



Očkovanie &

indukcia

imunopatologických

stavov -

mýty verzus realita

doc. MUDr. **Miloš Jeseňák**, PhD. et PhD., MBA

MUDr. **Ingrid Urbančíková**, PhD., MPH

X. Hradecké vakcinologické dny

Očkovanie & imunopatológia

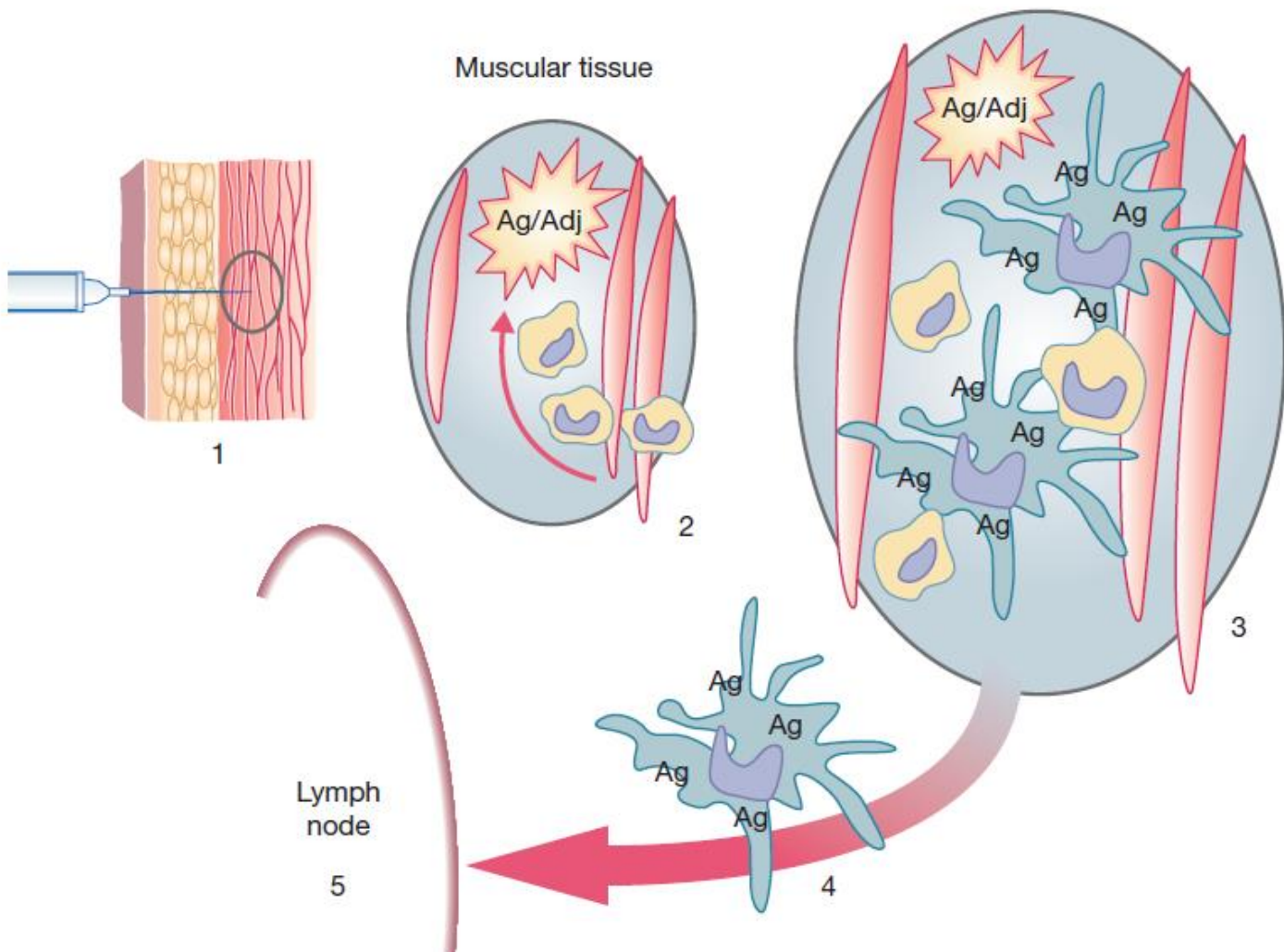
úvod

Očkovanie → aktívny proces budovania špecifickej imunitnej obranyschopnosti

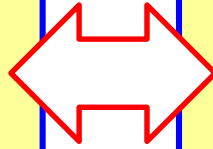
Regionálna imunitná reakcia → postupne vznik systémovej efektívnej imunity

„Imunoaktivačný“ účinok očkovania → indukcia imunopatologických stavov?

Napriek veľkému počtu aplikovaných dávok → len zriedkavé publikácie prípadov s údajnými imunopatologickými následkami



špecifický
KONKRÉTNY
T- a B-bunkový
receptor



špecifický
KONKRÉTNY
antigén

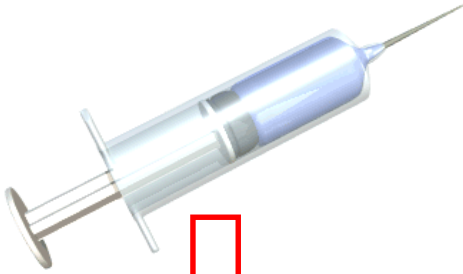
každý antigén je rozpoznaný
jednou subpopuláciou z celého
obrovskej populácie T- a B-buniek

po vpr
Vakcína prvotne vyvoláva odpoveď
len malej časti T-lymfocytov →
zmeny v T_H1/T_H2 rovnováhe nezasahujú
funkcie na úrovni celého organizmu

