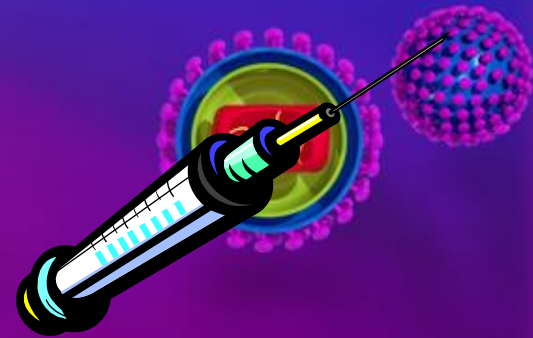


# Bezpečnost očkování - současný pohled na problematiku

Prymula R.



# Rizika



- Skutečné nežádoucí reakce vs. náhodná koincidence v souvislosti s aplikací
- Minimalizace rizik - škála registračních studií

## Studie

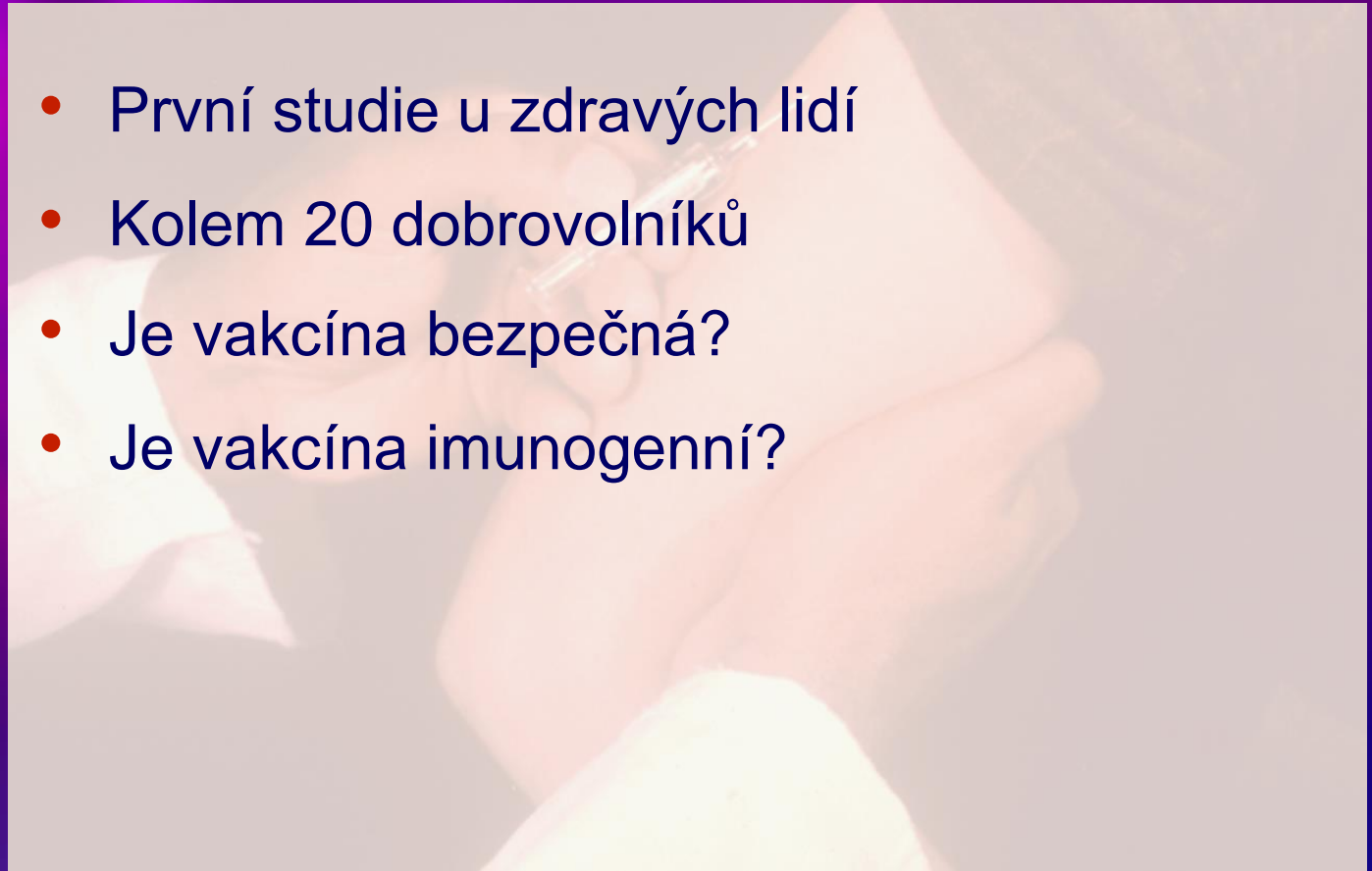
- I. fáze (nejhrubší toxicita - desítky osob)
- II. fáze (výběr vakcíny pro III. fázi - stovky osob)
- III. fáze (sledování 1-2 roky, běžné místní a celkové reakce - stovky až desetitisíce osob)
- Post-licenční fáze - kompletní monitoring

# Klinické studie



## Fáze I

- První studie u zdravých lidí
- Kolem 20 dobrovolníků
- Je vakcína bezpečná?
- Je vakcína imunogenní?



# Klinické studie



## Fáze II

- Studie u 50 až 200 zdravých osob
- Jaká je nejlepší:
  - formulace?
  - dávka?
  - schéma?
  - metoda aplikace?
- Jak reagují různé osoby?
- Monitoring nežádoucích reakcí

# Klinické studie



## Fáze III

- Studie u 100 až 1000 lidí
- Je vakcína bezpečná?
- Je vakcína protektivní?
  - Jaké je srovnání její imunogenity s existujícími vakcínami?
  - Jaká je její ochranná efektivnost?
- Mají různé šarže shodný efekt?

