

ПОСЛЕМАРКЕТИНГОВЫЙ МОНИТОРИНГ ИНВАГИНАЦИИ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ RotaTeq™ — США, 1 ФЕВРАЛЯ 2006 – 15 ФЕВРАЛЯ 2007

Во всем мире ротавирус является основной причиной тяжелых гастроэнтеритов у детей до 5 лет. В феврале 2006 года новая ротавирусная вакцина, RotaTeq™ (Merck and Co., West Point, Pennsylvania) получила лицензию в США. Консультативный комитет по иммунизации населения (ACIP) рекомендовал эту вакцину для регулярной вакцинации американских детей в возрасте 2, 4 и 6 месяцев 3 дозами, вводимыми перорально (1). В виду того, что предыдущую ротавирусную вакцину Rotashield™ (Wyeth Laboratories, Marietta, Pennsylvania) сняли с американского рынка в 1999 году после того как в результате постмаркетингового надзора была определена связь между вакцинацией и инвагинацией (редкий вид кишечной непроходимости) (2), поэтому до выдачи лицензии проводилась оценка безопасности вакцины RotaTeq во время клинических испытаний с привлечением 71,725 детей, которые получали или вакцину, или плацебо (3). Во время этих контрольных испытаний за весь 42-дневный период не наблюдалось статистически значимого увеличения риска возникновения инвагинации после введения вакцины RotaTeq. Однако необходим постмаркетинговый мониторинг инвагинации после вакцинации RotaTeq ввиду возможных отличительных особенностей детей, получавших вакцину обычным порядком по сравнению с теми детьми, которые участвовали в клинических испытаниях. Кроме того, большое число прививаемых детей открывает возможность выявления инвагинации, возникающей с низкой частотой после вакцинации. Данный отчет представляет данные первого года постмаркетингового мониторинга инвагинации после проведения в США вакцинации Rota Teq, сосредоточивая особое внимание на всех отчетах по инвагинации, полученных Системой отчетности о неблагоприятных проявлениях вакцины в поствакцинальном периоде (VAERS) в период с 1 февраля 2006 до 15 февраля 2007 года. Так как в отчете от 15 февраля 2007 года о результатах постмаркетингового надзора не выдвинуто предположений относительно связи между вакцинацией RotaTeq и инвагинацией, Центр контроля заболеваний (CDC) подтвердил рекомендации относительно стратегии проведения вакцинации американских детей в возрасте 2, 4 и 6 месяцев вакциной RotaTeq.

В США постмаркетинговый мониторинг безопасности вакцины RotaTeq ведется совместно Центром контроля заболеваний (CDC) и Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) как посредством оценки отчетности, подаваемой в VAERS, так и посредством активного эпиднадзора с использованием данных из базы Сети фактических данных по безопасности вакцин - Vaccine Safety Datalink (VSD) (4,5). Компания “Merck and Co.”, по данным наблюдений, также проводит постмаркетинговое исследование, контролирующее появление случаев инвагинации в течение 30 дней после проведения вакцинации RotaTeq среди 44,000 детей в США. VAERS – это система национального пассивного эпиднадзора, которая получает отчеты о связанных с вакциной нежелательных явлениях после вакцинации из различных источников, включая производителей вакцин, медицинских работников, программы по иммунизации и получателей вакцин (4). Отчеты VAERS о серьезных нежелательных явлениях после вакцинации RotaTeq каждый день анализируются штатом врачей и эпидемиологов CDC и FDA. Медицинские работники постоянно контактируют между собой, чтобы сверить диагноз и получить дополнительную клиническую информацию и историю вакцинации. VSD – совместный проект CDC и различных крупных организаций по поддержанию здоровья (ОПЗ) США, в котором компьютеризированные данные по вакцинации можно связывать с медицинскими результатами (5). Так как на сегодня отчетность VSD основана

на ограниченном количестве введенных доз вакцины RotaTeq, представленный анализ базируется на данных VAERS.

Для определения возможной связи между инвагинацией и вакцинацией RotaTeq количество отчетов VAERS по инвагинации после вакцинации RotaTeq сравнили с количеством предполагаемых случаев инвагинации, которые могут возникнуть случайно, (то есть фоновые случаи инвагинации). Так как соотношение естественной фоновой инвагинации и количество введенных доз вакцины существенно отличается в зависимости от возраста детей, в данном исследовании представлены три возрастные группы (6–14 недель, 15–23 недели и 24–35 недель). Изученные отчеты инвагинации сравнили с вероятными случаями инвагинации среди трех возрастных групп в пределах 1–21 дней и 1–7 дней после вакцинации RotaTeq. Эти сроки были выбраны на основе анализа потенциальной степени риска временных периодов, установленных, исходя из опыта проведения вакцинации Rotashield и предположения, что при любом потенциальном риске инвагинации требуется репликация содержащегося в вакцине вируса в кишечном тракте. Это может произойти в течение 1-15 дней после вакцинации, основываясь на клинических исследованиях вакцины RotaTeq (1–3).