začiatku života
poznanie obrovského
antigénov a stimulov

Vakcíny

imunitná odpoveď



**Zápalová
odpoveď**

minúty až
hodiny

odpoveď na
DAMP a
PAMP

signály
ohrozenia,
trigery
obrany

štruktúry
patogénov,
adjuvanciá

„prebudenie“
imunitného systému
stimulácia/smerovanie
imunitnej odpovede

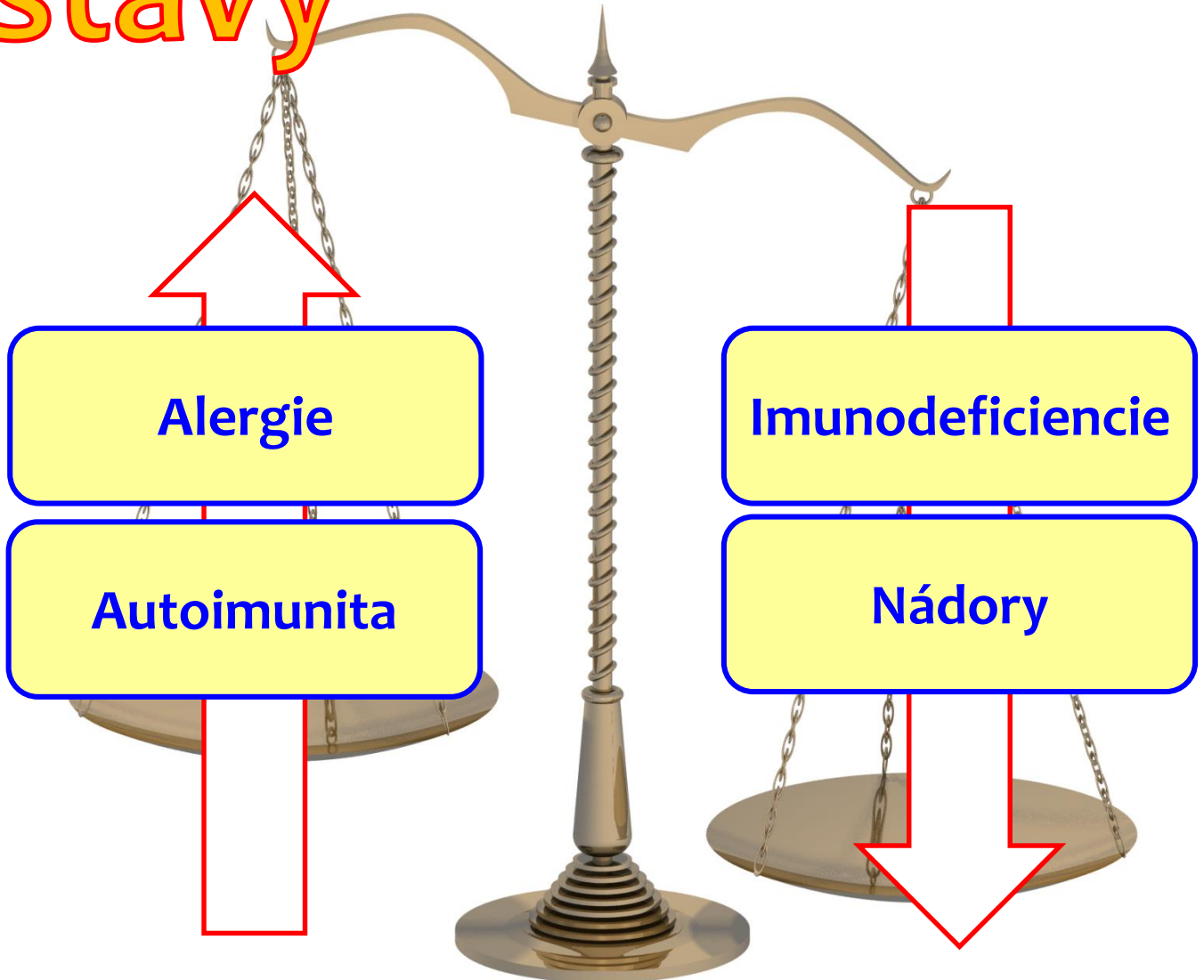
**Antigén-
špecifická
B- a T-lymf.
odpoveď**

dni až
týždne

reakcia na
antigén

špecificita
imunitnej odpovede

Imunopatologické stavy



Očkovanie & AUTOIMUNITA

Self
Destruct

Autoimunitné ochorenie

fázy vývoja

1.

Fáza **vnímavosti** („genetika“)

2.

Fáza **iniciácie** (autoimunitný laboratórny sy.)

3.

Fáza **propagácie** → špecifické autoprotílátky

4.

Fáza **regulácie**

5.

Fáza **rezolúcie** alebo **progresie**

6.

Fáza **ireverzibilného poškodenia**

Očkovanie & auto

pár slov na ú

HL'ADANIE
„VINNÍKA“

široko diskutovaná tém
vzhľadom na nárast in
autoimunitných oc

rozmach vedomostí
a chápania

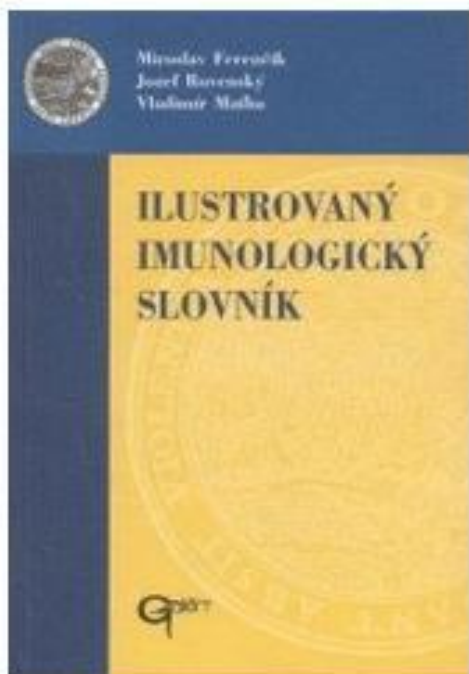
autoimunitné ochor
multifaktoriálny p
(gény ↔ organizmus ↔ p

nik tento poznatok
neignoruje

znám

Veľa toho ešte nevieme... ☹️
...no vieme toho nemálo 😊

z indukcie autoimunity →
obviňované **adjuvanciá** (najmä hliník)
→ koncepcia **ASIA** syndrómu



ADJUVANS:

látka organického
alebo
anorganického pôvodu
schopná potencovať
imunitnú odpoveď
na súčasne podaný
antigén

Látka **MODULUJÚCA** imunitnú odpoveď
na iný stimul

VOLUME

MIN

MAX

TREBLE

MIN

MAX

BASS

Zlúčeniny hliníka

mechanizmus účinku

1.

Depotný mechanizmus

dlhšie zotrvanie v mieste aplikácie (nerozpustnosť vo vode) → pomalšie uvoľňovanie → dlhšia stimulácia imunitných buniek

2.

