

HPV VAKCÍNY POD DROBNOHL'ADOM

HOVORME O VEDE 28)

senosť – ohlásených býva len okolo 1 až 10 percent skutočných nežiaducich účinkov, pričom u problémov s pomalým nástupom to bude ešte menej, nakoľko si ich lekár ani pacient už nedajú do súvislosti s očkovaním. Vakcíny bývajú po uvedení na trh vo všeobecnosti považované za bezpečné až dovtedy, kým sa jednoznačne nepreukáže poškodzovanie zdravia. To znamená princíp predbežnej opatrnosti postavený na hlavu.

V každom prípade, v niektorých krajinách počet komunity ľudí, ktorí tvrdia, že HPV vakcína zničila zdravie ich dospievajúcim dcéram. [9] [11 – 13]

EMA VYŠETRUJE

Prehodnocovanie bezpečnostného profilu HPV vakcín iniciovala Európska komisia na žiadosť Dánska podľa článku 20 smernice 726/2004 a povedie ho Komisia pre posudzovanie rizík vo farmakovigilancii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC). Výsledné odporúčania spracuje Komisia pre produkty humánnej medicíny (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) a po schválení Európskou komisiou nadobudnú záväzný charakter pre všetky členské krajiny. [14 – 16]

Čo sa teda v Dánsku stalo? Pochopiť nám to pomôže dokument dánskej štátnej televízie TV2, z ktorého budeme čerpať. [17] [14] [15]

DÁNSKY PRÍBEH

Vakcínu Gardasil zaviedli v Dánsku v roku 2009, úrady ju plošne odporučili všetkým 11- až 12-ročným dievčatám a hradí sa z verejných zdrojov (je bezplatná). Danish Cancer Society (Dánska spoločnosť pre výskum rakoviny) uskutočnila kampaň a počet zaočkovaných dievčat dosiahol pol milióna.

Ohlásených bolo 1 000 podozrení na nežiaduce účinky, z toho 283 vážnych, ktorých obeť sú presvedčené, že ich spôsobila vakcína. Najčastejšími uvádzanými príznakmi sú závraty, straty vedomia, chronické bolesti hlavy, kĺbov, brucha, celého tela, nevoľnosť, extrémna únava, nepravidelný pulz a iné obehové ťažkosti, paralýza končatín, neovládateľné pohyby svalov, krčce, poruchy spánku, zraku (rozmazané videnie, precitlivosť na svetlo), pamäťové a kognitívne poruchy.

V júli 2015 sa Európska lieková agentúra (EMA) podujala preskúmať bezpečnosť vakcín proti ľudskému papillomavírusu (HPV) z hľadiska dvoch zriedkavých ochorení. Čo viedlo k tomuto kroku?

OSOBITOSTI HPV VAKCÍN

Vakcíny Silgard® – iným názvom Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) a Cervarix® (GSK), sú produktmi génového inžinierstva (rekombinantná technológia). Mierné sa navzájom líšia výrobným médiom a zložením (valentnosťou, adjuvans) [1] [7] [36] a sú v mnohých ohľadoch svojské. Napríklad, používajú novú kapsidovú technológiu. [36] Cervarix patrí medzi prvé vakcíny, v ktorých bol použitý nový adjuvantný systém AS04 kombinujúci hydroxid hlinitý s fosfolipidom. [1-3] Gardasil bol v USA v roku 2006 schválený v zrýchlenom procese, čím Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (Food and Drug Administration – FDA) zrejme porušil svoje vlastné smernice. [4] [5]

Obe vakcíny sa propagujú ako účinná prevencia rakoviny krčka maternice, hoci sa to doteraz vedecky nepreukázalo – sú tu len diskutabilné nepriame podporné údaje a na jednoznačné určenie dlhodobej účinnosti v prevencii rakoviny krčka maternice sa stále ešte čaká (čo je sčasti pochopiteľné, keďže vývoj tejto rakoviny trvá typicky 15 až 20 rokov). [3 – 6]

