

HOVORME O VEDE 36)

BEZPEČNOSŤ VAKCÍN ①

Predmarketingové skúšky

V našom seriáli sme sa často zaoberali problematikou bezpečnosti vakcín. Mnohokrát sme skonštatovali, že úroveň vedeckého poznania hlboko zaostáva za plošným nasadením vakcín. Pokúsime sa teraz o všeobecné zhrnutie, čo z týchto informácií vyplýva, akým spôsobom sa preukazuje bezpečnosť vakcín a prečo je súčasný systém nedostatočný.

Verejnosť automaticky predpokladá a je utvrdzovaná v domnienke, že vakcíny, a to najmä tie, ktoré sa plošne podávajú deťom, sú mimoriadne bezpečné, [1] podliehajú podrobnému výskumu všetkých ich súčastí, prísny skúškam a sledovaniu, a že akékoľvek nezrovnalosti, nejasnosti alebo čo i len náznaky možného zdravotného rizika sú dôvodom na obmedzenie alebo dokonca zastavenie očkovania bdelými štátnymi orgánmi. Takýto predpoklad je v plnom súlade s *princípom predbežnej opatrnosti*, no pri dlhodobejšom pozorovaní sa začínajú objavovať rozpory medzi očakávaním a realitou.

ČO NEPOZNÁME, TO JE BEZPEČNÉ

Politika americkej vládnej agentúry pre potraviny a lieky (*Food and Drug Administration* – FDA) a Centier pre kontrolu a prevenciu ochorení (*Centers for Disease Control and Prevention* – CDC) a ďalších zdravotných autorít sa v praxi javí tak, že liek (v širokom zmysle slova) sa považuje po uvedení na trh za bezpečný a hlásenia o možných nežiaducich účinkoch za nesúvisiace, pokiaľ sa nepodarí vedecky preukázať súvislosť. [2 – 3]

Pokiaľ ide o vakcíny, jedným príkladom sú toxické zložky – soli hliníka a ortuti. Vyhlásujú sa za bezpečné, a to napriek tomu, že u ľudí nie sú dostatočne preskúmané ani ich základné farmakologické a toxikologické vlastnosti. Je pozoruhodné, že po desaťročia sa nik neodhodlal túto zivajúcu dieru vo vedeckom poznaní vyplniť. K tejto téme sa ešte vrátíme. [4 – 6] [18] [33] [42]

Dokonca aj niektoré kontaminanty sa zjavne považujú za bezpečné, pokiaľ sa nepreukáže opak, a to napriek nedostatku informácií o ich účinku na detský organizmus; rozhodujúce je, či prejdú testami na zvieratách a či nie je priveľa hlásení o nežiaducich účinkoch. Napríklad v prípade kontaminujúcich zvieracích vírusov a DNA sa výrobcom prinajlepšom len nezáväzne odporučilo, aby ich obsah vo vakcínach znížili. [5] [7 – 10]

Celkový prístup ilustruje prípad štyroch podozrivých úmrtí vo Švédsku v súvislosti s chrípkovou vakcínou v roku 2009. Doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, PhD., predsedníčka Slovenskej epidemiologickej a vakcinologickej spoločnosti, na otázku, či sa prehodnotí odporúčanie ohľadom vakcíny, odpovedala: „Nie, nie je na to dôvod. Očkovanie by sme prehodnocovali až vtedy, ak by sa dokázalo, že ľudia skutočne zomreli vinou podania vakcíny.“ [3] Práve v tejto politike tkvie jadro zásadného rozporu medzi obhajcami a kritikmi očkovania – tí si totiž princíp predbežnej opatrnosti predstávajú celkom inak.

Treba podotknúť, že agentúry CDC a FDA, ktoré zodpovedajú za očkovací program a bezpečnosť vakcín, zďaleka nie sú „len“ americkými – jednak majú dosah na americké firmy, ktoré sú kľúčovými globálnymi hráčmi, jednak majú globálny vplyv a do vysokej miery určujú „odborný konsenzus“, ktorý ovplyvňuje inštitúcie po celom svete, vrátane krajín Európy.

Zhrňme si teda, ako sa vôbec vakcína dostane do používania a ako sa hodnotí.