Zápalový mechanizmus

lokálny zápal v mieste aplikácie → signál pre migráciu imunitných buniek → posilnenie prezentácie antigénu → silnejšia imunitná odpoveď

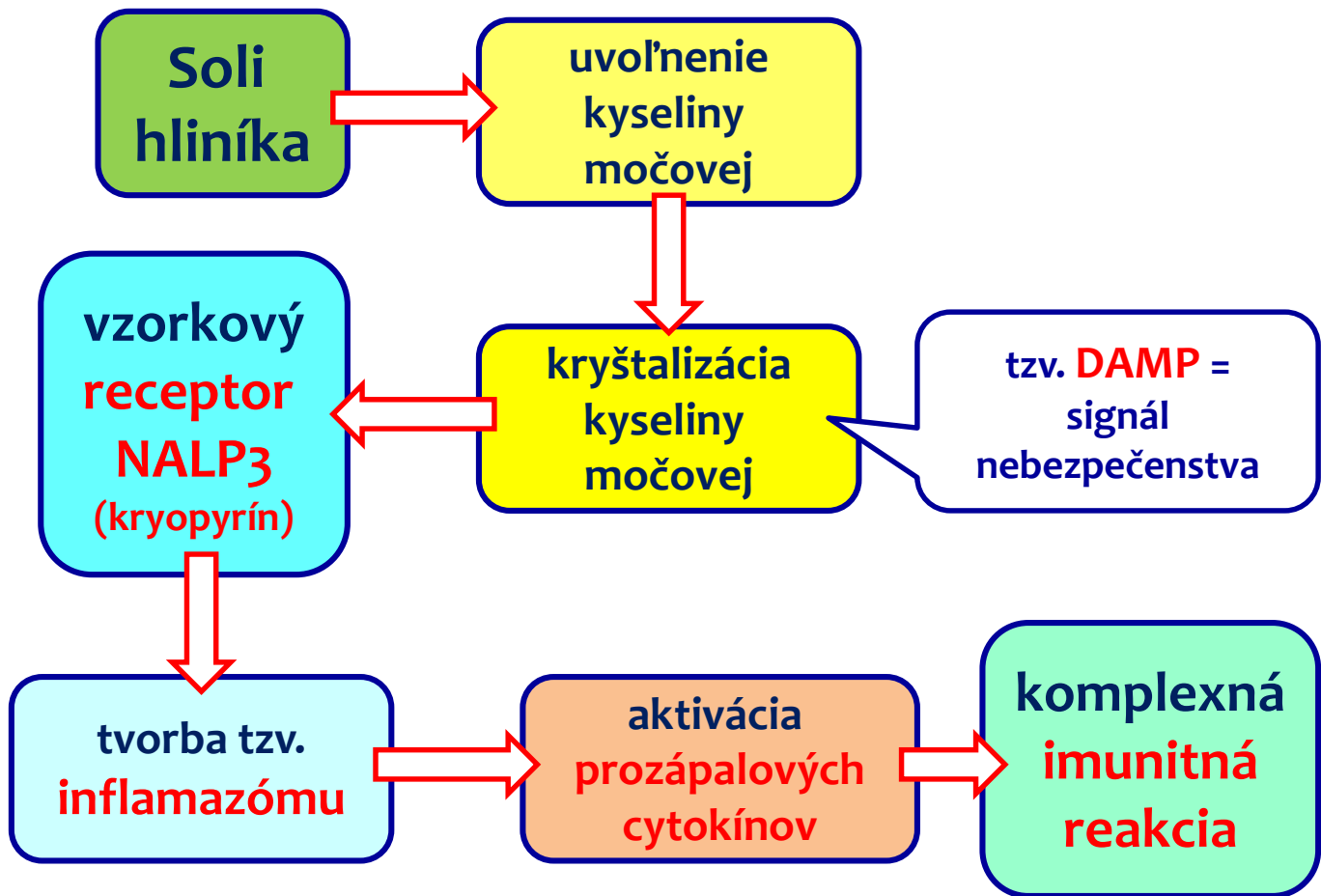
3.

Fagocytový mechanizmus

adsorbcia antigénu na soľ hliníka → lepšia pohltiteľnosť fagocytmi a dendritovými bunkami → posilnenie prezentácie antigénu → silnejšia imunitná odpoveď

Zlúčeniny hliníka

zjednodušený mechanizmus účinku



Adjuvanciá

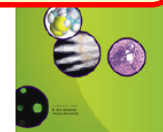
význam

↑ postvakcinačnej imunitnej
odpovede

V súčasnosti používané adjuvanciá:
vysoké a prísne nároky na bezpečnosť

Použitie adjuvancií môže viesť aj k zvýšeniu
reaktogenity vakcín a NÚ (najmä lokálnym)

Diskutovanou otázkou: indukcia systémovej
autoimunitnej reakcie (ASIA syndróm) →
najmä geneticky predisponovaní jedinci
ess-reaktivity



Review

'ASIA' – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants

Yehuda Shoenfeld^{a,b,*}, Nancy Agmon-Levin^a

ASIA syndróm:
Autoimmune/inflammatory syndrome
induced by adjuvants

Shoenfeldov syndróm

Autoimunitná (zápalová) reakcia vyvolaná imunoadjutantnou aktivitou rôznych faktorov: silikón, infekčné agensy, soli hliníka a i.

T.č. zahŕňa 5 jednotiek s istými podobnými charakteristikami umožňujúcimi určiť diagnostické kritériá

ASIA syndróm

definícia adjuvancií

silikón

solí hliníka

pristane

olejové substancie (kozmetika)

**komponenty
vírusov a baktérií**

toxické substancie
(bifenyl, trichlóretylén, olovo...)