OTÁZNIKY OKOLO BEZPEČNOSTI

Obavy z HPV vakcín nie sú nové. Väčšina skúšok bezpečnosti, ktoré absolvovali pred uvedením na trh, sa neuskutočnila so skutočným placebo (čo musí byť z princípu neak-

tívna látka, napr. fyziologický roztok), ale ako „placebo“ sa použili iné vakcíny alebo adjuvantné zmesi, ktoré samy osebe spôsobujú nežiaduce účinky. [1] [4] [5] [7] To znamená, že namiesto údajov „aká je vakcína bezpečná“ máme skôr údaje „o koľko sa javí viac či menej bezpečná“ v porovnaní s niektorými inými vakcínami alebo neúplnými vakcínovými zmesami. Tento, žiaľ, čoraz častejší prístup k skúmaniu bezpečnosti vakcín možno považovať za indikátor, akú moc majú dnes farmaceutické firmy v procese posudzovania a schvaľovania ich výrobkov. Nedostatkov v bezpečnostných štúdiách je pritom viac. [4] [5] [8]

HPV vakcíny majú spolu nezvyčajne vysoký podiel hlásení v americkom systéme VAERS. Napríklad, týkajú sa ich takmer dve tretiny hlásení vážnych nežiaducich účinkov u mladých žien spomedzi všetkých vakcín dohromady. Ak k tomu prirátame pomerne konzistentný vzorec hlásených problémov, poukazuje to na možnosť príčinnej súvislosti. [4] [5] Abnormálne vyzerajú aj údaje zo Spojeného kráľovstva. [9] Otázka, na základe čoho úrady stále tvrdia, že ide o bezpečné vakcíny, je za týchto okolností plne legitímna.

Propagátori očkovania zrejme pohotovo pripomenú, že VAERS je pasívny, dobrovoľný systém; hlásenie nie je dôkazom, že nežiaduci účinok spôsobila vakcína. Mimochodom, s podobným zdôvodnením „nespofahlivosti“ boli štúdie založené na databáze VAERS vyradené aj z Taylorovej metaanalýzy o autizme (pozri *Dieta* 7/2014). Je preto pozoruhodné, s akou obľubou sa úrady opierajú o údaje z pasívnych systémov, keď chcú verejnosť preukázať, aké sú vakcíny bezpečné – spokojne zacytujú, ako málo nežiaducich účinkov bolo spolu hlásených na pozadí tisícov podaných dávok vakcíny [10] (prípadne sa odvolajú ešte na nejakú epidemiologickú štúdiu).

Inými slovami, údaje z VAERS (a podobných systémov) nie sú dost dobré na to, aby sme nejakú vakcínu označili za nie bezpečnú, no zrejme sú dost dobré ako dôležitý argument, aby sme ju označili za bezpečnú.

Ignoruje sa tu zásadná vlastnosť pasívnych systémov, ktorou je notoricky známa podhlá-

Dr. Mehlsen odporúča, aby sa s očkováním radšej čakalo na obdobie menšej záťaže a neočkovo sa vo fáze intenzívnych tréningov.



FOTO LILYANA VYNOGRADOVA / SHUTTERSTOCK.COM

Časť týchto dievčat sa po sérii rôznych vyšetrení dostala do starostlivosti špecializovanej kliniky Synkopecenteret v nemocnici Frederiksberg. Pracovníci si všimli značný nárast počtu mladých dievčat s týmito problémami a začali upodozrievať vakcínu, kvôli jednotnému vzorcu príznakov a nástupu po podaní vakcíny. Dr. Mehlsen, primár ktorý pracoval pre výrobcu a sám sa zúčastnil testovania novej verzie vakcíny, hovorí, že nikdy predtým nevidel taký súbor príznakov pokope.