PREDMARKETINGOVÉ SKÚŠKY

Vakcína, podobne ako liečivá, absolvuje pred vstupom na trh sériu povinných skúšok rozdelených do troch fáz. Najprv sa vakcína experimentálne podáva zvieratám (tzv. *toxikologicko-farmakologické skúšanie*); diskusie výrobcov a regulátorov ukazujú, že sa dosiaľ neštandardizoval konkrétny zvierací model, každý má totiž svoje výhody i nevýhody a je na výrobcovi, aby si zvolil taký, ktorý mu najviac vyhovuje. Imunologické a toxikologické odlišnosti sú značné a dáta pre extrapoláciu výsledkov na ľudí sú stále veľmi obmedzené, a to do tej miery, že napríklad imunotoxicita sa týmto spôsobom prakticky nedá sledovať. To je znepokojivé, keď uvážime, že práve imunitný systém je „cieľovým orgánom“ účinku vakcín. [5] [18]

Zvyčajne po mnohých problémoch a zlyhaniach je vyvinutá taká verzia vakcíny, ktorá testami na zvieratách prejde úspešne, takže sa prikróči k skúškam na ľuďoch, najprv v malom rozsahu, pre určenie režimu podávania a preukázanie základnej bezpečnosti. Nakoniec príde na rad *klinické* skúšky na väčších množstvách pokusných ľudí, ktorých eufemisticky nazvime

respondenti. Skúma sa účinnosť a nežiaduce účinky (eufemisticky: bezpečnosť). [11]

SILNÉ STRÁNKY

Skúšky sú kontrolované, čo znamená, že vakcína sa porovnáva s neúčinnou látkou (pozri ďalej). Skúšky bývajú randomizované (znáhodnené) a dvojito zaslepené, čiže respondenti sú náhodne vybraní do vakcínovej alebo kontrolnej skupiny, pričom ani respondent, ani odborný personál rozdelenie nepozná. Je to dôležitý predpoklad na odstránenie manipulácií a predpojatosti. Až na záver sa rozpečatia obálky a zistí sa, kto dostal vakcínu a kto placebo a výsledky sa vyhodnotia. Dvojito zaslepené placebo kontrolované skúšky, ak sa vykonajú správne a poctivo, sú silným dôkazom o bezpečnosti a/alebo účinnosti. Vo všeobecnosti sa však nedá vylúčiť možnosť vážnych metodických a iných skreslení [12] alebo podvodu. [2] [13 – 14] [40]

DEFINÍCIE POJMOV

- **Nežiaducou udalosťou** nazývame nepriaznivú zdravotnú udalosť, ktorá sa objaví počas liečby liekom, resp. zdravotným zákrokom (čiže v časovej súvislosti), pričom ale nemusí mať bezprostredný kauzálny (príčinný) vzťah s liečbou.
- **Vedľajší účinok** je každý nezamýšľaný účinok lieku, objavujúci sa pri normálnych dávkach, ktorý súvisí s jeho farmakologickými vlastnosťami, pričom môže byť žiaduci alebo nežiaduci.
- **Nežiaduci účinok** (nežiaduca reakcia) je podľa definície WHO (Svetovej zdravotníckej organizácie) „každá neočakávaná a škodlivá reakcia, ktorá vznikla po podaní lieku v dávkach určených na preventívny, diagnostický alebo liečebný účel alebo na ovplyvnenie fyziologických funkcií, alebo po použití zdravotníckej pomôcky.“ Je teda zjavné, že tu už hovoríme o škodlivej reakcii, ktorá má príčinnú súvislosť so zákrokom/liekom. [15 – 16]

Predmarketingové skúšky vakcín vyzerajú na prvý pohľad seriózne a spoľahlivo. V skutočnosti sú však čoraz častejšie terčom kritiky. [17]

NEDOSTATKY SKÚŠOK
Vakcíny nemusia

Hoci verejnosť celkom opodstatnene predpokladá, že vakcíny, ktoré sú preventívnym zákrokom, podliehajú ešte prísnejšiemu testovaniu než lieky, ktoré sa podávajú len v prípade choroby, realita je iná. Smernice pre predmarketingové skúšky totiž *de facto* oslobodzujú vakcíny od viacerých typov skúšok.

