

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Imunizace a pravděpodobné riziko vzniku autoimunitních onemocnění
(MADAWI): meta-analýza

HABILITAČNÍ PRÁCE

RNDr. Marek Petráš, Ph.D.

Praha, 2021

Název habilitační práce: Imunizace a pravděpodobné riziko vzniku autoimunitních onemocnění (MADAWI): meta-analýzy

Autor: RNDr. Marek Petráš, Ph.D.

Pracoviště autora: Univerzita Karlova, Praha
3. lékařská fakulta,
Ústav epidemiologie a biostatistiky
Ruská 87, 100 00 Praha 10

Habilitační obor: Hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie

Forma habilitační práce: Vlastní výzkum

Poděkování

Děkuji všem svým kolegům a spolupracovníkům, kteří se podíleli na této meta-analýze, zejména MUDr. Janě Dáňové, Ph.D. a Doc. MUDr. Alexandrovi M. Čelkovi, CSc., za pomoc při realizaci této studie, včetně výběru dat.

Zvláště bych chtěl poděkovat MUDr. Ivaně Králové Lesné, Ph.D. (Institut klinické a experimentální medicíny) za konzultace v oblasti klinické imunologie a pomoc s tříděním a klasifikací autoimunitních onemocnění.

Děkuji také Univerzitě Karlově a 3. lékařské fakultě za vytvoření příznivých podmínek pro moji vědeckou činnost, na jejímž základě tato habilitační práce vznikla.

Obsah

PODĚKOVÁNÍ	4
POUŽITÉ ZKRATKY	7
PŘEDMLUVA	11
1. ÚVOD.....	12
1.1. OČKOVÁNÍ A JEHO VÝZNAM	12
1.2. AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ.....	14
1.3. AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ PO OČKOVÁNÍ	15
2. MATERIÁLY A METODY	18
2.1. VÝBĚR PUBLIKACÍ.....	18
2.2. HODNOCENÍ KVALITY STUDIE.....	20
2.3. PRIMÁRNÍ VELIČINA – VELIKOST ÚČINKU.....	22
2.4. HODNOCENÍ SÍLY DŮKAZU	23
2.5. UKAZATELE ASOCIACE ZAŘAZENÉ DO META-ANALÝZY	24
2.6. STATISTICKÉ METODY A ANALÝZY	25
2.6.1. <i>Odhad směrodatné chyby.....</i>	<i>25</i>
2.6.2. <i>Výpočet poměru šancí.....</i>	<i>26</i>
2.6.3. <i>Stanovení síly testu</i>	<i>26</i>
2.6.4. <i>Stanovení predikčního intervalu</i>	<i>26</i>
2.6.5. <i>Metody kvantitativní analýzy</i>	<i>27</i>
2.6.6. <i>Studijní hypotézy.....</i>	<i>27</i>
3. VÝSLEDKY.....	29
3.1. PUBLIKACE ZAŘAZENÉ DO STUDIE	29
3.2. STUDIJNÍ POPULACE	32
3.3. AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ A OČKOVÁNÍ HODNOCENÉ VE STUDIÍCH	33
3.4. PUBLIKOVANÉ UKAZATELE ASOCIACE	37
3.5. MÍRA ASOCIACE STANOVENÁ META-ANALÝZOU	37
3.6. VELIKOST ÚČINKU PODMÍNĚNÁ KRITICKÝMI VELIČINAMI.....	41
3.6.1. <i>Kritická proměnná: Autoimunitní onemocnění.....</i>	<i>44</i>
3.6.2. <i>Kritická proměnná: Typ vakcíny.....</i>	<i>48</i>
3.6.3. <i>Kritická proměnná: Typ studie.....</i>	<i>52</i>
3.6.4. <i>Kritická proměnná: Věk studované populace.....</i>	<i>53</i>
3.6.5. <i>Kritická proměnná: Rok publikování.....</i>	<i>55</i>
3.6.6. <i>Kritická proměnná: Kontinent – lokalita studie.....</i>	<i>56</i>
3.6.7. <i>Kritická proměnná: Časové okno.....</i>	<i>58</i>

4.	DISKUZE	61
5.	ZÁVĚR	67
6.	SOUHRN.....	68
7.	LITERATURA	70
8.	PŘÍLOHY.....	77
8.1.	SEZNAM PUBLIKACÍ ZAŘAZENÝCH DO STUDIE	77
8.2.	ALGORITMUS REŠERŠE	87
8.3.	VLASTNÍ PUBLIKACE K TÉMATU TÉTO PRÁCE	91
DODATEK.....	93

Použité zkratky

ZKRATKA	VYSVĚTLENÍ / MĚŘENÁ JEDNOTKA
95% CI	95% interval spolehlivosti
AA	alopecie areata
AD	Addison's disease (Addisonova choroba)
ADEM	akutní diseminovaná encefalomyelitida
ADS	získaný/akutní demyelinizační syndrom
AIH	autoimunitní hepatitida
AIHA	autoimunitní hemolytická anémie
AO	autoimunitní onemocnění
aOR	adjusted odds ratio (adjustovaný poměr šancí)
aRR/aHR	adjusted risk ratio or adjusted hazard ratio (adjustovaný poměr rizik nebo poměr incidenčních měř)
AS	ankylozující spondylitida
BCG	bacillus Calmette-Guérin (vakcína proti tuberkulóze)
BD	Behçet's disease (Behcetova nemoc)
BIOSIS	BioSciences Information Service of Biological Abstracts
BP	Bell's palsy (Bellova obrna)
C	cohort study (kohortová studie)
C-C	control case study (studie případů a kontrol)
Cc	case centered studie
CCD	celiac disease (celiakie)
CCo	case cross-over studie
CD	Crohn's disease (Crohnova choroba)
cOR	crude odds ratio (hrubý poměr šancí)
cRR/cHR	crude risk ratio or crude hazard ratio (hrubý poměr rizik nebo poměr incidenčních měř)
CT	clinical trial (klinická studie)
D+L	metoda DerSimonian a Laird (model náhodných efektů)
DDFU	Derwent Drug File

DT	vakcína proti záškrtu a tetanu
DT-IPV	vakcína proti záškrtu, tetanu a dětské přenosné obrně inaktivovanou vakcínou
DTaP	vakcína proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli s acelulární vakcínou
DTaP-IPV	vakcína proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli a dětské přenosné obrně
DTaP-IPV-Hib-HBV	vakcína proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, dětské přenosné obrně, hemofilovým nákazám a virové hepatitidě typu B
DTP	vakcína proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli
DTP+Polio	vakcína proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli a dětské přenosné obrně
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EN	erythema nodosum
ES	effect size (velikost účinku)
GBS	Guillainův–Barrého syndrom
GD	Graves' disease (Graves-Baseowova nemoc)
GN	glomerulonefritida
SjS	Sjögrenův syndrom
H ₀	nulová hypotéza
H ₁	alternativní hypotéza
HBV	vakcína proti virové hepatitidě typu B
HCAPLUS	Chemical Abstracts Plus
HPV	vakcína proti lidským papilomavirovým nákazám
HSP	Henochova-Schönleinova purpura
HT	Hashimotova tyreoiditida, hypertyreoidismus, hypotyreoidismus
I-V	inverze variace odhadů (model pevných efektů)
I ²	index nekonzistence
IBD	inflammatory bowel disease (zánětlivé onemocnění střev)
IP	inflammatory polyarthritis (zánětlivá polyartritida)
IPV	inaktivovaná vakcína proti dětské přenosné obrně
ITP	idiopatická trombocytopenická purpura, imunitní trombocytopenie
ITT	soubor “intention-to-treat”

JA	juvenilní artritida
KS	Kawasakiho syndrom
LL	lower limit (dolní limit)
M	myositida
M/M/R+MMR	monovalentní nebo kombinovaná vakcína proti spalničkám, příušnicím a/nebo zarděnkám
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MG	myasthenia gravis
MMR	kombinovaná vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám
MS	multiple sclerosis (roztroušená skleróza)
N	narkolepsie
NOS	Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale
ON	oční neuritida
OR	poměr šancí (odds ratio)
PA	perniciózní anémie
PAN	polyarteritis nodosa
PC	pankreatitida
PI	predikční interval
PICOS	hodnocení studií - prvky: participants, interventions, comparisons, outcomes, study design
POSCITECH	ProQuest Science & Technology
PPS	soubor "per-protocol-set"
PsA	psoriatická artritida
PSI	psoriáza
RA	revmatoidní artritida
RA+JA	revmatoidní a juvenilní artritida
RS	Raynaudův syndrom
SC	skleroderma (lokální a/nebo systémová)
SCCS	self-controlled case-series studie
SE	standard error (směrodatná chyba)
SLE	systémový lupus erythematoses

T/D/P, DT+	monovalentní nebo kombinovaná vakcína proti tetanu, záškrtu a/nebo dávivému kašli
T1D	diabetes typu 1
TH	tyreoiditida
TIV	trivalentní inaktivovaná vakcína proti chřipce
U	uveitida
UC	ulcerative colitis (ulcerózní kolitida)
UL	upper limit (horní limit)
UN	unspecified (nespecifikované)
VIT	vitiligo
WG	Wegenerova granulomatóza

Předmluva

Předložená habilitační práce je vlastním výzkumem vedeným jako meta-analýza s cílem potvrdit nebo vyvrátit riziko vzniku autoimunitních onemocnění po očkování. Toto téma jsem si zvolil z několika důvodů. Věděl jsem, že svou habilitační práci povedu v oboru vakcinologie, kterému se věnuji už více než 25 let. Mnohokrát jsem slýchal ať z široké či odborné veřejnosti, že očkování může být spouštěčem autoimunitních onemocnění. To ostatně připouštěli i autoři řady odborných článků. Proto jsem se rozhodl zhodnotit tuto kauzalitu na základě meta-analýzy z rešerše článků publikovaných v odborných časopisech. Dílčí výsledky této práce byly již publikovány v roce 2020 v časopisu „Vaccines (Basel)“. Kompletní práci plánujeme publikovat v letošním roce 2021 v některém z prestižních zahraničních časopisů. Kromě toho data této meta-analýzy se spolu s novými publikacemi stanou zdrojem pro další budoucí analýzy specifických autoimunitních onemocnění ve vztahu ke konkrétnímu očkování.

1. Úvod

1.1. Očkování a jeho význam

Není vůbec přehnané označit dopad očkování na zdraví celosvětové populace jako mimořádně důležité. Ostatně s výjimkou bezpečné vody neexistuje žádný jiný prostředek, který by měl tak zásadní účinek na snížení úmrtnosti a růst populace. Pokud budeme posuzovat očkování z pohledu staletí, během nichž se lidstvo snažilo zbavit infekčních epidemií, jeho historie je zatím krátká. Bylo to totiž 20. století, ve kterém očkování zažilo svůj rozkvět a začalo se naplno uplatňovat v boji proti infekcím po celém světě. I přes svou krátkou historii napomáhá dnes chránit lidstvo vůči devíti celosvětově rozšířeným nákazám, tj. proti tetanu, záškrtu, dávivému kašli, hemofilovým nákazám typu b, virové hepatitidě typu B, dětské přenosné obrně, spalničkám, příušnicím a zarděnkám. To, že očkováním lze infekční patogen zcela vymýtit, dokázalo jeho masivní rozšíření v boji proti pravým neštovicím, které se podařilo v roce 1980 celosvětově eradikovat. Novodobým úspěchem očkování je zatím částečná eradikace dětské přenosné obrny. V září 2015 byla deklarována celosvětová eradikace polioviru sérotypu 3 a o více než čtyři roky později, tj. v říjnu 2019, sérotypu 2. Odhaduje se, že poslední sérotyp 1 by mohl být vymýcen během několika málo let, což by nakonec vedlo k ukončení očkování proti dětské přenosné obrně.

Primárním přínosem očkování je ochrana jedince před infekčním onemocněním, jeho komplikacemi a případným úmrtím. Očkování v raném věku přináší nejen bezprostřední, ale i relativně dlouhodobý prospěch každému očkovanému jedinci. Významně snižuje riziko onemocnění a téměř dokonale eliminuje riziko jeho komplikací. Očkování dětí je prvořadým úkolem v prevenci infekčních chorob, neboť právě děti patří mezi nejvímavější. Přínos pro jedince se stává také přínosem pro celou společnost. Očkování se totiž podílí nemalou měrou i na snížení zhoršení kvality života v důsledku dlouhodobých až celoživotních následků některých infekčních chorob. Právě jejich následky a komplikace, jako je vrozený syndrom zarděnek, cirhóza jater nebo hepatocelulární karcinom, ztráta sluchu či zraku, celoživotní neurologická postižení apod., představují skutečnou hrozbu a stávají se tak obrovskou zátěží nejen pro jedince, ale také pro společnost. Některá očkování jsou schopna snížit riziko vzniku bacilonosičství nebo perzistentních latentních infekcí, což ve svém důsledku může vést až k eliminaci lidského rezervoáru takového infekčního patogenu. Nakonec z nepřímého účinku očkování profitují také neočkovaní. Kolektivní ochrana, která nastává důsledkem vysoké

proočkování obyvatelstva, je schopna chránit ty, kteří nemohou být ze zdravotních důvodů očkovaní. Toho se ale využívá i při epidemiích či pandemiích ke zpomalení až zastavení šíření nákazy, neboť s přibývajícím počtem očkovaných klesá počet vnímavých, a v důsledku toho se mění základní reprodukční číslo. To klesá takovou rychlostí, s jakou se daří populaci očkovat. Kromě toho očkování může mít i nepřímý dopad na jiná onemocnění, která mohou být důsledkem těch infekčních. Jde jednak o onkologická onemocnění, jako je karcinom děložního hrdla či hepatocelulární karcinom, nebo o sekundární superinfekce způsobené jinými bakteriemi. Obecně očkování je schopno snížit spotřebu antibiotik a bránit tak vzniku antibiotické rezistence či vzniku rezistentních kmenů, které byly dokumentovány u bakterie *Salmonella typhi* původce břišního tyfu nebo mykobakterie *Mycobacterium tuberculosis*. Díky všem uvedeným dopadům tak očkování přispívá k prodloužení délky života a brání šíření epidemií v dnešní době vysoké mobility obyvatelstva.

Mechanismus účinku očkování je založen na stimulaci adaptivní imunity, která se díky němu učí rozpoznávat a účinně likvidovat infekční patogen. Očkováním se obvykle indukují specifické protilátky, které mají schopnost infekční patogen neutralizovat nebo opsonizovat. Tyto procesy jsou nedílnou součástí eliminace patogenu fagocytózou nebo cytolýzou zprostředkovanou zpravidla buňkami kongenitální imunity. Protilátky se rovněž stávají jedním ze spouštěčů komplementové kaskády, která vede až k fagocytóze nebo bakteriolyze infekčního patogenu. Také buňky adaptivní imunity získávají očkováním specifické receptory, které brání usídlení patogenu nebo ho účinně odstraňují. Všechny uvedené procesy bývají doprovázeny uvolňováním širokého spektra cytokinů, které rovněž přispívají k rychlé proliferaci nebo akumulaci efektorových buněk v cílových oblastech zasažených infekčním patogenem. Pro zajištění dlouhodobé ochrany se diferencují specifické paměťové buňky imunitního systému, které zajišťují rychlou obnovu funkčních protilátek. Jsou tak schopny v případě jejich nízkých hladin či absence sehrát rozhodující roli při expozici patogenem, a to časným a rychlým spuštěním jejich tvorby. Komplexní a různorodé mechanismy účinku očkování prokazatelně stimulují imunitní systém s cílem vytvořit dostatečnou a setrvalou ochranu jedince vůči infekčnímu onemocnění.

Očkování mohlo být přijato nejen proto, že zabrání onemocnění jedince či šíření nákazy v populaci, ale také díky své prokazatelné bezpečnosti. Právě vysoce bezpečné vakcíny se staly podmínkou pro jejich možné uplatnění v praxi. Neznamená to však, že očkování nemůže individuálně vyvolat nežádoucí účinky. Těmi bývají zpravidla fyziologické reakce, ať už v podobě

lokálního nebo celkového charakteru. I když je žádoucí, aby intenzita těchto příhod byla mírná až průměrná, dojde-li u očkovaného jedince k přechodné reakci vyšší intenzity, považuje se za ještě přijatelnou.

Dnešní pravidla imunizace odrážejí potřeby jak plošného, tak individuálního očkování s ohledem na jeho snášenlivost a bezpečnost tak, aby se předešlo neobvyklým nežádoucím reakcím, které by mohly být překážkou pro jeho provádění a dosažení tak vysoké proočkovanosti. Je tedy více než důležité stále sledovat a hodnotit nejen protektivní účinek očkování, ale také výskyt neobvyklých a neočekávatelných reakcí, které mu mohou být někdy i mylně připisovány. Abychom lépe zhodnotili vzácné nežádoucí příhody přiřazované k očkování, je třeba je studovat na větších souborech jedinců. K tomu nám pomáhají meta-analýzy, které modelují konečný výsledek na souborech menších či větších studií a vyhodnocují skutečný vztah takovýchto příhod s očkováním.

1.2. Autoimunitní onemocnění

Historicky byla autoimunitní onemocnění považována za vzácná, ale díky epidemiologickým studiím se prokázalo, že postihují 3–5 % populace [Jacobson 1997, Eaton 2007], přičemž nejčastějšími jsou autoimunitní onemocnění štítné žlázy a diabetes mellitus 1. typu. Dodnes se rozlišuje téměř 100 různých autoimunitních onemocnění.

V roce 1948 australský virolog Burnet navrhl tezi, že imunologická netečnost, později označovaná jako tolerance, je spíše charakteristickou vlastností získanou během vývoje než vrozeným rysem. O několik let později, v roce 1953, tým britského biologa Medawar experimentálně prokázal schopnost vyvolat imunitní toleranci u inbredních myší. Koncept imunitní tolerance byl přijat jako schopnost imunitního systému zabránit jeho cílení na vlastní molekuly, buňky nebo tkáň vedoucí k jejich poškození [Wang 2014].

I přes přísný dozor imunitního systému mechanismy centrální tolerance v brzlíku a kostní dřeni stejně jako periferní tolerance imunitního systému může malý počet autoreaktivních lymfocytů uniknout, což nemusí vést vždy k patologii [Salinas 2013]. Proto se autoimunita někdy klasifikuje jako fyziologická bez manifestace klinického onemocnění přechodného charakteru a patologická, která vede až poškození tkáň v důsledku zánětlivého procesu [Hang 1997, Avrameas 2013].

V obecné populaci bývá prevalence každého autoimunitního onemocnění různá a podmíněná sociodemografickými ukazateli. Snad jen s výjimkou Crohnovy choroby bývají častěji

autoimunitní onemocnění pozorována u žen než u mužů. Jejich výskyt může být ovlivněn zeměpisnými oblastmi, např. výskyt roztroušené sklerózy bývá nižší než 5 případů na 100.000 obyvatel tropických oblastí či Asie, ale více než 200 případů na 100.000 obyvatel oblastí mírného pásma [Milo 2010]. Incidence některých autoimunitních onemocnění se může časem měnit, jako např. 1,8% pokles výskytu systémového lupus erythematoses pozorovaný v letech 1999-2012 ve Velké Británii [West 2014].

Epidemiologické studie ukázaly, že rozhodujícími rizikovými faktory vedoucími ke ztrátě tolerance jsou genetická a environmentální vnímavost [Leung 2013]. Vzácně bývají autoimunitní onemocnění monogenně dědičná, jako např. autoimunitní polyendokrinní syndrom typu 1 [Eisenbarth 2004], naopak většina bývá podmíněna mnoha genetickými faktory nejčastěji doprovázené genetickou mutací lidského leukocytárního antigenu [Sollid 2014]. Identifikace klíčových environmentálních faktorů hraje pravděpodobně rozhodující roli v individuální ztrátě imunitní tolerance. Stávající poznatky mezi ně řadí výživu, mikrobiotu, infekční procesy a xenobiotika, jako jsou tabákový kouř, léčiva, hormony, ultrafialové záření, těžké kovy, kolagenové implantáty apod. [Colafrancesco 2014, Peng 2014].

1.3. Autoimunitní onemocnění po očkování

Běžně používané vakcíny jsou všeobecně považovány za bezpečné pro očkování zdravé populace. Vzhledem k tomu, že stimulují imunitní systém, vyvstaly otázky, zda ho také mohou negativně ovlivnit a být příčinou vzniku autoimunitních onemocnění. Už v roce 1968 se objevila první práce, ve které se autoři pokusili zhodnotit výskyt roztroušené sklerózy po očkování proti tuberkulóze, tetanu, záškrtu, dávivému kašli, břišnímu tyfu, dětské přenosné obrně, pravým neštovicím nebo chřipce [Alter 1968]. Žádný vztah s očkováním nebyl tehdy nalezen. Teprve až v roce 1994 vydali Stratton a spolupracovníci první zprávu o kauzálním vztahu mezi několika vakcínami (např. vakcína proti záškrtu, tetanu nebo perorální poliovakcína) a autoimunitními onemocněními (např. Guillain-Barrého syndrom, diabetes 1. typu a roztroušená skleróza) [Stratton 1994].

Počet autoimunitních onemocnění různých systémů, ať již nervového, endokrinního či gastrointestinálního, stejně jako hematologická nebo kožní autoimunitní onemocnění či autoimunitní onemocnění pojivových tkání, se v posledních 30 letech výrazně zvýšil a postihl minimálně 5 % jedinců ve věku vakcinačních programů po celém světě [Jacobson 1997, Onkamo 1999, Lerner 2015]. Dokonce byla nastolena otázka, zda by očkování mělo či nemělo být

doporučováno jedincům s osobní nebo rodinnou anamnézou autoimunitního onemocnění [Wraith 2003].

Etiologie a mechanismy spouštění autoimunitního onemocnění jsou stále nejasné [Albert 1999]. Přesto několik studií naznačilo, že u osob s genetickou predispozicí by očkování mohlo vést ke vzniku autoimunitního onemocnění podobně jako infekce [Langridge 2000, Todd 2001]. Existují hypotézy, které považují buď molekulární mimikry nebo náhodnou aktivaci vlastních antigenů hostitelské tkáně za pravděpodobně hlavní patogenní mechanismy vzniku autoimunitního onemocnění. Je-li vnímavý hostitel infikován patogenem nesoucí příslušný antigen, který je imunologicky podobný vlastním antigenům hostitele, pak se při prezentaci T lymfocytům může spustit nejen žádoucí postvakcinační, ale také nežádoucí autoimunitní odpověď. Molekulární mimikry, jako jsou části virů nebo bakterií, spustí imunitní odpověď vůči auto-antigenům. V důsledku toho se tolerance k auto-antigenům eliminuje a patogenní imunitní reakce vede k poškození tkání [Albert 1999, Regner 2001]. Další možností je náhodná aktivace, při které mikrobiální agens uvolní sekvestrované vlastní antigeny z hostitelské tkáně (tj. oddělené antigeny perzistující mimo krevní oběh a lymfatický systém), které za fyziologických podmínek zůstávají mimo dosah složek adaptivní i kongenitální imunity, tj. především T- nebo B-lymfocytů, komplementu, protilátek apod. Sekvestrované antigeny se tak dostanou do styku s adaptivní imunitou, která je považuje za cizorodé a dojde k aktivaci buněk prezentující antigen, včetně spících autoreaktivních T-helper lymfocytů, za vzniku lokálního zánětu s možnou tvorbou autoprotilátek [Duke 1989].

Bylo prováděno mnoho studií, včetně meta-analýz, jejichž cílem bylo uvedenou hypotézu příčinné souvislosti vzniku autoimunit a očkování prokázat nebo vyvrátit. Vedené observační studie různé kvality vztah mezi konkrétním očkováním a výskytem specifického autoimunitního onemocnění někdy prokázaly a jindy vyvrátily. Proto musely být jejich výsledky kvantitativně analyzovány v řadě meta-analýz, které poukázaly na výsledek podmíněný kvalitou prováděné studie. I tak většina meta-analýz byla vedena jen na omezeném počtu studií, což limitovalo možnost takový výsledek zobecnit.

Pokud by mělo platit, že očkování má sílu spustit autoimunitní reakci, mohlo by tak být příčinou autoimunitního onemocnění. Tento předpoklad vedl k provedení této meta-analýzy, která se nesoustředila výhradně na konkrétní očkování a specifické onemocnění, ale položila si základní hypotézu, zda jakékoli očkování zvyšuje riziko výskytu jakýchkoli autoimunitních onemocnění. Takto obecná formulace umožnila zařadit do kvantitativní analýzy všechny studie nezávisle na

použité vakcíně či specifickém autoimunitním onemocněním. Aby bylo možné vyloučit podmíněnost zjištěného výsledku, byla tato kauzalita dále testována v různých podskupinách vybraných faktorů, jako je věk, místo, čas, délka doby po očkování apod. Pro zobecnitelnost stanoveného výsledku byla přijata obvyklá kritéria síly důkazu.

2. Materiály a metody

Tato studie byla vedena jako meta-analýza a byla označena „MADAWI“ vycházejícího z tématu studie, tj. „Meta-analysis of Autoimmunity Disorder's Association With Immunisation“ (Meta-analýza asociace autoimunitních onemocnění s očkováním).

Hodnocení studií zařazených do systematického přehledu a meta-analýzy vycházelo z principů PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [Moher 2009] a MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology) [Stroup 2000], které napomáhaly identifikovat a zařazovat vhodné studie do této meta-analýzy.

Do studie byly zahrnuty výhradně publikace observačních studií s kontrolní skupinou a souhrnné klinické studie zaměřené na bezpečnost očkování hodnotící mimo jiné také výskyt autoimunitních onemocnění po očkování.

Kvalita studií byla hodnocena na základě dotazníkového šetření publikovaných dat v rozsahu skóre NOS (Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale) [Wells 2006]. Síla důkazu výsledku stanoveného meta-analýzou vycházela z pokynů GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [Guyatt 2011].

2.1. Výběr publikací

Rešerši provedla komerční firma (MEDISTYL, spol. s r.o., Praha 4) na základě klíčových parametrů dodaných řešiteli. Publikované studie musely obsahovat tři klíčové oblasti: očkování–autoimunitní onemocnění–kontrolovaná studie. V příloze 1 je uveden algoritmus vyhledávání vhodných publikací ze 6 databází: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica dataBASE), DDFU (Derwent Drug File), POSCITECH (ProQuest Science & Technology), BIOSIS (BioSciences Information Service of Biological Abstracts) a HCAPLUS (Chemical Abstracts Plus).

Výběrová kritéria pro zařazení publikace:

1. Obsahuje prvky „PICOS“ (tj. Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes, Study design).
2. Obsahuje ukazatel asociace nebo data, ze kterých byl ukazatel vypočtený.
3. Hodnotí vztah mezi autoimunitním onemocněním a očkováním.

Výběrová kritéria pro nezařazení publikace:

1. Studie byla vedena bez kontrolní skupiny nebo s hypotetickou kontrolní skupinou.
2. Kontrolní skupina studie byla také očkována.
3. Studie hodnotila očkování u pacientů s autoimunitním onemocněním.
4. Studie byla meta-analýza.
5. Klinické studie s nespécifikovaným výskytem autoimunitních onemocnění po očkování.
6. Studie hodnotila experimentální očkování.

Do studie MADAWI byly plánované studie případů a kontrol, kohortové studie, souhrnné klinické studie, studie Case Cross-over (CCo), Case centered (Cc) a Self-controlled case-series (SCCS), včetně Self-controlled risk interval (SCRI). Poslední čtyři metodologie jsou modifikací studií případů a kontrol nebo kohortových studií.

Studie případů a kontrol

Tato tradiční metodologie, vhodná pro zkoumání vzácných následků, byla velmi často autory využívána ke zkoumání vztahu mezi výskytem autoimunitních onemocnění a očkování. Úskalím tohoto typu studií byl nejčastěji výběr vhodné kontrolní skupiny s dostatečným průkazem provedení očkování.

Kohortové studie

Tato metodologie vhodná pro zkoumání vzácné expozice zkoumala dopad očkování ve vztahu k výskytu autoimunitních onemocnění. Omezením se stávalo sledování studijních kohort, případně jejich vzájemné vyvážení.

Souhrnné klinické studie

Klinické studie zkoumající bezpečnost očkování nebyly cíleně zařazovány, protože výskyt autoimunitních onemocnění byl v těchto randomizovaných studiích velmi vzácný. Do meta-analýzy byly tak zařazeny jen publikace souhrnů klinických studií zaměřených na výskyt autoimunitních onemocnění po daném očkování ze souboru několika klinických studií. Omezením těchto studií byla absence znalosti výskytu autoimunitního onemocnění před očkováním a dostatečný důkaz ověření studovaného autoimunitního onemocnění.

Modifikované studie

Tento typ studií je založen na principu odhadovaného časového období (označované jako časové okno nebo rizikový interval), ve kterém se předpokládá nejvyšší riziko vzniku autoimunitního onemocnění po očkování. Díky tomu se případy mohou stát samy sobě kontrolou, což přispívá k dokonalému vyrovnání testované a kontrolní skupiny. Největším omezením těchto metodologií je právě volba časového okna, která je určena jen odhadem.