# Klinické studie



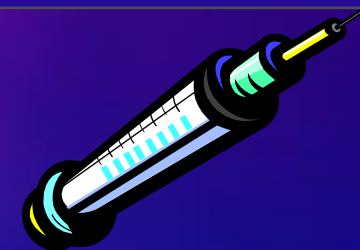
## Fáze IV

- Post-marketingová studie
- Surveillance na nežádoucí reakce
- Přídavná data, která mohou následně vést k:
  - Novým indikacím
  - Srovnávacím studiím
  - Novým schématům

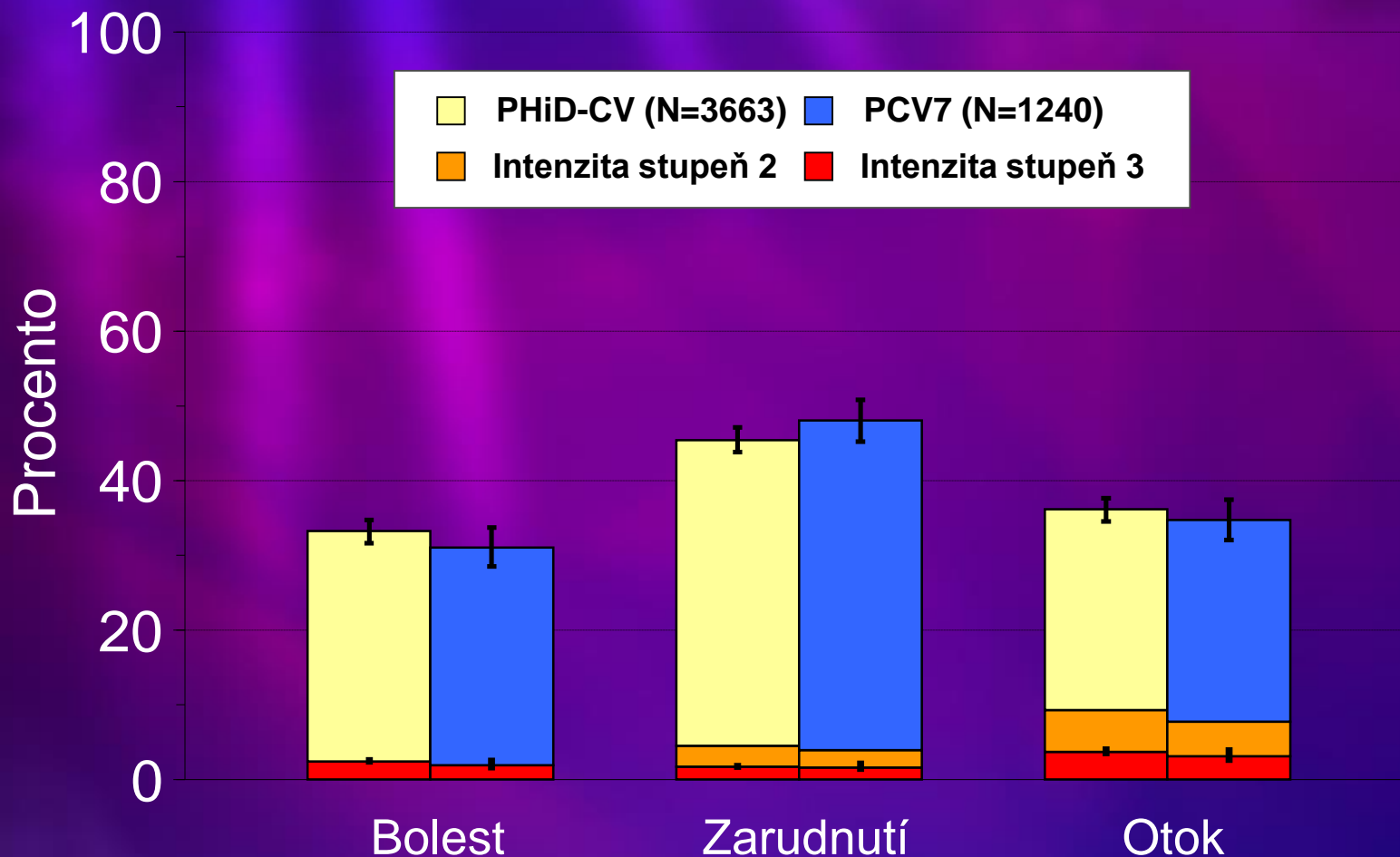
# Klasifikace nežádoucích účinků podle četnosti



Velmi časté	více než 1/10 očkovaných
Časté	více než 1/100 očkovaných
Méně časté	1/100 až 1/1 000 očkovaných
Vzácné	1/1 000 až 1/10 000 očkovaných
Velmi vzácné	1 na více než 10 000 očkovaných



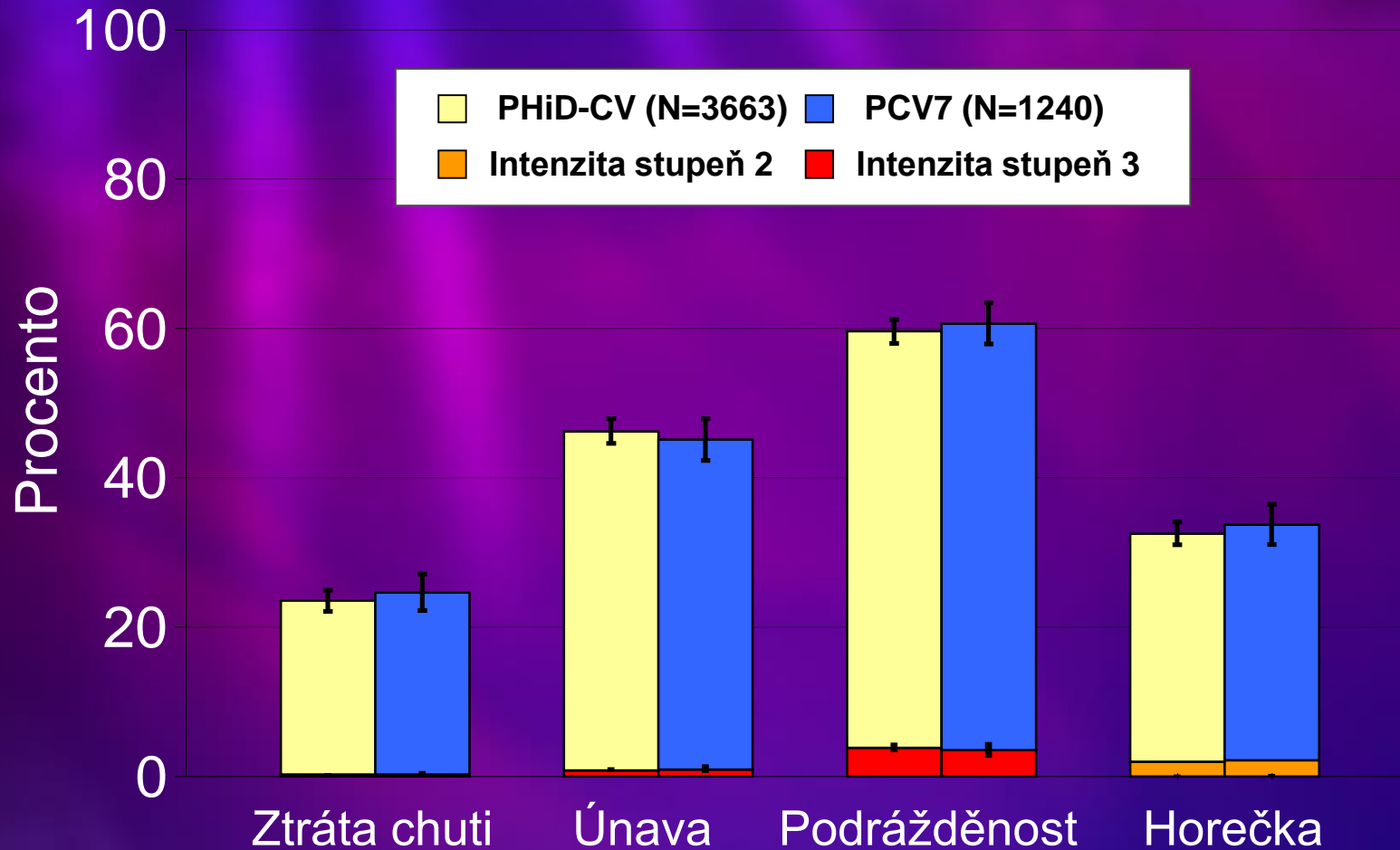
# Vyjmenované lokální symptomy po primárním schématu