Karcinogenita (schopnosť vyvolať rakovinové bujnenie) sa zvyčajne neskúma. Ak sa nepreukáže teratogenita (schopnosť poškodenia plodu), reprodukčná toxicita (poškodenie plodnosti) alebo genotoxicita (poškodenie genómu) v skúškach na zvieratách, tak u vakcín pre deti sa skúmať nemusí. Zdôvodnenie ohromí svojou jednoduchou byrokratickou anti-logikou – deti nemajú schopnosť reprodukcie! [11] [18 – 19] [5]

To, že sa nemusí skúmať ekotoxicita (nežiaduci vplyv na životné prostredie) je maličným problémom v porovnaní s faktom, že sa nevyžaduje ani omnoho dôležitejší výskum farmakokinetiky, toxikokinetiky a farmakodynamiky, čiže spôsob distribúcie zložiek vakcín v ľudskom tele, ich nežiaduci dopad na systémy tela a spôsob ich spracovania a vylúčenia. Žiadal by sa iba v prípade nového nosiča, prídavnej látky alebo adjuvansu, ináč postačujú skúšky na zvieratách. [11] [18] [5]

BLAŽENÁ NEVEDOMOSŤ?

Tento prístup spôsobuje klasickú situáciu, ako vystrihnutú z románu J. Hellera „Hlava XXII.“. Viaceré kľúčové zložky vakcín, napríklad hliníkové adjuvansy a thimerosal, sa historicky zaradili do používania v tridsiatych rokoch minulého storočia bez toho, aby sa preskúmali ich účinky na ľudské telo a bezpečnosť pre malé deti, či už samostatne, alebo v kombinácii s ostatnými zložkami. [4 – 6] [33] [42] To znamená, že aj keď už mnoho desaťročí chýbajú základné informácie, tieto zložky sa skúmať nemusia pretože sú už dlhodobo etablované. [18]

FDA a ani Európska smernica CPM/EP/465/95 pre schvaľovanie vakcín totiž nevyžaduje podrobný výskum toxiko/farmakokinetiky vakcín a jej zložiek. [5] [18] Na pozadí nedostatku údajov je tento prístup zvláštny. [6]

Prinajmenšom môžeme povedať, že je chybný. Svedčí o tom štúdia ohľadom podozrivých náhlych úmrtí dvoch dievčat v súvislosti s HPV vakcínami. U oboch pitva odhalila v mozgu vakcínové, vírusu podobné častice (angl. *virus-like particles*, VLP) typu HPV16L1 a protilátky proti nim, nalenpené na cievnú stenu. Dôkazy nasvedčujú, že mozgovú krvnú bariéru prekonal imunologickým mechanizmom a následne v mozgu vyvolali autoimunitnú reakciu, ktorá vyústila do vaskulitídy (zápalu ciev) a úmrtia. [20] Iná štúdia preukázala v krvi dievčata trpiaceho autoimunitnou artritídou rekombinantnú DNA, ktorá sa vo vakcínach vôbec nemala nachádzať, a to ešte 2 roky po očkovaní. [21] [10]

Je zjavné, že vakcínové adjuvansy s pripojenými antigénmi podliehajú málo objasneným imunologickým mechanizmom ktoré zásadne ovplyvňujú ich distribúciu v tele a možnú toxicitu. [20] [22] [6] Problém hliníkových adjuvansov je teda omnoho širší a nie je iba záležitosťou klasickej toxikológie hliníkových solí. Po spojení s antigénom sa totiž fyziologické vlastnosti adjuvansu ešte diametrálne zmenia: rozpustnosť, náboj, hydrofóbnosť, veľkosť častice atď. V podstate ide o novú chemickú entitu, [5] ktorá navyše pre veľkosť častice nepodlieha klasickému odbúravaniu obličkami ako samotné hliníkové soli. [23 – 24] Imunologické mecha-

nizmy prídávajú k farmakokinetike týchto častíc ďalší prvok nevyočítateľnosti.

Nielenže by sa teda mali konečne (aj keď s vyše 80-ročným meškáním) vykonať podrobné testy samotných hliníkových adjuvansov, ale testy by mali byť povinné pre každú novú vakcínu, aby sa objasnilo, ako a kam sa zložky vakcín dostávajú a čo spôsobujú. Hoci o tom úrady vedia, [5] [18] dosiaľ takéto testy nepožadujú. Dokonca, v roku 2002 navrhli úradom samotní zástupcovia farmaceutických firiem, aby legislatívne prinútili všetkých zverejniť nepublikované firemné dáta o adjuvansoch – jednostranne to žiadna firma neuobíť kvôli konkurenčnej výhode, ale spoločné zverejnenie by mohlo všestranne prospieť. [5] Nie je nám známy žiadny výsledok tejto iniciatívy.