Studie Case Cross-over (CCo) vychází z principu studií případů a kontrol. Bylo-li autoimunitní onemocnění zaznamenáno v časovém okně po očkování, bylo hodnoceno jako případ. Pokud se onemocnění objevilo později, bylo přiřazeno do kontrolní skupiny.

Studie Case centered (Cc) je modifikací studie případů a kontrol, která do skupiny případů zařazuje jedince, u kterých se autoimunita objevila během stanoveného časového okna po očkování. Skupina kontrol vzniká z těch, u kterých byla autoimunita zjištěna ve stejném časovém okně, ale tentokrát bez očkování. Čas očkování se stává jakýmsi pomyslným středem studie, přičemž případy leží v časové ose napravo od středu a kontroly naopak nalevo.

Studie Self-controlled Case-series (SCCS) a Self-controlled risk interval (SCRI) jsou modifikací kohortových studií. Studie se soustřeďují pouze na jedince s autoimunitním onemocněním v kohortách očkových v rizikovém intervalu nebo očkových či neočkových mimo rizikový interval (kontrolní skupina). Pokud se tento výskyt zkoumá výhradně jen na očkových jedincích s autoimunitním onemocněním, pak se jedná o studii Self-controlled risk interval.

2.2. Hodnocení kvality studie

Výběrové a informační zkreslení publikovaných studií bylo hodnoceno dotazníkovým skórováním podle Newcastle-Ottawa Scale (NOS) v rozsahu 0-9, které vedlo k výběru vysoce kvalitních studií s nízkým zkreslením ($NOS \geq 7$). Data získaná z vysoce kvalitních studií byla zpracovávána jako soubor „per-protocol-set“ (PPS). Data ze všech studií nezávisle na jejich výběrovém a informačním zkreslení byla analyzována jako soubor „intention-to-treat“ (ITT).

Dotazník pro stanovení studijního zkreslení byl odlišný pro studie případů a kontrol a pro kohortové studie. Klinické studie stejně jako SCCS nebo SCRI studie byly hodnoceny dotazníkem kohortových studií a studie CCo nebo Cc dotazníkem pro studie případů a kontrol.

Dotazník vždy obsahoval tři části, které v několika otázkách hodnotily: výběr skupin, srovnatelnost skupin a měřenou veličinu (očkování ve studiích případů a kontrol a výskyt

autoimunitních onemocnění v kohortových studiích). Celkové skóre představoval prostý součet bodovaných odpovědí, viz tabulka 2.2.1.

Dotazníky byly upřesněny následovně:

- 1) Srovnatelnost skupin byla specifikována takto:
 - s ohledem na věk, pohlaví
 - s ohledem na další faktory (jako místo trvalého pobytu, ošetřující lékař apod.)
- 2) Přijatelná ztráta $\leq 20\%$ mezi počtem zařazených a hodnocených v obou sledovaných kohortách.
- 3) Míra absence $\leq 20\%$ mezi plánovanou a hodnocenou skupinou jak u případů, tak u kontrol.

Rizika studijního zkreslení zkoumali dva hodnotitelé podle standardního operačního postupu a v případě neshody, byla provedena konsensuální dohoda obou řešitelů s dohledem garanta projektu.

Tabulka 2.2.1. Přehled otázek dotazníků pro NOS skórování kohortových studií a studií případů a kontrol (podtržené odpovědi byly hodnoceny bodem 1)

Kohortové studie	Studie případů a kontrol
Výběr do skupin (jen jedna možnost)	
1) Reprezentativnost exponované kohorty a) <u>skutečně reprezentativní pro vybranou populaci v komunitě</u> b) <u>poněkud reprezentativní pro vybranou populaci ve společnosti</u> c) vybraná skupina uživatelů, např. zdravotní sestry, dobrovolníci d) žádný popis kohorty	1) Je definice případu přiměřená? a) <u>ano, s nezávislým ověřením</u> b) ano, např. na základě záznamů nebo výpovědi subjektu c) žádný popis
2) Výběr ne-exponované kohorty a) <u>ze stejné komunity jako exponovaná kohorta</u> b) z jiného zdroje c) žádný popis ne-exponované kohorty	2) Reprezentativnost případů a) <u>pořadové nebo jednoznačně reprezentativní série případů</u> b) potenciál výběrového zkreslení nebo není uvedeno
3) Potvrzení expozice a) <u>ověřený záznam (např. zdravotní záznamy)</u> b) <u>strukturovaný rozhovor</u> c) písemná výpověď dotazovaného d) žádný popis	3) Výběr kontroly a) <u>komunitní kontrola</u> b) nemocniční kontrola c) žádný popis
4) Důkaz, že případ nebyl na začátku studie přítomen a) <u>ano</u> b) ne	4) Definice kontrol a) <u>žádná anamnéza nemoci (případu)</u> b) žádný popis zdroje
Srovnatelnost skupin (neomezený počet odpovědí)	

Kohortové studie	Studie případů a kontrol
1) Srovnatelnost kohort na základě uspořádání studie nebo analýzy a) <u>studijní kontroly s ohledem na věk, pohlaví</u> b) <u>studijní kontroly s ohledem další faktory</u>	1) Srovnatelnost případů a kontrol na základě uspořádání studie nebo analýzy a) <u>studijní kontroly s ohledem na věk, pohlaví</u> b) <u>studijní kontroly s ohledem další faktory</u>
Případy (jen jedna možnost)	Expozice (jen jedna možnost)
1) Posouzení případu a) <u>nezávislé zaslepené posouzení</u> b) <u>posouzení ze záznamu</u> c) záznam subjektu d) jiné/žádný popis	1) Ověření expozice a) <u>ověřený záznam (např. zdravotní záznamy)</u> b) <u>strukturovaný rozhovor se zaslepením skupiny případů a kontrol</u> c) rozhovor bez zaslepení skupiny případů a kontrol d) písemná výpověď dotazovaného nebo jen lékařský záznam e) žádný popis
2) Byla dostatečně dlouhá doba sledování, aby se objevil případ? a) <u>ano, pokud medián doby sledování ≥ 3 měsíců</u> b) ne	2) Stejná metoda ověření pro případy a kontroly a) <u>ano</u> b) ne
3) Adekvátnost sledování kohort a) <u>kompletní dosledování – u všech subjektů</u> b) <u>subjekty se během doby dosledování “ztratily”, ale ztráta byla ≤ 20 % (nepravděpodobné zkreslení) nebo popis ztracených subjektů nenaznačuje rozdíl mezi ztracenými a dokončenými subjekty</u> c) míra dosledování < 80 % a není žádný popis ztracených subjektů d) žádné uvedení	3) Míra absence rezpozitivity a) <u>stejná míra pro obě skupiny</u> b) schází popis míry non-rezpozitivity c) míra non-rezpozitivity je odlišná nebo bez uvedení

2.3. Primární veličina – velikost účinku

Primární veličinou se stala tzv. velikost účinku, která je obecným ukazatelem asociace publikované studie, včetně jeho 95% intervalu spolehlivosti. Ukazatel mohl být v publikované studii vyjádřen jak poměrem šancí, tak relativním rizikem nebo poměrem rizik případně poměrem měr incidence. Kromě toho mohl být nezávislý na prediktorech, pokud byl jimi adjustován, nebo naopak na nich závislý, prezentovaný jako hrubý. V kvantitativní analýze byla variabilita velikosti účinku zadávána v podobě směrodatné odchylky, která byla získána z publikovaných údajů spodního a horního limitu 95% intervalu spolehlivosti. Do kvantitativní analýzy byly zahrnuty všechny uvedené typy ukazatelů, včetně jejich variability. Tento přístup je považován za konzervativní.

Protože některé studie vyjadřovaly asociaci pomocí adjustovaných ukazatelů, které se obecně považují za méně zatížené zavádějícími faktory, byly tyto ukazatele upřednostněny před hrubými. V případě, že publikovaná studie asociaci mezi autoimunitou a očkováním nevyjádřila

žádným typem ukazatele, byl z publikovaných dat dopočten vždy hrubý poměr šancí, a to bez ohledu na použitou metodologii studie. Výsledkem meta-analýzy se stala poolovaná míra asociace (nebo-li poolovaná velikost účinku), který byl doplněn 95% intervalem spolehlivosti.

2.4. Hodnocení síly důkazu

Síla důkazu zkoumané asociace byla měřena dostatečným počtem studií, v jejich limitaci, nekonzistenci, nepřímosti, nepřesnosti, silou testu a publikačním zkreslením. Konečný výsledek bylo možné zobecnit jen tehdy, byla-li síla důkazu naplněna ve všech hodnocených parametrech.

Konzervativně bylo přijato 10 ukazatelů asociace (studií) jako dostatečný počet pro možné zobecnění výsledku [Deeks 2008]. Přesto byl přijatelný počet ukazatelů zařazených do meta-analýzy hodnocen silou testu. Pokud byla více než 80%, pak se výsledná asociace považovala za dostatečně průkaznou na daném souboru dat. V opačném případě existovalo riziko nedostatečně velkého souboru a možné omezené výpovědi asociace stanovené meta-analýzou. Limitace studií byla minimalizována výběrem vysoce kvalitních studií s nízkým rizikem zkreslení, které byly použity pro primární kvantitativní analýzu. Proto ji bylo možné považovat za přijatelnou.

Vzájemná heterogenita ukazatelů asociace zahrnutých do meta-analýzy byla hodnocena pomocí indexu nekonzistence I^2 . Nekonzistence studií byla přijatelná, pokud tento index byl <50 % [Higgins 2003]. Byl-li tento index dokonce <25 % a p-hodnota <0,1, pak byla dosažena homogenita studií [Xie 2015]. Protože většina dosud publikovaných meta-analýz prokazovala nehomogenitu studií, byl výsledek asociace stanovován na modelu náhodných efektů.

Nepřímost důkazu se vyhodnotila ze skóre NOS srovnatelnosti porovnávaných skupin, který se pohyboval v rozsahu 0-2. Pokud byl průměr tohoto parametru >1,5, pak nepřímost důkazu byla považována za přijatelnou. Protože všechny vysoce kvalitní studie měly skóre srovnatelnosti vyšší než limit, byla přímost důkazu na souboru primární analýzy vždy přijatelná.

Směrodatná odchylka (SE) vypočtená z 95% intervalu spolehlivosti získaného kvantitativní analýzou posloužila k určení nepřesnosti studií. Pokud tato chyba byla <0,1, pak se nepřesnost studií považovala za přijatelnou. Hodnota 0,1 byla konzervativně zvolena jako 10% chyba jednotkové velikosti účinku.

Publikační zkreslení studií se posuzovalo na základě konečné asociace stanovené modelem náhodných a pevných efektů. Pokud asociace určená oběma efekty byla shodná, pak velikost

účinku očkování nebyla ovlivněna publikačním zkreslením [Chaimani 2014]. V opačném případě se na obou modelech testovalo pouze, zda existuje asociace mezi autoimunitami a očkováním. V případě, že nebylo dosaženo shodné asociace na obou modelech, pak existovalo riziko publikačního zkreslení. Kromě toho byl zkoumán také vliv malých studií a absence nepublikovaných studií. Predikce nových odhadů ukazatelů asociace zařazením nových studií byla odhadována pomocí tzv. 95% predikčního intervalu. Čím užší byl tento interval, tím byla vyšší pravděpodobnost zachování stanovené asociace i po započtení dalších nových studií. Kromě síly důkazu testována robustnost výsledné asociace. Ta byla dosažena tehdy, pokud obě asociace stanovené jak na souboru všech dat (ITT) tak na souboru dat vysoce kvalitních studií (PPS) prokazovaly stejný výsledek. Robustnost nebyla přijata jako parametr síly důkazu, a proto neovlivňovala možnost zobecnění konečného výsledku.

2.5. Ukazatele asociace zařazené do meta-analýzy

Většina publikovaných studií zkoumala vztah mezi konkrétní autoimunitou a specifickým očkováním v závislosti na různých faktorech. Těmi byl výskyt onemocnění během časově specifické doby po očkování (časové okno), věkově odlišná studijní populace, případně očkování podmíněné druhem vakcíny nebo jakýmkoli očkováním. V jedné studii dokonce autoři hodnotili výskyt jakéhokoli autoimunitního onemocnění po konkrétním očkování. Pro zajištění unikátních a neopakujících se vstupních údajů pro kvantitativní analýzu bylo třeba vybrat reprezentativní ukazatel asociace dané studie. Protože cílem bylo stanovit zobecnitelnou asociaci, byly primárně vybírány ty ukazatele, které charakterizovaly asociaci na obecné populaci, nezávisle na délce doby výskytu autoimunitního onemocnění po jakémkoli očkování v celém regionu studijní populace.

Pokud tedy publikace zahrnovala ukazatele asociace jak nezávisle na věku tak ve věkových podskupinách, byl zvolen ten, který reprezentoval výsledek na obecné populaci. V případě, že ale autoři publikovali jen ukazatel asociace ve věkových skupinách, pak do kvantitativní analýzy byly zařazeny všechny ukazatele pro každou věkovou skupinu.

Pokud autoři zkoumali výskyt autoimunitního onemocnění po očkování jako takovém a s různými druhy vakcínami, byl do meta-analýzy zařazen ukazatel asociace po očkování nezávisle na použitém druhu vakcíny.

V opačném případě bylo zařazeno tolik ukazatelů, kolik bylo zkoumáno asociací mezi autoimunitním onemocněním a druhově specifickým očkováním. Byla-li zkoumaná asociace

v závislosti na délce doby po očkování, pak byl vždy upřednostněn ten nejdelší časový interval. Uvedeným postupem bylo z celkového počtu 82 vysoce kvalitních studií s nízkým rizikem zkreslení zařazeno do konečné meta-analýzy 364 ukazatelů asociace.

2.6. Statistické metody a analýzy

Kvantitativní analýzy (meta-analýzy) byly prováděny s použitím softwaru STATA verze 16 (StatCorp, Texas USA) na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ s oboustranným 95% intervalem spolehlivosti.

Byl použit konzervativní "kombinovaný" odhad míry asociace (velikosti účinku). Nejjednodušší model – model pevných efektů („I-V“) byl přijat tehdy, pokud byla zjištěna přijatelná homogenita ukazatelů asociace mezi studii. V opačném případě byl výsledek určen modelem náhodných efektů („D+L“).

Cílem nulové hypotézy bylo prokázat ekvivalenci výskytu autoimunitních onemocnění u očkovaných a neočkovaných jedinců. K tomu byla konzervativně určena přípustná 10% odchylka, a ležela-li hodnota ukazatele asociace stanovená kvantitativní analýzou v rozsahu 0,91 až 1,10 a to včetně obou limitů 95% intervalu spolehlivosti, pak byla splněna a přijata nulová hypotéza ekvivalence obou skupin. V opačném případě byla nulová hypotéza zamítnuta a byla přijata alternativní hypotéza, která ekvivalenci výskytu autoimunitních onemocnění u očkovaných a neočkovaných jedinců neprokázala, tj. výskyt autoimunitních onemocnění mohl být u očkovaných buď vyšší nebo nižší než u neočkovaných.

2.6.1. Odhad směrodatné chyby

Kvantitativní analýza vyžadovala zadání v podobě bodového odhadu velikosti účinku a její variability v podobě směrodatné chyby, která byla vypočtena nebo odhadnuta z 95% intervalu spolehlivosti. K tomu nebyl použit konzervativní odhad z horního a dolního limitu 95% intervalu spolehlivosti, protože limitem bylo jejich časté zaokrouhlení na jedno desetinné místo. K přesnějšímu odhadu byl využit horní limit tohoto intervalu (UL – upper limit) a bodový odhad velikosti účinku (ES – effect size):

$$SE = \left(\frac{\ln(UL) - \ln(ES)}{1,96} \right)$$

2.6.2. Výpočet poměru šancí

Pokud velikost účinku nebyla autory publikována, byl vždy dopočten hrubý poměr šancí (OR, odds ratio) z publikovaných dat bez ohledu na metodologii:

$$OR = \frac{a_1 \times b_2}{a_2 \times b_1} ; SE = \sqrt{\frac{1}{a_1} + \frac{1}{a_2} + \frac{1}{b_1} + \frac{1}{b_2}}$$
$$UL = e^{[\ln(ES) + 1,96 \cdot SE]}, LL = e^{[\ln(ES) - 1,96 \cdot SE]}$$

kde s autoimunitním onemocněním byl počet očkovaných a_1 a počet neočkovaných a_2 , zatímco bez autoimunitního onemocnění byl počet očkovaných b_1 a počet neočkovaných b_2 .

2.6.3. Stanovení síly testu

Stanovení síly testu bylo provedeno pro model náhodných efektů [Hedges 2001, Jackson 2017, Valentine 2010]. Byl vypočten

$$Power = 1 - \Phi(c_{\alpha/2} - \lambda^*) + \Phi(-c_{\alpha/2} - \lambda^*)$$

kde Φ je normální kumulativní distribuční funkce, $c_{\alpha/2}$ je normální kritická hodnota pro hladinu významnosti α při oboustranném intervalu spolehlivosti a λ^* je parametr necentrality pro model náhodných efektů, který se vypočte

$$\lambda^* = \frac{|\ln(ES)| - \delta}{\sqrt{v^*}}$$

kde ES je velikost účinku, δ je margine (ve studii stanovený jako hodnota 0,1) a v^* je variace modelu náhodných efektů a vypočte se z variace mezi studiemi (nebo-li heterogenity studií) τ^2 , koeficientu inkonzistence I^2 a počtu studií k .

$$v^* = \frac{\tau^2}{k \cdot I^2}$$

2.6.4. Stanovení predikčního intervalu

Výpočet predikčního intervalu byl proveden na základě odhadu směrodatné odchylky (SD_{PI})

$$SD_{PI} = \sqrt{\tau^2 + SE^2}$$

kde je τ^2 odhadovaná heterogenita a SE je směrodatná chyba stanovené velikosti účinku [IntHout 2016]. Spodní (LL_{PI}) a horní (UL_{PI}) limit tohoto predikčního intervalu byl vypočten

$$LL_{PI} = ES - 2,42 SD_{PI} \quad UL_{PI} = ES + 2,42 SD_{PI}$$

kde ES je velikost účinku, 2,42 je kritická t-hodnota pro $t_{1-0,025,k-1}$ a k je počet studií.

2.6.5. Metody kvantitativní analýzy

Byl použit konzervativní "kombinovaný" odhad velikosti účinku. Nejjednodušší model – model pevných efektů – byl počítán jako jednoduchý vážený průměr odhadů ze studijních záznamů s váhami v podobě inverze variance odhadů jednotlivých studií („I-V“). Tento model předpokládá, že studie byly téměř totožné ve sledovaných parametrech jako byla populace, tj. stejně definovaná proměnná, stejně definované prediktory apod. Heterogenitu studií odhadoval index nekonzistence I^2 , a byl-li vyšší než 25 % a p-hodnota $< 0,1$, považovaly se studie za heterogenní [Chaimani 2014, Xie 2015]. V takovém případě lépe vyjadřoval velikost účinku model náhodných efektů (metoda DerSimonian a Laird, „D+L“), který počítal vážené průměry odhadů studií a opomíjel tak identické podmínky studií. Tím váhy odrážely možnou heterogenitu mezi studii.

Pro určení vlivu malých studií na výsledek velikosti účinku byl použit meta-regresní model s původním Eggerovým testem, vhodný pro zadání dat v podobě velikosti účinku a jeho směrodatné chyby. Pokud koeficient bias byl statisticky významně odlišný od nuly (tj. jeho 95% interval spolehlivosti neobsahoval nulu), pak byl prokázán vliv malých studií. Byla-li jeho hodnota pozitivní, pak malé studie mohly přispívat ke zvýšené velikosti účinku a naopak.

Stanovení absence nepublikovaných studií, která rovněž hodnotila případné literární zkreslení, bylo vedeno s modulem „metatrim“, který vyhodnotil odhad velikosti účinku s lineárně dopočítaným počtem scházejících studií. Výsledek odhadu velikosti účinku byl porovnáván s původní hodnotou stanovenou meta-analýzou.

2.6.6. Studijní hypotézy

Hodnocení cíle této meta-analýzy bylo prováděno výhradně na souboru vysoce kvalitních studií (PPS soubor). Byla položena nulová hypotéza, která měla prokázat ekvivalenci výskytu autoimunitních onemocnění u očkovaných a neočkovaných jedinců. Matematicky byla vyjádřena takto: $H_0 | \ln(ES) | < \delta$, kde ES byla velikost účinku stanovená kvantitativní analýzou a δ byl margin, nebo-li přípustná odchylka pro zachování ekvivalence výskytu autoimunitních onemocnění mezi očkovanými a neočkovanými. Tato odchylka byla zvolena konzervativně jako 10%, tj. $\delta = 0,1$. Jinými slovy, pokud velikost účinku včetně spodního a horního limitu 95% intervalu spolehlivosti ležela v intervalu 0,91 až 1,10, pak byla nulová hypotéza prokázána, a tím byla dosažena ekvivalence výskytu autoimunitních onemocnění u obou sledovaných skupin. Pokud však nebyla uvedená podmínka splněna, pak byla nulová hypotéza zamítnuta a platila

alternativní H_1 : $|\ln(ES)| \geq \delta$, tj. nebyla nalezena ekvivalence výskytu autoimunitních onemocnění mezi očkovanými a neočkovanými.

V případě platnosti alternativní hypotézy byla testována tzv. non-superiorita výskytu autoimunitních onemocnění u očkovaných oproti neočkovaným jedincům. Ta byla dosažena, pokud velikost účinku, včetně horního limitu 95% intervalu spolehlivosti byl $<1,10$. V prvním přiblížení se non-superiorita považovala rovněž za průkaz ekvivalence, tzn. nebyl zjištěn zvýšený výskyt autoimunitních onemocnění u očkovaných oproti neočkovaným.

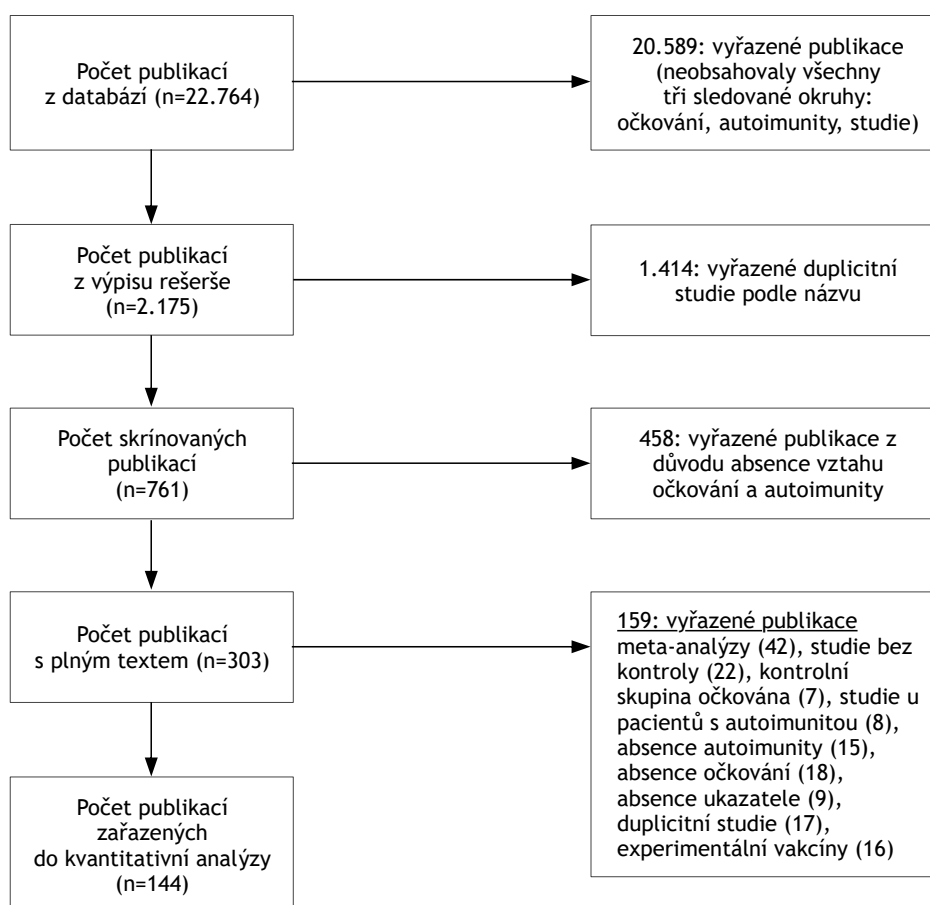
3. Výsledky

3.1. Publikace zařazené do studie

Do meta-analýzy bylo zařazeno celkem 144 publikací, které byly získány z rešerše provedené v říjnu 2018 a doplněné v listopadu 2019. Rešerše odpovídajících publikací byla prováděna ze 6 databází, tj. MEDLINE, EMBASE, DDFU, POSCITECH, BIOSIS a HCAPLUS.

Z celkového původního počtu vyhledaných publikací bylo vyřazeno 20.589, které nevyhovovaly všem třem základním klíčovými oblastem, tj. očkování, autoimunitní onemocnění a studie. Po vyřazení duplicitních studií a studií bez studovaného vztahu mezi očkováním a výskytem autoimunitních onemocnění bylo vybráno 303 publikací, u kterých byl dohledán plný text článku. Do konečného zpracování bylo zařazeno celkem 144 studií, které vyhovovaly výběrovým kritériím, graf 3.1.1. Zařazené studie poskytly celkem 562 unikátních ukazatelů asociace na celém souboru všech studií bez ohledu na jejich zkreslení a 364 ukazatelů na souboru 82 studií s nízkým rizikem zkreslení.

Graf: 3.1.1. Vývojový diagram počtu zařazených publikací



Nejvíce bylo publikováno studií případů a kontrol a kohortových studií. Nízké riziko zkreslení bylo u 74 % kohortových studií a u 43 % studií případů a kontrol, tabulka 3.1.1. Tomu také odpovídala četnost výskytu dosaženého skóre NOS použité metodologie. Studie případů a kontrol dosahovaly nejčastěji skóre 6, zatímco kohortové studie skóre 8 a modifikované studie skóre 7. Naopak klinické studie nespĺňovaly kritéria studií s nízkým rizikem zkreslení, protože primárně nejsou vedeny za účelem stanovení studované asociace mezi očkováním a výskytem autoimunitního onemocnění. Jejich limitem se stala zejména absence potvrzeného autoimunitního onemocnění před očkováním stejně jako po očkování.

Tabulka 3.1.1. Rozložení aplikované metodologie na souboru všech studií a studií s nízkým rizikem zkreslení

Typ studie	Všechny studie (N=144)		Studie s nízkým rizikem zkreslení (N=82)	
	N	Proporce (95% CI)	N	Proporce (95% CI)
Kohortové studie	38	27,5 (20,3-35,6)	28	36,3 (25,8-47,8)
Případů a kontrol	84	59,2 (50,6-67,3)	36	45,0 (33,8-56,5)
Modifikované studie	19	13,2 (8,1-19,8)	18	22,0 (13,6-32,5)
Klinické studie	3	2,1 (0,4-6,0)	0	0,0 (0,0-4,5)

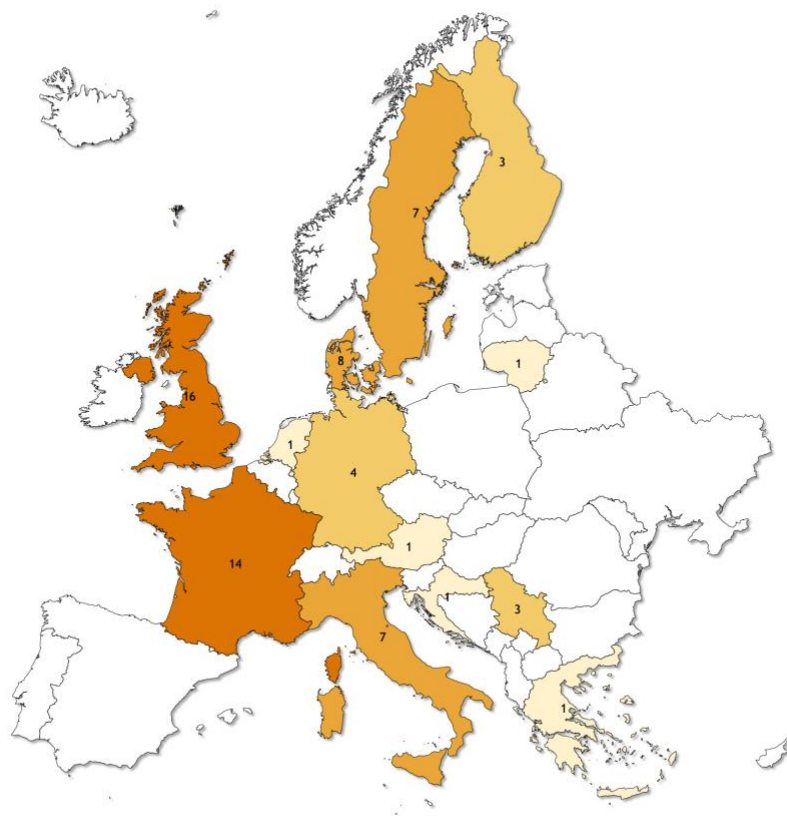
Téměř polovina studií byla prováděna v Evropě (46 % publikací zařazených do primární analýzy). Zatímco ze Severní Ameriky (USA nebo Kanada) pocházelo 40 % studií, z Jižní Ameriky nebyla nalezena žádná publikace. Některé publikace zahrnovaly data shromážděná z různých zemí v několika kontinentech, proto byly tyto publikace hodnoceny ve skupině „Svět“.