Фоновые частоты инвагинации для трех возрастных групп были установлены на основе больничных выписок, закодированных согласно *Международной классификации болезней, девятое издание*, код инвагинации (560.0) на сайте исследований VSD за 2000–2004 годы, в течение которых использовалась ротавирусная вакцина. Предполагаемое количество фоновых случаев на периоды риска в пределах 1–21 дня и 1–7 дней были рассчитаны путем умножения фоновых частот инвагинации согласно VSD для каждой возрастной группы на предполагаемое количество доз вакцины, введенных детям этой возрастной группы. Для проведения этих расчетов были приняты во внимание следующие предположения: 1) введенные дозы вакцины приблизительно соответствуют общему количеству доз вакцины RotaTeq, распределенных производителем в период с 1 февраля 2006 по 31 января 2007; и 2) распределение вакцины по всей стране детям этих трех возрастных групп приблизительно соответствует дозам вакцины, введенной детям каждой из этих трех возрастных групп в VSD. Были рассчитаны соотношения частот (СЧ) - наблюдаемых отчетных частот к ожидаемым с 95% доверительными интервалами (ДИ) с использованием точного теста Пуассона со стратификацией по возрасту.

Отчеты VAERS

В период с 1 февраля 2006 по 15 февраля 2007 в VAERS поступило 567 отчетов о нежелательных явлениях после вакцинации RotaTeq, включая 35 отчетов о случаях инвагинации (Рисунок 1), которые были подтверждены с использованием определения случая, данного Brighton Collaboration (6). Согласно этим 35 отчетам 17 (49%) случаев возникли у детей в течение 1–21 дня после вакцинации, включая 11 (31%) случаев, которые имели место в течение 1–7 дней после вакцинации. Что касается других 18 отчетов, то начало инвагинации колеблется в пределах 22–73 дней, за исключением одного отчета с информацией о начале заболевания в тот же самый день, когда была проведена вакцинация (Рисунок 1).

Все 17 отчетов о случаях инвагинации, которые произошли в течение 1–21 дня после вакцинации, получили рентгенологическое подтверждение (бариевая клизма или эхограмма). Из этих 17 случаев - девять (53%) произошли у вакцинированных детей после введения 1 дозы, восемь (47%) - после 2 дозы и ни одного случая после введения 3 дозы вакцины (Рисунок 2). Десяти (59%) детям потребовалось хирургическое вмешательство

(включая пятерых, которым была необходима резекция); у семерых (41%) детей кишечная непроходимость разрешилась с помощью клизмы или самопроизвольно (Таблица 1).

Расчеты наблюдаемых частот против ожидаемых

На 31 января 2007 года производитель распространил 3.6 миллиона доз вакцины RotaTeq (Merck, необнародованные данные, 2007 год). Согласно данным VSD, предполагаемые 57%, 31% и 12% этих доз были распределены среди детей следующих возрастных групп 6–14, 15–23 и 24–35 недель соответственно; предполагаемые 61% - доза 1, 30% - доза 2 и 9% - доза 3. Используя данные VSD за 2000–2004 годы, фоновая частота инвагинации составляла 18.1 на 100,000 человеко-лет (ЧЛ) в возрасте 6–14 недель, 32.5 на 100,000 ЧЛ в возрасте 15–23 недель и 42.5 на 100,000 ЧЛ в возрасте 24–35 недель. Применяя эти фоновые частоты инвагинации к предполагаемому количеству распространенных доз на каждую возрастную группу, предполагаемое число в 52 случаях инвагинации было вычислено на период от 1 до 21 дней после вакцинации; 17 из этих случаев ожидалось на 1–7 день после вакцинации. По контрасту с этим, в отчетах, представленных в VAERS, были указаны 17 случаев инвагинации, которые возникли в течение 1–21 дней после вакцинации, включая 11 случаев, возникших спустя 1–7 дней после вакцинации. Таким образом, количество случаев инвагинации, представленных в отчетах VAERS, не превысило фоновые частоты инвагинации с поправкой на возраст ни в течение 1–21 дней (СЧ = 0.32; ДИ = 0.17–0.55), ни в течение 1–7 дней (СЧ = 0.61; ДИ = 0.29–1.18) после вакцинации RotaTeq (Таблица 2).