Tri štvrtiny z postihnutých dievčat sa predtým intenzívne venovali športu, dokonca polovica na špičkovej úrovni. Toto je ďalší podozrivý znak, keďže šport ovplyvňuje prácu imunitného systému. Dr. Mehlsen odporúča, aby sa s očkovaním radšej čakalo na obdobie menšej záťaže a neočkovo sa vo fáze intenzívnych tréningov.

Niektoré rodiny, keď nenašli pomoc v dánskom systéme, si zaplatili za podpornú liečbu na súkromnej londýnskej klinike, ktorá sa zameriava na zlepšenie činnosti mitochondrií pomocou vitamínov a výživných látok; Dr. Downing z New Medicine Group tvrdí, že ľudí v takomto stave „pred Gardasilom“ nikdy nevidel. Jeho liečba zatiaľ nebola oficiálne uznaná dánskymi a ani britskými úradmi.

ROZSIAHLA ŠTÚDIA NEPOTVRDILA...

V Dánsku téma Gardasilu už predtým rezonovala, no debaty utíchli po tom, čo „rozsiahla štúdia nepotvrdila“ zvýšené riziko viacerých ochorení po očkovaní. Túto i ďalšiu štúdiu spoluorganizoval SSI, významný dánsky výrobca rôznych vakcín, v spolupráci so švédskym inštitútom Karolinska. [18-20] Neviete sa, ak máte z týchto formulácií pocit deja vu. Jeden z autorov, A. Hviid z SSI, viedol

dokonca už viacero štúdií, ktoré nepotvrdili súvislosť niektorých vakcín s rôznymi zdravotnými problémami. Pre zaujímavosť, jednou z nich bola spochybnená štúdia o autizme (pozri *Dieťa* 12/2014). Bez snahy hodnotiť teraz vedeckú kvalitu štúdií o HPV vakcínach, vnímavý čitateľ, ktorý očakáva v otázkach bezpečnosti vakcín čo najtransparentnejší výskum, asi nebude okolnosťami nadšený.

Dr. Mehlsen upozorňuje, že štúdia SSI sa zaoberala len vybranými diagnózami (napr. tromboembólia, diabetes mellitus I. typu...), pre ktoré čerpala dáta z registra pacientov; mnohým pacientkam však jednoducho žiadnu zo skúmaných diagnóz neurčili a v štúdiu sa neobjavili. [17] Podobne Dr. Schroll zdôrazňuje, že štúdia sa zaoberala hotovými diagnózami, nie výskytom vážnych príznakov, akými trpí napríklad vyše 600 dánskych dievčat, ktoré nemajú určenú presnú diagnózu a stále čakajú v poradovníku na vyšetrenie. [21] Niektoré autoimunitné ochorenia sa ťažko definujú a identifikujú. [3]

Toto sú závažné zistenia, keď vezmeme do úvahy, že s problémami dievčat si zdravotnícky systém často nevie rady. Posielajú ich z vyšetrenia na vyšetrenie, opakovane ich hospitalizujú a aj tak sa nedozvedia žiadnu konkrétnu príčinu ich problémov, žiadnu účinnú liečbu, v horšom prípade im bezradní lekári dokonca chcú pripísať psychiatrické ochorenia, pričom možnú súvislosť s vakcínou naposol rezolútne odmietajú. [22] Dáta v registri budú kvôli tápaniu medicíny zrejme značne deravé. Určitou indíciou je aj fakt, že z vyše 100 dievčat, ktoré požiadali o odškodnenie, boli úspešné len 3. [15]

ZÁHADA MIZNÚCICH SPRÁV

Dr. Brintha a Dr. Mehlsen sú podporovateľmi vakcín, no obávajú sa, že ak sa problémy

nebudú brať vážne, tak narastie v spoločnosti skepsa voči očkovaniu. Dánskej Národnej rade pre zdravie (Sundhedsstyrelsen, niečo ako úrad verejného zdravotníctva) odoslali až 4 naliehavé správy, v ktorých opisovali vzorec problémov a otrasné skúsenosti pacientok zoči-voči zdravotnému systému. Ako zistila televízia TV2, správy boli ignorované a zatajené (údajne „sa stala chyba“). Stratila sa aj podrobná 5-stranová správa, v ktorej žiadajú o prizvanie ďalších odborníkov.