Nejvyšší počet evropských publikací byl z Velké Británie (16) a Francie (14). Přehled počtu publikací podle evropských států je znázorněn na grafu 3.1.2. Největší počet studií bylo provedeno ve Spojených státech amerických (45 publikací).

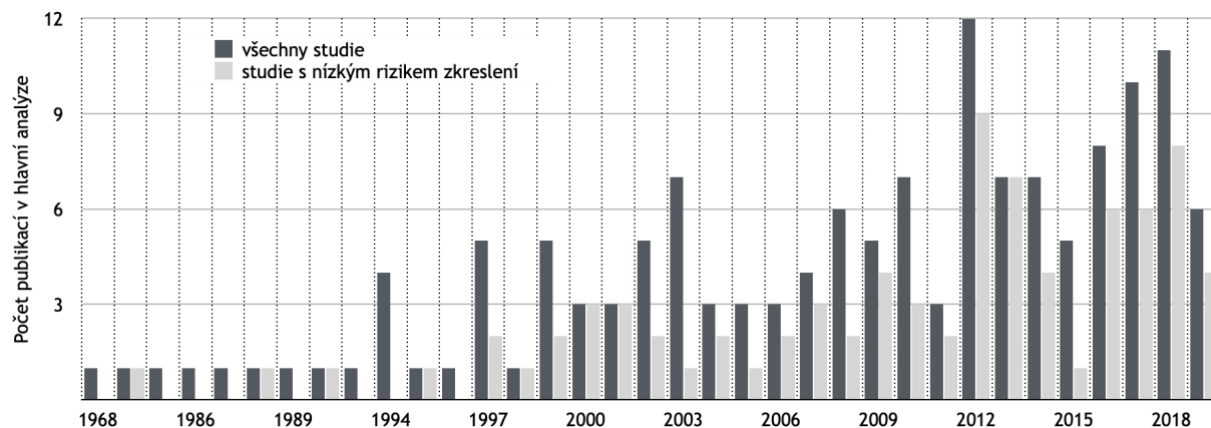
Tabulka 3.1.2. Rozložení studií v závislosti na období jejich publikování na souboru všech studií a studií s nízkým rizikem zkreslení

Celkový počet studií	Studie s nízkým rizikem zkreslení (N=82)		Všechny studie (N=144)	
	N	Proporce (95% CI)	N	Proporce (95% CI)
1990 nebo dříve	2	2,4 (0,3-8,5)	7	4,9 (2,0-9,8)
1991-2000	10	12,2 (6,0-21,3)	22	15,3 (9,8-22,2)
2001-2010	23	28,0 (18,7-39,1)	46	31,9 (24,4-40,2)
2011 nebo později	47	57,3 (45,9-68,2)	69	47,9 (39,5-56,4)

Graf 3.1.2. Rozložení počtu evropských studií podle státu (včetně uvedeného počtu publikací)



Graf 3.1.3. Počet studií/publikací v závislosti na roku publikování



První publikace, která se věnovala výskytu autoimunit a očkováním, byla uveřejněna v roce 1968 [Alter 1968]. Tato práce zkoumala vztah mezi výskytem roztroušené sklerózy a očkováním několika různými vakcínami. Do konce 80. let bylo na toto téma publikováno jen několik málo studií (7 publikací). S postupem let jejich počet v dekádech přibýval a v letech 2011-19 bylo

publikováno už 69 studií. Přehled počtu studií v závislosti na období publikování je uveden v tabulce 3.1.2.

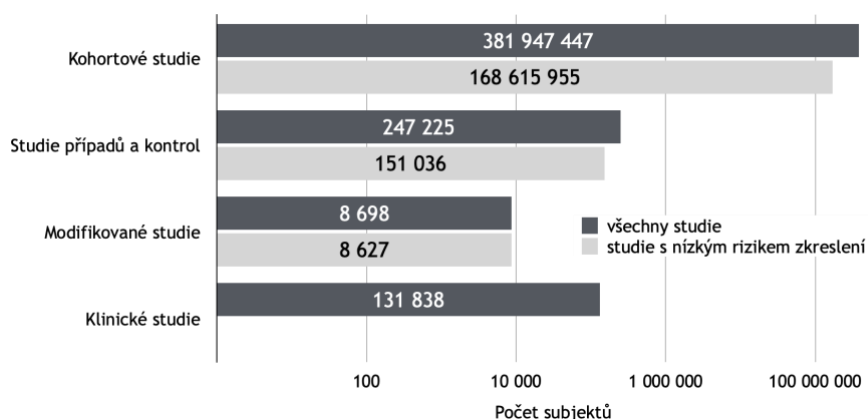
Do roku 2019 bylo publikováno 42 meta-analytických studií, ve kterých bylo zpracováno celkem 90 publikací zařazených také do této meta-analýzy. Celkem 50 z nich bylo hodnoceno s nízkým rizikem zkreslení.

3.2. Studijní populace

Velikost studijní populace stejně jako její uspořádání vychází z metodologie studie. Vyjma kohortových studií byl zpravidla uváděn počet subjektů ve skupině případů a/nebo kontrol, případně počet očkovaných a neočkovaných v klinických studiích. Počet subjektů v kohortových studiích byl velmi často vyjadřován v jednotkách osoba-čas (vztaženo k roku, měsíci nebo týdnu), což umožňovalo pouze odhadnout počet subjektů v kohortách očkovaných a neočkovaných. Na základě těchto dat byla prostým součtem jedinců zařazených do publikovaných studií odhadnuta velikost populace zahrnutá do této meta-analýzy.

Odhadovaný počet subjektů, který se účastnil všech zařazených publikací, dosahoval 382,3 miliónů. Tento počet se snížil na 168,8 miliónů jedinců, pokud byly hodnoceny jen publikace s nízkým rizikem zkreslení, graf 3.2.1.

Graf 3.2.1. Grafické znázornění počtu subjektů podle použité metodologie (ze všech publikací a publikací s nízkým rizikem zkreslení)



Přestože většina studií byla prováděna jak u mužů, tak žen, některé studie se soustředily výhradně jen na ženy. Důvodem byla skutečnost, že očkování proti lidským papilomavírovým nákazám bylo v prvních letech po zavedení indikováno výhradně jen ženám. V celkem 37 všech

a 19 publikací s nízkým rizikem zkreslení počet žen autoři neuvedli. V ostatních publikacích bylo vždy více žen než mužů, tj. asi 67 % žen.

Věk studované populace byl uveden v textu 53 % všech publikací. Zpravidla ho autoři vyjadřovali jako průměrnou hodnotu nebo medián věku studijní populace. Odhad středního věku studijní populace byl v meta-analýze vyjádřen jako průměrná hodnota doprovázená směrodatnou odchylkou a dosahoval $29,0 \pm 18,9$ let. Je třeba poznamenat, že jde jen o omezený odhad.

Některé publikace se zaměřily na specifickou věkovou skupinu, a to buď na děti a dospívající mladší 18 let, nebo výhradně jen dospělé či starší dospělé osoby.

Celkem 32 publikací s nízkým rizikem zkreslení hodnotilo výskyt autoimunit po očkování osob mladších 18 let a jen 17 po očkování starších 18 let. Do zbývajících 33 studií autoři zařadili jedince nezávisle na jejich věku, tj. hodnotili tento vztah v obecné populaci.

3.3. Autoimunitní onemocnění a očkování hodnocené ve studiích

Publikace s nízkým rizikem zkreslení hodnotily celkem 47 různých autoimunitních onemocnění. Jejich počet se zvýšil na 50 při zahrnutí všech publikací bez ohledu na riziko zkreslení, tj. rozšířil se o zánětlivou a psoriatickou polyartritidu a glomerulonefritidu, tabulka 3.3.1.

Rozřazení autoimunitních onemocnění do skupin bylo provedeno v souladu s Mezinárodní klasifikací nemocí verze 10. Klasifikace byla následující: nemoce endokrinní, výživy a přeměny látek (dále jako endokrinní systém), nemoce nervové soustavy (dále nervový systém), nemoce trávicí soustavy (dále gastrointestinální systém), nemoce krve, krvetvorných orgánů a některé poruchy týkající se mechanismu imunity (dále hematologická onemocnění), nemoce kůže a podkožního vaziva (dále kožní onemocnění), nemoce svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (dále onemocnění pojivové tkáně). Vaskulitidy byly hodnoceny samostatně a do skupiny ostatní byly zařazeny ty, které nebylo možné zařadit do žádné z předešlých skupin.

Nejvyšší počet asociací publikovaných ve studiích s nízkým rizikem zkreslení byl ve skupině autoimunitních onemocnění endokrinního systému (120 ukazatelů), následovaný skupinou onemocnění nervového systému (95), které představovaly 59 % všech záznamů. Na souboru všech publikací se toto pořadí obou skupinově specifických autoimunitních onemocnění otočilo. Zajímavým zjištěním byla skutečnost, že byla zhruba polovina onemocnění nervového systému autoimunitní povahy dokumentována v publikacích s vyšším rizikem zkreslení.

Více než 10 % asociací obsahovalo skupiny autoimunitních onemocnění gastrointestinálního systému a pojivové tkáně. Nejméně studijních asociací bylo ve skupinách kožních (3 %) a ostatních autoimunitních onemocnění (1 %).

Z autoimunitních onemocnění endokrinního systému převažoval v rámci vysoce kvalitních studií juvenilní diabetes (73 % ukazatelů), Graves-Basedowova nemoc (9,2 %) a Hashimotova tyreoiditida (9 %). Ve skupině autoimunitních onemocnění nervového systému byl nejčastěji hodnocen Guillain-Barrého syndrom (21 %) a narkolepsie (20 %). Roztroušená skleróza byla hodnocena jen ve 13 % publikacích s nízkým rizikem zkreslení, přestože se jí zabývalo až 41 % všech publikací zaměřených na výskyt těchto onemocnění nervového systému.

Autoimunitní onemocnění gastrointestinálního systému byla nejčastěji zastoupena Crohnovou chorobou (29 %) a ulcerózní kolitidou (24 %), včetně jejich kombinace - zánětlivá onemocnění střev (15 %). Imunitní trombocytopenie zastupovala 85 % všech zkoumaných hematologických autoimunit. Malou skupinu kožních onemocnění reprezentovaly nejčastěji psoriázy, alopecie areata a vitiligo. Ve skupině autoimunit pojivové tkáně byly nejčastější revmatoidní artritida (28 %) a systémový lupus erythematosus (26 %). Vaskulitidy se hodnotily buď nespecificky (20 %) nebo jako Henochova-Schönleinova purpura (25 %) a Kawasakiho syndrom (20 %). Z ostatních autoimunitních onemocnění převažoval Raynaudův syndrom (75 %).

Tabulka 3.3.1. Počet asociací podle skupinově specifických autoimunitních onemocnění hodnocených v publikacích s nízkým rizikem zkreslení a všech publikací

Skupinově specifická autoimunitní onemocnění (včetně druhu onemocnění)	Asociace z publikací s nízkým rizikem zkreslení (N=364)		Asociace ze všech publikací (N=562)	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
Endokrinní systém	120	33,0 (28,2-38,1)	145	25,8 (22,2-29,6)
AD - Addisonova choroba, GD - Graves-Basedowova nemoc, HT - Hashimotova tyreoiditida, HT - Hypertyreoidismus, HT - Hypotyreoidismus, PA - Perniciózní anémie, T1D - Diabetes typu 1, TH - Tyreoiditida				
Nervový systém	95	26,1 (21,7-30,9)	190	33,8 (29,9-37,9)
ADEM - Akutní diseminovaná encefalomyelitida, ADS - Získaný/Akutní demyelinizační syndrom, BP - Bellova obrna, GBS - Guillainův-Barrého syndrom, MG - Myasthenia gravis, MS - Roztroušená skleróza, ON - Oční neuritida, N - Narkolepsie				
Gastrointestinální systém	41	11,3 (8,2-15,0)	69	12,3 (9,7-15,3)
AIH - Autoimunitní hepatitida, CCD - Celiakie, CD - Crohnova choroba, IBD - Zánětlivé onemocnění střev, PC - Pankreatitida, UC - Ulcerózní kolitida				
Hematologická onemocnění	27	7,4 (4,9-10,6)	35	6,2 (4,4-8,6)

Skupinově specifická autoimunitní onemocnění (včetně druhu onemocnění)	Asociace z publikací s nízkým rizikem zkreslení (N=364)		Asociace ze všech publikací (N=562)	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
AIHA - Autoimunitní hemolytická anémie, ITP - Imunitní trombocytopenie/Idiopatická trombocytopenická purpura				
Kožní onemocnění	10	2,7 (1,3-5,0)	21	3,7 (2,3-5,7)
AA - Alopecie areata, PSI - Psoriáza, VIT - Vitiligo				
Onemocnění pojivové tkáně	47	12,9 (9,6-16,8)	67	11,9 (9,4-14,9)
AS - Ankylozující spondylitida, Sjs - Sjögrenův syndrom, IP - Zánětlivá polyartritida, JA - Juvenilní artritida, M - Myositida, PsA - Psoriatická artritida, RA - Revmatoidní artritida, SC - Skleroderma (lokální a/nebo systémová), SLE - Systémový lupus erythematoses				
Vaskulitida	20	5,5 (3,4-8,4)	29	5,2 (3,5-7,3)
BD - Behcetova nemoc, EN - Erythema nodosum, HSP - Henochova-Schönleinova purpura, KS - Kawasakiho syndrom, PAN - Polyarteritis nodosa, V - Vaskulitida, WG - Wegenerova granulomatóza				
Ostatní	4	1,1 (0,3-2,8)	6	1,1 (0,4-2,3)
GN - Glomerulonefritida, RS - Raynaudův syndrom, U - Uveitida				

N ... počet ukazatelů asociace, 95% CI ... 95% interval spolehlivosti

Základní rozdělení na inaktivované a živé vakcíny bylo provedeno s ohledem na možný odlišný mechanismus účinku očkování. V novém tisíciletí se začaly používat inaktivované vakcíny se zesíleným účinkem (tzv. se zesilovačem nebo amplifikátorem, jako je monofosforyl-lipid, saponin nebo skvalen), které mohly mít modifikovaný mechanismus účinku oproti běžným inaktivovaným vakcínám. Proto byly hodnoceny samostatně ve skupině vakcín „se zesilovačem“. V některých studiích scházelo upřesnění, zda byla použita živá nebo inaktivovaná vakcína. Pokud vakcína existovala v obou podobách, tj. jak živá, tak inaktivovaná, bylo očkování vedeno jako nespecifikované, mezi které byla zařazena také očkování uváděná jako dětská, dospělá nebo jakákoli očkování bez specifikace použitého typu vakcíny.

Nejčastěji byl výskyt autoimunitních onemocnění hodnocen po očkování inaktivovanými vakcínami, tj. 68 % asociací z publikací s nízkým rizikem zkreslení, který se významně lišil od počtu 59 % asociací získaných ze všech zařazených publikací, tabulka 3.3.2. Zhruba 20 % asociací se věnovalo očkování s živými vakcínami a u necelých 4 % nebylo možné určit, zda bylo očkování prováděno inaktivovanými nebo živými vakcínami, případně zda bylo očkování nespecifikované. Asi 7 % asociací hodnotilo vakcíny se zesilovačem, kterou reprezentovala výhradně vakcína proti lidským papilomavirovým nákazám s monofosforyl-lipidem.

Nejčastěji hodnoceným bylo očkování proti lidským papilomavirovým nákazám (41 % asociací z publikací s nízkým rizikem zkreslení). Dalším relativně četným bylo očkování proti chřipce (10 %), očkování proti virové hepatitidě typu B (6 %) a očkování proti spalničkám, případně v kombinaci s očkováním proti příušnicím a zarděnkám (zhruba 4 %). Více než 2 % asociací se soustředilo na očkování proti tuberkulóze, dětské přenosné obrně, pravým neštovicím a tetanu. Očkování inaktivovanými vakcínami zahrnovalo očkování proti tetanu, záškrtu, dávivému kašli acelulární nebo celobuněčnou složkou, včetně monovalentních nebo kombinovaných vakcín proti virové hepatitidě typu A nebo B, proti dětské přenosné obrně, hemofilovým nákazám typu b, lidským papilomavirovým nákazám, proti chřipce, meningokokovým nebo pneumokokovým nákazám (jak polysacharidových, tak konjugovaných vakcín), proti vzteklině a klíšťové encefalitidě. Mezi živými byly hodnoceny vakcíny proti tuberkulóze, planým nebo pravým neštovicím, spalničkám, příušnicím a/nebo zarděnkám jak ve formách monovalentních, tak kombinovaných, proti pásovému oparu, rotavirovým nákazám a žluté zimnici.

Nespecifikované očkování představovaly ty vakcíny, které existovaly v obou podobách a nebyly autory blíže upřesněny. Jednalo se o očkování proti dětské přenosné obrně (v minulosti dominovala zejména živá vakcína, která byla na konci minulého století postupně nahrazována inaktivovanou), virové hepatitidě typu A a japonské encefalitidě (studie v Asii mohly zahrnout jak inaktivovanou, tak živou vakcínu), břišnímu tyfu (v minulosti byla často používána živá vakcína, která v novém tisíciletí byla ve většině zemí nahrazena inaktivovanou) a dále nespecifikované očkování uváděné jako dětské, dospělé nebo jakékoli očkování.

Tabulka 3.3.2. Počet asociací podle typu vakcíny v publikacích s nízkým rizikem zkreslení a ve všech publikacích

Soubor	Asociace z publikací s nízkým rizikem zkreslení (N=364)		Asociace ze všech publikací (N=562)	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
Inaktivovaná	248	68,1 (63,1-72,9)	331	58,9 (54,7-63,0)
Živá	71	19,5 (15,6-24,0)	124	22,1 (18,7-25,7)
Nespecifikovaná	17	4,7 (2,7-7,4)	44	7,8 (5,7-10,4)
Se zesilovačem	26	7,1 (4,7-10,3)	60	10,7 (8,2-13,5)

N ... počet ukazatelů asociace, 95% CI ... 95% interval spolehlivosti

3.4. Publikované ukazatele asociace

Asociace mezi autoimunitním onemocněním a očkováním byla ve 43 % vyjádřena adjustovaným poměrem rizik (hazard ratio) nebo adjustovaným relativním rizikem (někdy označovaným za poměr incidencí). Tyto asociace byly výsledkem kohortových studií, případně modifikovaných studií.

Dalšími publikovanými ukazateli asociace byly adjustované poměry šancí, které reprezentovaly výsledky studií případů a kontrol nebo modifikovaných studií. Celkem představovaly 31 % asociací získaných z publikací s nízkým rizikem zkreslení.

Hrubé ukazatele asociace reprezentované jak poměrem šancí, tak poměrem rizik nebo relativního rizika byly v kvantitativní analýze využity ze zhruba 14 %. Pokud v publikaci ukazatel asociace nebyl autory uveden, byl dopočten z publikovaných dat a vyjádřen jako hrubý poměr šancí. Tento ukazatel byl aplikován v téměř 12 % případů.

Pro primární kvantitativní analýzu byly adjustované ukazatele asociace z publikací s nízkým rizikem zkreslení, které tvořily 55 % všech asociací, použity v celkem 74 % případů. I když adjustace byla v každé publikaci prezentována individuálně podle různých sledovaných prediktorů, vždy zahrnovala věk a případně pohlaví.

3.5. Míra asociace stanovená meta-analýzou

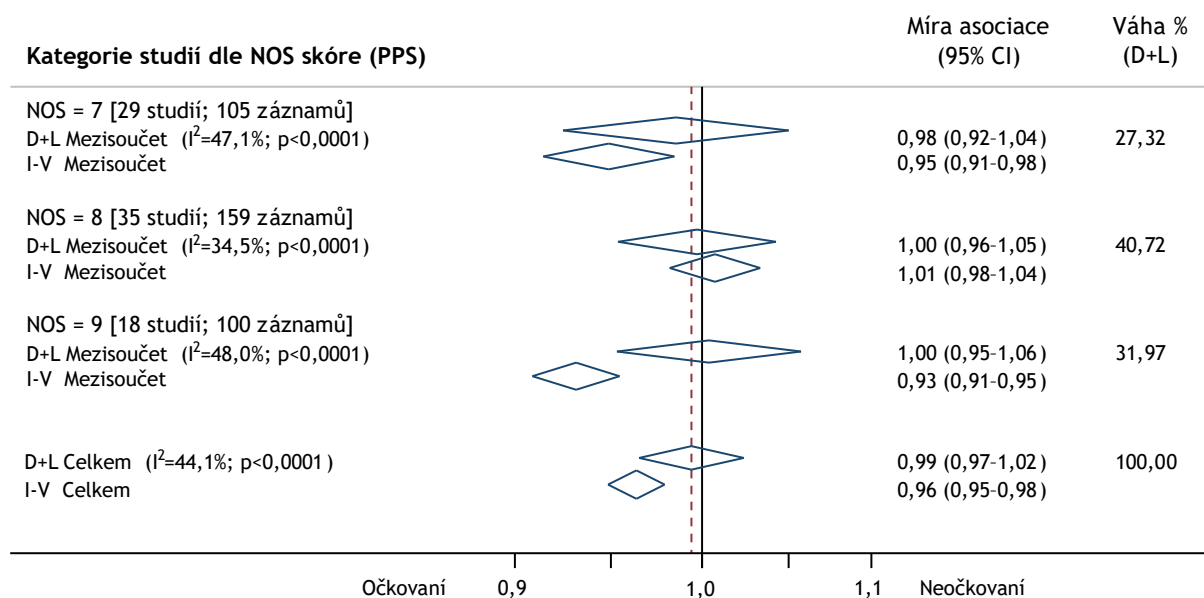
Hodnocení výskytu autoimunitních onemocnění po očkování bylo primárně provedeno na souboru ukazatelů asociací získaných výhradně z publikací s nízkým rizikem zkreslení (tj. PPS soubor) tak, aby výsledek mohl být zobecněn. Výsledná míra asociace mezi očkováním a autoimunitami je dokumentována na grafu 3.5.1. včetně podskupin publikací kategorizovaných podle skóre NOS, které odrážely míru rizika možného zkreslení. Zkoumaná asociace byla odhadnuta z modelu náhodných efektů a jednoznačně prokázala, že výskyt autoimunitních onemocnění není očkováním podmíněn, tj. $ES = 0,99$ (95% CI: 0,97-1,02) s p-hodnotou 0,684. Vzhledem k tomu, že 95% interval spolehlivosti ležel v předem stanoveném pásmu ekvivalence výskytu těchto onemocnění u očkovaných a neočkovaných (tj. v rozmezí 0,91-1,10), byla nulová hypotéza potvrzena a přijata.

Zobecnitelnost tohoto výsledku byla přijata na základě hodnocení síly důkazu. Počet studií či studijních ukazatelů asociace byl dostatečný a splnil předem dané kritérium >10 . Limitace studií byla překonána výběrem pouze publikací s nízkým rizikem zkreslení (se skórem NOS ≥ 7), tj.

takových publikací v nichž porovnávané skupiny byly vyrovnané a jak diagnóza autoimunit, tak očkování bylo řádně verifikováno. Tento výběr publikací přispěl také nepřímosti důkazu vycházející z vyrovnanosti obou porovnávaných skupin.

Heterogenita studií či publikovaných ukazatelů asociace byla přijatelná, neboť koeficient nekonzistence nedosahoval 50 %. Nepřesnost studií hodnocená směrodatnou chybou, jejíž hodnota nepřesáhla 0,03, mohla být rovněž považována za přijatelnou.

Graf 3.5.1. Stromkový diagram míry asociace stratifikovaných publikací s nízkým rizikem zkreslení podle skóre NOS (černá linie představuje střed míry asociace; červená čerchovaná linie představuje výslednou míru asociace)



D+L ... model náhodných efektů; I-V ... model pevných efektů; I^2 ... koeficient nekonzistence; p ... p-hodnota; PPS ... soubor publikací s nízkým rizikem zkreslení; NOS ... Newcastle-Ottawa skóre; 95% CI ... 95% interval spolehlivosti

Síla testu vyšší než 80 % pro dosažení ekvivalence výskytu autoimunitních onemocnění u očkováných a neočkováných byla zjištěna nejen na souboru celkového počtu publikací s nízkým rizikem zkreslení, ale také publikací stratifikovaných vysokým skórem NOS ≥ 8 . Celkem 29 publikací (NOS=7) poskytlo 102 ukazatelů asociace, jejichž počet nestačil pro prokázání ekvivalence (síla testu 78 %), ale stačil pro průkaz absence vyššího výskytu autoimunit u očkováných oproti neočkováným (síla testu 99 %). Díky tomu bylo možné přijmout počet

ukazatelů asociace (počet publikací s nízkým rizikem zkreslení) za dostatečně velký k prokázání předložené hypotézy.

Publikační zkreslení, hodnocené pomocí 95% intervalů spolehlivosti získaných modelem náhodných a pevných efektů, nebylo zjištěno, protože oba tyto intervaly ležely v rozmezí předem vymezeného intervalu ekvivalence. Zkoumání vlivu malých studií na výslednou asociaci s pomocí meta-regresní analýzy, poukázalo na to, že se podílely spíše na mírném zvýšení této asociace, tj. koeficient zkreslení byl prokazatelně nenulový (bias = 0,27; 95% CI: 0,08-0,45). Další testování, metodou trim-and-fill (viz příloha 7.3), odhalilo absenci 7 nepublikovaných studií, které by po započtení jen mírně snížily výslednou asociaci, tj. ES = 0,99 (95% CI: 0,96-1,02). Uvedené analýzy tak potvrdily, že by započtení výsledků nových nebo nepublikovaných studií neovlivnilo závěr této meta-analýzy, tj. očkování nezvyšuje riziko výskytu autoimunitních onemocnění.

Tabulka 3.5.1. Míra asociace, včetně její stratifikace dle skóre NOS publikací s nízkým rizikem zkreslení a parametry síly důkazu

Kvalita studií dle skóre NOS	Počet ukazatelů asociace	Míra asociace	95% CI	95% PI	Dostatečný počet ukazatelů asociace	Absence publikačního zkreslení	Přijatelná heterogenita studií	Přijatelná nepřesnost studií	Dostatečná síla testu	Zobecnitelnost asociace	Absence asociace	Robustnost výsledku
7	105	0,98	0,92-1,04	0,63-1,51	+	+	+	+	+	+	+	NA
8	159	1,00	0,96-1,05	0,74-1,36	+	+	+	+	+	+	+	NA
9	100	1,00	0,95-1,06	0,72-1,40	+	+	+	+	+	+	+	NA
Všechny	364	0,99	0,97-1,02	0,73-1,36	+	+	+	+	+	+	+	+

NA ... neaplikovatelné; 95% CI ... 95% interval spolehlivosti; 95% PI ... predikční interval

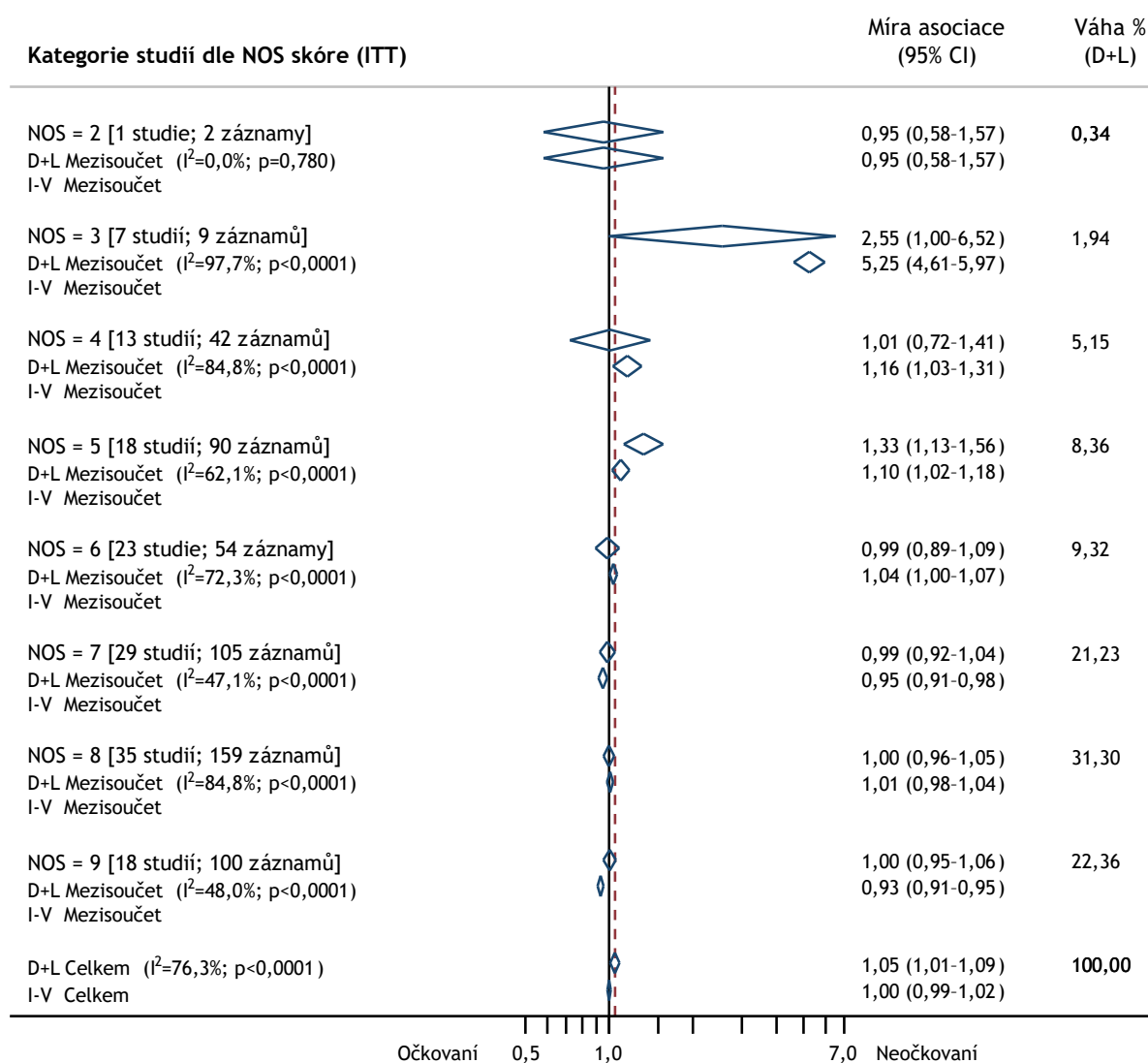
Také predikční interval s 5% chybou, který vykazoval úzké rozpětí (0,73-1,36), naznačil, že očekávatelné ukazatele asociace autoimunitního onemocnění a očkování v nových studiích se budou pohybovat stále kolem hodnoty jedna.