Keď tieto poznatky zhrnieme, vzniká tu dojem, že úradom sa jednoducho nechce otvárať Pandorinu skrinku nových poznatkov o vakcínach, ktoré už v minulosti schválili. Možno je tu skrytá ďalšia Hlava XXII.: po rokoch vývoja stoviek nových (a prevažne neúspešných) adjuvansov odborníci asi tušia, že keby sa rovnaké kritériá dnes uplatnili na soli hliníka, ani tie by nemohli byť schválené. [5] [33] [42]

LAHKO NA CVIČISKU

Vakcíny sa testujú výhradne na úplne zdravých ľuďoch. Po schválení sa však používajú na veľmi rôznorodnej populácii, v ktorej sú aj ľudia s rôznymi zdravotnými problémami, vrátane imunitných odchýlok a ochorení. U niektorej citlivej skupiny ľudí môžu nastať nepredvídateľné reakcie a zriedkavé poškodenia, ktoré bude problém odhaliť, spojiť s vakcínou a s konkrétnymi predispozíciami. [11]

Nie je zriedkavé ani to, že sa vakcína testuje na jednej vekovej skupine a potom sa používa v celkom inej. Takéto postupy ignorujú dobre známy fakt, že vakcíny môžu mať značne rozdielny účinok u detí ako u dospelých alebo u seniorov. [25 – 27] [6] Ak to klinická štúdia nezohľadní, vakcína nemusí v praxi dosiahnuť takú účinnosť alebo bezpečnosť, ako sa od nej očakáva.

Skúšky by sa mali vykonať v takej populácii, v akej má byť vakcína nasadená. [11] [28]

Táto požiadavka je nezriedka v kolízii so snahou ušetriť náklady vykonaním skúšok v rozvojových krajinách, kde je odlišné prostredie, strava, životný štýl, genofond.

PLACEBO ALEBO NIE?

Najpresnejšie výsledky klinických skúšok sa dajú dosiahnuť tak, že sa vakcína porovnáva s neaktívnou látkou, ktorá nemá žiadny fyziologický účinok – placebo. Vážnym dôvodom kritiky je, že v skutočnosti sa namiesto placeba čoraz častejšie používajú iné experimentálne vakcíny alebo vakcínové zmesi, v ktorých sú všetky prídavné látky a chyba iba aktívna zložka – antigén. Skúšky teda nemôžu určiť, do akej miery je vakcína bezpečná, ale len to, či je menej alebo viac bezpečná v porovnaní s inou vakcínou alebo chemickým kokteilmom. [29] Vo výsledku sa uvedie, že vakcína mala napríklad len o 5 percent viac nežiaducich účinkov než kontrolná skupina, čo tých, ktorí čítajú len zhrnutia, zvädza k predstave, že ide o veľmi bezpečnú vakcínu, no môže to v skutočnosti znamenať, že nežiaduce účinky pozorovalo 41 percent respondentov v očkovanej a 36 percent v kontrolnej skupine.

Ako je to možné? Veľmi jednoducho, ba môžu nastať ešte paradoxnejšie výsledky, keď závažné nežiaduce účinky má napríklad 5,1 percenta v „očkovanej“ a 6,2 percenta v „kontrolnej“ skupine. Je jasné, že keby sa použilo placebo, takéto výsledky by nemohli nastať – placebo nemá významné nežiaduce účinky, a už vonkoncom nie väčšie než vakcína. No pri bližšom skúmaní vysvitne, že obe skupiny dostali naraz 7 vakcín, z toho 6 rovnakých a siedma sa líšila – čiže kontrolná skupina namiesto placeba zahrňala inú experimentálnu vakcínu, a navyše, obe skupiny dostali ešte ďalších 6 vakcín. [30] V takomto „modernom“ poňatí klinických skúšok teda výsledok znamená, že na pozadí nálože ďalších šiestich vakcín je druhá experimentálna vakcína ešte rizikovejšia než prvá. To je síce zaujímavé, no je to azda dôkaz, že ktorákoľvek z testovaných vakcín je bezpečná?