Polovica pacientok trpí syndrómom posturálnej tachykardie (angl. *postural orthostatic tachycardia syndrome* – POTS) – poruchou autonómneho nervového systému, ktorá spôsobuje neschopnosť udržať primeraný krvný obeh pri zmene polohy. Prejavmi sú chronické kruté bolesti hlavy, nevoľnosť, závraty až strata vedomia, abnormálny pulz, kognitívna dysfunkcia, únava, neuropatická bolesť. [23 – 25] Výskyt tohto zriedkavého problému za posledné roky stúpa stále rýchlejšie.

Možno práve tlak médií a verejnosti spôsobil, že úrad musel konečne začať konať. Neotvoril však žiadne vlastné vyšetrovanie, ale odovzdal dánske údaje o POTS na EMA. A bez toho, aby počkal na výsledok, zatiaľ čo choré dievčatá sa stále nevedia dopracovať k zmysluplnej diagnostike a účinná liečba neexistuje, úrad sa ponáhľala schváliť novú rozšírenú, 9-valentnú vakcínu Gardasil 9. [26] [21]

Dr. Mehlsen zatiaľ dúfa, že sa príde na to, či problém spôsobuje vakcína a zlepšia sa možnosti diagnostiky, a že raz azda bude možná účinná liečba, ale i prevencia vážnych následkov očkovania, aby nenastalo ohrozenie očkovacieho programu HPV ako takého.

Úrady stále ubezpečujú, že benefit očkovania prevažuje nad rizikom. [15] [16] Ako v tom však majú mať istotu rodičia, keď ju nemajú ani niektorí špičkoví vedci? [3] [5] Ako sa v tom majú orientovať, keď v roku 2014 vyše 700 lekárov a 300 pôrodných asistentiek podpísalo francúzska petíciu, ktorá pre údajne nejasný celkový prínos HPV vakcín žiada v prevencii rakoviny uprednostniť pravi-delný PAP test? [6]

KONEČNE POSUN

Iný, regionálny zdravotnícky úrad medzitým odštartoval v Dánsku zmenu v zdravotnom systéme pod heslom „Stačí jedna návšteva“

ZDROJE

- [1] CERVARIX® [Human Papillomavirus Bivalent (Types 16 and 18) Vaccine, Recombinant]. Package Insert, UCM186981
- [2] Didierlaurent AM et al. AS04, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. *J Immunol*. 2009 Nov 15;183(10):6186-97. PMID:19864596
- [3] Colafrancesco, S. et al: Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol*. 2013 Oct;70(4):309-16. PMID:23902317
- [4] 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
- [5] 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
- [6] Med'Occan. *Pétition Pour La Mise En Place D'une Mission Parlementaire Concernant Le Gardasil*.
- [7] GARDASIL® [Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant]. Package Insert, UCM111263
- [8] 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
- [9] Thousands of teenage girls report feeling seriously ill after routine school cancer vaccination. *The Independent*, 2015 May 31
- [10] MHRA Public Assessment Report. Cervarix HPV vaccine: update on UK safety experience at end of 4 years use in the HPV routine immunisation programme <http://truthaboutgardasil.org/>
- [11] <http://truthaboutgardasil.org/>
- [12] Cervix vaccine issues trigger health notice. *The Japan Times*, 2013 Jun 15
- [13] <http://sanevax.org>
- [14] Danish health authorities looking into HPV vaccines. *The Post*, 2015 Jul 13
- [15] Cancer vaccines under investigation by EU. *The Local*, 2015 Jul 13
- [16] HPV vakcíny – hodnocení bezpečnostního profilu. *SÚKL*, 13.7.2015
- [17] De Vaccinerede Piger [The Vaccinated Girls]. TV2, Denmark. 2015 Mar 26. Uputávka: Sundhedsstyrelsen skjalte vaccine-adværsler for TV 2. Dostupné na You-