Robustnost asociace stanovené meta-analýzou na souboru publikací s nízkým rizikem zkreslení byla potvrzena také asociací získanou na celém souboru všech studií. Ostatně platnost nulové

hypotézy byla tak potvrzena nezávisle na riziku zkreslení studií, tj. ES=1,05 (95% CI: 1,01-1,09). I když robustnost nebyla podmínkou pro dosažení dostatečně silného důkazu pro zobecnitelnost, stala se tak další oporou pro učinění tohoto závěru, tabulka 3.5.1.

Meta-analýza jednoznačně potvrdila absenci vztahu mezi výskytem studovaných autoimunitních onemocnění a jakýmkoli očkováním prováděným s běžně dostupnými vakcínami, což demonstrovala robustní a zobecnitelná míra asociace reprezentující ekvivalenci těchto onemocnění mezi očkovanými a neočkovanými.

Graf 3.5.2. Stromkový diagram míry asociace v podskupinách studií podle jejich NOS skóre na celém souboru všech publikací (černá linie představuje střed míry asociace; červená čerchovaná linie představuje výslednou míru asociace)



D+L ... model náhodných efektů; I-V ... model pevných efektů; I^2 ... koeficient nekonzistence; p ... p-hodnota; ITT ... soubor všech studií; NOS ... Newcastle-Ottawa skóre; 95% CI ... 95% interval spolehlivosti

Zatímco ukazatelé asociace získané z vysoce kvalitních studií prokazovaly konzistenci míry asociace, studie s nižším skórem NOS vykazovaly jejich vyšší variabilitu, která dokonce v případě studií se skórem NOS=5 naznačila zvýšený výskyt autoimunitních onemocnění po očkování, graf 3.5.2. Tyto studie se skórem <7, však nesplňovaly parametry síly důkazu a bylo tak zřejmé, že mohou být zatíženy předpojatostí. Nicméně studie se skórem NOS=6, které potvrzovaly stejnou míru asociace jako stratifikované publikace s nízkým rizikem zkreslení, prokázaly setrvalost výsledné asociace i při sníženém skóre NOS, tj. na souboru studií s nadprůměrným skórem (NOS≥6).

3.6. Velikost účinku podmíněná kritickými veličinami

Absence asociace určená primární kvantitativní analýzou byla dále testována v podskupinách studií rozdělených podle vybraných kritických veličin, aby se vyloučila její případná podmíněnost. K tomu byly vybrány tyto veličiny:

- a) autoimunitní onemocnění podle systému,
- b) typ aplikované vakcíny,
- c) typ studie,
- d) věk studované populace,
- e) rok publikování,
- f) kontinent – lokalita studie,
- g) časové okno (tj. výskyt autoimunitního onemocnění v časovém intervalu po očkování).

Autoimunitní onemocnění

Základní rozdělení autoimunitních onemocnění bylo vedeno ve skupinách podle mezinárodní klasifikace nemocí s výjimkou vaskulitid, které byly hodnoceny v samostatné skupině. Do skupiny ostatních byly začleněny nespecifikovaná glomerulonefritida, Raynaudův syndrom a uveitida.

Některá onemocnění se ve studiích objevovala častěji, což umožnilo vytvořit specifické podskupiny zahrnující ta onemocnění, u nichž se předpokládal stejný nebo podobný

mechanismus jejich vzniku. Díky tomu pak mohla být kvantitativně testována asociace specifického autoimunitní onemocnění a očkování.

Do skupiny ADEM/ADS/MS/ON byly zařazeny všechny tyto autoimunitní choroby: akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM), získaný/akutní demyelinizační syndrom (ADS), roztroušená skleróza (MS) a oční neuritida (ON). Ve skupině onemocnění štítné žlázy byly Graves-Basedowova nemoc, Hashimotova tyreoiditida, hypertyreoidismus, hypotyreoidismus a tyreoiditida. Mezi nespecifickými střevními záněty autoimunitní povahy byla hodnocena Crohnova choroba a ulcerózní kolitida nebo společně jako zánětlivá onemocnění střev.

Revmatoidní artritida vytvořila s juvenilní artritidou společnou skupinu RA/JA, protože ve dvou publikacích [Angelo 2014, Miranda 2017] byla asociace očkování u obou autoimunitních chorob hodnocena společně.

Kromě uvedených skupin byla samostatně analyzována další onemocnění, která byla zastoupena dostatečným počtem publikací, jako byl Guillain-Barrého syndrom, systémový lupus erythematoses, diabetes typu I, imunitní trombocytopenie a narkolepsie, které byly zastoupeny dostatečným počtem publikací.

Typ vakcíny

Rozdělení vakcín se řídilo podle typu, tj. byly rozlišeny inaktivované a živé vakcíny, u kterých se předpokládal odlišný mechanismus účinku. Další skupinou byly vakcíny se zesilovačem a vakcíny nespecifikované.

Některé vakcíny se ve studiích objevovaly častěji, což umožnilo vytvořit specifické podskupiny vybraných vakcín, jako očkování BCG vakcínou, trivalentní inaktivovanou vakcínou proti chřipce, vakcínou proti lidským papilomavírovým nákazám a vakcínou proti virové hepatitidě typu B.

Vakcíny, které existovaly v podobě jak kombinovaných, tak monovalentních vakcín, vyžadovaly hodnocení výhradně ve skupinách. Tou byla skupina „T/D/P, DT+“, která zahrnovala očkování proti tetanu, záškrtu a/nebo dávivému kašli s acelulární nebo celobuněčnou složkou ve formě buď monovakcín nebo kombinovaných vakcín. Podobně byla vytvořena skupina „M/M/R+MMR“, která obsahovala výsledky studií hodnotících výskyt autoimunitních onemocnění po očkování s vakcínou proti spalničkám, příušnicím a/nebo zarděnkám, včetně očkování s trivalentní vakcínou proti všem třem nákazám.

Typ studie

Použitá studijní metodologie byla rovněž hodnocena jako kritická proměnná, která mohla případně ovlivnit míru asociace očkování a výskytu studovaných autoimunitních onemocnění. Byly rozlišeny celkem 4 studie, tj. studie případů a kontrol, kohortové, modifikované a klinické studie.

Věk studované populace

Některé studie se zaměřily na výskyt autoimunitních onemocnění v různých věkových skupinách. V této meta-analýze byla studijní populace rozdělena do tří skupin: děti a dospívající (< 18 let), dospělí (>18 let) a obecná populace bez věkového rozlišení.

Rok publikování

Ne ve všech studiích autoři uváděli období, kdy byl prováděn sběr dat. Proto alternativně byl přijat rok publikování, které toto období zastoupil. Protože studie zařazené do meta-analýzy byly publikovány v letech 1968-2019, byly rozděleny do 4 časových pásem: publikace do roku 1990; v letech 1991-2000; v letech 2001-2010; po roce 2011.

Lokalita studie

Studie byly prováděny v různých zemích na 5 kontinentech. Vzhledem k tomu, že jejich zastoupení v jednotlivých zemích bylo velmi nerovnoměrné, byl vliv lokality studie na míře asociace zkoumán v podskupinách podle kontinentu: Asie, Austrálie, Evropa a Severní Amerika. Protože některé studie byly v publikacích prezentovány nezávisle na zemi (zejména publikace souhrnných klinických studií), byly jejich výsledky přiřazeny do skupiny „svět“.

Časové okno

Výskyt autoimunitního onemocnění byl v mnoha studiích hodnocen ve vztahu k délce doby po očkování (označováno jako časové okno). I když studie zařazené do primární analýzy byly přednostně voleny nezávisle na časovém okně, některé studie se zaměřily výhradně jen na časově limitované období po očkování. Proto byla testována míra asociace v závislosti na časovém okně rozděleného do následujících skupin:

- a) ≤ 2 měsíců (do 28-60 dní),

- b) ≤ 6 měsíců (do 84-160 dní),
- c) ≤ 1 roku (do 365 dní),
- d) ≤ 2 let (do 540-730 dní),
- e) ≤ 3 let (do 1.095 dní),
- f) kdykoli.

3.6.1. Kritická proměnná: Autoimunitní onemocnění

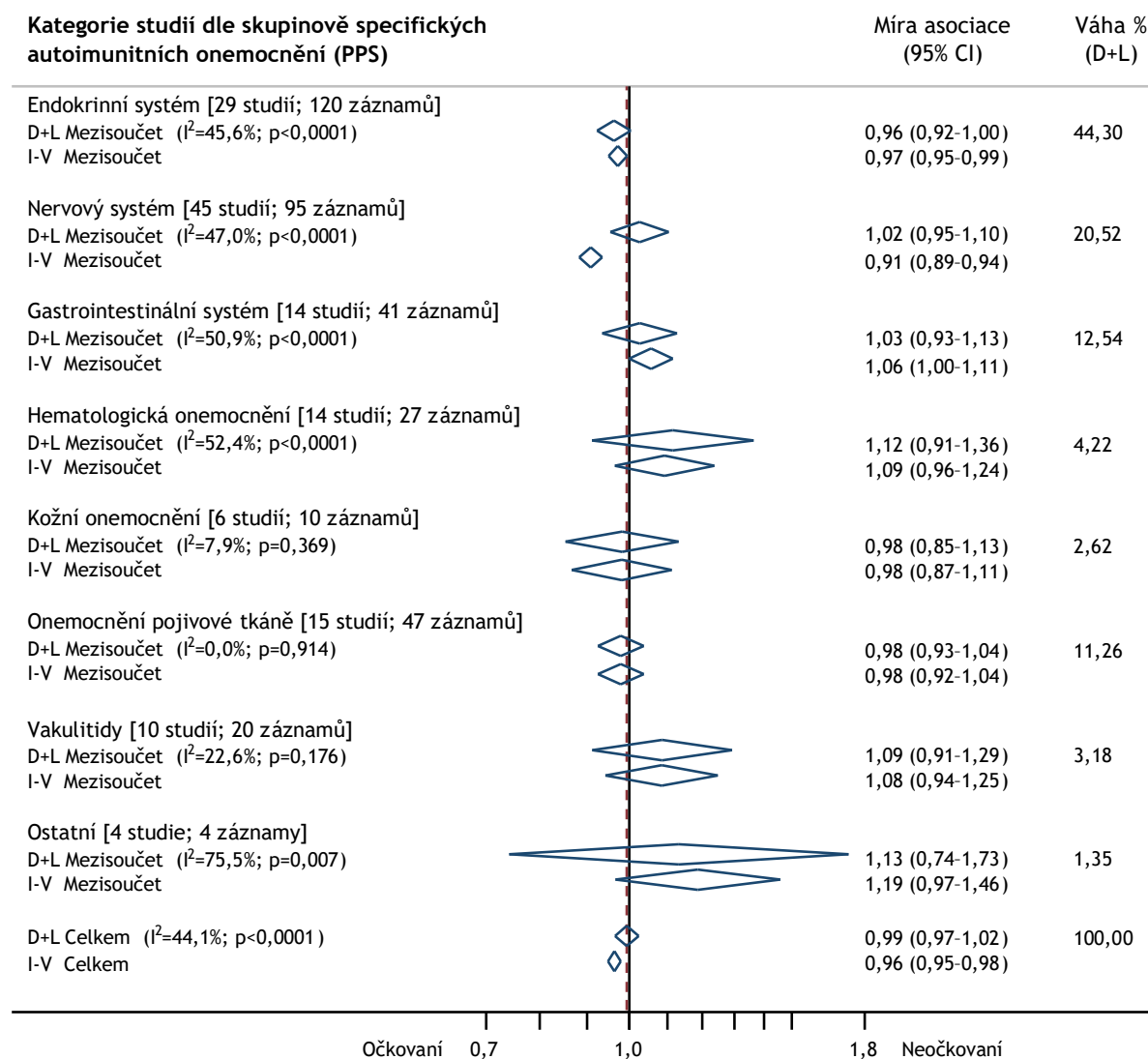
Na souboru publikací s nízkým rizikem zkreslení nebyla zjištěna žádná souvislost mezi výskytem skupinově-specifických autoimunitních onemocnění a jakýmkoli očkováním, graf 3.6.1.1. Míra asociace potvrdila ekvivalentní výskyt autoimunitních onemocnění endokrinního a nervového systému stejně jako pojivových tkání jak u očkovanych, tak neočkovaných osob.

Tabulka 3.6.1.1. Míra asociace skupinově-specifických autoimunitních onemocnění s očkováním, včetně parametrů síly důkazu

Skupinově-specifická autoimunitní onemocnění	Počet ukazatelů asociace	Míra asociace	95% CI	95% PI	Dostatečný počet ukazatelů asociace	Absence publikačního zkreslení	Přijatelná heterogenita studií	Přijatelná nepřesnost studií	Dostatečná síla testu	Zobecnitelnost asociace	Absence asociace	Robustnost výsledku
Endokrinní systém	120	0,96	0,92-1,00	0,72-1,29	+	+	+	+	+	+	+	+
Nervový systém	95	1,02	0,95-1,10	0,65-1,60	+	+	+	+	-	-	+	-
Gastrointestinální systém	41	1,03	0,93-1,13	0,63-1,66	+	-	-	+	-	-	+	+
Hematologická onem.	27	1,12	0,91-1,36	0,43-2,89	+	+	-	-	-	-	+	-
Kožní onemocnění	10	0,98	0,85-1,13	0,68-1,41	+	+	+	+	-	-	+	+
Onem. pojivové tkáně	47	0,98	0,93-1,04	0,87-1,10	+	+	+	+	-	-	+	+
Vaskulitidy	20	1,09	0,91-1,29	0,60-1,96	+	+	+	+	-	-	+	+
Ostatní	4	1,13	0,74-1,73	0,19-6,80	-	+	-	-	-	-	+	+

95% CI ... 95% interval spolehlivosti; 95% PI ... predikční interval

Graf 3.6.1.1. Stromkový diagram míry asociace v podskupinách specifických autoimunitních onemocnění na souboru publikací s nízkým rizikem zkreslení (černá linie představuje střed míry asociace; červená čerchovaná linie představuje výslednou míru asociace)



D+L ... model náhodných efektů; I-V ... model pevných efektů; I^2 ... koeficient nekonzistence; p ... p-hodnota; PPS ... soubor studií s nízkým rizikem zkreslení; 95% CI ... 95% interval spolehlivosti

Všechna skupinově specifická autoimunitní onemocnění byla zastoupena minimálně 10 ukazateli asociace s výjimkou skupiny ostatních autoimunitních onemocnění, které byly reprezentovány pouze čtyřmi ukazateli. Proto nebylo možné tuto kategorii dále hodnotit z hlediska zobecnitelnosti výsledku, tabulka 3.6.1.1. Dostatečná síla důkazu scházela také pro autoimunitní onemocnění gastrointestinálního systému a hematologická onemocnění v souvislosti s očkováním vzhledem k nepřijatelné heterogenitě studií. Pro všechna skupinově

specifická autoimunitní onemocnění s výjimkou endokrinního systému byl nedostatečný počet ukazatelů asociace z publikací s nízkým rizikem zkreslení, tj. nebylo možné dosáhnout síly testu alespoň 80 %.

Parametry síly důkazu pro ekvivalentní výskyt autoimunitních onemocnění endokrinního systému u očkovaných a neočkovaných osob byly ovšem naplněny ve všech kritériích. Tato zobecnitelná asociace byla dokonce robustní, jak demonstrovala stejná míra asociace dosažená na souboru všech publikací.

Zajímavým zjištěním byla míra asociace očkování a výskytu autoimunitních onemocnění nervového systému a krve. Zatímco meta-analýza z publikací s nízkým rizikem zkreslení potvrdila absenci jejich kauzality s očkováním, analýza ze všech publikací tuto absenci vyvracela. Odtud je zřejmé, že je třeba velmi pečlivě vážit potenciální zkreslení aplikovaných ukazatelů asociace tak, aby výsledek kvantitativní analýzy byl spolehlivý ve své výpovědi.

Uvedený rozbor v závislosti na skupinově-specifických autoimunitních onemocnění potvrdil konzistenci dosažené míry asociace očkování a vzniku autoimunit, který je tak možné považovat za nezávislý na skupině těchto onemocnění.

V rámci podskupin specifických autoimunitních onemocnění se stejným nebo podobným mechanismem jejich vzniku byly kvantitativní analýzou stanoveny jejich poolované míry asociace s očkováním, tabulka 3.6.1.2. Kromě vztahu k očkování prováděného jakoukoli vakcínou, byl také zkoumán v závislosti na očkování se živou nebo inaktivovanou vakcínou, pokud to počet ukazatelů asociace umožnil.

Všechny analýzy potvrdily, že obecné očkování stejně jako očkování s inaktivovanou nebo živou vakcínou nezvyšovalo riziko výskytu specifických autoimunit. Dostatečné síly důkazu bylo dosaženo jen v podskupině neurologických autoimunitních onemocnění (zahrnujících akutní diseminovanou encefalomyelitidu, získaný/akutní demyelinizační syndrom, roztroušenou sklerózu a oční neuritidu) a v podskupině diabetes mellitus typu I. Stejný výsledek po očkování inaktivovanou nebo jakoukoli vakcínou byl potvrzen také na celém souboru všech studií.

V podskupině revmatoidní a juvenilní artritidy sice nebyla z důvodu nedostatečné síly testu zobecnitelnost míry asociace s očkováním možná, nicméně 95% predikční interval byl velmi úzký a nad hodnotou jedna dosahoval horního limitu 1,12. To předznamenává, že by nové studie s vysokou pravděpodobností jejich zvýšený výskyt neprokázaly.

Meta-analýza z ukazatelů asociace získaných z publikací s nízkým rizikem zkreslení potvrdila absenci zvýšeného výskytu imunitní trombocytopenie a Guillain-Barrého syndromu u

očkovaných oproti neočkovaným. Robustnost jejich míry asociace s očkováním však nebyla dosažena, protože zvýšené riziko jejich post-vakcinačního výskytu bylo častěji dokumentováno ve studiích s průměrným a vysokým rizikem zkreslení. To se podepsalo na poolovaných asociacích získaných z celého souboru studií.

I přes absenci zobecnitelnosti stejného výskytu některých specifických či charakteristicky podobných autoimunitních onemocnění u očkovaných a neočkovaných jedinců, bylo možné hodnotit jejich výskyt za nepodmíněný jakýmkoli očkováním. Také tato dodatečná analýza potvrdila konzistenci primárního výsledku dosaženého v celé meta-analýze.

Tabulka 3.6.1.2. Míra asociace specifických autoimunit s obecným očkováním, případně s očkováním s inaktivovanými nebo živými vakcínami, včetně parametrů síly důkazu

Autoimunitní onemocnění	Typ vakcíny	Počet ukazatelů asociace	Míra asociace	95% CI	95% PI	Dostatečný počet ukazatelů asociace	Absence publikačního zkreslení	Přijatelná heterogenita studií	Přijatelná nepřesnost studií	Dostatečná síla testu	Zobecnitelnost asociace	Absence asociace	Robustnost výsledku
ADEM/ADS/MS/ON	Inaktivované	36	0,96	0,86-1,06	0,61-1,49	+	+	+	+	+	+	+	+
	Nezávisle	51	0,94	0,88-1,02	0,70-1,26	+	+	+	+	+	+	+	+
GBS	Inaktivované	20	1,16	0,94-1,43	0,46-2,90	+	-	-	-	-	-	+	+
	Nezávisle	23	1,18	0,97-1,43	0,50-2,75	+	-	-	+	-	-	+	-
Štítné žlázy	Inaktivované	22	0,97	0,88-1,07	0,63-1,50	+	+	-	+	+	-	+	+
	Nezávisle	31	0,97	0,89-1,06	0,62-1,50	+	+	-	+	+	-	+	+
IBD/CD/UC	Živé	14	1,11	0,87-1,42	0,41-3,01	+	+	-	-	-	-	+	+
	Nezávisle	28	1,03	0,89-1,19	0,52-2,02	+	+	-	+	-	-	+	+
ITP	Inaktivované	19	1,01	0,85-1,19	0,57-1,78	+	+	+	+	-	-	+	+
	Nezávisle	24	1,11	0,91-1,36	0,43-2,91	+	+	-	-	-	-	+	-
RA/JA	Inaktivované	18	0,98	0,92-1,05	0,85-1,13	+	+	+	+	-	-	+	+
	Nezávisle	19	0,98	0,92-1,05	0,86-1,12	+	+	+	+	-	-	+	+
SLE	Inaktivované	10	0,93	0,77-1,12	0,62-1,39	+	+	+	+	-	-	+	+
	Nezávisle	12	0,94	0,78-1,12	0,64-1,37	+	+	+	+	-	-	+	+
T1D	Inaktivované	51	0,97	0,91-1,04	0,73-1,30	+	+	+	+	+	+	+	+

Autoimunitní onemocnění	Typ vakcíny	Počet ukazatelů asociace	Míra asociace	95% CI	95% PI	Dostatečný počet ukazatelů asociace	Absence publikačního zkreslení	Přijatelná heterogenita studií	Přijatelná nepřesnost studií	Dostatečná síla testu	Zobecnitelnost asociace	Absence asociace	Robustnost výsledku
	Živé	30	0,93	0,85-1,01	0,61-1,41	+	+	-	+	+	-	+	+
	Nezávisle	88	0,95	0,91-1,00	0,71-1,28	+	+	+	+	+	+	+	+
N	Inaktivované	14	1,15	0,93-1,44	0,71-1,88	+	+	+	-	-	-	+	+
	Nezávisle	19	1,19	0,97-1,46	0,78-1,82	+	+	+	-	-	-	+	+

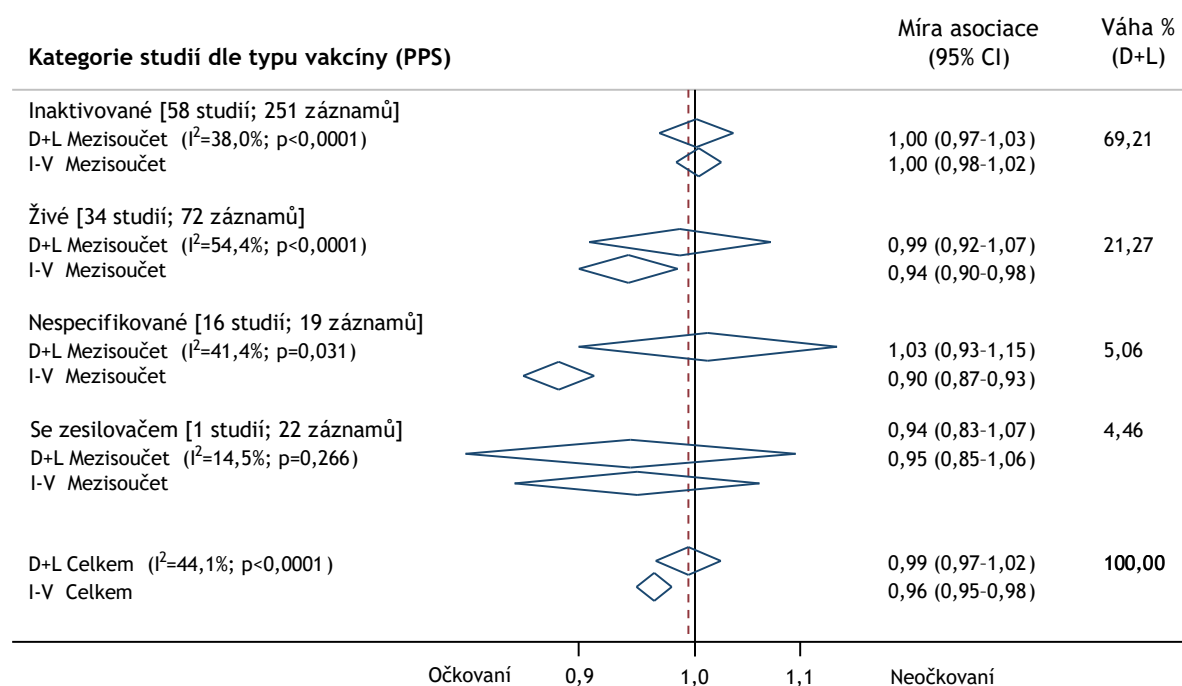
ADEM/ADS/MS/ON ... akutní diseminovaná encefalomyelitida/získaný nebo akutní demyelinizační syndrom/roztroušená skleróza/oční neuritida; GBS ... Guillain-Barré syndrom; IBD/CD/UC ... zánětlivé onemocnění střev/Crohnova choroba/ulcerózní kolitida; ITP ... idiopatická trombocytopenická purpura; RA/JA ... revmatoidní artritida/juvenilní artritida; SLE ... systémový lupus erythematosus; T1D ... diabetes typu 1; N ... narkolepsie; 95% CI ... 95% interval spolehlivosti; 95% PI ... predikční interval

3.6.2. Kritická proměnná: Typ vakcíny

Souvislost výskytu zkoumaných autoimunitních onemocnění s očkováním v závislosti na použitém typu vakcíny nebyla zjištěna, graf 3.6.2.1. I když míra asociace autoimunit s očkováním inaktivovanými a živými vakcínami ukázala jejich ekvivalentní výskyt u očkovanych a neočkovaných osob, zobecnění tohoto výsledku bylo možné jen u očkovanych inaktivovanými vakcínami, tabulka 3.6.2.1. Oproti tomu robustnost výsledku byla dosažena po obecném očkování nebo očkování živými vakcínami. Nebyla však potvrzena po očkování inaktivovanými vakcínami, protože publikace s průměrným až vyšším rizikem zkreslení přispívaly ke zvýšenému výskytu autoimunit po očkování inaktivovanými vakcínami.

I tato analýza hodnotící závislost výskytu autoimunitních onemocnění na očkování podle typu aplikované vakcíny potvrdila konzistentní výsledek primární analýzy vedené na celém souboru vysoce kvalitních studií.

Graf 3.6.2.1. Stromkový diagram míry asociace v podskupinách podle typu vakcíny na souboru publikací s nízkým rizikem zkreslení (černá linie představuje střed míry asociace; červená čerchovaná linie představuje výslednou míru asociace)



D+L ... model náhodných efektů; I-V ... model pevných efektů; I^2 ... koeficient nekonzistence; p ... p-hodnota; PPS ... soubor publikací s nízkým rizikem zkreslení; 95% CI ... 95% interval spolehlivosti

Bylo zjištěno, že zkoumaná očkování podle druhu vakcíny nebo skupiny vakcín, podávaných jako monovalentní nebo kombinované, nepřispívala ke zvýšenému riziku výskytu skupinově-specifických autoimunitních onemocnění stejně jako všech autoimunitních onemocnění, tabulka 3.6.2.2. Očkování vakcínami obsahující složky proti tetanu, záškrtu a/nebo dávivému kašli a vakcínami proti lidským papilomavírovým nákazám nebo proti virové hepatitidě typu B nemělo vliv na výskyt jakýchkoli autoimunitních onemocnění a analýza dat splnila všechny parametry síly důkazu. Zobecnitelnou mohla být také absence asociace autoimunitních onemocnění endokrinního systému a očkování proti tetanu, záškrtu a/nebo dávivému kašli, a to buď s monovakcínami nebo v kombinaci těchto složek. Protože shodné míry asociace byly také potvrzeny na souboru publikací nezávisle na jejich riziku zkreslení, mohly být přijaty jako robustní s výjimkou očkování proti virové hepatitidě typu B. U tohoto očkování ukazatelé asociace získané z publikací s průměrným až vyšším rizikem zkreslení ovlivnily a zvýšily výsledný výskyt jakýchkoli autoimunit po tomto očkování.