FOTO SHUTTERSTOCK.COM

Ešte trífalejšie je, keď sa podobná skúška dokonca označí zavádzajúco ako „placebo kontrolovaná“, čím môže vzbudiť dojem, že bolo použité skutočné placebo a že vakcína je teda mimoriadne bezpečná, prípadne sa do záveru napíše, že „vakcína je dobre znášaná“. [30]

Samotná prax nezaradiť do testovania žiadnu skutočne neočkovanú kontrolnú skupinu je povážlivá – vzniká potom dojem, že určitý výskyt konkrétnych zdravotných problémov je „normálny“ (prítom je možno „normálny“ len u očkovaných detí). Keď potom vznikne podozrenie, že vakcína spôsobuje niektorý zriedkavý vážny nežiaduci účinok, „skúma“ sa to zvyčajne už len dodatočným porovnaním výskytu u očkovaných touto vakcínou oproti „bežnému výskytu“ (angl. *background incidence*). [5] [31] Ten prítom zvyčajne reprezentuje „bežnú populáciu“, čiže populáciu, kde je zvyčajne viac než 95 percent ľudí očkovaných viac než desiatimi vakcínami.

Európska lieková agentúra (EMA) uvádza, že klinické skúšky by mali testovať vakcínu v takých podmienkach, v akých sa bude podávať, t. j. ak sa má podávať aj samostatne, mala by byť testovaná jej bezpečnosť samostatne, a ak v kombinácii s inými vakcínami, tak by mala byť týmto spôsobom testovaná. Môže totiž nastávať vzájomné ovplyvňovanie. [11] [18] Na okraj treba skonštatovať, že úbytok strik-

ných vedeckých metód v medicíne je všeobecný – problém deformovania pojmu „placebo“ je rozšírený aj mimo vakcín. U väčšiny klinických skúšok výrobcovia liekov ani neuvedú, čo bolo použité ako „placebo“. [32] [2]

IBA VIDITELNÉ SA POČÍTA

Ďalším bodom kritiky je, že v klinických skúškach sa zaznamenajú len *pozorované* nežiaduce účinky, čo v podstate zo smerníc otvorene vyplýva. [11] [18] Ak by vakcína napríklad spôsobovala neplodnosť ľudí alebo iný skrytý problém, nezistený na zvieracom modeli, tak by sa tento nežiaduci účinok v klinických skúškach neodhalil. Je tu absolútna závislosť od schopnosti respondenta *nežiaduci účinok spozorovať*, čo je logický nezmysel, pretože samotný *požadovaný účinok* očkovania – tvorba protilátok – je pre respondenta absolútne *nepozorovateľný* a dá sa zistiť len špecializovanými laboratórnymi metódami.

Prax je taká, že aktívna fáza skúšok, v ktorej respondentov aktívne sledujú zdravotníci, ktorí zisťujú akékoľvek nežiaduce udalosti, trvá nezriedka len niekoľko dní. [26] [34]

KRÁTKODOBÉ VERZUS DLHODOBÉ

Problémom je aj trvanie skúšok. Vezmime do úvahy fakt, že požadovaný, *očakávaný* účinok očkovania, čiže tvorba protilátok, nastáva najskôr po dvoch až troch týždňoch a má byť dlhodobý v horizonte niekoľkých rokov. Ako dlho by teda mali trvať klinické skúšky, aby mohli primerane odhaliť neznáme, *nečakané*, nežiaduce účinky? Dvojnásobne dlhšie alebo azda trojnásobne? Dva mesiace alebo radšej tri? Alebo v prípade detí až do školského veku, aby sa odhalili prípadné skryté neurologické poškodenia ovplyvňujúce napríklad schopnosti súvisiace so sústredením, čítaním či počítaním?

Týmto spôsobom je do skúšok v podstate napevno zahrnutý predpoklad, že väčšina neznámych, neočakávaných, nežiaducich účinkov sa prejaví už v priebehu pár dní, omnoho skôr, než samotný žiaduci účinok. To je logický nezmysel, pretože *neočakávaný*, nežiaduci účinok má z definície nielen nečakaný *podobu*, ale aj nečakaný *čas nástupu* – rýchlejší alebo aj pomalší než účinok očakávaný.