va“, aby si zdravotníckezariadenia nepohadzovali dievčatá ako horčící zemiak. Za liečbu zodpovedá to zariadenie, kam dievča odoslal obvodný lekár a odtiaľto sa majú koordinovať všetky ďalšie vyšetrenia. Odvysielanie dokumentu televízie TV2 spôsobilo, že sa v celej krajine začali ozývať dievčatá s podobnými problémami.

Kvôli lepšiemu zmapovaniu rozsahu problému sa pre pacientov od júna zriadil jednotný bod kontaktu v každom z piatich regiónov. [27] [21] Prílev pacientov kliniky úplne prevälcoval: už za 9 dní bola čakacia listina pre vyšetrenia beznádejne obsadená aj na rok dopredu. [28] [29] [21] Dr. Mehlsen musel zvýšiť svoj pôvodný odhad výskytu potenciálnych vážnych nežiaducich účinkov 1 až 2 z 10 000 očkovaných pacientov na 1 z 500 očkovaných. [30] [21]

Opis príznakov zo strany dievčat je v súlade s výsledkami vyšetrení, podozrenia na „psychiatrické ochorenia“ sa ukázali nepodložené. Doktorka Brinth konštatuje, že jej štúdia nepredstavuje dôkaz o tom, či príznaky súvisia s vakcínou alebo nie, dokazuje však to, že táto možnosť je reálna a treba sa ňou ďalej seriózne zaoberať. [24] [25]

Pripomeňme si, že za veľmi podobné vyjadrenia ohľadom MMR vakcíny a autizmu sa Dr. Wakefield svojho času dočkal masívnej perzekúcie a kariérnej likvidácie, ktorá dodnes neskončila, a to napriek tomu, že novšie odborné posudky i rozhodnutie súdu hovoria skôr v prospech jeho neviny. Azda sa odvtedy doba trochu zlepšila v prospech dánskych výskumníkov.

Aj japonská štúdia skúmala choré dievčatá očkované HPV vakcínami. U niekoľkých diagnostikovali POTS, niektoré splnili kritériá pre komplexný regionálny bolestivý syndróm (angl. *complex regional pain syndrome* – CRPS), ktorý sa prejavuje chronickými bolesťami hlavy a končatín, triaškou, neovládateľnými pohybmi, únavou, chladom a slabosťou končatín. Priemerný čas vypuknutia príznakov bol 5 mesiacov po prvej dávke vakcíny. [31] Japonskí a dánski vedci nadviazali spoluprácu. Zistili, že zápasia s rovnakými vzorcami príznakov, vo výskume budú pokračovať spoločne.

ZÁVER

Dánsky príbeh nie je ojedinelý. Japonské úrady v roku 2013 zaradili obe HPV vakcíny na zoznam odporúčaných, no o pár týždňov neskôr ich stiahli a začali vyšetrowanie kvôli 2 475 hláseniam o možných nežiaducich účinkoch, z ktorých 617 bolo vážnych; relatívny výskyt bol 20- až 30-krát väčší než pri chrípkových vakcínach. [12] [32] [33] Izrael zvažoval v roku 2013 podobné kroky po izraelsko-talianskej štúdií o ASIA syndróme. [34] [3] Rodičia v Spojenom kráľovstve uvádzajú rovnaké problémy ako v Dánsku a tlačia na vládu, aby začala konať. [9] [35]