Tabulka 3.6.2.1. Míra asociace autoimunit s typem použité vakcíny, včetně parametrů síly důkazu

Typ vakcíny	Počet ukazatelů asociace	Míra asociace	95% CI	95% PI	Dostatečný počet ukazatelů asociace	Absence publikačního zkreslení	Přijatelná heterogenita studií	Přijatelná nepřesnost studií	Dostatečná síla testu	Zobecnitelnost asociace	Absence asociace	Robustnost výsledku
Inaktivované	251	1,00	0,97-1,03	0,73-1,36	+	+	+	+	+	+	+	-
Živé	72	0,99	0,92-1,07	0,60-1,62	+	+	-	+	+	-	+	+
Nespecifikované	19	1,03	0,93-1,15	0,73-1,47	+	+	+	+	-	-	+	+
Se zesilovačem	22	0,94	0,83-1,07	0,63-1,41	+	+	+	+	-	-	+	+

95% CI ... 95% interval spolehlivosti; 95% PI ... predikční interval

Analýza druhově specifického očkování potvrdila absenci zvýšeného výskytu zkoumaných autoimunitních onemocnění, a to jak všech, tak skupinově specifických. Výsledek primární meta-analýzy zůstal konzistentní s uvedeným zjištěním, tj. nebyl ovlivněn druhově specifickým očkováním.

Tabulka 3.6.2.2. Míra asociace autoimunit s druhem použité vakcíny, včetně parametrů síly důkazu

Druh vakcíny/ vakcín	Skupinově specifické autoimunitní onemocnění	Počet ukazatelů asociace	Míra asociace	95% CI	95% PI	Dostatečný počet ukazatelů asociace	Absence publikačního zkreslení	Přijatelná heterogenita studií	Přijatelná nepřesnost studií	Dostatečná síla testu	Zobecnitelnost asociace	Absence asociace	Robustnost výsledku
BCG	Všechna AO	10	0,92	0,83-1,03	0,73-1,17	+	+	+	+	-	-	+	+
TIV	Nervový systém	25	1,07	0,93-1,23	0,57-1,98	+	-	-	+	-	-	+	+
	Všechna AO	39	1,04	0,95-1,15	0,65-1,66	+	+	+	+	-	-	+	+

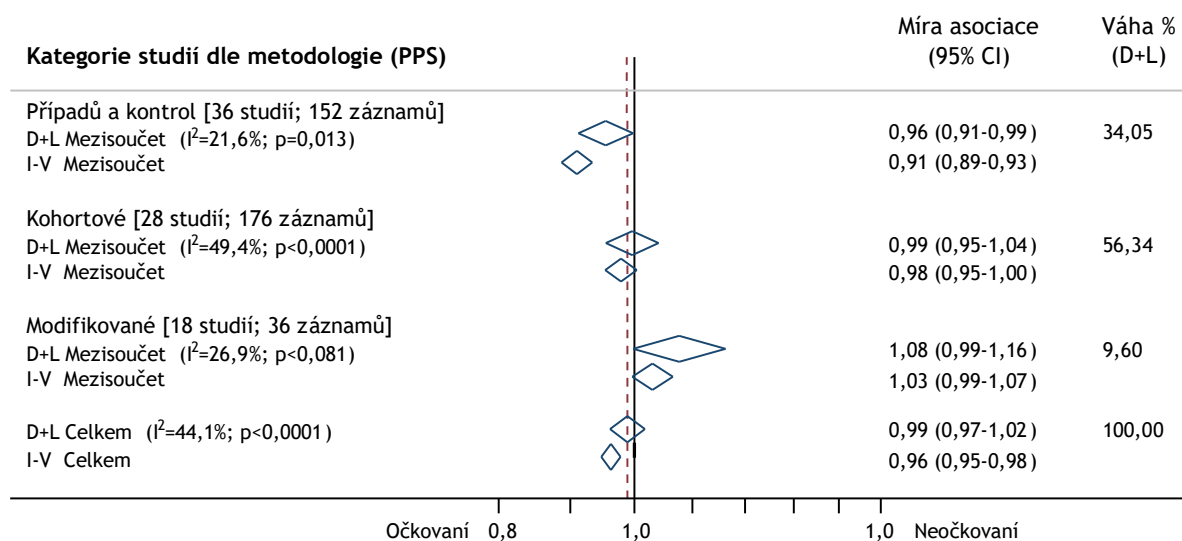
Druh vakcíny/ vakcín	Skupinově specifické autoimunitní onemocnění	Počet ukazatelů asociace	Míra asociace	95% CI	95% PI	Dostatečný počet ukazatelů asociace	Absence publikačního zkreslení	Přijatelná heterogenita studií	Přijatelná nepřesnost studií	Dostatečná síla testu	Zobecnitelnost asociace	Absence asociace	Robustnost výsledku
MMR a M/M/R	Endokrinní systém	19	0,99	0,88-1,12	0,61-1,63	+	+	-	+	-	-	+	+
	Gastrointestinal. syst.	10	1,03	0,72-1,48	0,24-4,34	+	+	-	-	-	-	+	+
	Všechna AO	42	1,05	0,94-1,17	0,57-1,93	+	+	-	+	-	-	+	+
T/D/P a DT+	Endokrinní systém	24	0,93	0,86-1,01	0,70-1,24	+	+	+	+	+	+	+	+
	Nervový systém	10	0,98	0,72-1,33	0,33-2,91	+	+	+	-	-	-	+	+
	Všechna AO	48	0,92	0,86-0,99	0,72-1,18	+	+	+	+	+	+	+	+
HPV	Endokrinní systém	33	0,98	0,88-1,08	0,57-1,66	+	+	-	+	-	-	+	+
	Nervový systém	28	1,06	0,88-1,27	0,47-2,39	+	+	+	+	-	-	+	+
	Gastrointestinal. syst.	23	1,01	0,91-1,12	0,66-1,54	+	-	+	+	-	-	+	+
	Hematologická AO	11	0,94	0,74-1,20	0,44-1,99	+	+	+	-	-	-	+	+
	AO pojivové tkáně	31	0,99	0,91-1,08	0,83-1,17	+	+	+	+	-	-	+	+
	Vaskulitidy	15	1,11	0,92-1,34	0,62-1,98	+	+	+	+	-	-	+	+
	Všechna AO	154	1,00	0,96-1,05	0,68-1,48	+	+	+	+	+	+	+	+
Polio- vakcíny	Endokrinní systém	13	1,02	0,98-1,05	0,94-1,10	+	+	+	+	-	-	+	+
	Všechna AO	25	1,02	0,98-1,06	0,94-1,10	+	+	+	+	-	-	+	+
HBV	Nervový systém	13	0,98	0,84-1,15	0,58-1,65	+	+	+	+	-	-	+	+
	Všechna AO	27	0,96	0,89-1,03	0,77-1,19	+	+	+	+	+	+	+	-

AO ... autoimunitní onemocnění; BCG ... vakcína proti tuberkulóze; TIV ... trivalentní inaktivovaná vakcína proti chřipce; MMR a M/M/R ... monovalentní nebo kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám; T/D/P a DT+ ... monovalentní nebo kombinované vakcíny proti tetanu, záškrtu a/nebo dávivému kašli; HPV ... vakcína proti lidským papilomavirovým nákazám; HBV ... vakcína proti virové hepatitidě typu B; 95% CI ... 95% interval spolehlivosti; 95% PI ... predikční interval

3.6.3. Kritická proměnná: Typ studie

Analýzy studií případů a kontrol stejně jako kohortových studií poskytly míry asociací, které splnily všechna kritéria síly důkazu a asociace mohly být zobecněné. Byl potvrzen ekvivalentní výskyt autoimunit u očkovaných a neočkovaných, graf 3.6.3.1.

Graf 3.6.3.1. Stromkový diagram míry asociace v podskupinách podle metodologie studie na souboru publikací s nízkým rizikem zkreslení



D+L ... model náhodných efektů; I-V ... model pevných efektů; I^2 ... koeficient nekonzistence; p ... p-hodnota; PPS ... soubor publikací s nízkým rizikem zkreslení; 95% CI ... 95% interval spolehlivosti

Tabulka 3.6.3.1. Míra asociace autoimunit s očkováním podle typu aplikované metodologie, včetně parametrů síly důkazu (černá linie představuje střed míry asociace; červená čerchovaná linie představuje výslednou míru asociace)

Design studie	Počet ukazatelů asociace	Míra asociace	95% CI	95% PI	Dostatečný počet ukazatelů asociace	Absence publikačního zkreslení	Přijatelná heterogenita studií	Přijatelná nepřesnost studií	Dostatečná síla testu	Zobecnitelnost asociace	Absence asociace	Robustnost výsledku
Případů a kontrol	152	0,96	0,91-0,99	0,74-1,22	+	+	+	+	+	+	+	+
Kohortové	176	0,99	0,95-1,04	0,67-1,47	+	+	+	+	+	+	+	+

Design studie	Počet ukazatelů asociace	Míra asociace	95% CI	95% PI	Dostatečný počet ukazatelů asociace	Absence publikačního zkreslení	Přijatelná heterogenita studií	Přijatelná nepřesnost studií	Dostatečná síla testu	Zobecnitelnost asociace	Absence asociace	Robustnost výsledku
Modifikované	36	1,08	0,99-1,16	0,82-1,41	+	+	+	+	-	-	+	-

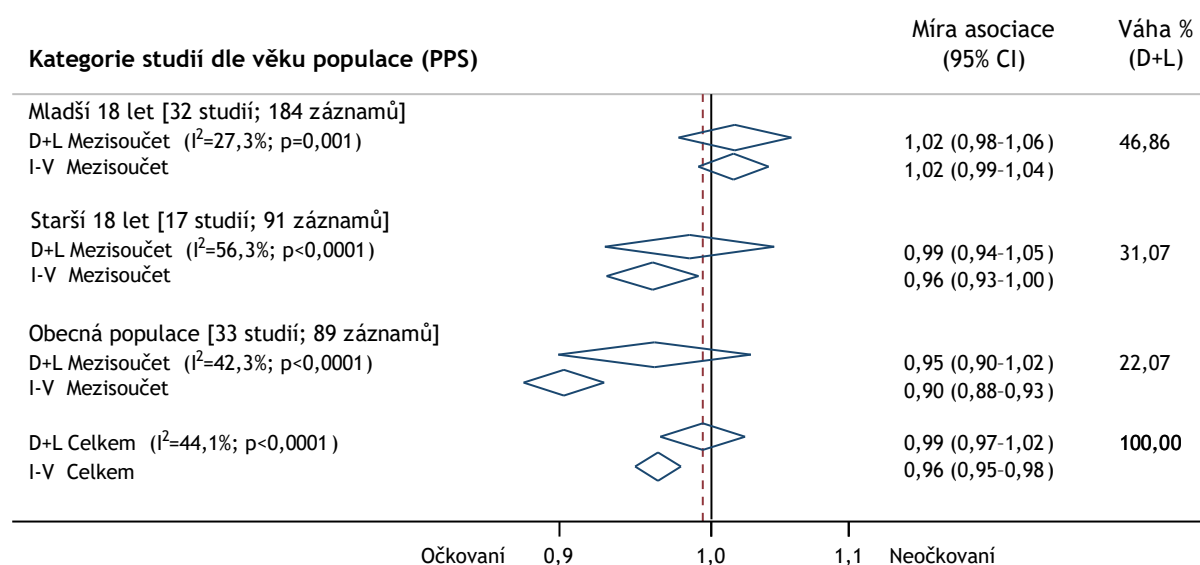
95% CI ... 95% interval spolehlivosti; 95% PI ... predikční interval

Podobně také poolovaná míra asociace, získaná z ukazatelů modifikovaných studií, nenaznačila zvýšené riziko autoimunit po očkování, i když ekvivalence autoimunit mezi očkovány a neočkovány nebyla dosažena. Přesto asociace určené meta-analýzami senzitivity potvrdily konzistenci s primárním výsledkem.

3.6.4. Kritická proměnná: Věk studované populace

Vztah mezi očkováním a výskytem autoimunitních onemocnění nebyl podmíněn věkem studijní populace, tj. míra asociace zůstala stejná jak v obecné populaci, tak u dětí a dospívajících mladších 18 let, a v dospělé populaci, graf 3.6.4.1. U mladších i starších 18 let byl výskyt autoimunit mezi očkovány a neočkovány osobami ekvivalentní, tabulka 3.6.4.1. I když v podskupině dospělých osob nebylo možné absenci asociace zobecnit z důvodu nepřijatelné heterogenity studií, v ostatních dvou populacích byla stanovená asociace zobecnitelná. Výsledná míra asociace stanovená primární analýzou nebyla tedy podmíněna věkem studijní populace.

Graf 3.6.4.1. Stromkový diagram míry asociace podle věku studijní populace na souboru publikací s nízkým rizikem zkreslení (černá linie představuje střed míry asociace; červená čerchovaná linie představuje výslednou míru asociace)



D+L ... model náhodných efektů; I-V ... model pevných efektů; I^2 ... koeficient nekonzistence; p ... p-hodnota; PPS ... soubor publikací s nízkým rizikem zkreslení; 95% CI ... 95% interval spolehlivosti

Tabulka 3.6.4.1. Míra asociace autoimunit s očkováním podle věku studijní populace, včetně parametrů síly důkazu

Studijní populace	Počet ukazatelů asociace	Míra asociace	95% CI	95% PI	Dostatečný počet ukazatelů asociace	Absence publikačního zkreslení	Přijatelná heterogenita studií	Přijatelná nepřesnost studií	Dostatečná síla testu	Zobecnitelnost asociace	Absence asociace	Robustnost výsledku
Mladší 18 let	184	1,02	0,98-1,06	0,78-1,32	+	+	+	+	+	+	+	+
Starší 18 let	91	0,99	0,94-1,05	0,65-1,50	+	+	-	+	+	-	+	+
Obecná	89	0,95	0,90-1,02	0,65-1,39	+	+	+	+	+	+	+	+

95% CI ... 95% interval spolehlivosti; 95% PI ... predikční interval

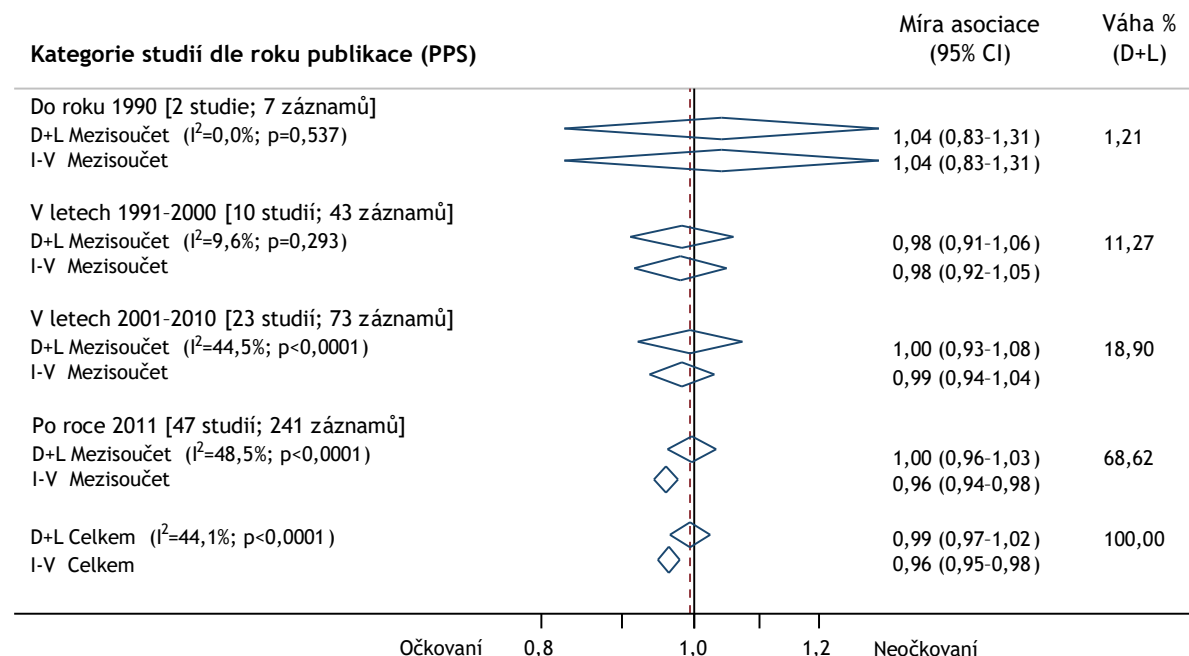
3.6.5. Kritická proměnná: Rok publikování

Rok vedení studie (nahrazené rokem jejího publikování) nenaznačilo časově variabilní zvýšené riziko výskytu autoimunitních onemocnění po očkování, jak demonstrovaly míry asociace ve čtyřech předem definovaných obdobích, graf 3.6.5.1.

Míry asociací stanovené ve třech posledních dekádách dokumentovaly ekvivalentní výskyt autoimunit mezi očkovanými a neočkovanými a byly dokonce zobecnitelné, neboť splňovaly kritéria síly důkazu, tabulka 3.6.5.1. Počet publikací vydaných před rokem 1991 byl bohužel natolik malý, že neumožnil výsledek zobecnit.

Míry asociace byly robustní pro studie publikované až do roku 2010. U těch nejnovějších publikací z let 2011-19 se míry asociací lišily v závislosti na studiích s nízkým nebo průměrným až vysokým rizikem zkreslení, které vykazovaly také nepřijatelnou heterogenitu. V novodobé historii přibýlo větší množství publikací s vyšším rizikem zkreslení, které častěji vykazovaly zvýšené riziko výskytu zkoumaných autoimunitních onemocnění po očkování.

Graf 3.6.5.1. Stromkový diagram míry asociace podle roku publikace na souboru publikací s nízkým rizikem zkreslení (černá linie představuje střed míry asociace; červená čerchovaná linie představuje výslednou míru asociace)



D+L ... model náhodných efektů; I-V ... model pevných efektů; I^2 ... koeficient nekonzistence; p ... p-hodnota; PPS ... soubor publikací s nízkým rizikem zkreslení; 95% CI ... 95% interval spolehlivosti

Tabulka 3.6.5.1. Míra asociace autoimunit s očkováním podle věku studijní populace, včetně parametrů síly důkazu (černá linie představuje střed míry asociace; červená čerchovaná linie představuje výslednou míru asociace)

Rok publikace	Počet ukazatelů asociace	Míra asociace	95% CI	95% PI	Dostatečný počet ukazatelů asociace	Absence publikačního zkreslení	Přijatelná heterogenita studií	Přijatelná nepřesnost studií	Dostatečná síla testu	Zobecnitelnost asociace	Absence asociace	Robustnost výsledku
1990 nebo starší	7	1,04	0,83-1,31	0,62-1,75	-	+	+	-	-	-	+	+
1991 - 2000	43	0,98	0,91-1,06	0,77-1,25	+	+	+	+	+	+	+	+
2001 - 2010	73	1,00	0,93-1,08	0,63-1,58	+	+	+	+	+	+	+	+
2011 nebo mladší	241	1,00	0,96-1,03	0,72-1,37	+	+	+	+	+	+	+	-

95% CI ... 95% interval spolehlivosti; 95% PI ... predikční interval

Asociace stanovené na souborech publikací s nízkým rizikem zkreslení, které byly prováděné ve čtyřech definovaných obdobích, zůstaly konzistentně shodné s mírou asociací určenou primární meta-analýzou.

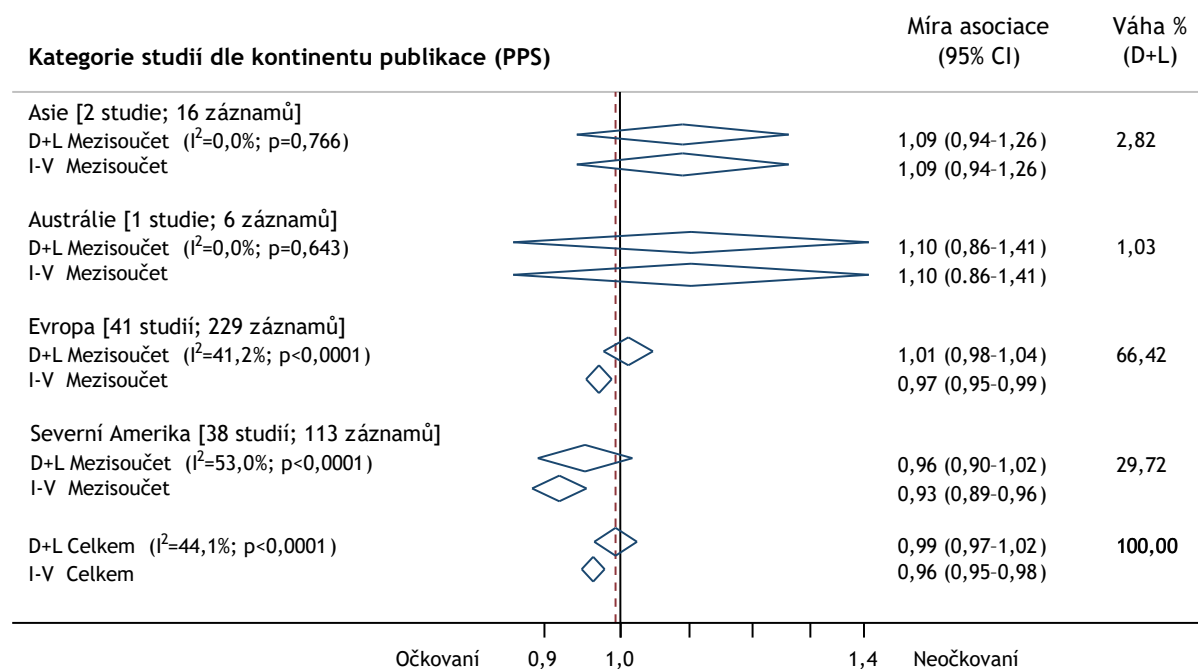
3.6.6. Kritická proměnná: Kontinent – lokalita studie

Ze všech studií prováděných na území 5 kontinentů byly do meta-analýzy zařazeny publikace s nízkým rizikem zkreslení pocházející z Evropy, Severní Ameriky, Asie a Austrálie. Kritérium publikace s nízkým rizikem nesplnila jediná studie z afrického kontinentu. I přes převahu studií ze Severní Ameriky a Evropy míry asociace nenaznačily zvýšené riziko autoimunit po očkování a byla dokonce ekvivalentní mezi očkovanými a neočkovanými, graf 3.6.6.1.

Pouze publikace prováděné v evropské populaci, které byly zatíženy nízkým rizikem zkreslení, poskytly míru asociace splňující všechna kritéria síly důkazu. Nedostatečný počet nebo nepřijatelná heterogenita ukazatelů asociace získaných z publikací s nízkým rizikem zkreslení z ostatních kontinentů (Severní Amerika, Austrálie nebo Asie) neumožnily přijmout zobecnění výsledných asociací, tabulka 3.6.6.1.

Demogeograficky podmíněný výskyt autoimunitních onemocnění u očkovaných a neočkovaných populací nebyl zjištěn, proto bylo možné výsledky primární meta-analýzy považovat za nezávislé na tomto faktoru.

Graf 3.6.6.1. Stromkový diagram míry asociace podle lokality studie na souboru publikací s nízkým rizikem zkreslení (černá linie představuje střed míry asociace; červená čerchovaná linie představuje výslednou míru asociace)



D+L ... model náhodných efektů; I-V ... model pevných efektů; I^2 ... koeficient nekonzistence; p ... p-hodnota; PPS ... soubor publikací s nízkým rizikem zkreslení; 95% CI ... 95% interval spolehlivosti

Dodatečně byly analyzovány tři studijní ukazatele asociace získané z jediné publikace pocházející z Afriky (Ethiopie) [Telahun 1994], jejíž riziko zkreslení bylo průměrné (skóre NOS=5). Stanovená míra asociace nenaznačila zvýšené riziko výskytu diabetu typu 1 u očkovaných proti tetanu, záškrtu, dávkivému kašli, dětské přenosné obrně, tuberkulóze nebo spalničkám, tj. ES = 0,28 (95% CI: 0,18-0,45). I když výskyt diabetu byl u očkovaných významně nižší než u neočkovaných, nebylo možné tuto asociaci považovat za protektivní, protože 95% predikční interval toto neprokázal (95% PI: 0,06-1,27). Bez ohledu na to byl výsledek stále v souladu s asociacemi stanovenými z publikací jiných kontinentů, protože neprokázal vyšší výskyt post-vakcinačních autoimunit.

Tabulka 3.6.6.1. Míra asociace autoimunit s očkováním podle kontinentu, kde studie probíhala, včetně parametrů síly důkazu

Kontinent studie	Počet ukazatelů asociace	Míra asociace	95% CI	95% PI	Dostatečný počet ukazatelů asociace	Absence publikačního zkreslení	Přijatelná heterogenita studií	Přijatelná nepřesnost studií	Dostatečná síla testu	Zobecnitelnost asociace	Absence asociace	Robustnost výsledku
Asie	16	1,09	0,94-1,26	0,80-1,48	+	+	+	+	-	-	+	+
Austrálie	6	1,10	0,86-1,41	0,63-1,95	-	+	+	-	-	-	+	+
Evropa	229	1,01	0,98-1,04	0,76-1,33	+	+	+	+	+	+	+	+
Severní Amerika	113	0,96	0,90-1,02	0,58-1,57	+	+	-	+	+	-	+	+

95% CI ... 95% interval spolehlivosti; 95% PI ... predikční interval

3.6.7. Kritická proměnná: Časové okno

Většina studií (82 z celkem 144 publikací) zkoumala výskyt autoimunitních onemocnění kdykoli po očkování, tj. nezávisle na délce doby po očkování. Jejich výskyt se nelišil mezi očkovanými a neočkovanými, a to jak na souboru ukazatelů asociace získaných z publikací s nízkým rizikem zkreslení, tak ze všech publikací, tabulka 3.6.7.1.