Adjuvanciá

indukcia autoimunity

typ vakcíny

autoimunita

Influenza A H1N1

U geneticky predisponovaných jedincov

Väčšinou len kazuistické prípady prípadne kazuistické série

Dôkaz pre jasnú asociáciu je často problematický či komplikovaný

Refraktérne obdobie vzniku autoimunity a koincidencia očkovania

Problematická interpretácia animálnych modelov a dôkazov

Oragová myofascitída

Gherardi et al.,
2001

ASIA syndróm

príznaky

**Odstránenie vyvolávajúceho faktora
vyvolá zlepšenie stavu**

artralgie

neurologické prejavy

teplota

xerostómia

kognitívne zmeny

únava a poruchy spánku



A

S

I

A

Makrofágová
myofascitída

Silva

Spoločným zjednocovacím prvkom:

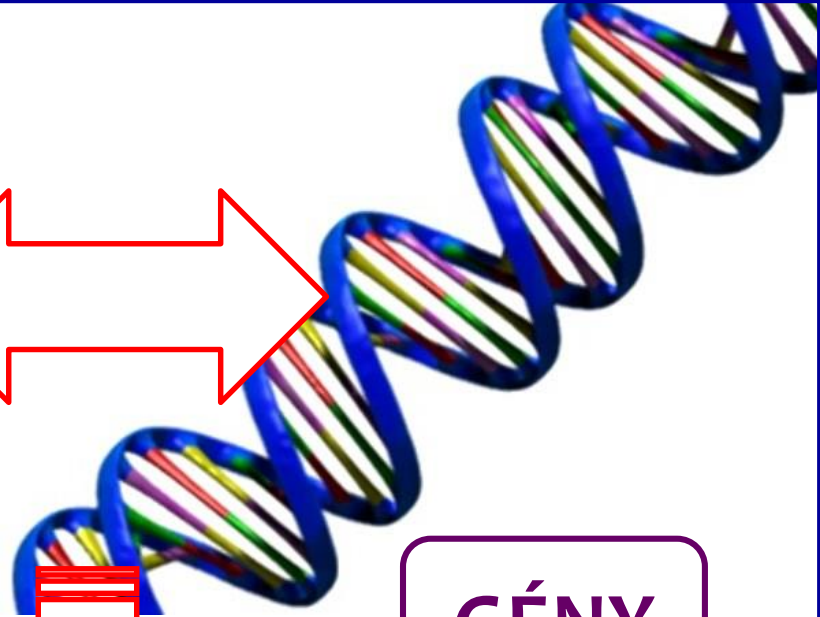
**GENETICKÁ
PREDISPOZÍCIA**

Iné ochorenia:

Syndróm primárneho zlyhania ovárií
Klasické systémové autoimunity...



Prostredie



GÉNY

prelomenie tolerancie

**indukcia/demaskovanie
AUTOIMUNITY**



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Autoimmunity

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jauti



Review

Autoimmune/inflam

2013: II

Ca

Na

^aThe

^bReum

^cDepar

^dIncum

Mark

Významnejším je **GENOTYP**
ako
substancia

**OBDOBIE
LATENCIE
V ROZVOJI
AUTOIMUNITNÉHO
OCHORENIA**

RARITNOSŤ TOHTO FENOMÉNU

ASIA syndróm

genetická predispozícia

Makrofágová myofascitída ↔ Al³⁺

a

HLA-DRB1*01

(Guis S., et al. Arthritis Rheum 2002;46:2535-7)

Narkolepsia ↔ H1N1

a

HLA-DQB1*0602

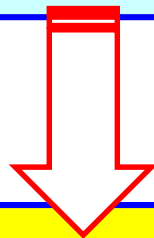
(Dauvilliers Y., et al., Sleep 2010;33:1428-1430)

Post-H1N1 Narcolepsy-Cataplexy

Yves Dauvilliers, MD, PhD¹; Jacques Montplaisir, MD, PhD^{2,3}; Valérie Cochen, MD, PhD¹; Alex Desautels, MD^{2,4}; Mali Einen, BA⁵; Ling Lin, MD, PhD⁵; Minae Kawashima, PhD⁵; Sophie Bayard, PhD¹; Christelle Monaca, MD, PhD⁶; Michel Tiberge, MD⁷; Daniel Filipini, MD²; Asit Tripathy, MD⁸; Bich Hong Nguyen, MD^{1,9}; Suresh Kotagal, MD¹⁰; Emmanuel Mignot, MD, PhD⁵

SLEEP, Vol. 33, No. 11, 2010

**Príklad na možný
vakcigenomický prístup
v budúcnosti**



**Pred očkovaním danou vakcínou
zhodnotenie
GENETICKÉHO RIZIKA**

Očkovanie & ALERGIE



Očkovanie & ALERGIE *teórie*

↑ používanie vakcín → ↓ výskyt rôznych infekčných ochorení → pozmenená reaktivita imunitného systému → ↑ nárast alergických ochorení

priamy imuno-potenciačný efekt aplikovaných vakcín na zmenu imunitnej reaktivity v smere vzniku alergických ochorení

niektoré adjuvanciá (hydroxid a fosforečnan hlinité) → induktory T_H2 reaktivity

dominancia stanovenia diagnózy bronchiálnej astmy do 5. roku života → maximum očkovaní v tejto vekovej perióde

Immunization and Symptoms of Atopic Disease in Children: Results From the International Study of Asthma and Allergies in Childhood

American Journal of Public Health

July 2001, Vol. 91, No. 7

H. Ross Anderson, MD, MSc, Jan D. Poloniecki, DPhil, David P. Strachan, MD, MSc, Richard Beasley, MD, Bengt Björkstén, MD, PhD, and M. Innes Asher, MD, BSc, ChB, for the ISAAC Phase 1 Study Group

TABLE 3—Effect on Prevalence (per 1000 Children per Immunization Percentage) for Those Immunizations With Statistically Significant Rank Correlation With Symptoms^a

Vaccine	Year	Data	Symptom	Age, y	P	Spearman Rank Correlation Coefficient (95% CI)	
						Univariate Effect	Adjusted for GNP
DTP	1982	Local	Wheezing	13	.047	-0.66 (-1.72, 0.40)	-0.53 (-1.49, 0.43)
			Rhinoconjunctivitis	13	.002	-0.62 (-1.09, -0.14)	-0.60 (-1.02, -0.19)
			Eczema	13	.048	-0.37 (-0.90, 0.16)	-0.27 (-0.76, 0.21)
Measles	1982	Local	Rhinoconjunctivitis	13	.015	-0.55 (-1.10, 0.01)	-0.47 (-0.98, 0.04)
			Eczema	13	.036	-0.50 (-1.10, 0.10)	-0.42 (-0.98, 0.13)