Stupeň 2 zarudnutí/otok >20mm  
Stupeň 3 zarudnutí/otok >30mm



# Vyjmenované všeobecné symptomy po primárním schématu



Jakákoliv horečka >38°C  
Stupeň 2 >39°C  
Stupeň 3 >40°C

# Reaktogenita v místě aplikace

ID

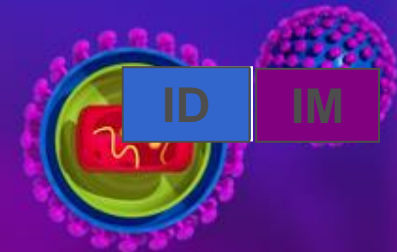
IM

% s vyjmenovanými reakcemi do 7 dnů po očkování



- Transientní reakce (většinou zarudnutí) častější u ID
- Je možné očekávat u injekce do kůže

# Systemová reaktogenita



% s vyjmenovanými reakcemi do 7 dnů po očkování

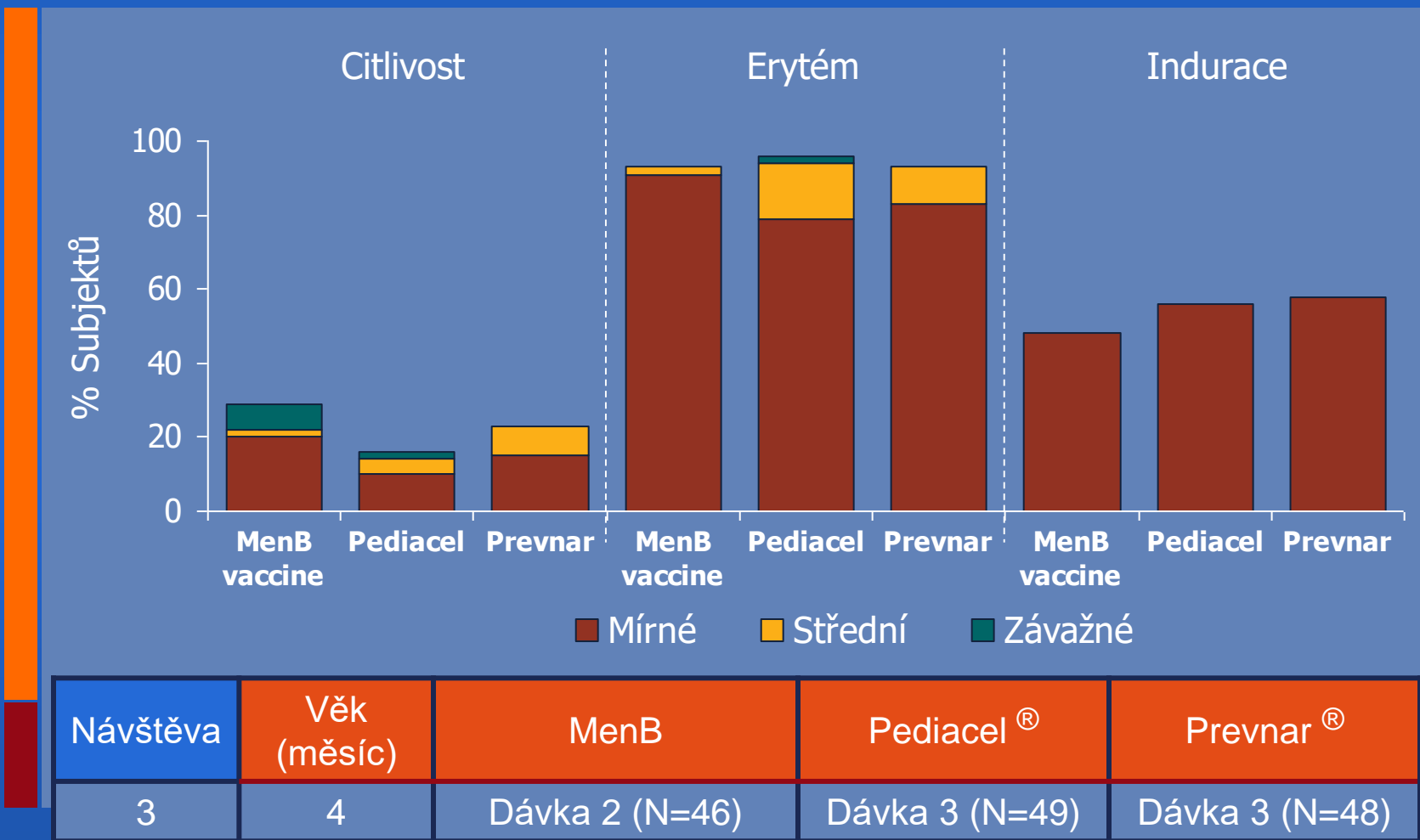


■ Srovnatelný systémový profil:

▢ Reakce zpravidla mírné, začaly do 3 dnů po vakcinaci, trvaly 3 dny či méně

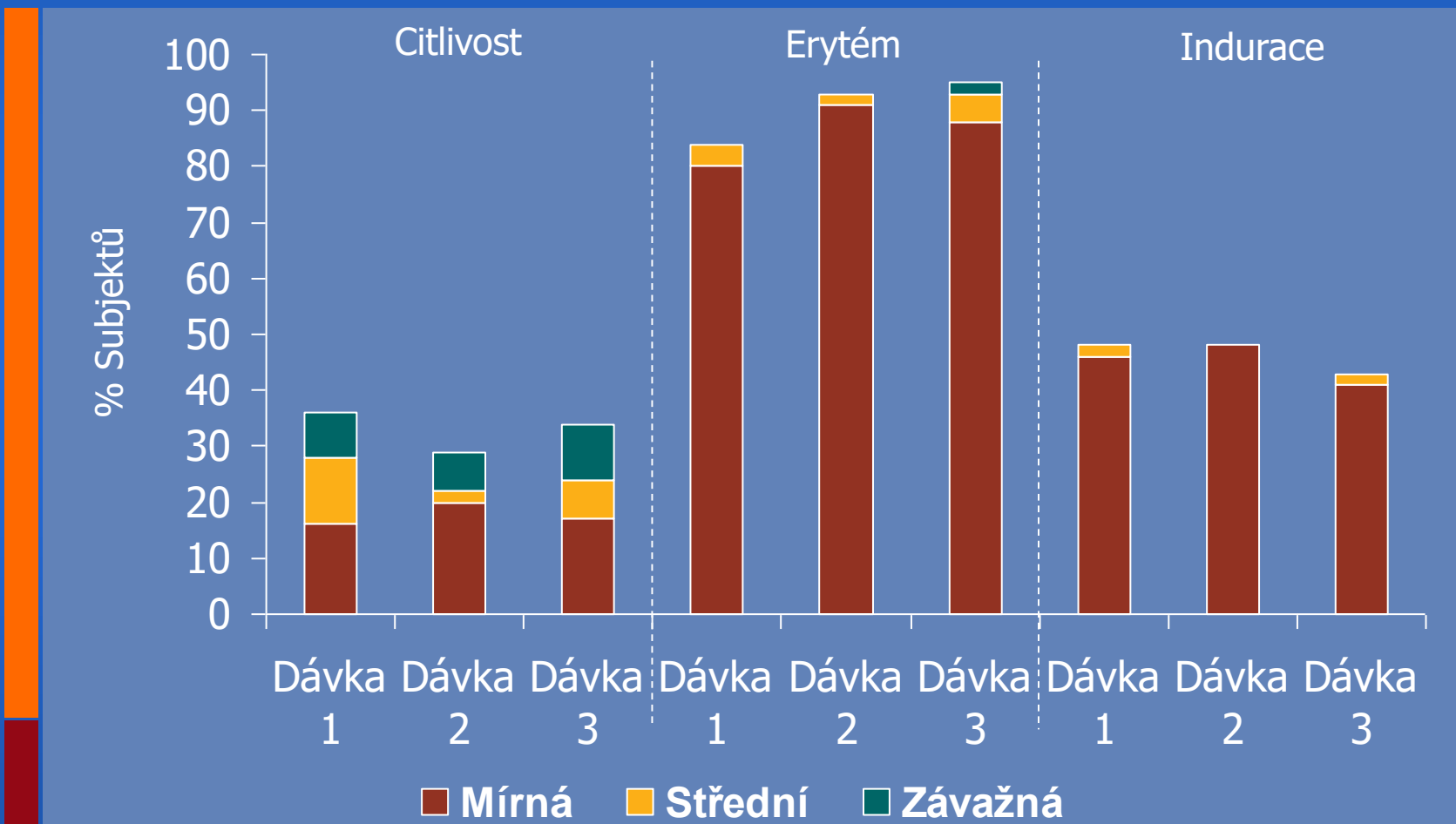
# MenB Vakcína - srovnatelné místní reakce

## Fáze II Studie u kojenců UK: Post dávka 2



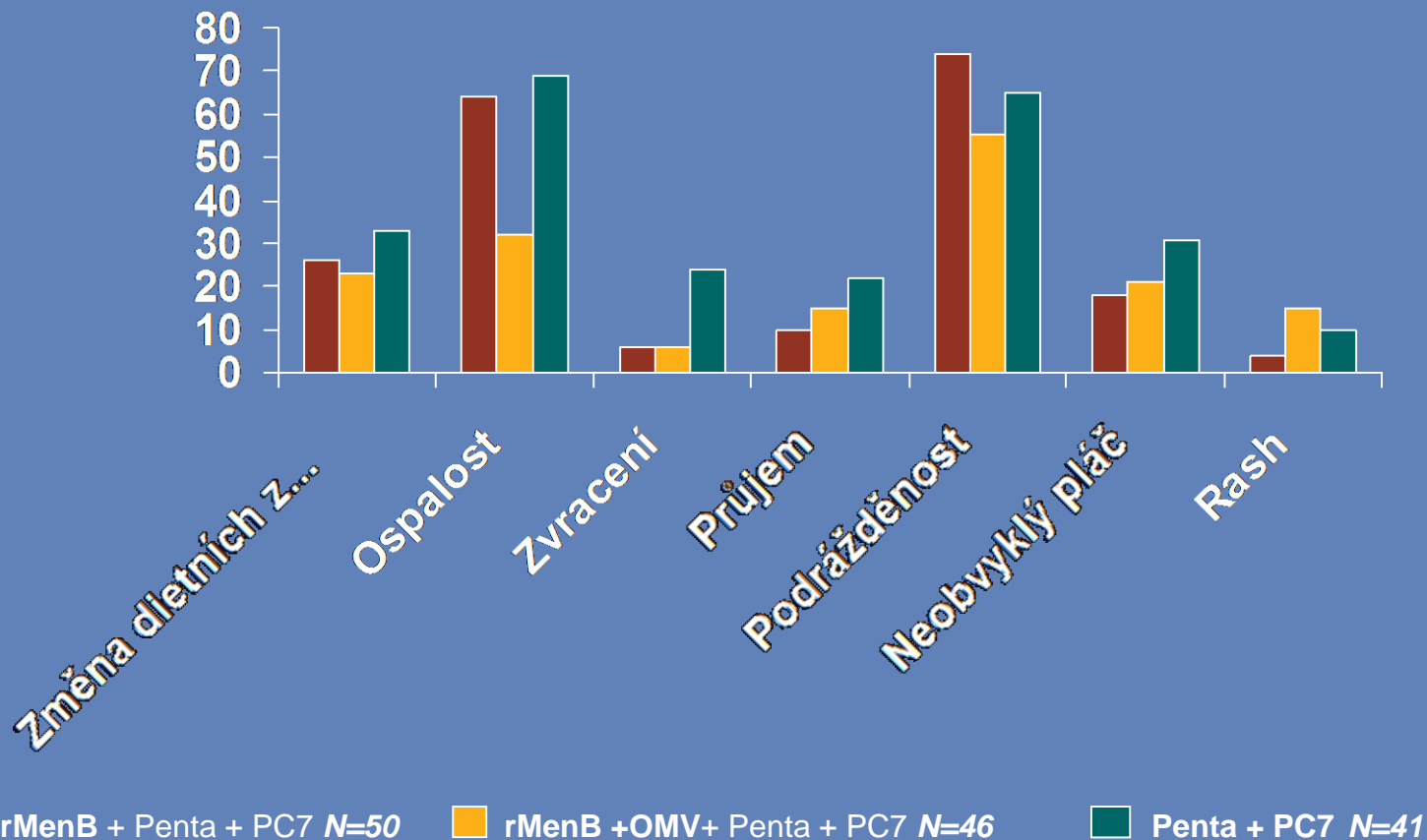
# MenB Vakcína – Místní reakce po každé dávce