Tabulka 3.6.7.1. Míra asociace v závislosti na délce doby výskytu autoimunitního onemocnění po očkování, včetně parametrů síly důkazu

Časové okno	Počet ukazatelů asociace	Míra asociace	95% CI	95% PI	Dostatečný počet ukazatelů asociace	Absence publikačního zkreslení	Přijatelná heterogenita studií	Přijatelná nepřesnost studií	Dostatečná síla testu	Zobecnitelnost asociace	Absence asociace	Robustnost výsledku
< 2 měsíců	47	1,13	0,99-1,29	0,57-2,25	+	-	+	+	-	-	+	-
< 6 měsíců	57	0,98	0,91-1,06	0,65-1,48	+	+	+	+	+	+	+	+

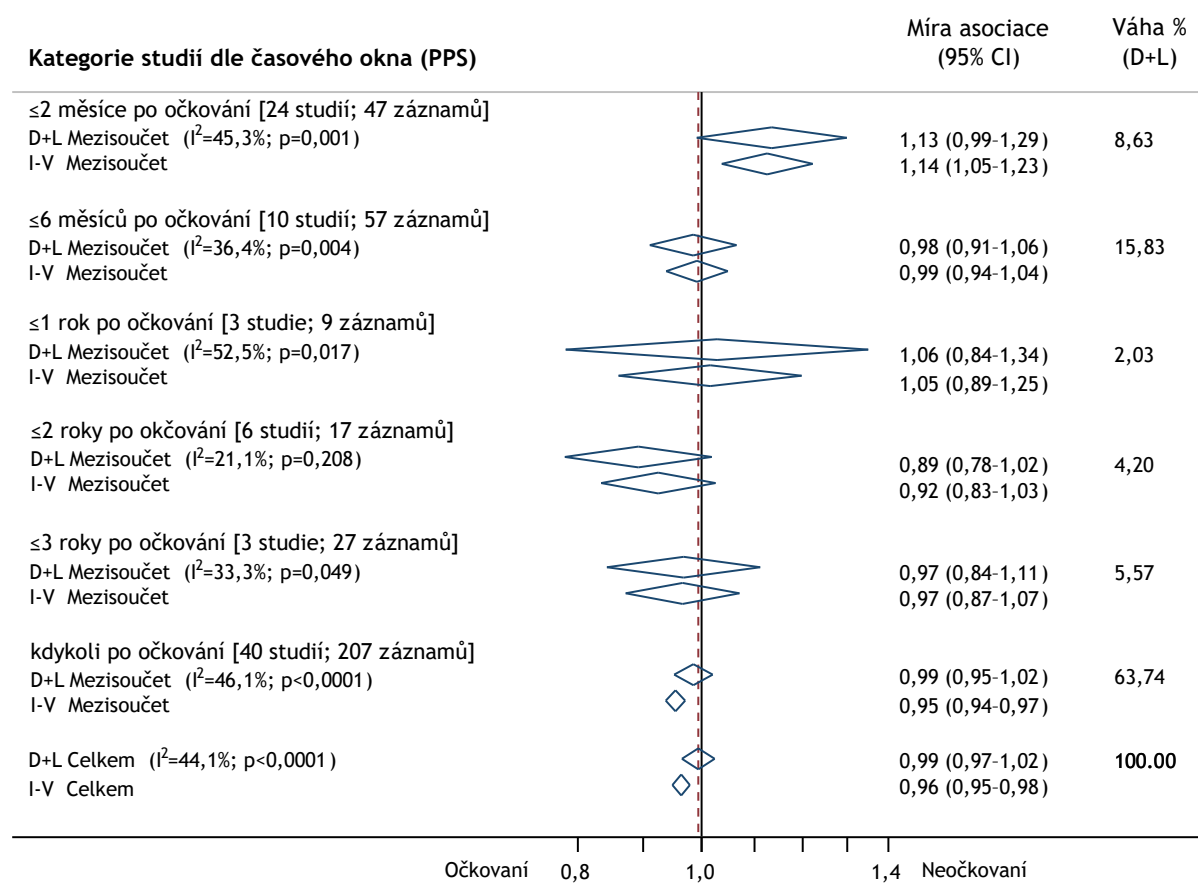
Časové okno	Počet ukazatelů asociace	Míra asociace	95% CI	95% PI	Dostatečný počet ukazatelů asociace	Absence publikačního zkreslení	Přijatelná heterogenita studií	Přijatelná nepřesnost studií	Dostatečná síla testu	Zobecnitelnost asociace	Absence asociace	Robustnost výsledku
< 1 roku	9	1,06	0,84-1,34	0,50-2,26	-	+	+	-	-	-	+	+
< 2 let	17	0,89	0,78-1,02	0,59-1,36	+	+	+	+	+	+	+	+
< 3 let	27	0,97	0,84-1,11	0,55-1,70	+	+	+	+	-	-	+	+
kdykoli	207	0,99	0,95-1,02	0,74-1,31	+	+	+	+	+	+	+	+

95% CI ... 95% interval spolehlivosti; 95% PI ... predikční interval

V žádné skupině studií stratifikovaných podle délky časového okna nebyla zjištěna míra asociace, která by naznačovala zvýšené riziko výskytu autoimunit po očkování, graf 3.6.7.1. Kromě toho byl potvrzen jejich ekvivalentní výskyt u očkováných a neočkováných, Pokud se jejich výskyt sledoval do 6 měsíců, do 2 let nebo nezávisle na délce doby po očkování, byla prokázána jednoznačně ekvivalentní prevalence u očkováných a neočkováných.

Míry asociace stanovené v podskupinách stratifikovaných podle časového okna byly na riziku zkreslení publikace nezávislé. Výjimkou však byla podskupina publikací hodnotících výskyt autoimunit do 2 měsíců po očkování. Publikace s nízkým rizikem zkreslení potvrdily asociaci, která konzistentně vykazovala absenci zvýšeného výskytu autoimunit po očkování. Ovšem při zahrnutí ukazatelů z ostatních publikací se asociace mírně zvýšila v neprospěch očkováných. Přesto bylo možné opětovně konstatovat, že míra asociace stanovená primární meta-analýzou nebyla podmíněna časovým oknem, tj. délkou doby sledování výskytu autoimunit po očkování.

Graf 3.6.7.1. Stromkový diagram míry asociace podle časového okna na souboru publikací s nízkým rizikem zkreslení (černá linie představuje střed míry asociace; červená čerchovaná linie představuje výslednou míru asociace)



D+L ... model náhodných efektů; I-V ... model pevných efektů; I^2 ... koeficient nekonzistence; p ... p-hodnota; PPS ... soubor publikací s nízkým rizikem zkreslení; 95% CI ... 95% interval spolehlivosti

4. Diskuze

Tato studie jednoznačně prokázala, že mezi běžně používaným očkováním a vznikem autoimunitních onemocnění není žádná příčinná souvislost. Nebyl totiž zjištěn žádný zvýšený výskyt všech dosud zkoumaných autoimunit u očkovaných oproti neočkovaným. Tento závěr se opírá o prokázání původního předpokladu formulovaného nulovou hypotézou, že výskyt těchto onemocnění je ekvivalentní jak u očkovaných, tak u neočkovaných. Výsledek meta-analýzy bylo navíc možné zobecnit, protože byla splněna všechna kritéria síly důkazu.

Meta-analýza byla prováděna na dostatečně velkém souboru převážně analytických studií s nízkým rizikem zkreslení, což umožnilo nejen zajistit přijatelnou heterogenitu vstupních dat, ale také minimalizovat publikační zkreslení. K tomuto zkreslení mohou mimo jiné přispívat také malé studie nebo studie, které schází. Takové studie buď nemusely existovat nebo nebyly rešerší nalezeny. Přesto dodatečné analýzy, které zkoumaly vliv malých studií nebo vliv chybějících studií, prokázaly setrvalost původního výsledku meta-analýzy. Ten byl nakonec hodnocen jako robustní, protože se nezměnil ani v případě zahrnutí všech publikovaných studií nezávisle na míře rizika jejich zkreslení.

Analýzy citlivosti naznačily, že míra asociace byla závislá na výši kvalitativního skóre NOS zařazených studií. Čím bylo totiž toto skóre nižší, tím se hodnota výsledné míry zvyšovala a ekvivalence výskytu autoimunit u očkovaných a neočkovaných nemusela být dosažena. S tím také souvisela častější vyšší heterogenita vstupních ukazatelů asociace, nedostatečný počet studií a vyšší riziko publikačního zkreslení.

Proto výběr vysoce kvalitních studií s nízkou mírou zkreslení se stal rozhodujícím kritériem pro dosažení jednoznačného výsledku bez významného vlivu jak výběrového, tak informačního zkreslení. Je-li totiž srovnatelnost studovaných skupin vysoká, stejně jako jsou-li ve studiích autoimunitní onemocnění a/nebo prováděná očkování dostatečně dobře prokázána, respektive dokladována, snižuje se tím riziko zaujatosti. To vše pak přispívá k dosažení lepší přesnosti výsledku meta-analýzy.

Dále bylo zkoumáno, zda konečný výsledek není ovlivněn rokem vydání publikace či obdobím provádění studie, zda může být podmíněn demograficky, věkem studijní populace, metodologií vedené studie nebo případně délkou doby sledování po očkování.

Nabízela se otázka, zda neexistuje nějaký časový trend výskytu autoimunitních onemocnění po očkování – tj. zda není například tento výskyt třeba častější v posledních dekádách. Hodnocení

tří posledních dekád včetně všech studií provedených do roku 1991 nepoukázalo na žádný takový trend. Výsledky meta-analýz v podskupinách studií, které byly prováděny nebo publikovány v příslušné dekádě, byly totiž stále konzistentní s celkovým výsledkem této studie. I když většina prací zařazených do této meta-analýzy pocházela převážně ze tří kontinentů, tj. Evropy, Severní Ameriky nebo Asie, nebyl zjištěn vyšší výskyt autoimunit po očkování v závislosti na populaci kontinentu, kde se konkrétní studie prováděly. Ani věk studijních populací neovlivnil ekvivalentní výskyt autoimunitních onemocnění mezi očkovanými a neočkovanými, protože byl stále stejný jak u mladších, tak starších 18 let stejně jako v obecné populaci bez věkového vymezení.

Metodologie studií zařazených do meta-analýzy nebyla jednotná. Proto byl hodnocen dopad aplikovaného typu studie na výslednou asociaci. Ta byla zkoumaná v podskupině studií případů a kontrol, kohortových a modifikovaných studií, které vycházejí z principů dvou předešlých metodologií. Ani v jedné z těchto podskupin studií nebyl výsledek odlišný a všechny tři metodologie nenaznačily zvýšený výskyt autoimunit u očkovaných oproti neočkovaným.

Přednostně byly v této meta-analýze hodnoceny ukazatele asociace určující vztah autoimunit kdykoli po očkování. Nicméně některé studie se zaměřily na výskyt těchto onemocnění během přesně vymezené doby po očkování. V takovém případě byly použity ty ukazatele, které vyjadřovaly asociaci v tom nejdelším časovém období, aby byl lépe dokumentován dopad očkování na kvalitu života jedince v dlouhodobém horizontu. Tím se vlastně hodnotil výskyt zejména těch středně až dlouhodobě přetrvávajících autoimunitních onemocnění. Míry asociací výskytu autoimunit rozvrstvených podle délky doby po očkování si zachovaly stejnou výpověď bez náznaku zvýšeného rizika u očkovaných oproti neočkovaným jedincům. I když o něco vyšší počet autoimunitních onemocnění byl dokumentován u jedinců do dvou měsíců po očkování, oproti neočkovaným nebyl statisticky významný. Proto původní výsledek této meta-analýzy nebyl závislý na délce doby po očkování.

V této meta-analýze byla souhrnně hodnocena příčinná souvislost mezi výskytem jakékoli autoimunity a jakýmkoli běžně používaným očkováním, a to bez ohledu na výběr příslušné publikované kombinace konkrétního onemocnění a očkování. Tento přístup byl unikátní a nebyl dosud proveden nebo publikován. Je ale pravdou, že v literatuře lze nalézt publikované meta-analýzy hodnotící vztah mezi konkrétním očkováním a jakýmkoli autoimunitním onemocněním [Genovese 2018, Jiang 2019]. Proto jsme provedli další dílčí meta-analýzy nejen podle typu vakcín a konkrétního druhu očkování, ale také podle konkrétních či skupinově specifických

autoimunit. Podmínkou pro vedení těchto analýz bylo dostatečné zastoupení vstupních údajů v podobě ukazatelů asociace. Pokusili jsme se tak zhodnotit, zda některé autoimunity nemohou být specificky podmíněny typem nebo druhem očkování.

Vakcíny jsme dělili podle typu na inaktivované a živé. Mezi inaktivované byly zařazeny vakcíny nejen celovirionové nebo celobuněčné, ale také subjednotkové nebo splitové, včetně těch podobných virové částici, a to bez ohledu na to, zda byly či nebyly konjugované. Podobně i živé vakcíny zahrnovaly nejen atenuované, ale také rekombinantně připravené. Toto jednoduché rozdělení bylo doplněno skupinou nespecifikovaných vakcín, protože některé publikované studie hodnotily výhradně jen dětské nebo dospělé očkování případně jakékoli bez dalšího určení. Do této skupiny jsme přiřadili také očkování těmi vakcínami, které mohly být jak inaktivované, tak živé a autoři je v publikaci dále nepopsali. Poslední skupinou se staly vakcíny, které by sice patřily mezi inaktivované (jako vakcína proti lidským papilomavirovým nákazám, chřipce nebo virové hepatitidě typu B), ale měly navíc zesilovač, tj. přídavnou látku zesilující imunizační účinek – tj. monofosforyl lipid, skvalen nebo saponin. Dílčí meta-analýzy nepotvrdily žádný vztah mezi autoimunitami a očkováním jak inaktivovanými, tak živými vakcínami, a to včetně těmi nespecifikovanými nebo se zesilovači.

Ze všech pro nás dostupných publikací bylo sledováno celkem 47 autoimunitních onemocnění. Ty byly rozřazeny do 8 skupinově specifických kategorií, tj. onemocnění endokrinního, nervového a gastrointestinálního systému, a dále hematologická a kožní onemocnění či onemocnění pojivové tkáně autoimunitní povahy. Samostatně byly hodnoceny vaskulitidy a ostatní onemocnění, které nebylo možné přiřadit do žádné z uvedených kategorií.

Meta-analýza zaměřená výhradně na autoimunitní onemocnění endokrinního systému nebo jen onemocnění štítné žlázy nebo diabetes mellitus I. typu prokázala, že se jejich výskyt po jakémkoli očkování stejně jako po očkování živými nebo inaktivovanými vakcínami nezvyšuje. Tentýž výsledek byl zjištěn také po očkování jak živými monovalentními nebo kombinovanými vakcínami proti spalničkám, příušnicím a/nebo zarděnkám, inaktivovanými monovalentními nebo kombinovanými vakcínami proti tetanu, záškrtu a/nebo dávivému kašli stejně jako po očkování s inaktivovanou vakcínou proti lidským papilomavirovým nákazám nebo živou či inaktivovanou poliovakcínou. Výsledek byl konzistentní s dosud publikovanými poznatky, že neexistuje žádná příčinná souvislost mezi výskytem diabetes mellitus I. typu u dětí a jejich dětským očkováním proti tuberkulóze, tetanu, záškrtu, dávivému kašli, hemofilovým nákazám typu b, dětské přenosné obrně nebo spalničkám, příušnicím a zarděnkám [Morgan 2016].

Kauzalita autoimunitních onemocnění nervového systému včetně demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému (tj. akutní diseminovaná encefalomyelitida nebo získaný demyelinizační syndrom, včetně roztroušené sklerózy a/nebo oční neuritidy) nebyla s jakýmkoli očkováním prokázána. Ke stejnému závěru vedly i dílčí analýzy, které hodnotily očkování buď s inaktivovanými vakcínami nebo s vakcínami proti lidským papilomavírovým nákazám a virové hepatitidě typu B. K podobným výsledkům dospěly také publikované meta-analýzy nebo přehledové studie, které se soustředily na výskyt autoimunitního syndromu [Elwood 2018] nebo demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému [Martínez-Sernández 2013, Mouchet 2018] a roztroušené sklerózy [Sestili 2018] po očkování proti virové hepatitidě typu B nebo také po očkování proti lidským papilomavírovým nákazám [Meggiolaro 2018, Mouchet 2018]. Zvýšené riziko vzniku roztroušené sklerózy nebo oční neuritidy po očkování s inaktivovanými a živými vakcínami nebylo odhaleno také v dalších přehledových [Mailand 2017] a kvantitativních analýzách [Farez 2011]. Dokonce bylo zjištěno, že u očkovaných proti tetanu případně i proti záškrtu byl snížený výskyt roztroušené sklerózy nebo obecně demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému oproti takto neočkovaným [Farez 2011, Hernán 2006]. Bohužel v naší meta-analýze nebylo možné tento výsledek prokázat či ověřit, protože scházel dostatečný počet vysoce kvalitních studií. Ukázalo se totiž, že původní publikované meta-analýzy vycházely z dat nezávisle na riziku zkreslení studie a takové výsledky mohly být významně zatíženy výběrovou nebo informační předpojatostí autorů.

Naše meta-analýza nezjistila zvýšený výskyt Guillain-Barrého syndromu nebo narkolepsie po jakémkoli očkování nebo očkování s inaktivovanými vakcínami. Naopak mírně zvýšený výskyt Guillain-Barrého syndromu po očkování trivalentní inaktivovanou vakcínou proti chřipce byl dokumentován publikovanou meta-analýzou, která zahrnovala studie z let 1981-2014 [Martín Arias 2015]. Publikované zvýšené riziko tohoto syndromu, které demonstrovalo relativní riziko 1,22 (95% interval spolehlivosti 1,01-1,48), bylo nízké a možná také podmíněné mírou zkreslení zařazených studií. Pokud meta-analýza zahrnovala jen vysoce kvalitní studie z let 1981-2019, pak výsledná asociace dosahovala hodnoty 1,15 (95% CI: 0,97-1,35) dokladující absenci souvislosti Guillain-Barrého syndromu po očkování proti chřipce [Petráš 2020].

Příčinná souvislost mezi autoimunitním onemocněním gastrointestinálního systému a jakýmkoli očkováním nebyla meta-analýzou prokázána. Žádný vztah nebyl nalezen ani mezi výskytem zánětlivých onemocnění střev autoimunitní povahy a očkováním s jakoukoli vakcínou nebo jen výhradně inaktivovanými vakcínami. To bylo také v souladu s výsledky publikované

meta-analýzy, která se soustředila na výskyt zánětlivých onemocnění střev autoimunitní povahy u dětí očkovaných s různými dětskými vakcínami [Pineton de Chambrun 2015]. Výjimkou byl zvýšený výskyt Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dětí očkovaných proti dětské přenosné obrně. Tomu mohla podle autorů přispět vysoká heterogenita malého počtu zařazených studií. Navíc očkování proti dětské přenosné obrně nezvyšovalo u dětí riziko výskytu zánětlivých onemocnění střev, které zahrnovalo jak Crohnovu chorobu, tak ulcerózní kolitidu.

Výskyt autoimunitních onemocnění pojivové tkáně byl u očkovaných podobný jako u neočkovaných, jak ukázala dílčí kvantitativní analýza v této studii. Ekvivalentní výskyt revmatoidní a/nebo juvenilní artritidy byl potvrzen mezi neočkovanými a očkovanými s jakoukoli vakcínou nebo jen inaktivovanými vakcínami. Očkování prokazatelně nevykazovalo zvýšené riziko výskytu systémového lupus erythematosus ve srovnání s neočkovanými jedinci. Nicméně oba tyto výsledky nebyly v souladu s dosud publikovaným závěrem jiné meta-analýzy [Wang 2017] naznačující mírně zvýšený výskyt jak revmatoidní artritidy (relativní riziko 1,48 s 95% intervalem spolehlivosti 1,08-2,03), tak systémového lupus erythematosus (relativní riziko 1,93 s 95% intervalem spolehlivosti 1,07-3,48). Na rozdíl od publikované meta-analýzy, která do výsledku zahrнула údaje z celkem 16 studií, byl náš výsledek získán analýzou ukazatelů asociace z 19 studií s nízkou mírou zkreslení (z celkového počtu 24 studií). Proto se lze domnívat, že počet dat a jejich výběr z vysoce kvalitních studií vede k přesnějšímu závěru s minimalizací výběrového a informačního zkreslení.

Očkování také nezvyšovalo výskyt kožních onemocnění nebo vaskulitid autoimunitní povahy, což bylo v souladu s dosavadními závěry publikované meta-analýzy sledující mimo jiné kožní onemocnění nebo vaskulitidy po očkování proti lidským papilomavírovým nákazám [Genovese 2018, Jiang 2019]. Podobně žádný vztah mezi vznikem Kawasakiho syndromu a očkováním proti rotavírovým nákazám nebyl prokázán publikovanou přehledovou studií doplněnou meta-analýzou [Mellone 2019].

Vzhledem k tomu, že naše meta-analýza vycházela z dat, které se cíleně soustředily na výskyt autoimunitních onemocnění nezávisle na délce doby po jakémkoli očkování, případně na jejich výskyt v nejdelším zkoumaném intervalu po očkování, lze tuto prokázanou absenci asociace interpretovat ke středně až dlouhodobě perzistujícím autoimunitním onemocněním. Naopak tento závěr nelze snadno extrapolovat na krátkodobě přetrvávající autoimunitní onemocnění, která do 2 až 6 měsíců po očkování mohou spontánně vymizet. Typickým zástupcem byla imunitní trombocytopenie dokumentovaná po očkování monovalentní nebo kombinovanou

vakcínou proti spalničkám, která u 93 % dětí spontánně vymizela bez rizika vzniku dlouhodobé či chronické formy [Mantadakis 2010].

Výsledek nejen vlastní analýzy dat, ale také jeho srovnání s dosud publikovanými výsledky jiných meta-analýz, nás jednoznačně vede k tvrzení, že běžně dostupné živé nebo inaktivované vakcíny používané pro doporučené nebo pravidelné očkování nejsou ani příčinou a ani spouštěčem těch autoimunitních onemocnění, jejichž vztah byl v publikacích studován. Tento závěr se vztahuje zejména na středně až dlouhodobě přetrvávající onemocnění, která se mohou po očkování objevit nejen časně, ale také s delším zpožděním a představují pro jedince zdravotní ohrožení.

Platnost tohoto tvrzení je však omezena možným výskytem post-vakcinačních časných a krátkodobě přetrvávajících autoimunitních onemocnění, jako je např. idiopatická trombocytopenická purpura. I přesto, že byl výsledek této meta-analýzy robustní a jednoznačný, není možné ho jednoduše vztahovat také na nová nebo experimentální očkování stejně jako na ta autoimunitní onemocnění, jejichž vztah s očkováním nebyl dosud zkoumán a publikován.

5. Závěr

Výsledek této meta-analýzy přispěl k objasnění výskytu autoimunitních onemocnění podmíněné očkováním. Na rozdíl od dosud publikovaných kvantitativních analýz hodnotících kauzalitu zpravidla specifických autoimunitních onemocnění nebo konkrétních vakcín se tato meta-analýza pokusila zhodnotit dopad očkování jako takového na výskyt jakýchkoli autoimunit. Podnět k tomuto zkoumání dala publikovaná podezření, že očkování může obecně být jeden z rizikových faktorů pro vznik autoimunitního onemocnění. Díky tomuto obecnému přístupu bylo možné zpracovat a vyhodnotit vztah mezi očkováním a autoimunitami na velkém souboru ukazatelů asociace získaných z publikací s nízkým rizikem zkreslení a zvýšit tak kvalitu výsledku meta-analýzy.

Míra asociace stanovená touto studií jednoznačně potvrdila, že mezi očkováním a vznikem autoimunitního onemocnění není žádná kauzalita a výskyt těchto onemocnění byl u očkovaných a neočkovaných osob ekvivalentní. Zobecnění tohoto výsledku podpořila síla důkazu, založená na analýze ukazatelů asociace získaných z publikací s nízkým rizikem zkreslení. Přesto tento výsledek zůstává omezen na ta očkování a zkoumané autoimunity, které byly předmětem publikací zařazených do meta-analýzy.

Absence kauzality nebyla podmíněna věkem studijní populace, místem a časem provádění studie, časovým oknem nebo použitou metodologií, což prokázala konzistence asociací podmíněných těmito faktory. Rovněž nebyla podmíněná typem či druhem očkování stejně jako skupinově specifickými nebo konkrétními autoimunitami.

Výsledek této meta-analýzy se soustředil na 47 zkoumaných autoimunitních onemocnění a 18 specificky unikátních vakcinačních složek ve formě monovakcín nebo kombinovaných vakcín, které se používají v rámci očkovacích programů nebo dobrovolného očkování. V případě ostatních autoimunitních onemocnění, nebo nových či experimentálních vakcín, by extrapolace míry asociace stanovená touto meta-analýzou nemusela platit. Přesto lze závěrem konstatovat, že dosavadní běžně používané očkování není příčinou výskytu či vzniku těch nejčastějších středně- až dlouhodobě perzistujících autoimunitních onemocnění. Není tedy opodstatněné se domnívat, že toto očkování může být jedním z rizikových faktorů pro vznik zkoumaných autoimunit.

6. Souhrn

Cílem této práce bylo zhodnotit, zda existuje vztah mezi výskytem autoimunitních onemocnění a očkováním. I když byla mnoha autory naznačována jeho existence, a to nezávisle na druhu autoimunity a očkování, dosud scházela analýza, která by tuto kauzalitu potvrdila nebo vyvrátila.

Byla proto provedena meta-analýza z celkem 144 publikací získaných rešerší šesti významných databází, včetně MEDLINE a EMBASE. Vybrané publikace byly dále hodnoceny podle rizika zkreslení a konečná analýza byla vedena na souboru 364 ukazatelů asociace uveřejněných v 82 publikacích s nízkým rizikem zkreslení. Meta-analýzou stanovená míra asociace autoimunit a jakéhokoli očkování byla podrobena přísným kritériím síly důkazu tak, aby bylo možné ji zhodnotit z hlediska zobecnění. Kromě toho byly provedeny také dodatečné analýzy senzitivity podmíněné faktory jako je rok publikace, lokalita studie, věk populace, použitá metodologie, délka doby mezi očkováním a výskytem autoimunit, typ a druh vakcíny a/nebo autoimunitního onemocnění.

Výsledkem této meta-analýzy bylo zjištění, že výskyt jakéhokoli dosud publikovaného autoimunitního onemocnění byl u očkováných a neočkováných ekvivalentní. Splněná kritéria síly důkazu potvrdila obecnou platnost tohoto výsledku. Ke stejnému závěru dospěla rovněž analýza na souboru ukazatelů asociace ze všech rešerší dostupných publikací, které tento vztah zkoumaly. Také analýzy senzitivity nenaznačily odlišný výsledek. I přes jednoznačný důkaz absence zvýšeného rizika autoimunit po očkování je tento závěr vztažen jen k běžně používanému očkování a ke středně- až dlouhodobě perzistujícím autoimunitním onemocněním, které byly dosud studiem hodnoceny. Bohužel ho ale nelze snadno extrapolovat k experimentálním či novým vakcínám stejně jako k vzácným či ojedinělým autoimunitám.

Toto je první práce, která zhodnotila obecnou kauzalitu mezi očkováním a výskytem autoimunitních onemocnění. Potvrdila, že dosavadní inaktivované nebo živé vakcíny používané v rámci jak imunizačních programů, tak doporučeného očkování nejsou příčinou nebo spouštěčem autoimunitních onemocnění, jejichž nárůst byl v posledních dvou dekadách zaznamenán. Závěrem lze konstatovat, že stávající očkování nepatří mezi rizikové faktory těchto onemocnění.

Summary:

The aim of this study was to evaluate whether there is a relationship between the incidence of autoimmune diseases and vaccination. While many authors have suggested causality regardless of the type of autoimmunity and vaccination, no analysis to confirm or reject this hypothesis has been performed to date.

Therefore, a meta-analysis was undertaken using data of a total of 144 publications identified by searching six major databases including the MEDLINE and EMBASE. Selected publications were further evaluated according to the risk of bias, with the final analysis conducted using 364 measures of association employed in 82 publications with a low risk of bias.

The measure of association of any autoimmune disease and any vaccination determined in our meta-analysis complied with our strict criteria of strength of evidence to make the results generalizable. Moreover, additional sensitivity analyses were conducted using parameters such as the year of publication, study site, population age, methodology used, interval between vaccination and the presence of an autoimmune disease as well as the type and kind of vaccine and/or autoimmune disease.

Our meta-analysis showed the same incidence of any autoimmune disease previously reported in vaccinated and non-vaccinated individuals, with the fact that our criteria of the strength of evidence had been met confirming the generalizability of this outcome. The same conclusion was drawn by all analyses examining data of all available publications irrespective of the risk of bias and published to date. The outcomes of sensitivity analyses did not differ from those of our primary one either. Despite clear evidence of no increase in the risk of an autoimmune disease developing after vaccination, this conclusion applies exclusively to commonly used vaccines and to autoimmune diseases with intermediate- or long-term persistence evaluated in studies reported to date and, unfortunately, cannot be easily extrapolated to experimental or novel vaccines or to rare or sporadic autoimmunity diseases.

Ours is the first study assessing general causation between vaccination and the occurrence of autoimmune diseases. Our data confirmed that the inactivated or live vaccines currently used both in immunization programs and recommended vaccination schemes are not a cause or a trigger of an autoimmune disease whose increasing rates have been reported over the last two decades. Given the above, the current vaccination program is not a risk factor for developing these diseases.

7. Literatura

1. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med.* 1999 Dec 30;341(27):2068-74. doi: 10.1056/NEJM199912303412707. PMID: 10615080.
2. Alter M, Speer J. Clinical evaluation of possible etiologic factors in multiple sclerosis. *Neurology.* 1968 Feb;18(2):109-16. doi: 10.1212/wnl.18.2.109. PMID: 5688752.
3. Angelo MG, David MP, Zima J, Baril L, Dubin G, Arellano F, Struyf F. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 May;23(5):466-79. doi: 10.1002/pds.3554. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24644063; PMCID: PMC4230467.
4. Avrameas S, Selmi C. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. *J Autoimmun.* 2013 Mar;41:46-9. doi: 10.1016/j.jaut.2013.01.006. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23384670.
5. Colafrancesco S, Perricone C, Priori R, Valesini G, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *J Autoimmun.* 2014 Jun;51:10-6. doi: 10.1016/j.jaut.2014.03.003. Epub 2014 Apr 26. PMID: 24774584.
6. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S. eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* John Wiley & Sons, Ltd, 2008:243–96.
7. Duke RC. Self recognition by T cells. I. Bystander killing of target cells bearing syngeneic MHC antigens. *J Exp Med.* 1989 Jul 1;170(1):59-71. doi: 10.1084/jem.170.1.59. PMID: 2787386; PMCID: PMC2189386.
8. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun.* 2007 Aug;29(1):1-9. doi: 10.1016/j.jaut.2007.05.002. Epub 2007 Jun 19. PMID: 17582741; PMCID: PMC2717015.
9. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2004 May 13;350(20):2068-79. doi: 10.1056/NEJMra030158. PMID: 15141045.
10. Elwood JM, Ameratunga R. Autoimmune diseases after hepatitis B immunization in adults: Literature review and meta-analysis, with reference to 'autoimmune/autoinflammatory

- syndrome induced by adjuvants' (ASIA). *Vaccine*. 2018 Sep 11;36(38):5796-5802. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.074. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30100071.
11. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2011 Jul;258(7):1197-206. doi: 10.1007/s00415-011-5984-2. Epub 2011 Mar 24. PMID: 21431896.
 12. Genovese C, LA Fauci V, Squeri A, Trimarchi G, Squeri R. HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Prev Med Hyg*. 2018 Sep 28;59(3):E194-E199. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.3.998. PMID: 30397675; PMCID: PMC6196376.
 13. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):383-94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026. Epub 2010 Dec 31. PMID: 21195583.
 14. Hang LM, Nakamura RM. Current concepts and advances in clinical laboratory testing for autoimmune diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1997;34(3):275-311. doi: 10.3109/10408369708998095. PMID: 9226106.
 15. Hedges LV, Pigott TD. The power of statistical tests in meta-analysis. *Psychol Methods*. 2001 Sep;6(3):203-17. PMID: 11570228.
 16. Hernán MA, Alonso A, Hernández-Díaz S. Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):212-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000225079.51201.f9. PMID: 16864810.
 17. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557. PMID: 12958120; PMCID: PMC192859.
 18. Chaimani A, Mavridis D, Salanti G. A hands-on practical tutorial on performing meta-analysis with Stata. *Evid Based Ment Health*. 2014 Nov;17(4):111-6. doi: 10.1136/eb-2014-101967. Epub 2014 Oct 6. PMID: 25288685.