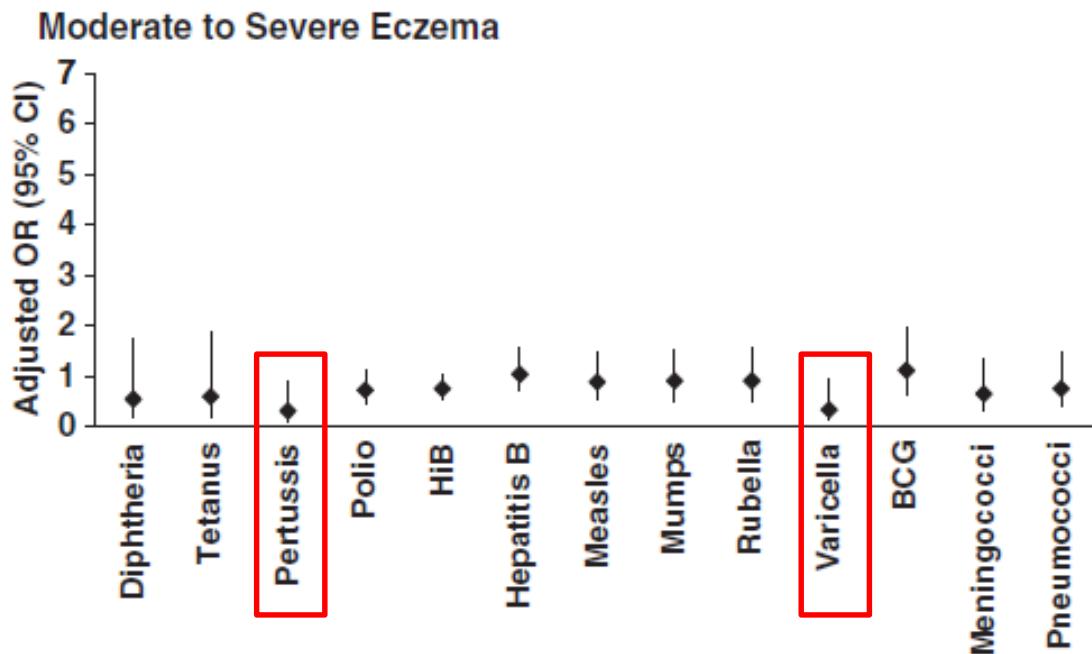
Note. GNP = gross national product; CI = confidence interval; DTP = diphtheria and tetanus toxoids and pertussis.

^aLinear regression coefficients before and after adjustment for per capita GNP are shown.

Original article

Early atopic disease and early childhood immunization – is there a link?

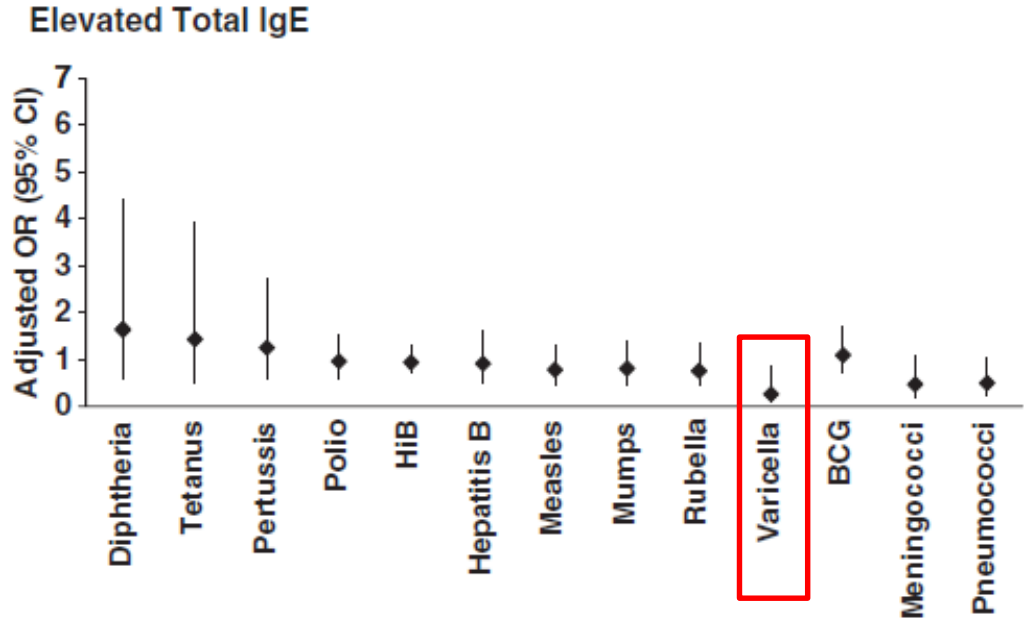
**C. Grüber¹, J. Warner², D. Hill³,
V. Bauchau⁴, the EPAAC Study
Group*¹**



Original article

Early atopic disease and early childhood immunization – is there a link?

C. Grüber¹, J. Warner², D. Hill³,
V. Bauchau⁴, the EPAAC Study
Group*¹



Is childhood immunisation associated with atopic disease from age 7 to 32 years?

Kazunori Nakajima, Shyamali C Dharmage, John B Carlin, Cathryn L Wharton, Mark A Jenkins, Graham G Giles, Michael J Abramson, E Haydn Walters, John L Hopper

Thorax 2007;**62**:270–275. doi: 10.1136/thx.2006.062547

**bez akéhokol'vek vzťahu medzi astmou a očkovaním
proti DTP, morbili, rubeola, pertussis**

**DTP, poliomyelitis → mierne zvýšené riziko vzniku ekzému
a potravinovej alergie vo veku 7. rokov**

**DTP, poliomyelitis → ↓ riziko rozvoja neskorých foriem
astmy a ekzému**

**Možnosť rozdielneho, od veku závislého vplyvu niektorých
vaccín na vznik atopických ochorení → rozdielne
mechanizmy vzniku skorých a neskorých alergických prejavov.**

Transient Suppression of Atopy in Early Childhood Is Associated With High Vaccination Coverage

Christoph Grüber, Sabina Illi, Susanne Lau, Renate Nickel, Johannes Forster, Wolfgang Kamin, Carl-Peter Bauer, Volker Wahn and Ulrich Wahn
Pediatrics 2003;111:e282