ZDROJE

- [1] DLUHOLUCKÝ, S. – ŠIMURKA, P. – URBANČÍKOVÁ, I. – GAJDOŠÍK, J.: Sprievodca očkovaním, 6. vydanie s podporou spoločnosti Pfizer. 2015.
- [2] GRITZSCHÉ, P. C.: Smrtiace lieky a organizovaný zločin. Vydavateľstvo Remedium, 2015. 480s. ISBN: 9788089230730.
- [3] KRIŠTÚFKOVÁ, Z.: Vakcína nezabýjala. Pluska.sk. 2009 Okt 30
- [4] TOMLJENOVIC, L. – SHAW, C. A.: Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? J Inorg Biochem. 2011 Nov;105(11):1489-99. PMID: 22099159
- [5] Workshop on Non-Clinical Safety Evaluation of Preventive Vaccines: Recent Advances and Regulatory Considerations. The Society Of Toxicology, Contemporary Concepts In Toxicology Section, U.S. Department Of Health And Human Services, Food And Drug Administration, Office Of Women's Health, Center For Biologics Evaluation And Research. Arlington, Virginia, Monday, December 2, 2002
- [6] TUHÁRSKY, P.: Hovorme o očkovaní... a nebojme sa pýtať. Sollertia, 2016. ISBN 978-80-969294-2-9.
- [7] Food And Drug Administration, Center For Biologics Evaluation And Research. Vaccines And Related Biological Products Advisory Committee: Meeting in Gaithersburg, Maryland on Wednesday, May 16, 2001.
- [8] FDA Briefing Document - Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting: Cell Lines Derived from Human Tumors for Vaccine Manufacture. September 19, 2012.
- [9] PCV1, PCV2 DNA detected in RotaTeq. Heallo, Infectious Diseases in Children. 2010 May 10
- [10] FDA Information on Gardasil – Presence of DNA Fragments Expected, No Safety Risk. 2011 Oct 21. UCM276859.
- [11] European Medicines Agency, Committee For Human Medicinal Products (CHMP). Note For Guidance On The Clinical Evaluation Of Vaccines. CHMP/VWP/164653/2005.
- [12] CHERRY, J. D.: Why do pertussis vaccines fail? Pediatrics. 2012 May;129(5):968-70. PMID: 22529282
- [13] HOWARD, L.: Former Pfizer representative charged with health care fraud. The Day (Connecticut) 2010 Jan 15.
- [14] US scientists significantly more likely to publish fake research. Phys.org 2010 Nov 16. <http://phys.org/news/2010-11-scientists-significantly-publish-fake.html>
- [15] HUDEC, R. et al: Nežiaduci účinok lieku a jeho hodnotenie. Klin Farmakol Farm 2006; 20: 223–225
- [16] LAŠŠANOVÁ, M. et al: Nežiaduce účinky liekov, riziko farmakoterapie. Via pract. 2008;5(2):87–89.
- [17] TOMLJENOVIC, L. – SHAW, C. A.: Too Fast or Not Too Fast: The FDA's Approval of Merck's HPV Vaccine Gardasil. Journal of law, medicine & ethics, Fall 2012:673-81
- [18] EMA, Committee For Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note For Guidance On Preclinical Pharmacological And Toxicological Testing Of Vaccines. 1997 Dec 17. CPMP/SWP/465/95. WC500004004
- [19] EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Bexsero - Meningococcal group B Vaccine (rDNA, component, adsorbed). 2012 Nov 15. EMA/790069/2012. WC500137883
- [20] TOMLJENOVIC, L. – SHAW, C. A.: Death after Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccination: Causal or Coincidental? Pharmaceut Reg Affairs 2012;S12:001. doi:10.4172/2167-7689.S12-001
- [21] SANE Vax to FDA: Recombinant HPV DNA found in multiple samples of Gardasil. Sanevax Inc. 2011 Sep 2.
- [22] KHAN, Z. et al.: Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. BMC Med. 2013 Apr 4;11:99. PMID: 23557144
- [23] TOMLJENOVIC, L., SHAW, C. A.: Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? *Curr Med Chem.* 2011;18(17):2630-7. PMID: 21568886.
- [24] GlaxoSmithKline. Boostrix product monograph, Combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis (adsorbed) vaccine for booster vaccination. 2009 Oct 21.
- [25] Nimenrix. Meningococcal group A, C, W-135 and Y conjugate vaccine. ANNEX I - Summary Of Product Characteristics. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120420120470/anx_120470_en.pdf