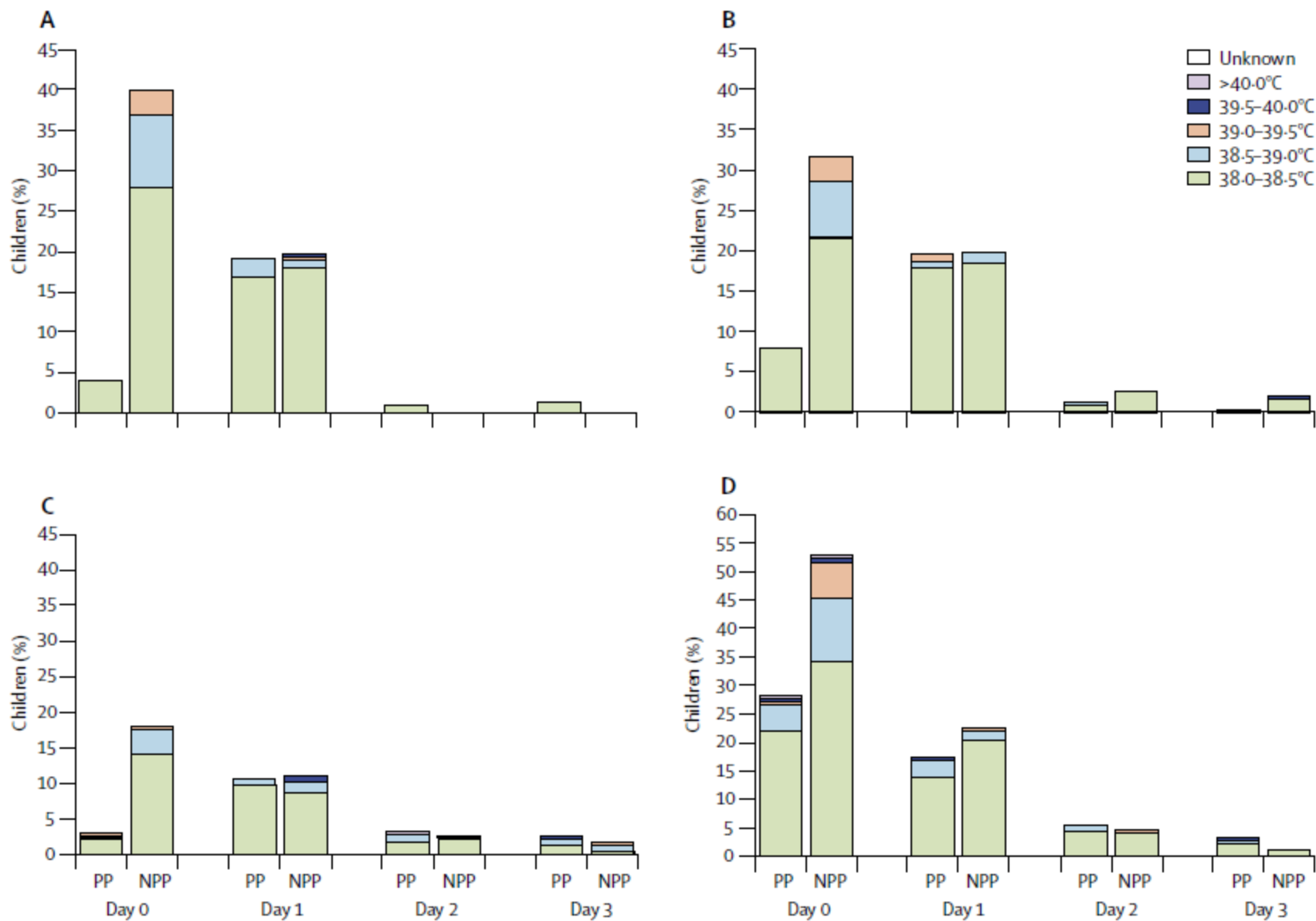
## Fáze II Studie u kojenců UK



# MenB Vakcína – Systémové reakce

## Fáze II Studie kojenců V72P6 - UK





**Figure 2: Daily prevalence of fever during the 4-day (days 0-3) period after each vaccination (total vaccinated cohort)**

(A) Dose 1. (B) Dose 2. (C) Dose 3. (D) Booster dose. PP=prophylactic paracetamol. NPP=no prophylactic paracetamol.