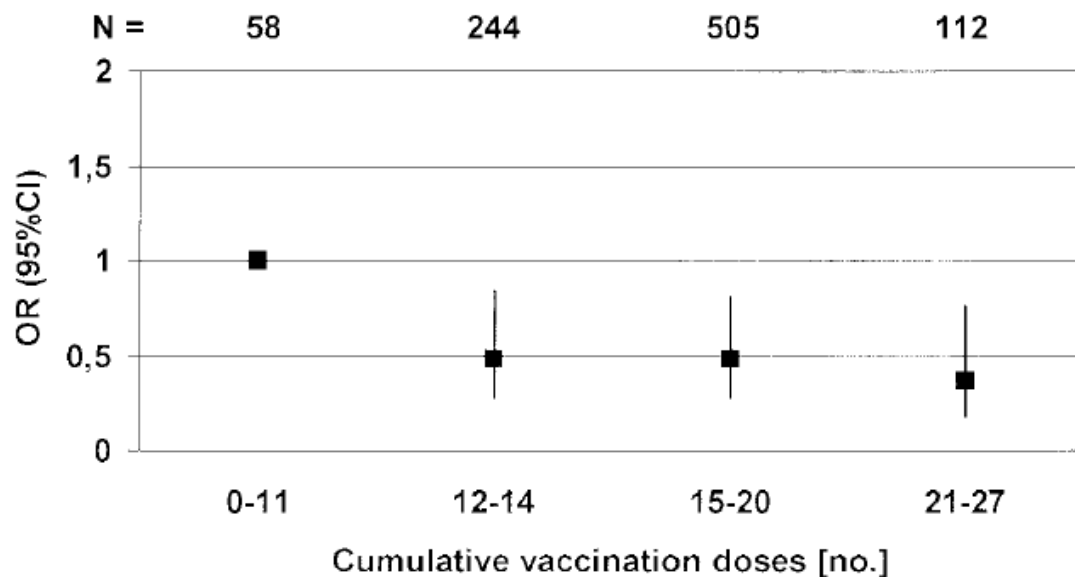
Negatívna asociácia medzi kumulatívnou dávkou vakcín a rozvojom dermatitídy, astmy ako aj alergénovej senzibilizácie.

	neočkovaní	očkovaní	p
pertussis vs. AD	14,8 %	9,3 %	0,014
morbilli/mumps vs. AD	22,4 %	11,5 %	0,007
morbilli/mumps vs. ARK	11,8 %	4,4 %	0,007
rubeola vs. AD	17,8 %	11,3 %	0,023

Transient Suppression of Atopy in Early Childhood Is Associated With High Vaccination Coverage

Christoph Grüber, Sabina Illi, Susanne Lau, Renate Nickel, Johannes Forster, Wolfgang Kamin, Carl-Peter Bauer, Volker Wahn and Ulrich Wahn
Pediatrics 2003;111:e282

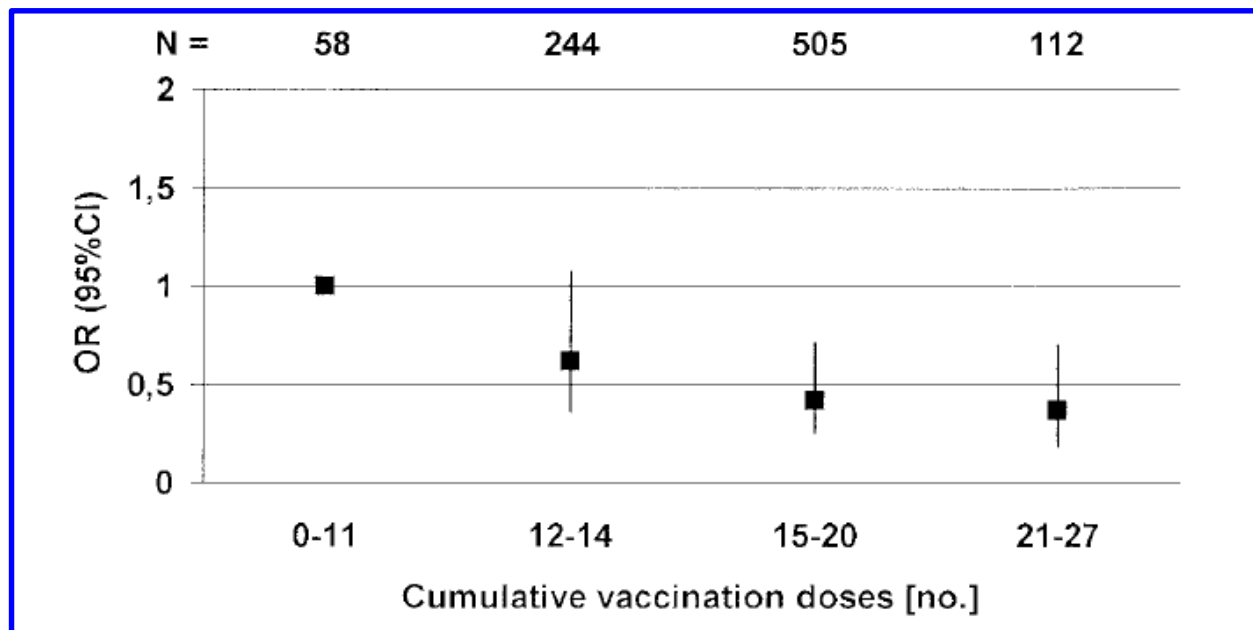
Riziko rozvoja astmy:



Transient Suppression of Atopy in Early Childhood Is Associated With High Vaccination Coverage

Christoph Grüber, Sabina Illi, Susanne Lau, Renate Nickel, Johannes Forster, Wolfgang Kamin, Carl-Peter Bauer, Volker Wahn and Ulrich Wahn
Pediatrics 2003;111:e282

Riziko rozvoja atopickéj dermatitídy:



Očkovanie & ALERGIE zhrnutie



Očkovanie bežnými vakcínami nie je spojené s rizikom rozvoja atopických ochorení, a to ani u detí s rizikom vzhľadom na pozitívnu rodinnú anamnézu (ktoré nesmú byť vyradené z očkovacieho programu !!!).

Väčšina údajov o vplyve očkovania na T_H1/T_H2 rovnováhu je získaná na základe laboratórnych či animálnych pozorovaní.