19. Int'Hout J, Ioannidis JP, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Jul 12;6(7):e010247. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010247. PMID: 27406637; PMCID: PMC4947751.
20. Jackson D, Turner R. Power analysis for random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2017 Sep;8(3):290-302. doi: 10.1002/jrsm.1240. Epub 2017 Apr 4. PMID: 28378395; PMCID: PMC5590730.
21. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997 Sep;84(3):223-43. doi: 10.1006/clin.1997.4412. PMID: 9281381.
22. Jiang HY, Shi YD, Zhang X, Pan LY, Xie YR, Jiang CM, Deng M, Ruan B. Human papillomavirus vaccination and the risk of autoimmune disorders: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019 May 21;37(23):3031-3039. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.049. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31036452.
23. Langridge WH. Edible vaccines. *Sci Am*. 2000 Sep;283(3):66-71. doi: 10.1038/scientificamerican0900-66. PMID: 10976468.
24. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int J Celiac Dis*. (2015) 3:151–5. doi: 10.12691/ijcd-3-4-8
25. Leung PS, Wang J, Naiyanetr P, Kenny TP, Lam KS, Kurth MJ, Gershwin ME. Environment and primary biliary cirrhosis: electrophilic drugs and the induction of AMA. *J Autoimmun*. 2013 Mar;41:79-86. doi: 10.1016/j.jaut.2012.12.007. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23352659; PMCID: PMC3622763.
26. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol*. 2017 Jun;264(6):1035-1050. doi: 10.1007/s00415-016-8263-4. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27604618.
27. Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. Thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management. *J Pediatr*. 2010 Apr;156(4):623-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.10.015. Epub 2010 Jan 25. PMID: 20097358.

28. Martín Arias LH, Sanz R, Sáinz M, Treceño C, Carvajal A. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: A meta-analysis. *Vaccine*. 2015 Jul 17;33(31):3773-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.05.013. Epub 2015 May 18. PMID: 25999283.
29. Martínez-Sernández V, Figueiras A. Central nervous system demyelinating diseases and recombinant hepatitis B vaccination: a critical systematic review of scientific production. *J Neurol*. 2013 Aug;260(8):1951-9. doi: 10.1007/s00415-012-6716-y. Epub 2012 Oct 20. PMID: 23086181.
30. Meggiolaro A, Migliara G, La Torre G. Association between Human Papilloma Virus (HPV) vaccination and risk of Multiple Sclerosis: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 May 4;14(5):1266-1274. doi: 10.1080/21645515.2017.1423155. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29333935; PMCID: PMC5989905.
31. Mellone NG, Silva MT, Paglia MDG, Lopes LC, Barberato-Filho S, Del Fiol FS, Bergamaschi CC. Kawasaki Disease and the Use of the Rotavirus Vaccine in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2019 Sep 24;10:1075. doi: 10.3389/fphar.2019.01075. PMID: 31616298; PMCID: PMC6768949.
32. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A387-94. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.010. Epub 2009 Nov 20. PMID: 19932200.
33. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine*. 2017 Aug 24;35(36):4761-4768. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.030. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28750853.
34. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19621072; PMCID: PMC2707599.
35. Morgan E, Halliday SR, Campbell GR, Cardwell CR, Patterson CC. Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2016 Feb;59(2):237-43. doi: 10.1007/s00125-015-3800-8. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26564178; PMCID: PMC4705121.

36. Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, Bégaud B. Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases-A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2018 Jun;132:108-118. doi: 10.1016/j.phrs.2018.04.007. Epub 2018 Apr 14. PMID: 29665426.
37. Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, Bégaud B. Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases - A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018 Mar 14;36(12):1548-1555. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.036. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29454521.
38. Oberle D, Pavel J, Mayer G, Geisler P, Keller-Stanislawski B; German Narcolepsy Study Group. Retrospective multicenter matched case-control study on the risk factors for narcolepsy with special focus on vaccinations (including pandemic influenza vaccination) and infections in Germany. *Sleep Med.* 2017 Jun;34:71-83. doi: 10.1016/j.sleep.2017.02.026. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28522102.
39. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia.* 1999 Dec;42(12):1395-403. doi: 10.1007/s001250051309. Erratum in: *Diabetologia* 2000 May;43(5):685. PMID: 10651256.
40. Peng J, Narasimhan S, Marchesi JR, Benson A, Wong FS, Wen L. Long term effect of gut microbiota transfer on diabetes development. *J Autoimmun.* 2014 Sep;53:85-94. doi: 10.1016/j.jaut.2014.03.005. Epub 2014 Apr 22. PMID: 24767831; PMCID: PMC4361177.
41. Petráš M, Lesná IK, Dáňová J, Čelko AM. Is an Increased Risk of Developing Guillain-Barré Syndrome Associated with Seasonal Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel).* 2020 Mar 27;8(2):150. doi: 10.3390/vaccines8020150. PMID: 32230964; PMCID: PMC7349742.
42. Pineton de Chambrun G, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Cortot A, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Vaccination and Risk for Developing Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis of Case-Control and Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Aug;13(8):1405-15.e1; quiz e130. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.179. Epub 2015 May 5. PMID: 25956840.

43. Regner M, Lambert PH. Autoimmunity through infection or immunization? *Nat Immunol*. 2001 Mar;2(3):185-8. doi: 10.1038/85228. PMID: 11224510.
44. Salinas GF, Braza F, Brouard S, Tak PP, Baeten D. The role of B lymphocytes in the progression from autoimmunity to autoimmune disease. *Clin Immunol*. 2013 Jan;146(1):34-45. doi: 10.1016/j.clim.2012.10.005. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23202542.
45. Sestili C, Grazina I, La Torre G. HBV vaccine and risk of developing multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Sep 27. doi: 10.1080/21645515.2018.1528835. Epub ahead of print. PMID: 30260264.
46. Sollid LM, Pos W, Wucherpfennig KW. Molecular mechanisms for contribution of MHC molecules to autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol*. 2014 Dec;31:24-30. doi: 10.1016/j.coi.2014.08.005. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25216261; PMCID: PMC4254370.
47. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA*. 1994 May 25;271(20):1602-5. PMID: 8182813.
48. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000 Apr 19;283(15):2008-12. doi: 10.1001/jama.283.15.2008. PMID: 10789670.
49. Telahun M, Abdulkadir J, Kebede E. The relation of early nutrition, infections and socio-economic factors to the development of childhood diabetes. *Ethiop Med J*. 1994 Oct;32(4):239-44. PMID: 7835352.
50. Todd JA, Wicker LS. Genetic protection from the inflammatory disease type 1 diabetes in humans and animal models. *Immunity*. 2001 Sep;15(3):387-95. doi: 10.1016/s1074-7613(01)00202-3. PMID: 11567629.
51. Valentine JC, Pigott TD, Rothstein HR. How Many Studies Do You Need?: A Primer on Statistical Power for Meta-Analysis. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*. 2010;35(2):215-247. doi:10.3102/1076998609346961
52. Wang B, Shao X, Wang D, Xu D, Zhang JA. Vaccinations and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis.

- Autoimmun Rev. 2017 Jul;16(7):756-765. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.012. Epub 2017 May 5. PMID: 28483543.
53. Wang L, Wang FS, Chang C, Gershwin ME. Breach of tolerance: primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2014 Aug;34(3):297-317. doi: 10.1055/s-0034-1383729. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25057953.
54. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.[internet]. Ottawa (ON): Ottawa Health Research Institute (OHRI);[accessed 2018 May 11].[2 p].
55. West J, Fleming KM, Tata LJ, Card TR, Crooks CJ. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2014 May;109(5):757-68. doi: 10.1038/ajg.2014.55. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24667576; PMCID: PMC4012300.
56. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet.* 2003 Nov 15;362(9396):1659-66. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14802-7. PMID: 14630450.
57. Xie S, Xu H, Shan X, Liu B, Wang K, Cai Z. Clinicopathological and prognostic significance of survivin expression in patients with oral squamous cell carcinoma: evidence from a meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Feb 24;10(2):e0116517. doi: 10.1371/journal.pone.0116517. PMID: 25710884; PMCID: PMC4339736.

8. Přílohy

8.1. Seznam publikací zařazených do studie

- Abbasi 2017** Abbasi M, Nabavi SM, Fereshtehnejad SM, Jou NZ, Ansari I, Shayegannejad V, Mohammadianinejad SE, Farhoudi M, Noorian A, Razazian N, Abedini M, Faraji F. Multiple sclerosis and environmental risk factors: a case-control study in Iran. *Neurol Sci.* 2017 Nov;38(11):1941-1951.
- Ahlgren 2009** Ahlgren C, Toren K, Oden A, Andersen O. A population- based case-control study on viral infections and vaccinations and subsequent multiple sclerosis risk. *European Journal of Epidemiology* 2009;24(9):541–52.
- Alter 1968** Alter M, Speer J. Clinical evaluation of possible etiologic factors in multiple sclerosis. *Neurology* 1968;18:109–116.
- Altobelli 2003** Altobelli E, Petrocelli R, Verrotti A, Valenti M. Infections and risk of type I diabetes in childhood: a population-based case-control study. *Eur J Epidemiol.* 2003;18(5):425-30.
- Andersen 1981** Andersen E, Isager H, Hyllested K. Risk factors in multiple sclerosis: tuberculin reactivity, age at measles infection, tonsillectomy and appendectomy. *Acta Neurol Scand.* 1981 Feb;63(2):131-5.
- Andrews 2017** Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine.* 2017 Mar 23;35(13):1729-1732.
- Angelo 2014** Angelo MG, David MP, Zima J, Baril L, Dubin G, Arellano F, Struyf F. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 May;23(5):466-79.
- Arnheim-Dahlström 2013** Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. 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.
- Ascherio 2001** Ascherio A, Zhang SM, Hernan M A, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, Walker A. M. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344 (5), 327–332.
- Baker 2019** Baker MA, Baer B, Kulldorff M, Zichittella L, Reindel R, DeLuccia S, Lipowicz H, Freitas K, Jin R, Yih WK. Kawasaki disease and 13-valent pneumococcal conjugate vaccination among young children: A self-controlled risk interval and cohort study with null results. *PLoS Med.* 2019 Jul 2;16(7):e1002844.
- Bansil 1997** Bansil S, Singhal BS, Ahuja GK, Riise T, Ladiwala U, Behari M, Cook SD. Multiple sclerosis in India: a case-control study of environmental exposures. *Acta Neurol Scand.* 1997 Feb;95(2):90-5.
- Bardenheier 2016** Bardenheier BH, Duffy J, Duderstadt SK, Higgs JB, Keith MP, Papadopoulos PJ, Gilliland WR, McNeil MM. Anthrax Vaccine and the Risk of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus in the U.S. Military: A Case-Control Study. *Mil Med.* 2016 Oct;181(10):1348-1356.
- Baron 2005** Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, Yzet T, Lerebours E, Dupas JL, Debeugny S, Salomez JL, Cortot A, Colombel JF. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut.* 2005 Mar;54(3):357-63.
- Baxter 2013** Baxter R, Bakshi N, Fireman B, Lewis E, Ray P, Vellozzi C, Klein NP. Lack of association of Guillain-Barré syndrome with vaccinations. *Clin Infect Dis.* 2013 Jul;57(2):197-204.

- Baxter 2016** Baxter R, Lewis E, Fireman B, DeStefano F, Gee J, Klein NP. Case-centered Analysis of Optic Neuritis After Vaccines. *Clin Infect Dis*. 2016 Jul 1;63(1):79-81.
- Belongia 2010** Belongia EA, Irving SA, Shui IM, Kulldorff M, Lewis E, Yin R, Lieu TA, Weintraub E, Yih WK, Li R, Baggs J; Vaccine Safety Datalink Investigation Group. Real-time surveillance to assess risk of intussusception and other adverse events after pentavalent, bovine-derived rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jan;29(1):1-5.
- Bengtsson 2010** Bengtsson C, Kapetanovic MC, Källberg H, Sverdrup B, Nordmark B, Klareskog L, Alfredsson L; EIRA Study Group. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1831-3.
- Bernstein 2007** Bernstein CN, Rawsthorne P, Blanchard JF. Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Jun;13(6):759-62.
- Berr 1989** Berr C, Puel J, Clanet M, Ruidavets JB, Mas JL, Alperovitch A. Risk factors in multiple sclerosis: a population-based case-control study in Hautes-Pyrénées, France. *Acta Neurol Scand*. 1989 Jul;80(1):46-50.
- Bertuola 2010** Bertuola F, Morando C, Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Capuano A, Perilongo G, Da Dalt L. Association between drug and vaccine use and acute immune thrombocytopenia in childhood: a case-control study in Italy. *Drug Saf*. 2010 Jan 1;33(1):65-72.
- Beyerlein 2017** Beyerlein A, Strobl AN, Winkler C, Carpus M, Knopff A, Donnachie E, Ankerst DP, Ziegler AG. Vaccinations in early life are not associated with development of islet autoimmunity in type 1 diabetes high-risk children: Results from prospective cohort data. *Vaccine*. 2017 Mar 27;35(14):1735-1741.
- Black 2002** Black SB, Lewis E, Shinefield HR, Fireman B, Ray P, DeStefano F, Chen R. Lack of association between receipt of conjugate haemophilus influenzae type B vaccine (HbOC) in infancy and risk of type 1 (juvenile onset) diabetes: long term follow-up of the HbOC efficacy trial cohort. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Jun;21(6):568-9.
- Black 2003** Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Jan;55(1):107-11.
- Block 2010** Block SL, Brown DR, Chatterjee A, Gold MA, Sings HL, Meibohm A, Dana A, Haupt RM, Barr E, Tamms GM, Zhou H, Reisinger KS. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) I1 virus-like particle vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Feb;29(2):95-101.
- Blom 1991** Blom L, Nyström L, Dahlquist G. The Swedish childhood diabetes study. Vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia*. 1991 Mar;34(3):176-81.
- Cardwell 2008** Cardwell CR, Carson DJ, Patterson CC. No association between routinely recorded infections in early life and subsequent risk of childhood-onset Type 1 diabetes: a matched case-control study using the UK General Practice Research Database. *Diabet Med*. 2008 Mar;25(3):261-7.
- Casetta 1994** Casetta I, Granieri E, Malagù S, Tola MR, Paolino E, Caniatti LM, Govoni V, Monetti VC, Fainardi E. Environmental risk factors and multiple sclerosis: a community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology*. 1994;13(3):120-8.
- Compston 1986** Compston DA, Vakarelis BN, Paul E, McDonald WI, Batchelor JR, Mims CA. Viral infection in patients with multiple sclerosis and HLA-DR matched controls. *Brain*. 1986 Apr;109 (Pt 2):325-44.
- Cooper 2002** Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: allergies, infections, and family history. *J Clin Epidemiol* 2002;55(10):982-9.

- Da Dalt 2016** Da Dalt L, Zerbinati C, Strafella MS, Renna S, Riceputi L, Di Pietro P, Barabino P, Scanferla S, Raucci U, Mores N5, Compagnone A, Da Cas R, Menniti-Ippolito F7; Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Henoch-Schönlein purpura and drug and vaccine use in childhood: a case-control study. *Ital J Pediatr.* 2016 Jun 18;42(1):60.
- Dauvilliers 2013** Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X, d'Ortho MP, Launois S, Lignot S, Bourgin P, Nogues B, Rey M, Bayard S, Scholz S, Lavault S, Tubert-Bitter P, Saussier C, Pariente A; Narcoflu-VF study group. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain.* 2013 Aug;136(Pt 8):2486-96.
- Davis 2001** Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, Benson P, Thompson RS, Mullooly J, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ward J, Marcy SM, Eriksen E, Destefano F, Chen R; Vaccine Safety Datalink Team. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001 Mar;155(3):354-9.
- Deceuninck 2018** Deceuninck G, Sauvageau C, Gilca V, Boulianne N, De Serres G. Absence of association between Guillain-Barré syndrome hospitalizations and HPV-vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2018 Jan;17(1):99-102.
- DeStefano 2001** DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, Chen RT, Marcy SM, Ward JI, Vadheim CM, Black SB, Shinefield HR, Davis RL, Bohlke K; Vaccine Safety Datalink Team. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2001 Dec;108(6):E112.
- DeStefano 2003** DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, Shinefield HR, Mullooly JP, Likosky W, Chen RT. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol.* 2003 Apr;60(4):504-9.
- Duderstadt 2012** Duderstadt SK, Rose CE Jr, Real TM, Sabatier JF, Stewart B, Ma G, Yerubandi UD, Eick AA, Tokars JI, McNeil MM. Vaccination and risk of type 1 diabetes mellitus in active component U.S. Military, 2002-2008. *Vaccine.* 2012 Jan 17;30(4):813-9.
- Eftekharian 2014** Eftekharian MM, Mousavi M, Hormoz MB, Roshanaei G, Mazdeh M. Multiple sclerosis and immunological-related risk factors: results from a case-control study. *Hum Antibodies.* 2014;23(1-2):31-6.
- EURODIAB 2000** EURODIAB Substudy 2 Study Group. Infections and vaccinations as risk factors for childhood type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia.* 2000 Jan;43(1):47-53.
- Feeney 1997** Feeney M, Ciegg A, Winwood P, Snook J. A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. The East Dorset Gastroenterology Group. *Lancet.* 1997 Sep 13;350(9080):764-6.
- France 2008** France EK, Glanz J, Xu S, Hambidge S, Yamasaki K, Black SB, Marcy M, Mullooly JP, Jackson LA, Nordin J, Belongia EA, Hohman K, Chen RT, Davis R; Vaccine Safety Datalink Team. Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics.* 2008 Mar;121(3):e687-92.
- Frisch 2018** Frisch M, Besson A1, Clemmensen KKB, Valentiner-Branth P, Mølbak K, Hviid A. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in boys and risk of autoimmune diseases, neurological diseases and venous thromboembolism. *Int J Epidemiol.* 2018 Apr 1;47(2):634-641.
- Galeotti 2013** Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R, Beghi E, Chiò A, Logroscino G, Filippini G, Benedetti MD, Pugliatti M, Santuccio C, Raschetti R; ITANG study group. Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010-2011 influenza vaccination. *Eur J Epidemiol.* 2013 May;28(5):433-44.
- Garbe 2012** Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Salama A, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, Hildebrandt M, Späth-Schwalbe E, Grüneisen A, Meyer O, Kurtal H. Drug-induced immune thrombocytopaenia: results from the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 May;68(5):821-32.

- Geier 2005** Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity*. 2005 Jun;38(4):295-301.
- Geier 2017** Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. *Immunol Res*. 2017 Feb;65(1):46-54.
- Gilat 1987** Gilat T, Hacoen D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol*. 1987 Oct;22(8):1009-24.
- Glatthaar 1988** Glatthaar C, Whittall DE, Welborn TA, Gibson MJ, Brooks BH, Ryan MM, Byrne GC. Diabetes in Western Australian children: descriptive epidemiology. *Med J Aust*. 1988 Feb 1;148(3):117-23.
- Graves 1999** Graves PM, Barriga KJ, Norris JM, Hoffman MR, Yu L, Eisenbarth GS, Rewers M. Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Care*. 1999 Oct;22(10):1694-7.
- Greene 2012** Greene SK, Rett M, Weintraub ES, et al. Risk of confirmed Guillain-Barré syndrome following receipt of monovalent inactivated influenza A (H1N1) and seasonal influenza vaccines in the Vaccine Safety Datalink Project, 2009–2010. *Am J Epidemiol* 2012 Jun 1;175(11): 1100–09.
- Grimaldi-Bensouda 2011** Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Besson G, Vial C, Cuisset JM, Papeix C, Lyon-Caen O, Benichou J, Rossignol M; Lucien Abenhaim for the GBS-PGRx Study Group. Guillain-Barre syndrome, influenzalike illnesses, and influenza vaccination during seasons with and without circulating A/H1N1 viruses. *Am J Epidemiol*. 2011 Aug 1;174(3):326-35.
- Grimaldi-Bensouda 2012** Grimaldi-Bensouda L, Michel M, Aubrun E, Leighton P, Viillard JF, Adoue D, Magy-Bertrand N, Tisserand G, Khellaf M, Durand JM, Quittet P, Fain O, Bonnotte B, Morin AS, Limal N, Costedoat-Chalumeau N, Morel N, Pan-Petes B, Decaux O, Mahevas M, Ruel M, Sacre K, Lefrere F, Abenhaim L, Godeau B. A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines. *Blood*. 2012 Dec 13;120(25):4938-44.
- Grimaldi-Bensouda 2014** Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, Labauge P, Berquin P, Penfornis A, Benhamou PY, Nicolino M, Simon A, Viillard JF, Costedoat-Chalumeau N, Courcoux MF, Pondarré C, Hilliquin P, Chatelus E, Foltz V, Guillaume S, Rossignol M, Abenhaim L. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*. 2014 Apr;275(4):398-408.
- Grimaldi-Bensouda 2017** Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J, Brassat D, Papeix C, Nicolino M, Benhamou PY, Fain O, Costedoat-Chalumeau N, Courcoux MF, Viillard JF, Godeau B, Papo T, Vermersch P, Bourgault-Villada I, Breart G, Abenhaim L. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun*. 2017 May;79:84-90.
- Grimaldi-Bensouda A 2014** Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, Aubrun E, Fain O, Ruel M, Machet L, Viillard JF, Magy-Bertrand N, Daugas E, Rossignol M, Abenhaim L, Costedoat-Chalumeau N. The risk of systemic lupus erythematosus associated with vaccines: an international case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jun;66(6):1559-67.
- Gronlund 2016** Grönlund O, Herweijer E, Sundström K, Arnheim-Dahlström L. Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *J Intern Med*. 2016 Dec;280(6):618-626.
- Hansen 2011** Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gamborg M, Munkholm P. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis*. 2011 Dec;5(6):577-84.

- Hapfelmeier 2019** Hapfelmeier A, Gasperi C, Donnachie E, Hemmer B. A large case-control study on vaccination as risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*. 2019 Aug 27;93(9):e908-e916.
- Harrison 1997** Harrison BJ, Thomson W, Pepper L, Ollier WE, Chakravarty K, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Patients who develop inflammatory polyarthritis (IP) after immunization are clinically indistinguishable from other patients with IP. *Br J Rheumatol*. 1997 Mar;36(3):366-9.
- Hernán 2004** Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2004 Sep 14;63(5):838-42.
- Ho 2012** Ho TY, Huang KY, Huang TT, Huang YS, Ho HC, Chou P, Lin CH, Wei CK, Lian WC, Chen TC, Huang HB, Lee CC. The impact of influenza vaccinations on the adverse effects and hospitalization rate in the elderly: a national based study in an Asian country. *PLoS One*. 2012;7(11):e50337.
- Hughes 2006** Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC. No association between immunization and Guillain-Barré syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med*. 2006 Jun 26;166(12):1301-4.
- Hviid 2004** Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 1;350(14):1398-404.
- Hviid 2018** Hviid A, Svanström H, Scheller NM, Grönlund O, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L. Human papillomavirus vaccination of adult women and risk of autoimmune and neurological diseases. *J Intern Med*. 2018 Feb;283(2):154-165.
- Chang 2019** Chang KH, Lyu RK, Lin WT, Huang YT, Lin HS, Chang SH. Guillain-Barre Syndrome After Trivalent Influenza Vaccination in Adults. *Front Neurol*. 2019 Jul 24;10:768.
- Chao 2012** Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, Ackerson B, Cheetham TC, Hansen J, Deosaransingh K, Emery M, Liaw KL, Jacobsen SJ. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012 Feb;271(2):193-203.
- Chen 2018** Chen Y, Ma F, Xu Y, Chu X, Zhang J. Vaccines and the risk of acute disseminated encephalomyelitis. *Vaccine*. 2018 Jun 18;36(26):3733-3739.
- Juurlink 2006** Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, Kopp A, McGeer A, Upshur RE, Manuel DG, Moineddin R, Wilson K. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2006 Nov 13;166(20):2217-21.
- Kaplan 1982** Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES, Schonberger LB. Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981. Lack of an association with influenza vaccination. *JAMA*. 1982 Aug 13;248(6):698-700.
- Karavanaki 2008** Karavanaki K, Tsoka E, Karayianni C, Petrou V, Pippidou E, Brisimitzi M, Mavrikiou M, Kakleas K, Konstantopoulos I, Manoussakis M, Dacou-Voutetakis C. Prevalence of allergic symptoms among children with diabetes mellitus type 1 of different socioeconomic status. *Pediatr Diabetes*. 2008 Aug;9(4 Pt 2):407-16.
- Karvonen 1999** Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. *BMJ*. 1999 May 1;318(7192):1169-72.
- Kawai 2014** Kawai AT, Li L, Kulldorff M, Vellozzi C, Weintraub E, Baxter R, Belongia EA, Daley MF, Jacobsen SJ, Naleway A, Nordin JD, Lee GM. Absence of associations between influenza vaccines and increased risks of seizures, Guillain-Barré syndrome, encephalitis, or anaphylaxis in the 2012-2013 season. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 May;23(5):548-53.
- Klein 2019** Klein NP, Goddard K, Lewis E, Ross P, Gee J, DeStefano F, Baxter R. Long term risk of developing type 1 diabetes after HPV vaccination in males and females. *Vaccine*. 2019 Mar 28;37(14):1938-1944.

- Koepsell 2010** Koepsell TD, Longstreth WT, Ton TG. Medical exposures in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: a population-based case-control study in genetically predisposed people. *J Sleep Res.* 2010 Mar;19(1 Pt 1):80-6.
- Kurtzke 1997** Kurtzke JF, Hyllested K, Arbuckle JD, Baerentsen DJ, Jersild C, Madden DL, Olsen A, Sever JL. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. IV. The lack of a relationship between canine distemper and the epidemics of MS. *Acta Neurol Scand.* 1988 Dec;78(6):484-500.
- Kwong 2013** Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, Hawken S, Wilson K, Rosella LC, Stukel TA, Crowcroft NS, McGeer AJ, Zinman L, Deeks SL. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis.* 2013 Sep;13(9):769-76.
- Lafaurie 2018** Lafaurie M, Baricault B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L, Sommet A, Moulis G. Risk of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia in Children. Nationwide Case Cross-over and Self-Controlled Case Series Studies in France. *Blood* 2018 Dec; 132 (supp 1): 738
- Lai 2015** Lai YC, Yew YW. Severe Autoimmune Adverse Events Post Herpes Zoster Vaccine: A Case-Control Study of Adverse Events in a National Database. *J Drugs Dermatol.* 2015 Jul;14(7):681-4.
- Lane 2003** Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum.* 2003 Mar;48(3):814-23.
- Langer-Gould 2014** Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaver BE, Sy LS, Chao C, Hechter R, Tseng HF. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol.* 2014 Dec;71(12):1506-13.
- Lasky 1998** Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, Clark S, Haber P, Stolley PD, Schonberger LB, Chen RT. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med.* 1998 Dec 17;339(25):1797-802.
- Layton 2018** Layton JB, Butler AM, Panozzo CA, Brookhart MA. Rotavirus vaccination and short-term risk of adverse events in US infants. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018 Sep;32(5):448-457.
- Liang 2012** Liang JH. Review on domestic published papers regarding the acute disseminated encephalomyelitis and its relations with rabies vaccination. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2012 Nov;33(11):1189-92.
- Liu 2003** Liu GF, Wu ZL, Wu HS, Wang QY, Zhao-Ri GT, Wang CY, Liang ZX, Cui SL, Zheng JD. A case-control study on children with Guillain-Barre syndrome in North China. *Biomed Environ Sci.* 2003 Jun;16(2):105-11.
- Liu 2018** Liu EY, Smith LM, Ellis AK, Whitaker H, Law B, Kwong JC, Farrington P, Lévesque LE. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in girls and the risk of autoimmune disorders: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study. *CMAJ.* 2018 May 28;190(21):E648-E
- Loughlin 2012** Loughlin J, Mast TC, Doherty MC, Wang FT, Wong J, Seeger JD. Postmarketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Mar;31(3):292-6.
- Mahmud 2018** Mahmud SM, Bozat-Emre S, Mostaëo-Guidolin LC, Marrie RA. Registry Cohort Study to Determine Risk for Multiple Sclerosis after Vaccination for Pandemic Influenza A(H1N1) with Arepanrix, Manitoba, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2018 Jul;24(7):1267-1274.
- Malli 2015** Malli C, Pandit L, D'Cunha A, Mustafa S. Environmental factors related to multiple sclerosis in Indian population. *PLoS One.* 2015 Apr 22;10(4):e0124064.
- McCarthy 2013** McCarthy NL, Gee J, Lin ND, Thyagarajan V, Pan Y, Su S, Turnbull B, Chan KA, Weintraub E. Evaluating the safety of influenza vaccine using a claims-based health system. *Vaccine.* 2013 Dec 5;31(50):5975-82.