The **Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)** is a national vaccine safety surveillance program co-sponsored by the Centers for Disease Control and Prevention ([CDC](#)) and the Food and Drug Administration ([FDA](#)). VAERS is a post-marketing safety surveillance program, collecting information about adverse events (possible side effects) that occur after the administration of vaccines licensed for use in the United States.

VAERS provides a nationwide mechanism by which adverse events following immunization may be reported, analyzed, and made available to the public. VAERS also provides a vehicle for disseminating [vaccine safety](#)-related information to parents and guardians, health care providers, vaccine manufacturers, state vaccine programs, and other constituencies. [more...](#)

## Have you or your child had a reaction following vaccination?

1. Contact your health care provider
2. [Report the reaction ▶](#)
3. [Submit Follow-Up Information ▶](#)
4. Visit the [National Vaccine Injury Compensation](#) (if appropriate)

**Important note:** CDC and FDA do not provide individual medical treatment, advice, or diagnosis. If you need individual medical or health care advice, consult a qualified health care provider.

## ¿Ha tenido usted o su hijo una reacción adversa después de recibir una vacuna?

1. Contacte a su proveedor de salud
2. [Reporte una reacción adversa ▶](#)
3. Visite el [Programa Nacional de Compensación por Daños Derivados de Vacunas](#) (si es necesario)

Search VAERS Data ▶

VAERS Data last updated: **09/14/2015**



## Featured Resources

### Seasonal Flu Update

- [Summary of 2015-2016 Influenza Vaccine Information](#)

### Government Agencies

- [Immunization Safety Office](#)
- [National Center for Immunization and Respiratory Diseases](#)



# VAERS

## Vaccine Adverse Event Reporting System

Search web site:

Search

[Report an Adverse Event](#)

[About VAERS](#)

[VAERS Data](#)

[Vaccine Resources](#)

[Information for Healthcare Professionals](#)

[Information for U.S. States and Territories](#)

[Information for Vaccine Manufacturers](#)

## Report Adverse Event Online

Knowingly filing a false VAERS report with the intent to mislead the Department of Health and Human Services is a violation of Federal law (18 U.S. Code § 1001) punishable by fine and imprisonment.

### Step 1 of 5: Person Reporting Event

Form Completed By: [\[Help\]](#)

*Information Kept Confidential [\[Help\]](#)*

\* **Relation to Patient:**  [\[Help\]](#)

**First Name:**  **MI:**  **Last Name:**

**Address:**

**City:**

**State:**  **Postal Code:**  -

**Phone Number:** ()  -

**Email Address:**

Date Form Completed (Box 6): 09/28/2015

# Please read the following statement on the limits of VAERS data. You MUST click on the box below to access the VAERS database.

When reviewing data from VAERS, please keep in mind the following limitations:

VAERS is a passive reporting system, meaning that reports about adverse events are not automatically collected, but require a report to be filed to VAERS. VAERS reports can be submitted voluntarily by anyone, including healthcare providers, patients, or family members. Reports vary in quality and completeness. They often lack details and sometimes can have information that contains errors.

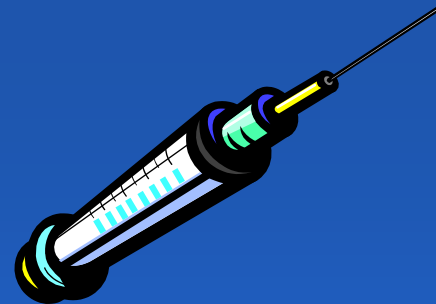
"Underreporting" is one of the main limitations of passive surveillance systems, including VAERS. The term, underreporting refers to the fact that VAERS receives reports for only a small fraction of actual adverse events. The degree of underreporting varies widely. As an example, a great many of the millions of vaccinations administered each year by injection cause soreness, but relatively few of these episodes lead to a VAERS report. Physicians and patients understand that minor side effects of vaccinations often include this kind of discomfort, as well as low fevers. On the other hand, more serious and unexpected medical events are probably more likely to be reported than minor ones, especially when they occur soon after vaccination, even if they may be coincidental and related to other causes.

A report to VAERS generally does not prove that the identified vaccine(s) caused the adverse event described. It only confirms that the reported event occurred sometime after vaccine was given. No proof that the event was caused by the vaccine is required in order for VAERS to accept the report. VAERS accepts all reports without judging whether the event was caused by the vaccine.

**DISCLAIMER:** Please note that VAERS staff follow-up on all serious and other selected adverse event reports to obtain additional medical, laboratory, and/or autopsy records to help understand the concern raised. However, in general coding terms in VAERS do not change based on the information received during the follow-up process. VAERS data should be used with caution as numbers and conditions do not reflect data collected during follow-up. Note that the inclusion of events in VAERS data does not imply causality.

For more information, please call the VAERS Information Line toll-free at [1 \(800\) 822-7967 FREE](tel:18008227967) or e-mail to [info@vaers.org](mailto:info@vaers.org)

# VAERS



26445 záznamů od 1.1. do 31.8. 2015  
87 úmrtí

# Signál x Asociace x Kauzalita



- Signál
- Asociace
  - Statistický vztah mezi expozicí a výskytem jevu (asociace, bias, confounding faktor)
- Kauzalita
  - Bradford Hilova kritéria (Koherence s existujícími informacemi, asociace jasně potvrzena, časová souvislost, specifita, síla asociace)



# MMR, Wakefield a vakcinální virus ve střevech



*Dr Stephen Walker*

Sledování 275 dětí s regresivním autismem a střevním onemocněním.

Z 82 testovaných, 70 testováno pozitivních na virus spalniček.  
Naprostá dominance vakcinálního kmene.

*Dr. Thompson, CDC*

MMR, Afro-američané a 340% riziko autismu, podvod z roku 2004

???