Na očkovanie reaguje iniciálne len veľmi malá časť celej populácie T- či B-lymfocytov → zmeny nenastávajú v „celom“ imunitnom systéme.

Ani pri zvýšenej stimulácii jedného ramena nedochádza k paralýze a dysfunkcii druhého ramena.

Očkovanie & IMUNOSUPRESIA



Očkovanie & IMUNOSUPRESIA

Auwaerter PG. et al. Clin Immunol Immunopathol 1996
Aaby P. et al. Pediatr Infect Dis J 1996
Beckenhauser WH. et al. JAVMA 1983
Enk C. et al. Scand J Haematol 1980
Hirsch RL. et al. Clin Immunol Immunopathol 1981
Lisse IM. et al. J Pediatr 1997
Pabst HF. et al. Vaccine 1999
Pala S. et al. Pediatr Med Chir 1998
Pauksen K. et al. Bone Marr Transplant 1997

Väčšina štúdií nepreukázala zásadné zmeny v počtoch či funkciách lymfocytových populácií či iných zložiek imunitného systému v návaznosti na očkovanie s negatívnym vplyvom na celý organizmus

Nárast titrov postvakcinačných protilátok ako aj vznik klonov špecifických lymfocytov → zabezpečenie postvakcinačnej imunitnej ochrany

Určité zmeny zaznamenané v niekoľkých štúdiách po očkovaní proti morbilám alebo rubeole → len prechodné zmeny bez zásadného klinického významu

Výraznejšie supresívne zmeny sú pozorovateľné po prirodzenej infekcii (morbilli, rubeola)

Viaceré štúdie s rôznym dizajnom naopak žiadnu imunosupresiu nedokázali a nepotvrdili po očkovaní

Očkovanie & „IMUNOSUPRESIA“ po MMR očkovaní

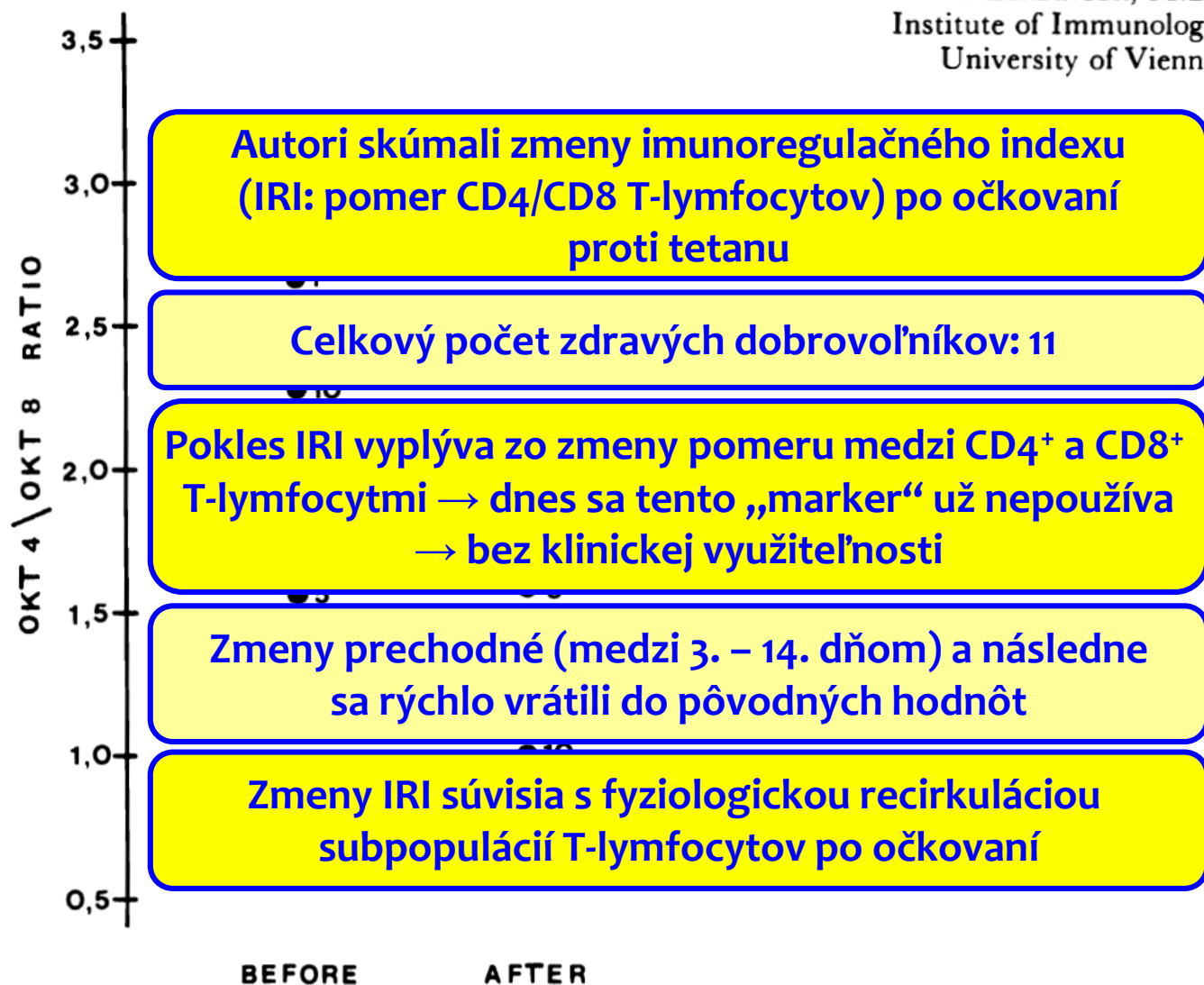
Niektoré staršie štúdie zaznamenali mierne poklesy
v oblasti špecifickej celulárnej imunity
(najmä v testoch s mitogénnou stimuláciou) →
nejednotné výsledky (↓ odpovede na mitogény,
nekonštantné zmeny CD4 a CD8 T-lymfocytov)

Zmeny krátko po očkovaní s rýchlou úpravou →
bez klinickej relevancie → oveľa ↓↓↓ v porovnaní
s prirodzenou infekciou