Результаты VSD

На период с 1 февраля 2006 по 15 февраля 2007 года детям было введено 28,377 доз вакцины RotaTeq в тех ОПЗ, что находились под мониторингом VSD. Среди этих реципиентов не было зафиксировано ни одного случая инвагинации на протяжении 30 дней после вакцинации. Но в течение такого же периода, т.е. 30 дней после вакцинации, поступила информация о восьми случаях инвагинации среди 240,110 детей такой же возрастной группы, которые получали другие вакцины, а не RotaTeq.

Отчеты представлены: *E Belongia, MD, Marshfield Clinic, Marshfield, Wisconsin. H Izurieta, MD, MM Braun, MD, R Ball, MD, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Admin. P Haber, MPH, J Baggs, PhD, E Weintraub, MPH, P Gargiullo, PhD, C Vellozzi, MD, J Iskander, MD, Immunization Safety Office, Office of the Chief Science Officer; M Patel, MD, U Parashar, MBBS, M Cortese, MD, J Gentsch, PhD, G Wallace, MD, D Bartlett, MPH, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (proposed), CDC.*

Редакционный комментарий: Инвагинация является наиболее распространенной причиной случаев острых закупорок кишечника у детей в возрасте до 1 года. Несмотря на то, что очень много этиологий ассоциируется с инвагинацией (например, аденовирусная инфекция или дивертикул Меккеля), причина часто неизвестна. В Соединенных Штатах каждый год происходит приблизительно 1,200–1,400 случаев инвагинации, даже если не проводится ротавирусная вакцинация (7). Использование данных надзора для того, чтобы убедиться существует ли связь между использованием вакцины и инвагинацией, требует тщательной оценки данных наблюдений количества случаев после вакцинации в сравнении с количеством случаев, которого можно было бы ожидать на основании фоновой частоты естественной инвагинации.

Данные постмаркетингового эпиднадзора, доступные на сегодняшний день, не свидетельствуют о том, что существует связь между вакциной RotaTeq и инвагинацией. В отчетах, представленных VAERS, количество случаев инвагинации среди детей после введения вакцины RotaTeq не превышает ожидаемого фонового количества случаев в

период от 1 до 7 дней или от 1 до 21 дня после вакцинации. Внутри каждой возрастной группы существует риск инвагинации после введения каждой из 3 доз вакцины RotaTeq, а данные наблюдений о количестве случаев инвагинации, представленных в отчетах, также колеблется в предполагаемых пределах (Таблица 2). Кроме того, в докладах VSD не было обнаружено ни одного случая инвагинации в течение 30 дней после вакцинации более 28,000 детей, которым была введена вакцина RotaTeq. Однако из-за возможного занижения сведений, получаемых VAERS и ограниченного количества детей под надзором VSD, получивших вакцину RotaTeq на сегодня, нельзя исключать вероятность возрастания риска инвагинации (или других нежелательных явлений) с течением времени.

Хотя 17 случаев инвагинации у детей, происшедших в течение 1–21 дней после вакцинации не превышают предполагаемого количества за период риска, большинство этих случаев (11 [65%]) происходили в течение 1–7 дней после вакцинации. Из этих 11 детей у пятерых болезнь началась в октябре 2006 года. Явная кластеризация зарегистрированных случаев инвагинации через неделю после вакцинации можно объяснить особенностями представленных отчетов VAERS, которые, как правило, более полные данные, когда речь идет о тяжелых случаях побочных реакций, которые происходят сразу после вакцинации (4). Причина большого количества сообщений в первые 7 дней после вакцинации на протяжении всего октября неизвестна. Эта временная структура не согласуется с данными помесечного распределения вакцины. Когда больше данных станет доступным, тогда будет продолжено изучение значения очевидной кластеризации случаев инвагинации через неделю после введения вакцины RotaTeq.