# Thiomersal - US



Vaccine	Tradename (Manufacturer)	Thimerosal Status Concentration**(Mercury)	Approval Date for Thimerosal Free or Thimerosal / Preservative Free (Trace Thimerosal)*** Formulation
DTaP	Infanrix	Free	Never contained more than a trace of thimerosal, approval date for thimerosal-free formulation 9/29/2000
	Daptacel (Sanofi Pasteur, Ltd.)	Free	Never contained Thimerosal
	Tripedia (Sanofi Pasteur, Inc.)	Trace( $\leq 0.3 \mu\text{g Hg}/0.5\text{mL dose}$ )	3.7.2001
DTaP-HepB-IPV	Pediarix (GlaxoSmithKline Biologicals)	Free	Never contained more than a Trace of Thimerosal, approval date for thimerosal-free formulation 1/29/2007
DTaP-IPV/Hib	Pentacel (sanofi pasteur Ltd.)	Free	Approved June 20, 2008, never contained thimerosal
DTaP-IPV	KINRIX (Glaxo SmithKline Biologicals)	Free	Approved October 8, 2009, never contained thimerosal
Pneumococcal conjugate	Prevnar (Wyeth Pharmaceuticals Inc.)	Free	Never contained Thimerosal
	Prevnar 13 (Wyeth Pharmaceuticals Inc.)	Free	Approved February 24, 2010, never contained thimerosal
Inactivated Poliovirus	IPOLE (Sanofi Pasteur, SA)	Free	Never contained Thimerosal
Varicella (chicken pox)	Varivax (Merck & Co, Inc.)	Free	Never contained Thimerosal
Mumps, measles, and rubella	M-M-R-II (Merck & Co, Inc.)	Free	Never contained Thimerosal
Mumps, measles, rubella and varicella	ProQuad (Merck & Co., Inc.)	Free	Approved September 6, 2005, never contained thimerosal.
Hepatitis A	Havrix (GlaxoSmithKline Biologicals)	Free	Never contained thimerosal
	Vaqta (Merck & Co., Inc.)	Free	Never contained thimerosal
Hepatitis B	Recombivax HB (Merck & Co, Inc.)	Free	08/27/99
	Engerix B (GlaxoSmithKline Biologicals)	Free	03/28/00, approval date for thimerosal-free formulation 1/30/2007
Haemophilus influenzae type b conjugate (Hib)	ActHIB (Sanofi Pasteur, SA)	Free	Never contained Thimerosal
	OmniHIB (GlaxoSmithKline)		
	PedvaxHIB (Merck & Co, Inc.)	Free	Approval date for thimerosal free formulation 08/99
	HIBERIX (GlaxoSmithKline Biologicals)	Free	Approved August 19, 2009, never contained thimerosal

# Thiomersal - US



Vaccine	Tradename (Manufacturer)	Thimerosal Status Concentration**(Mercury)	Approval Date for Thimerosal Free or Thimerosal / Preservative Free (Trace Thimerosal)*** Formulation
Hib/Hepatitis B combination	Comvax (Discontinued) (Merck & Co, Inc.)	Free	Never contained Thimerosal
Seasonal Trivalent Influenza	Fluzone (multi-dose presentation) (Sanofi Pasteur, Inc.) <sup>2</sup>	0.01% (12.5 µg/0.25 mL dose, 25 µg/0.5 mL dose) <sup>2</sup>	
	Fluzone (single-dose presentation) (Sanofi Pasteur, Inc.) <sup>3</sup>	Free	12/23/2004
	Fluvirin (multi-dose presentation) (Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd.)	0.01% (25 µg/0.5 mL dose)	
	Fluvirin (single dose presentation) (Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd.) (Preservative Free)	Trace (<1ug Hg/0.5mL dose)	09/28/01
	Fluarix (single-dose presentation) (GlaxoSmithKline Biologicals)	Free	Approved 10/19/09, never contained thimerosal
	Afluria (multi-dose presentation) (CSL Limited)	0.01% (24.5 µg/0.5 mL dose)	
	Afluria (single-dose presentation) (CSL Limited)	Free	Approved 11/10/09, never contained thimerosal
Seasonal Influenza, live	FluMist (MedImmune Vaccines, Inc.)	Free	Never contained Thimerosal
Rotavirus	RotaTeq (Merck and Co., Inc.)	Free	Approved February 3, 2006, never contained thimerosal
	Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals)	Free	Approved April 3, 2008, never contained thimerosal

# Identified Prevalence of Autism Spectrum Disorder

ADDM Network 2000-2010  
Combining Data from All Sites

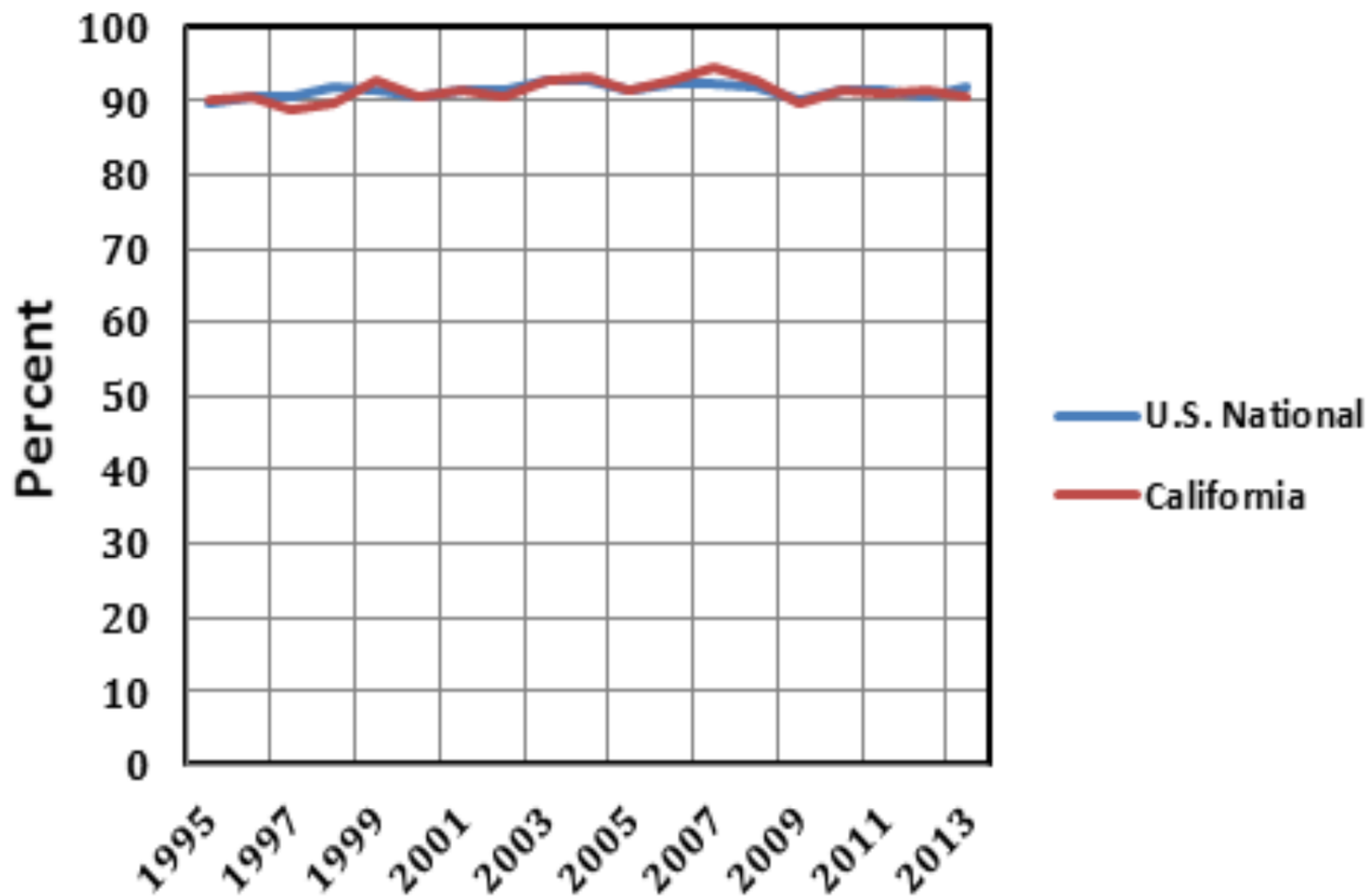
Surveillance Year	Birth Year	Number of ADDM Sites Reporting	Prevalence per 1,000 Children (Range)	This is about 1 in X children...
2000	1992	6	6.7 (4.5 – 9.9)	1 in 150
2002	1994	14	6.6 (3.3 – 10.6)	1 in 150
2004	1996	8	8.0 (4.6 – 9.8)	1 in 125
2006	1998	11	9.0 (4.2 – 12.1)	1 in 110
2008	2000	14	11.3 (4.8 – 21.2)	1 in 88
2010	2002	11	14.7 (5.7 – 21.9)	1 in 68