Šokujúce je, že tento nezmysel posvätili samotné dozorujúce úrady; EMA priamo k smernici o skúškach uvádza, že „väčšina nežiaducich účinkov sa prejaví do 5 až 7 dní po očkovaní, a preto ide o primerané trvanie skúšok, dlhšie je potrebné pre živé vakcíny“, [11] zrejme preto, že u živých vakcín by to nestačilo ani na uplynutie inkubačnej doby infekcie, ktorú vakcína zámerné vyvoláva. Živé vakcíny sú teda typicky sledované niekoľko týždňov, avšak pri bežne používaných MMR vakcínach výskumníci organizácie Cochrane aj tak označili skúšky bezpečnosti z rôznych dôvodov za „prevažne nedostatočné“. [35]

Predpoklad o „5 až 7 dňoch“ je nielen nezmyselný, ale aj vedecky vyvrátený. Už sa preukázalo a je známe, že niektoré chronické nežiaduce účinky, najmä autoimunitné ochorenia, sa môžu spozorovať až s odstupom viac než mesiac po očkovaní. Napríklad makrofágová myofascitída (MMF), závažné autoimunitné ochorenie, sa prejaví prvými *pozorovateľnými* príznakmi s odstupom bežne až 7 až 11 mesiacov, ba aj viac. [22] [36] Iný príklad – trvá až rok, kým sa imunologickým mechanizmom CCL2 presunie vakcínový hliníkový adjuvans do mozgu, kde by mohol spôsobiť neurologické problémy. [22] [6]

Zhrnuté a podčiarknuté, neexistuje rozumný dôvod, pre ktorý by mala najvýznamnejšia (aktívna) časť sledovania trvať menej než 3 týždne, naopak, sú dobré dôvody, aby trvala podstatne dlhšie.

ČO SA NEHODÍ, PREČIARKNITE?

Výsledky aktívnej fázy skúšok vyhodnotia odborníci výrobcu vakcíny a pokúsia sa určiť, ktoré nežiaduce *udalosti* môžu príčinne súvisieť s očkovaním (čiže s nežiaducimi *účinkami*). Tento proces prakticky nepodlieha kontrole verejnosti a napríklad pri skúškach vakcíny Infanrix Hexa, ktorých aktívna fáza trvala len 3 dni po každej dávke vakcíny, označili 96 z 99 hlásení za „nesúvisiace s vakcínou“. [26]

Je pravdou, že respondenti môžu dobrovoľne hlásiť nežiaduce udalosti aj neskôr, po skončení aktívnej fázy skúšok. No dobrovoľné hlásenie zo strany pacientov je z princípu menej spoľahlivé než zdravotnícky dohľad počas aktívnej fázy skúšok. Navyše, čím dlhší čas uplynie,

tým menej je pravdepodobné, že si svoje zdravotné ťažkosti dajú do súvisu s očkovaním a že ich ohlásia. Ak má teda vakcína vážne nežiaduce účinky, ktoré sa prejavajú až v dlhodobejšom horizonte, tak sa na to pred jej vstupom na trh nemusí prísť, najmä, ak sú pomerne zriedkavé. [11] Dr. Girard, francúzsky súdny znalec a imunológ, dokonca vyslovil názor, že „výskum a vývoj očkovacích látok nespĺňa základné požiadavky medicíny založenej na dôkazoch“. [36]

ZÁVER

Predmarketingové skúšky vakcíny platí a/alebo aj vykonáva výrobca, čo je nevyhovujúci stav pre konflikt záujmov. Dokumentované prípady z minulosti, keď niektoré farmaceutické firmy manipulovali údaje, aby liek vyzeral účinnejší a/alebo bezpečnejší, narušili dôveru v takýto systém a ukázali potrebu zásadných zmien, ktoré by vniesli do procesu skúšok úplnú transparentnosť a verejnú kontrolu od návrhu až po vyhodnotenie. [37 – 40] [2] [29]

V súčasnosti výrobca zabezpečuje testovanie vakcíny podľa požiadaviek záväzných smerníc, ktoré sú však zastarané, zaostávajú za aktuálnym stavom poznania a nenapĺňajú dokonale princíp predbežnej opatrnosti. Na základe vyhodnotenia výsledkov regulačný úrad (FDA v USA, EMA v EÚ) udelí vakcínové registráciu.