Arneborn P. et al. Infect Immunity 1980
Buimovici-Klein E. et al. Infect Immunity 1979
Hussey GD. et al. J Infect Dis 1996
Marie JC. et al. Immunité 2001
Moss WJ. et al. Int J Biochem Cell Biol 2004
Munyaer TP. et al. J Infect Dis 1975
Nicholson JKA. et al. J Acq Immune Def Synd 1992
Pabst HF. et al. Vaccine 1997
Shaheen SO. et al. BMJ 1996
Smedman L. et al. Acta Paediatr 1994

ABNORMAL T-LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN HEALTHY SUBJECTS AFTER TETANUS BOOSTER IMMUNIZATION

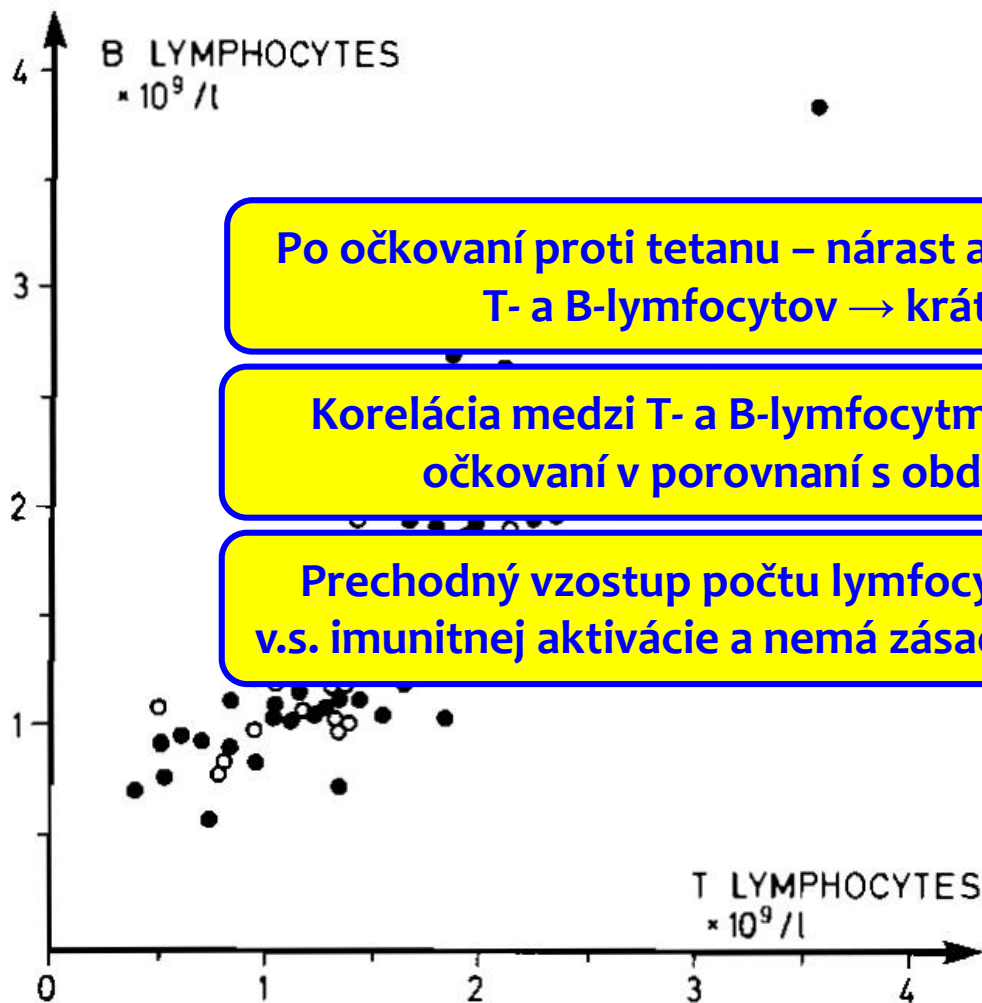
MARTHA M. EIBL, M.D.
JOSEF W. MANNHALTER, PH.D.
GERHARD ZLABINGER, M.D.
Institute of Immunology
University of Vienna



Human Lymphocyte Populations in Blood after Tetanus Vaccination

CLAES ENK, VIGGO JØNSSON & BJARNE EGELUND CHRISTENSEN

Scand J Haematol (1980) **24**, 181–186



Po očkovaní proti tetanu – nárast absolútneho počtu T- a B-lymfocytov → krátkodobý

Korelácia medzi T- a B-lymfocytmi výraznejšia po očkovaní v porovnaní s obdobím pred

Prechodný vzostup počtu lymfocytov je prejavom v.s. imunitnej aktivácie a nemá zásadný klinický dopad

Očkovanie &

„preťaženie“ imunity

Antigénna „záťaž“ vo vakcínach je v porovnaní s minulosťou významne znížená

Vzhľadom na obrovský disponibilný repertoár rôznych špecifických T- a B-bunkových receptorov máme od narodenia schopnosť reagovať na obrovské množstvo antigénov vrátane vakcín

Neexistujú žiadne dôkazy, že by pri očkovaní došlo k preťaženiu imunitného systému či jeho paralýze

Používanie kombinovaných vakcín naopak prináša mnohé benefity vrátane zvýšenia zaočkovanosti

Očkovanie &

„IMUNOSUPRESIA“

Do dnešného dňa neexistujú presvedčivé dôkazy o možnej indukcii imunosupresie po očkovaní

Očkovanie nevedie k významnej a trvalej supresii imunitných funkcií na systémovej úrovni

Väčšina štúdií je staršieho dáta alebo nižšej „vedecko-publikačnej“ kvality (napr. Letters to Editor)

Časť dát pochádza z animálnych experimentov s ??? aproximáciou na humánnu medicínu

Očkovanie & imunopatológia

záver

Používané vakcíny nepredstavujú riziko vo vzťahu k indukcii rôznych imunopatologických stavov

Štúdie nepreukázali vzťah očkovania k vzniku **alergických ochorení**

(u časti pacientov môže dôjsť k prechodnému zhoršeniu príznakov už existujúceho alergického ochorenia)

Po očkovaní nevzniká klinicky významná **supresia imunitných funkcií**

V malej skupine geneticky predisponovaných jedincov sa môžu niektoré vakcíny nešpecificky spolupodieľať s inými faktormi na indukciu **autoimunity**