## Odhadované vakcinační pokrytí u dětí 19-35 měsíců podle vakcín a dávek – National Immunization Survey, United States, 2009-2013\*

Vakcíny a dávkování	2009		2010		2011		2012		2013	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)
<b>DTaP</b>										
≥3 dávky	95.0	(±0.6)	95.0	(±0.6)	95.5	(±0.5)	94.3	(±0.7)	94.1	(±0.9)
≥4 dávky	83.9	(±1.0)	84.4	(±1.0)	84.6	(±1.0)	82.5	(±1.2)	83.1	(±1.3)
Poliovirus (≥3 dávky)	92.8	(±0.7)	93.3	(±0.7)	93.9	(±0.6)	92.8	(±0.7)	92.7	(±1.0)
MMR (≥1 dávka)	90.0	(±0.8)	91.5	(±0.7)	91.6	(±0.8)	90.8	(±0.8)	91.9	(±0.9)

## U.S. & California MMR Coverage Rates Among Children Aged 19-35 Months



# Počet neočkovaných dětí první dávkou spalničkové vakcíny v Evropě

- Ukrajina 100,000
- Francie 79,000
- Itálie 77,000
- Turecko 74,000
- Velká Británie 53,000
- Ruská federace 33,000
- Rumunsko 24,000
- Německo 21,000
- Rakousko 19,000

Podle WHO, 2015



# Prof. Strunecká E-kniha

**...“To by mohlo platit pouze tehdy, kdyby očkované děti měly v důsledku očkování zdevastovanou imunitu. Neočkované děti by mohly se svým zdravým imunitním systémem přenášet bakterie a viry, které by u nich nemoc nevyvolaly, ale u dětí s imunitou vážně narušenou očkováním, by nemoc vyvolaly. A to je přesně to, čeho se bojí ministr zdravotnictví Němeček.“**



# Prof. Strunecká E-kniha

„Poté, kdy jsme **očkováním** odstranili s dětských z dětských kolektivů a ze života našich dětí původní exantémové nemoci (spalničky a zarděnky), objevily se nemoci, které zde nebyly ani před 150 lety, ani před rokem 1968....čtvrtá, pátá, šestá nemoc, syndrom ústa, ruka, noha“.



# Realita

- 1) spalničky (virus spalniček),
- 2) spála (pyogenní streptokok),
- 3) zarděnky (virus zarděnek),
- 4) pseudospála (coxackie a echoviry),
- 5) pátá nemoc (parvovirus B 19),  
megalerythema infectiosum (**poprvé popsána Robertem Willanem v roce 1799**)
- 6) šestá nemoc (herpes virus 6 a 7)  
(Roseola, exanthema subitum, roseola infantum).

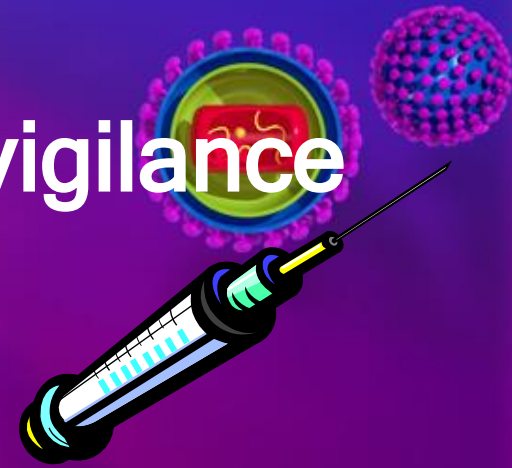
Syndrom ruka noha ústa – **poprvé popsán 1957**



# Prof. Strunecká E-kniha

**„Proti těmto nemocem se neočkuje, jejich incidence není vysoká a rozpoznání i léčení patří lékařům, i když není zcela jisté, že to zvládnou“.**

# Bezpečnost vakcín a Farmakovigilance



Animální x Počítačové modely

Klinické studie (velikost)

Podhlášenost

Bezprahový-nízkoprahový systém

Nehodnocena kauzalita

Riziko dezinterpretací dat

Četné nezávažné reakce

x raritní závažné reakce



# Závěr



Nikdo nemůže zpochybňovat existenci nežádoucích reakcí, je však jednoznačně nutné objektivizovat jejich **frekvenci a kauzalitu.**

Signál: opoždění psychomotorického vývoje.

Je zcela zřejmé, že přínos očkování zdaleka přesahuje rizika spojená s očkováním.

Fond odškodnění