Данные VAERS требуют тщательного толкования ввиду существенных ограничений пассивного надзора. Занижение сведений является недостатком VAERS; однако, высокий уровень информированности американских педиатров и семейных врачей (8) о связи предыдущей вакцины Rotashield с инвагинацией, вероятно, улучшил их отчетность в VAERS о нежелательных явлениях, связываемых с RotaTeq. В результате этих выводов произошла замена этикетки вакцины на RotaTeq производства компании Merck (а Управление по контролю за продуктами и лекарствами США издало сопроводительную медико-санитарную инструкцию [доступна на сайте: <http://www.fda.gov/cber/safety/phnrota021307.htm>], которая получила широкое освещение в средствах массовой информации и была распространена среди педиатров) 13 февраля 2007 года, присоединив информацию об инвагинации из представленных сведений о нежелательных явлениях после вакцинации. Хотя первые тревожные публикации органов здравоохранения по поводу вакцины Rotashield появились 16 июля 1999, результатом которых стали 42 дополнительных отчета (т.е. случаи заболевания, которые произошли до смены этикетки) об инвагинации, направленных в VAERS, недавняя смена этикетки RotaTeq явилась темой отчетов 2 марта 2007 года, которые сообщали только о пяти дополнительных случаях инвагинации. Согласно этим сообщениям был отмечен только один случай инвагинации в течение 1-21 дня после вакцинации RotaTeq. Только одно из этих сообщений поступило в течение 1–21 дня после вакцинации. Включение одного такого случая в исследование не повлияет на выводы данного отчета.

Сведения данного отчета подлежат, по меньшей мере, двум ограничениям. Во-первых, невозможно определить количественное соотношение распределенных доз RotaTeq с введенными дозами. Если количество введенных доз было завышено, то ожидаемое фоновое количество случаев будет сокращаться, а вероятность связи вакцинации с риском инвагинации увеличится. Во-вторых, хотя были использованы наиболее доступные устойчивые данные для оценки фоновых частот госпитализации по поводу инвагинации, точность и полнота этих данных не проверялась. Предварительные исследования наводят

на мысль, что, возможно, в диагнозы при выписке из стационара не включались некоторые случаи инвагинации, например такие, лечение которых проводилось не в стационарах (например, в отделениях скорой помощи, в отделениях кратковременного пребывания или в отделениях круглосуточного наблюдения) (9); таким образом, уровень случаев инвагинации мог быть занижен. Кроме того, данные по инвагинации, закодированные в электронном виде, могут не представлять достоверные случаи (10). Вероятность установления связи между применением вакцины и инвагинацией может увеличиваться или уменьшаться в зависимости от воздействия этих факторов.

Количество отчетов в VAERS об инвагинации после введения вакцины RotaTeq не превышает ожидаемого количества случаев, исходя из фоновых показателей. Вакцина RotaTeq рекомендуется всем детям в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. Необходимо напоминать медицинским работникам, что первая доза вакцины вводится детям только в возрасте между 6 и 12 неделями, а полная вакцинация должна быть завершена до наступления 32 недели (1). CDC и FDA будут продолжать мониторинг побочных реакций, сведения о которых поступают после вакцинации RotaTeq. Необходимо содействие всего населения для сообщений в VAERS о случаях инвагинации или любых нежелательных явлениях после вакцинации RotaTeq или любой другой вакцинации. Сведения можно предоставить онлайн <http://www.vaers.hhs.gov> или переслать по факсу: 877-721-0366. Отчетные формы и дополнительную информацию можно получить по телефону: 800-822-7967.

Библиография

1. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006;55(No. RR-12).
2. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med 2001;344: 564–72.
3. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 2006;354:23–33.
4. Rosenthal S, Chen R. The reporting sensitivities of two passive surveillance systems for vaccine adverse events. Am J Public Health 1995;85:1706–9.
5. Mullooly J, Drew L, DeStefano F, et al. Quality of HMO vaccination databases used to monitor childhood vaccine safety. Vaccine Safety DataLink Team. Am J Epidemiol 1999;149:186–94.
6. Bines JE, Kohl KS, Forster J, et al. Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. Vaccine 2004;22:569–74.
7. Tai JH, Curns AT, Parashar UD, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccination and intussusception: can we decrease temporally associated background cases of intussusception by restricting the vaccination schedule? Pediatrics 2006;118:e258-64.
8. Kempe A, Daley MF, Parashar UD, et al. Will pediatricians adopt the new rotavirus vaccine? Pediatrics 2007;119:1–10.
9. Staat MA, Roberts N, Bernstein DI. Epidemiology and clinical features of intussusception in children <24 months of age in Hamilton County, Ohio [abstract]. Pediatr Res 2000;49:242A.
10. Kramarz P, France EK, Destefano F, et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. Pediatr Infect Dis J 2001;20:410–6.