Vakcína sa od tejto chvíle považuje a vyhlasuje za bezpečnú a účinnú a začne sa marketingovo propagovať a čoraz masívnejšie používať. Deje sa tak napriek tomu, že je dobre známe, že tieto skúšky predstavujú pomerne obmedzený nástroj na hodnotenie bezpečnosti, aj to len krátkodobej – umožňujú odhalenie len častých, bezprostredne pozorovateľných nežiaducich účinkov krátko po očkovaní a nemôžu odhaliť všetky nežiaduce účinky, najmä ak majú dlhší nástup. Pripúšťa to CDC, EMA i ŠÚKL (Štátny ústav pre kontrolu liečiv) a preto proklamujú veľký význam postmarketingového sledovania – sledovania bezpečnosti po uvedení na trh. [28] [11] [15 – 16] [41] Tomu sa budeme venovať v ďalšej časti nášho seriálu.

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

- [26] Infanrix Hexa – Scientific Discussion. EMA/EPAR 2002. WC500032501. Procedure No. EMEA/H/C/000296.
- [27] Bostrix Polio – súhrn charakteristických vlastností lieku. ŠÚKL kód 45409. Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.:2013/03731, 2013/03732. Revízia: december 2013.
- [28] MILLER, E. R.; HABER, P.; HIBBS, B.; BRODER, K.: Surveillance for Adverse Events Following Immunization: Chapter 21. In: Sandra W. Roush, Linda M. Baldy: VPD Surveillance Manual, 5th Edition, 2011
- [29] TOMLJENOVIC, L.; SPINOSA, J. P.; SHAW, C. A.: Human papillomavirus (HPV) vaccines as an option for preventing cervical malignancies: (how) effective and safe? Curr Pharm Des. 2013;19(8):1466-87. PMID:23016780
- [30] OMENACA, F.: Human rotavirus vaccine immunogenic, well-tolerated for preterm infants. Pediatr Infect Dis J. 2012;doi:10.1097/INF.0b013e-3182490a2c.
- [31] EMA. HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS. 2015 Nov 20. WC500196773.
- [32] GOLOMB, B. A.: What's in placebos: who knows? Analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med. 2010 Oct 19;153(8):532-5. PMID: 20956710
- [33] MARICHAL, T. et al.: DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. Nat Med. 2011 Jul 17;17(8):996-1002. PMID: 21765404

- [34] Prevenar – Scientific Discussion. WC500041560. EMA/EPAR 2005
- [35] DEMICHELLI, V. et al.: Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD004407. PMID: 22336803
- [36] GIRARD, M.: Autoimmune hazards of hepatitis B vaccine. Autoimmun Rev. 2005 Feb;4(2):96-100. PMID:15722255
- [37] CANDIGLIOTA, Z.; HNÍZDIL, J.; KUČEROVÁ, E.; ZAHUMENSKÝ, D.: Vliv farmaceutických společností, očkování a reklama. Analýza právní úpravy a praxe v České republice. Liga lidských práv, 2012 Apr. ISBN 978-80-87414-07-1
- [38] Systém očkování ovládla lobby farmaceutických firem, tvrdí analýza. Idnes.cz, 2012 Maj 8.
- [39] ISDB; MiEF; HAI Europe: European Medicines Agency and pharmacovigilance: no to a fee-for-service system. Joint answer. Brussels, 15 September 2012
- [40] ANGELL, M.: Industry-sponsored clinical research: a broken system. JAMA. 2008 Sep 3;300(9):1069-71. PMID:18768418
- [41] MOORE, T. J.; PSATY, B. M.; FURBERG, C. D.: Time to act on drug safety. JAMA. 1998 May 20;279(19):1571-3. PMID:9605903
- [42] PETROVSKY, N.: Novel human polysaccharide adjuvants with dual Th1 and Th2 potentiating activity. Vaccine. 2006 Apr 12;24 Suppl 2:S2-26-9. PMID:16823913