EMA konečne vyšetruje, no netreba zabúdať, že diagnostika POTS a CRPS je zjavne problematická. Keď uvážime, ako pomaly sa rozbiehajú diagnostické štruktúry v Dánsku a ako dlho pacienti s podozrením na nežiaduci účinok čakajú na ciele, komplexné vyšetrenia, a to napriek silnejúcemu verejnému a už aj politickému tlaku, ťažko môžeme predpokladať, že ostatné európske krajiny sú na tom výrazne lepšie. Koľko obetí POTS a CRPS bude čakať na svoju diagnózu ešte dávno po tom, ako EMA uzavrie svoje vyšetrowanie? Bude teda vyšetrowanie spoľahlivé? Kritici sa navyše obávajú, že vyšetrowanie dvoch zriedkavých, špecifických problémov poslúži na zakrytie údadných rozsiahlejších problémov s HPV vakcínami. Upozorňujú tiež, že dánsky zdravotný úrad je z polovice financovaný farmaceutickými firmami. [35] No a vzhľadom na mierne odlišnosti vo výrobe a zložení, nedajú sa vylúčiť ani odlišnosti v bezpečnostnom profile jednotlivých vakcín.

Všimajme si nečakané zmeny zdravotného stavu po akomkoľvek očkovaní, trvajme na zázname v zdravotnej dokumentácii a hlásmepodozrenia na ŠÚKL. Prispejeme tak svojou trochou k zrealneniu štatistik a raz možno k vyššej bezpečnosti očkovania.

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



FOTO SHUTTERSTOCK.COM

tube so slovenskými titulkami pod názvom Očkované dievčatá.

[18] Arnheim-Dahlström, L. et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013 Oct 9;347:f5906. PMID:24108159.

[19] No serious adverse reactions to HPV vaccination. Karolinska Institutet, updated 2014 Feb 14.

[20] Scheller, N.M. et al: Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):54-61. PMID:25562266

[21] Erickson, N.: Gardasil Firestorm in Denmark. *Sane Vax, Inc*. 2015 Jun 21

[22] HPV-piger: Légrer siges, vi er tossede. *Metroxpress*, 2015 Jun 17

[23] Mitro, P.: Diagnostika a terapia hypotenzných stavov v ambulancii praktického lekára. *Via pract.*, 2006;3(11):518-22

[24] Brinth, L. et al: Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. *Dan Med J* 2015;62(4):A5064. PMID:25872549

[25] Brinth, L. et al: Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine*. 2015 May 21;33(22):2602-5. PMID:25882168

[26] SF: Sundhedsstyrelsen opfírer sig dumdristigt med HPV-vaccinen. *Metroxpress* 2015 Jun 12

[27] Minister: HPV-vaccine vejer tungere end birvirkninger. *Metroxpress* 2015 May 06

[28] DF: HPV-ventelister er et líftæbrud fra regionerne. *Metroxpress* 2015 Jun 10

[29] KORT: Sí mange syge piger sífr pl venteliste pl nye HPV-centre. *Metroxpress* 2015 Jun 10

[30] Léger: En ud af 500 piger bliver alvorligt syge af et HPV-vaccinen. *Metroxpress* 2015 Jun 11

[31] Kinoshita, T. et al: Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. *Intern Med*. 2014;53(19):2185-200. PMID:25274229

[32] It's as if time has stopped since the vaccine. *The Japan Times*, 2014 Oct 4

[33] Cervical cancer vaccination probe kicks off. *The Japan Times*, 2013 Oct 16

[34] Health Risks Push Ministry to Reconsider HPV Vaccine for Teen Girls. *Haaretz*, 2013 Sep 03

[35] Erickson, N.: HPV vaccine investigation leaves crucial questions unasked. *Sane Vax, Inc*. 2015 Jul 27

[36] Ma, B.; Roden, R.; Wu, T.C.: Current status of human papillomavirus vaccines. *J Formos Med Assoc*. 2010 Jul;109(7):481-3. PMID:20677402