Таблица 1. Количество отчетов в VAERS* о случаях инвагинации после вакцинации RotaTeq™, по избранным свойствам реципиентов и интервалам до начала в днях— США, 1 февраля 2006–15 февраля 2007

СВОЙСТВО	Общее к-во отчетов		1–21 день после вакцинации		>21 дня после вакцинации †	
	(N=35)	(%)	(n=17)	(%)	(n=18)	(%)
Пол						
Мужской	15	(43)	6	(35)	9	(50)
Женский	16	(46)	11	(65)	5	(28)
Неизвестен	4	(11)	0		4	(22)
Количество доз§						
1	15	(43)	9	(53)	6	(33)
2	14	(40)	8	(47)	6	(33)
3	6	(17)	0		6	(33)
Лечение						
Бариевая клизма	13	(37)	7	(41)	6	(33)
Хирургическая редукция	12	(34)	5	(29)	7	(39)
Хирургическая резекция	8	(23)	5	(29)	3	(17)
Самопроизвольное разрешение	2	(6)	0		2	(11)
Возраст (в неделях)						
Средний возраст на момент вакцинации	17		16		18	
Средний возраст на момент начала инвагинации	21		17		24	

* Система отчетности о поствакцинальных нежелательных явлениях.

† Включает 1 отчет о начале в день вакцинации.

§ Обозначает номер дозы вакцины, приходящийся на период непосредственно перед началом инвагинации

РИСУНОК 1. Количество отчетов об инвагинации в VAERS* после вакцинации RotaTeq™, по интервалам до начала в днях — США, 1 февраля 2006–15 февраля 2007

*Система отчетности о поствакцинальных нежелательных явлениях.

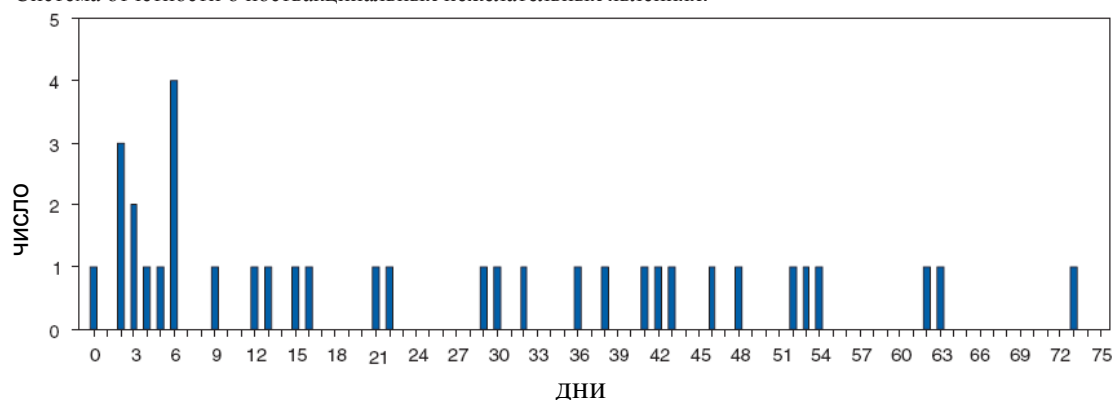


ТАБЛИЦА 2. Количество отчетов в VAERS* о случаях инвагинации после вакцинации RotaTeq™ и ожидаемое число † случаев инвагинации, по сроку начала и возрастной группе — США, 1 февраля 2006–15 февраля 2007

Возраст (в неделях)§	1–7 день после вакцинации		1–21 день после вакцинации	
	К-во случаев по VAERS	Ожидаемое к-во случаев	К-во случаев по VAERS	Ожидаемое к-во случаев
6-14	5	7	7	21
15-23	6	7	9	21
24-35	0	3	1	10
Всего	11¶	17	17¶	52

* Система отчетности о поствакцинальных нежелательных явлениях

† Основано на фоновых частотах инвагинации (источник - база Vaccine Safety Datalink) за период 2000–2004 гг., и данных Merck and Co. о распространении RotaTeq .

§ Возраст на момент появления симптомов.

¶ Соотношения частот (СЧ) отчетных случаев по VAERS к ожидаемому числу случаев: через 1–7 дней после вакцинации, СЧ = 0.61 (95% доверительный интервал [ДИ] = 0.29–1.18); через 1–21 день после вакцинации, СЧ = 0.32 (ДИ = 0.17–0.55).

РИСУНОК 2. Количество отчетов об инвагинации в VAERS* через 1–21 день после вакцинации RotaTeq™ по количеству доз† и интервалам до начала в днях — США, 1 февраля 2006–15 февраля 2007

* Система отчетности о поствакцинальных нежелательных явлениях.

† Обозначает номер дозы вакцины, приходящейся на период непосредственно перед началом инвагинации. Не было сообщено ни об одном случае после дозы 3 спустя 1–21 день после вакцинации.

