. Bordetella Pertussis infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 15;43(2):151-7. PMID: 16779740
- [20] *MMWR Recomm Rep*. 2008 May 30;57(RR-4):1-51. PMID: 18509304