- McMahon 1992** McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Trimble BA, Wainwright K. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons. *Am J Med.* 1992 Mar;92(3):254-6.
- Mikaeloff 2007 A** Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Dec;161(12):1176-82.
- Mikaeloff 2009** Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology.* 2009 Mar 10;72(10):873-80.
- Miranda 2017** Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine.* 2017 Aug 24;35(36):4761-4768.
- Montgomery 2002** Montgomery SM, Ehlin AG, Ekblom A, Wakefield AJ. Pertussis infection in childhood and subsequent type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2002 Dec;19(12):986-93.
- Morales-Sánchez 2010** Morales-Sánchez MA, Domínguez-Gómez MA, Jurado-Santa Cruz F, Peralta-Pedrero ML. Immunization and bacterial pathogens in the oropharynx as risk factors for alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr.* 2010 Jun;101(5):437-43.
- Morris 2000** Morris DL, Montgomery SM, Thompson NP, Ebrahim S, Pounder RE, Wakefield AJ. Measles vaccination and inflammatory bowel disease: a national British Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2000 Dec;95(12):3507-12.
- Mouchet 2018** Mouchet J, Bégaud B. Central Demyelinating Diseases after Vaccination Against Hepatitis B Virus: A Disproportionality Analysis within the VAERS Database. *Drug Saf.* 2018 Aug;41(8):767-774.
- Naleway 2009** Naleway AL, Belongia EA, Donahue JG, Kieke BA, Glanz JM; Vaccine Safety Datalink. Risk of immune hemolytic anemia in children following immunization. *Vaccine.* 2009 Dec 9;27(52):7394-7.
- O'Leary 2012** O'Leary ST, Glanz JM, McClure DL, Akhtar A, Daley MF, Nakasato C, Baxter R, Davis RL, Izurieta HS, Lieu TA, Ball R. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics.* 2012 Feb;129(2):248-55.
- Oberle 2017** Oberle D, Pavel J, Mayer G, Geisler P, Keller-Stanislawski B. Retrospective multicenter matched case-control study on the risk factors for narcolepsy with special focus on vaccinations (including pandemic influenza vaccination) and infections in Germany. *Sleep Med.* 2017 Jun;34:71-83.
- Ozakbas 2006** Ozakbas S, Idiman E, Yulug B, Pakoz B, Bahar H, Gulay Z. Development of multiple sclerosis after vaccination against hepatitis B: a study based on human leucocyte antigen haplotypes. *Tissue Antigens.* 2006 Sep;68(3):235-8.
- Parent 1997** Parent ME, Siemiatycki J, Menzies R, Fritschi L, Colle E. Bacille Calmette-Guérin vaccination and incidence of IDDM in Montreal, Canada. *Diabetes Care.* 1997 May;20(5):767-72.
- Pattison 2008** Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2008 May;67(5):672-6.
- Payne 2006** Payne DC, Rose CE Jr, Kerrison J, Aranas A, Duderstadt S, McNeil MM. Anthrax vaccination and risk of optic neuritis in the United States military, 1998-2003. *Arch Neurol.* 2006;63(6):871-5.
- Pekmezovic 2004** Pekmezovic T, Jarebinski M, Drulovic J. Childhood infections as risk factors for multiple sclerosis: Belgrade case-control study. *Neuroepidemiology.* 2004;23(6):285-8.
- Perrett 2019** Perrett KP, Jachno K, Nolan TM, Harrison LC. Association of Rotavirus Vaccination With the Incidence of Type 1 Diabetes in Children. *JAMA Pediatr.* 2019;173(3):280-282

- Piram 2016** Piram M, Madhi F, Ulinski T, Mahr A. Vaccination and Risk of Childhood IgA Vasculitis (Henoch–Schönlein): A Case-Crossover Analysis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/vaccination-and-risk-of-childhood-iga-vasculitis-henoch-schonlein-a-case-crossover-analysis/>. Accessed January 23, 2020.
- Ramagopalan 2009** Ramagopalan SV, Valdar W, Dyment DA, DeLuca GC, Yee IM, Giovannoni G, Ebers GC, Sadovnick AD. Association of infectious mononucleosis with multiple sclerosis. A population-based study. *Neuroepidemiology.* 2009;32(4):257-62.
- Rami 1999** Rami B, Schneider U, Imhof A, Waldhör T, Schober E. Risk factors for type I diabetes mellitus in children in Austria. *Eur J Pediatr.* 1999 May;158(5):362-6.
- Ray 2011** Ray P, Black S, Shinefield H, Dillon A, Carpenter D, Lewis E, Ross P, Chen RT, Klein NP, Baxter R. Risk of rheumatoid arthritis following vaccination with tetanus, influenza and hepatitis B vaccines among persons 15-59 years of age. *Vaccine.* 2011 Sep 2;29(38):6592-7.
- Rogers 2019** Rogers MAM, Basu T, Kim C. Lower Incidence Rate of Type 1 Diabetes after Receipt of the Rotavirus Vaccine in the United States, 2001-2017. *Sci Rep.* 2019 Jun 13;9(1):7727.
- Rousseau 2016** Rousseau MC, El-Zein M, Conus F, Legault L, Parent ME. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Vaccination in Infancy and Risk of Childhood Diabetes. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016 Mar;30(2):141-8.
- Rowhani-Rahbar 2012** Rowhani-Rahbar A, Klein NP, Lewis N, Fireman B, Ray P, Rasgon B, Black S, Klein JO, Baxter R. Immunization and Bell's palsy in children: a case-centered analysis. *Am J Epidemiol.* 2012 May 1;175(9):878-85.
- Sanghani 2018** Sanghani N, Hanumanthu R, Shah S, Souayah N. Myasthenia Gravis after Vaccination in Adults the United States: A Report from the CDC/FDA Vaccine Adverse Event Reporting System (1990–2017) (P6.437). *Neurology* 2018 Apr, 90 (15 Supplement) P6.437
- Scanzi 2017** Scanzi F, Andreoli L, Martinelli M, Taraborelli M, Cavazzana I, Carabellese N, Ottaviani R, Allegri F, Franceschini F, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y, Tincani A. Are the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) and the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) related to each other? A case-control study of environmental exposures. *Immunologic Research* 2017, 65 (1): 150-156
- Shaw 2012** Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Early childhood immunizations are not associated with pediatric IBD: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2012 May;142(Suppl 1):S-88.
- Shaw 2015** Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Early childhood measles vaccinations are not associated with paediatric IBD: a population-based analysis. *J Crohns Colitis.* 2015 Apr;9(4):334-8.
- Scheller 2015** Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, Hviid A. 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.
- Skrodenienė 2010** Skrodenienė E, Marčiulionytė D, Padaiga Ž, Jašinskienė E, Sadauskaitė-Kuehne V, Sanjeevi CB, Vitkauskienė A, Ludvigsson J. Associations between HLA class II haplotypes, environmental factors and type 1 diabetes mellitus in Lithuanian children with type 1 diabetes and controls. *Polish Ann Med* 2010; 17 (1):7–15
- Skufca 2018** Skufca J, Ollgren J, Artama M, Ruokokoski E, Nohynek H, Palmu AA. The association of adverse events with bivalent human papilloma virus vaccination: A nationwide register-based cohort study in Finland. *Vaccine.* 2018 Sep 18;36(39):5926-5933.
- Sridhar, 2017** Sridhar G, Tian F, Forshee R, Kulldorff M, Selvam N, Sutherland A, Bryan W, Barone S, Xu L, Izurieta HS. Evaluation of optic neuritis following human papillomavirus vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Jul 3;13(7):1705-1713.

- Stowe 2009** Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 382–88.
- Stricker 1994** Stricker BH, van der Klauw MM, Ottervanger JP, van der Meché FG. A case-control study of drugs and other determinants as potential causes of Guillain-Barré syndrome. *J Clin Epidemiol*. 1994 Oct;47(10):1203-10.
- Sturkenboom 1999** Sturkenboom MCJM, Abenhaim L, Wolfson C, Roulet E, Heinzlf O, Gout O. Vaccination, demyelination, and multiple sclerosis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1999; 8: S170–171.
- Šipetić 2003** Sipetić S, Vlajinac H, Kocev N, Radmanović S. The belgrade childhood diabetes study: association of infections and vaccinations on diabetes in childhood. *Ann Epidemiol*. 2003 Oct;13(9):645-51.
- Šipetić 2005** Sipetić SB, Vlajinac HD, Kocev NI, Marinković JM, Radmanović SZ, Bjekić MD. The Belgrade childhood diabetes study: a multivariate analysis of risk determinants for diabetes. *Eur J Public Health*. 2005 Apr;15(2):117-22.
- Tam 2007** Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain-Barré syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS One*. 2007 Apr 4;2(4):e344.
- Telahun 1994** Telahun M, Abdulkadir J, Kebede E. The relation of early nutrition, infections and socio-economic factors to the development of childhood diabetes. *Ethiop Med J*. 1994 Oct;32(4):239-44.
- Thompson 1995** Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet*. 1995 Apr 29;345(8957):1071-4.
- Touze 2002** Touzé E, Fourrier A, Rue-Fenouche C, Rondé-Oustau V, Jeantaud I, Bégau B, Alperovitch A. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiology*. 2002 Jul-Aug;21(4):180-6.
- Treadwell 2002** Treadwell TA, Maddox RA, Holman RC, Belay ED, Shahriari A, Anderson MS, Burns J, Glodé MP, Hoffman RE, Schonberger LB. Investigation of Kawasaki syndrome risk factors in Colorado. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Oct;21(10):976-8.
- Vaarala 2017** Vaarala O, Jokinen J, Lahdenkari M, Leino T. Rotavirus Vaccination and the Risk of Celiac Disease or Type 1 Diabetes in Finnish Children at Early Life. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Jul;36(7):674-675.
- Vahedi 2008** Vahedi H., Hojjatolah R, Fatemeh E, Malekzadeh R. Can Breast Feeding and Measles Vaccination in Childhood be Considered as Risk Factors for Later Inflammatory Bowel Diseases? *Govaresh J*. 2008 13(2): 81-88.
- Vcev 2015** Vcev A, Pezerovic D, Jovanovic Z, Nakic D, Vcev I, Majnarić L. A retrospective, case-control study on traditional environmental risk factors in inflammatory bowel disease in Vukovar-Srijem County, north-eastern Croatia, 2010. *Wien Klin Wochenschr*. 2015 May;127(9-10):345-54.
- Velentgas 2012** Velentgas P, Amato AA, Bohn RL, Chan KA, Cochrane T, Funch DP, Dashevsky I, Duddy AL, Gladowski P, Greenberg SA, Kramer JM, McMahonill-Walraven C, Nakasato C, Spettell CM, Syat BL, Wahl PM, Walker AM, Zhang F, Brown JS, Platt R. Risk of Guillain-Barré syndrome after meningococcal conjugate vaccination. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Dec;21(12):1350-8.
- Verge 1994** Verge CF, Howard NJ, Irwig L, Simpson JM, Mackerras D, Silink M. Environmental factors in childhood IDDM. A population-based, case-control study. *Diabetes Care*. 1994 Dec;17(12):1381-9.

- Verstraeten 2008** Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, Dubin G, Breuer T. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine*. 2008 Dec 2;26(51):6630-8.
- Villumsen 2013** Villumsen M, Jess T, Sørup S, Ravn H, Sturegård E, Benn CS, Aaby P, Roth A. Risk of inflammatory bowel disease following Bacille Calmette-Guérin and smallpox vaccination: a population-based Danish case-cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jul;19(8):1717-24.
- Willame 2016** Willame C, Rosillon D, Zima J, Angelo MG, Stuurman AL, Vroling H, et al. Risk of new onset autoimmune disease in 9- to 25-year-old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Human Vacc Immunother* 2016;12:286
- Wise 2012** Wise ME, Viray M, Sejvar JJ, Lewis P, Baughman AL, Connor W, Danila R, Giambrone GP, Hale C, Hogan BC, Meek JI, Murphree R, Oh JY, Reingold A, Tellman N, Conner SM, Singleton JA, Lu PJ, DeStefano F, Fridkin SK, Vellozzi C, Morgan OW. Guillain-Barre syndrome during the 2009-2010 H1N1 influenza vaccination campaign: population-based surveillance among 45 million Americans. *Am J Epidemiol*. 2012 Jun 1;175(11):1110-9.
- Yu 2007** Yu O, Bohlke K, Hanson CA, Delaney K, Rees TG, Zavitkovsky A, Ray P, Mullooly J, Black SB, Benson P, Thompson WW, Davis RL, Jackson LA. Hepatitis B vaccine and risk of autoimmune thyroid disease: a Vaccine Safety Datalink study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Jul;16(7):736-45.
- Zilber 1996** Zilber N, Kahana E. Risk factors for multiple sclerosis: a case-control study in Israel. *Acta Neurol Scand*. 1996 Dec;94(6):395-403.
- Zipp 1999** Zipp F, Weil JG, Einhäupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med*. 1999 Sep;5(9):964-5.
- Zorzon 2003** Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, Dolfini P, Bosco A, Bratina A, Tommasi MA, Locatelli L, Cazzato G. Risk factors of multiple sclerosis: a case-control study. *Neurol Sci*. 2003 Nov;24(4):242-7.
- Zou 2014** Zou YF, Feng CC, Zhu JM, Tao JH, Chen GM, Ye QL, Cen H, Leng RX, Pan FM, Pan HF, Li R, Fan YG, Wang B, Li XP, Zhang FY, Ye DQ. Prevalence of systemic lupus erythematosus and risk factors in rural areas of Anhui Province. *Rheumatol Int*. 2014 Mar;34(3):347-56.

8.2. Algoritmus rešerše

FILE 'MEDLINE' ENTERED AT 10:26:24 ON 29 NOV 2018

L1 QUE ?IMMUN? OR ?IMUN? OR ?INFLAMMAT?

L2 QUE AUTOIMMUN? OR AUTO(W)IMMUN? OR AUTOIMUN? OR AUTO(W)IMUN? OR AUTOINFLAMMAT? OR AUTO(W)INFLAMMAT?

L3 QUE ?VACCIN? OR IMMUNI!ATION OR ?IMUNI!ATION OR ?IMMUNI!ATION OR ?IMMUNI!ED OR ?IMUNI!ED

L4 QUE METAANAL? OR (META OR MULTI)(W)ANAL? OR SYSTEMATIC(2W)REVIEW

L5 QUE COHORT? OR CASE(W)CONTROL? OR CLINICAL(W)(TRIAL OR STUD?) OR RANDOMI?(4A)(CONTROL? OR CLINIC? OR TRIAL OR STUD?)

L6 QUE ANIMAL OR CAT OR DOG OR RABBIT OR GUINEA PIG OR MOUSE OR MICE OR RAT OR CHICKEN OR DUCK OR POULTRY OR GOAT OR SHEEP OR PIG OR PORCINE OR SWINE OR HORSE OR CATTLE OR MONKEY OR RAM OR FISH

L7 QUE L1(S)ASIA OR L1(W)(SYNDROM## OR DISEASE)(5A)ADJUVANS OR ASIA(2A)SYNDROM##

L8 QUE (L1 OR HASHIMOTO## OR ATROPHIC)(2A)?THYROID? OR (L1 OR TYPE(W)1 OR INSULIN(W)DEPENDENT OR JUVENILE)(3A)DIABETES OR (L1 OR PRIMARY) (A)ADRENAL(W)INSUFFI? OR HYPOADRENOCORTIC? OR HYPO(W)ADRENOCORTIC?

L9 QUE (POLYGLANDULAR OR SCHMIDT##)(W)SYNDROM## OR TYPE(2A)APS OR L1(W)POLYENDOCRINOPATHY(W)CANDIDIASIS(W)ECTODERMAL(W) DYSPLASIA OR PREMATUR?(A)(OVARIAN(W)FAILURE OR MENOPAUSE)

L10 QUE L1(S)(ENDOCRINOPAT? OR GONADAL? OR INFERTIL? OR PITUITARY? OR HYPOPHYSIS OR PARATHYROID?)

L11 QUE (HASHIMOTO## OR GRAVE## OR BASEDOW## OR GRAVE##(A)BASEDOW## OR ADDISON##)(2A)(SYNDROM## OR DISEASE)

L12 769 S ((L8 OR L9 OR L10 OR L11) AND L3) NOT L6
endocrine system illnesses AND vaccination NOT animals

L13 QUE ?ENCEPHALIT? OR ?ENCEPHALOPAT? OR ?MYELITIS OR L1(3A)MYELOPATH?

L14 QUE MULTIPLE(W)SCLEROSIS

L15 QUE DEMYELINAT? OR OPTIC?(W)NEURITIS OR MYASTHENIA(W)GRAVIS OR (L1 OR ACQUIRED)(2A)NEUROMYOTONIA OR (DIFUSE OR DIFFUSE)(W)CEREBRAL

L16 QUE (L1 OR PERIPHERAL OR VASCULIT? OR IGA OR MULTIFOCAL)(2A)NEUROPATHY

L17 QUE (GUILLAIN(W)BARRE OR ISAAC## OR DEVIC## OR DEGO###)(2A)(SYNDROM## OR DISEASE)

L18 QUE (NEUROLOGICAL(W)EVENT OR NARCOLEPSY OR PARESIS OR VISUAL LOSS OR FACIAL PARALYSIS OR HEADACHE OR BLURRED VISION OR DOUBLE VISION OR DIPLOPIA OR SLEEP DISORDER)

L19 13239 S ((L13 OR L14 OR L15 OR L16 OR L17) AND L3) NOT L6

L20 1131 S (L18 AND L3) NOT L6

nervous system illnesses AND vaccination NOT animals

L21 QUE CONNECTIVE(W)TISSUE(W)DISEASE OR ANKYLOSING(W)SPONDYLITIS OR HENOCH(W)(SCHONLEIN## OR SCHOENLEIN##)(2W)PURPURA

L22 QUE (L1 OR RHEUMATOID OR JUVENILE OR PSORIATIC)(W)ARTHRITIS OR POLYMYALGIA(W)RHEUMATICA OR LUPUS

L23 QUE (CHRONIC(W)FATIGUE OR OVERLAP)(W)SYNDROM##

L24 QUE FIBROMYALGIA OR (SJORGEN## OR SJOERGEN## OR BEHCET##)(2A)(SYNDROM## OR DISEASE)

L25 QUE (?MYOSITIS NOT POLIOMYOSITIS)

L26 1653 S ((L21 OR L22 OR L23 OR L24 OR L25) AND L3) NOT L6

musculoskeletal/systemic illnesses AND vaccination NOT animals

L27 QUE L1(S)VASCULIT? OR (POLYANGIITIS OR WEGENER## OR EOSINOPHILIC)(2A)GRANULOMATOSIS OR POLYMYALGIA(W)RHEUMATICA

L28 QUE (KAWASAKI OR CHURG(A)STRAUSS OR TAKAYASU## OR AORTIC ARCH OR MUCOCUTANEOUS LYMPH NODE)(2A)(SYNDROM## OR DISEASE)

L29 QUE ?ARTERITIS(A)(TAKAYASU## OR NODOS? OR MICROSCOPIC OR GIANT(W)CELL OR TEMPORAL) OR MICROSCOPIC(W)POLYANGIITIS

L30 456 S ((L27 OR L28 OR L29) AND L3) NOT L6
vasculitis AND vaccination NOT animals

L31 QUE L1(S)(?CARDITI? OR ?MYOPATH?)

L32 QUE L1(S)?FIBROSIS OR FIBROSING(W)ALVEOLITIS OR LYMPH?(W)INTERSTITI?(A)PNEUMON?

L33 QUE (L1 OR NECROTI?)(W)(GLOMERULONEPHR? OR GLOMERUL?(W)NEPHR? OR IGA(W)NEPHROP?) OR L1(S)CRYOGLOBULIN?

L34 QUE ((ANTIGLOMERULAR OR ANTI(W)GLOMERULAR)(W)BASEMENT(W)MEMBRANE OR ANTI(W)GBM OR ANTI(W)TBM OR GOODP!STURE## OR BERGER)(2A)(SYNDROM## OR DISEASE OR NEPHRIT?)

L35 277 S ((L31 OR L32 OR L33 OR L34) AND L3) NOT L6
illnesses of heart/lung/kidney AND vaccination NOT animals

L36 QUE L1(2A)ENTEROPATHY OR (CELIAC OR COELIAC OR GLUTEN)(2A)(ENTEROPATHY OR DISEASE OR SPRUE)

L37 QUE L1(S)(COLITIS OR HEPATITIS OR PANCREATITIS OR ILEITIS) OR CROHN##(2A)ILEITIS

L38 QUE INFLAMMATORY(W)BOWEL(W)DISEASE OR (PRIMARY(W)BILIARY OR SCLEROS?)(W)(CIRRHOISIS OR CHOLANGITIS)

L39 QUE (CROHN## OR IPEX)(2A)(SYNDROM## OR DISEASE)

L40 842 S ((L36 OR L37 OR L38 OR L39) AND L3) NOT L6
GIT illnesses AND vaccination NOT animals

L41 QUE L1(S)(?CYTOPENI? OR NEUTROPENIA) OR THROMBOCYTOPEN?(2W)PURPURA OR (L1 OR HAEMOLYTIC OR HEMOLYTIC OR APLASTIC)(2W)(ANAEMIA)

L42 QUE (ANTIPHOSPHOLIPID? OR ANTI(W)PHOSPHOLIPID?)(2A)(SYNDROM## OR DISEASE)

L43 1524 S ((L41 OR L42) AND L3) NOT L6
hematologic illnesses AND vaccination NOT animals

L44 QUE ERYTHEMA(W)NODOSUM OR SCLEROSIS OR SCLERODERMA OR PSORIASIS OR VITILIGO OR (ALOPECIA OR BALDNESS OR HAIR LOSS)

L45 QUE BULLOUS(W)DERMATOS? OR L1(S)BULLOUS OR PEMPHIGUS OR PEMPHIGOID OR DERMATITIS(W)HERPETIFORMIS

L46 QUE UVEITIS

L47 1487 S ((L44 OR L45 OR L46) AND L3) NOT L6
illness of skin/eye AND vaccination NOT animals

L48 QUE (STILL## OR BALO OR COGAN## OR CREST OR EVANS OR LAMBERT(W)EATON OR PARRY(W)ROMBERG OR PARSONAGE(W)TURNER OR RAYNAUD## OR SUSAC## OR TOLOSA(W)HUNT OR ORMOND##)(3A)(SYNDROM## OR DISEASE)

L49 QUE (VOGT(W)KOYANAGI(W)HARADA OR COLD(W)AGGLUTININ OR IGG4(W)RELATED OR LINEAR(W)IGA OR STIFF(W)(PERSON OR MAN))(3A)(SYNDROM## OR DISEASE) OR BALO(A)SCLEROS?

L50 QUE EOSINOPHILIC(W)FASCIITIS OR HIDRADENITIS(W)SUPPURATIVA OR ACNE(W)INVERSA OR MOOREN##(W)ULCER OR PALINDROMIC(W)RHEUMATISM OR PAROXYSMAL(W)NOCTURNAL(W)(HEMOGLOBINURIA OR HAEMOGLOBINURIA)

L51 QUE PARS(W)PLANITIS OR PROGESTERONE(W)DERMATITIS OR PURE(W)RED(W)CELL(W)APLASIA OR PYODERMA(W)GANGRENOSUM OR RAYNAUD##(W)PHENOMENON OR RELAPSING(W)POLYCHONDRITIS

L52 QUE REFLEX(W)SYMPATHETIC(W)DYSTROPHY OR COMPLEX(W)REGIONAL(W)PAIN OR RETROPERITONEAL(W)FIBROSIS OR RHEUMATIC(W)FEVER OR SARCOIDOSIS OR SCLERITIS OR SUBACUTE(W)BACTERIAL(W)ENDOCARDITIS

L53 932 S ((L48 OR L49 OR L50 OR L51 OR L52) AND L3) NOT L6
illness from the illness list X (rare illnesses) AND vaccination NOT animals

L54 26693 S L12 OR L19 OR L20 OR L26 OR L30 OR L35 OR L40 OR L43 OR L47
all illnesses from the main illness list AND vaccination NOT animals

L55 3322 S (L2 AND L3) NOT L6
autoimmunities AND vaccination NOT animals

L56 474 S L55 AND L5
illness from the illness list X (rare illnesses) AND vaccination AND cohort studies/clinical trials NOT animals

L57 3176 S L54 AND L5

all illnesses from the main illness list AND vaccination AND cohort studies/clinical trials NOT animals

L58 99 S L53 AND L5

autoimmunities AND vaccination AND cohort studies/clinical trials NOT animals

FILE 'MEDLINE' ENTERED AT 11:32:05 ON 30 NOV 2018

L76 41 S (L7 AND L3 AND L5) NOT L6

ASIA syndrome AND vaccination AND cohort studies/clinical trials NOT animals

L77 3519 S L76 OR L56 OR L57 OR L58

every possible autoimmunity illness in combination with vaccination and cohort studies/clinical trials, in focus on human

number of results in database Medline

FILE 'EMBASE' ENTERED AT 11:41:10 ON 30 NOV 2018

L78 20163 S L77

number of results in database Embase

FILE 'DDFU' ENTERED AT 11:44:58 ON 30 NOV 2018

L79 1929 S L77

number of results in database Derwent Drug File

FILE 'PQSCITECH' ENTERED AT 11:49:13 ON 30 NOV 2018

L80 1494 S L77

number of results in database ProQuest Science and Technology

FILE 'BIOSIS' ENTERED AT 11:53:11 ON 30 NOV 2018

L81 115 S L77

number of results in database BIOSIS Previews®

FILE 'HCAPLUS' ENTERED AT 11:56:30 ON 30 NOV 2018

L82 1439 S L77

number of results in database Chemical Abstracts Plus

duplicates removal

FILE 'MEDLINE, EMBASE, DDFU, PQSCITECH, BIOSIS, HCAPLUS' ENTERED AT 12:09:39 ON 30 NOV 2018

L83 22577 DUP REM L77 L78 L79 L80 L81 L82 (6082 DUPLICATES REMOVED)

FILE 'EMBASE' ENTERED AT 12:40:54 ON 30 NOV 2018

L85 17268 S L83

FILE 'DDFU' ENTERED AT 13:43:27 ON 30 NOV 2018

L86 843 S L83

FILE 'PQSCITECH' ENTERED AT 13:46:30 ON 30 NOV 2018

L87 557 S L83

FILE 'BIOSIS' ENTERED AT 13:49:40 ON 30 NOV 2018

L88 52 S L83

FILE 'HCAPLUS' ENTERED AT 13:49:58 ON 30 NOV 2018

L89 338 S L83

results in each database			after duplicates removal			duplicates
L77	3 519	Medline	MEDLINE	L77	3 519	0
L78	20 163	Embase	EMBASE	L83	17 268	2 895
L79	1 929	Derwent Drug File	DDFU	L86	843	1 086
L80	1 494	ProQuest Science and Technology	PQSCITECH	L87	557	937
L81	115	BIOSIS Previews®	BIOSIS	L88	52	63
L82	1 439	Chemical Abstracts Plus	HCAPLUS	L89	338	1 101
total	28 659				22 577	6 082

8.3. Vlastní publikace k tématu této práce

Malinová J, Petráš M, Čelko AM. A Serosurvey Identifying Vulnerability to Measles in Health Care Workers. A Hospital-Based Prospective Seroprevalence Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 12;17(12):4219. doi: 10.3390/ijerph17124219. PMID: 32545706; PMCID: PMC7345454.

Petráš M, Lesná IK, Dáňová J, Čelko AM. Is an Increased Risk of Developing Guillain-Barré Syndrome Associated with Seasonal Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2020 Mar 27;8(2):150. doi: 10.3390/vaccines8020150. PMID: 32230964; PMCID: PMC7349742.

Petráš M, Oleár V, Molitorisová M, Dáňová J, Čelko AM, Nováková E, Štefkovičová M, Krištúfková Z, Malinová J, Lesná IK. Factors Influencing Persistence of Diphtheria Immunity and Immune Response to a Booster Dose in Healthy Slovak Adults. *Vaccines (Basel)*. 2019 Oct 7;7(4):139. doi: 10.3390/vaccines7040139. PMID: 31591336; PMCID: PMC6963617.

Petráš M, Oleár V. Predictors of the immune response to booster immunisation against tetanus in Czech healthy adults. *Epidemiol Infect*. 2018 Dec;146(16):2079-2085. doi: 10.1017/S095026881800242X. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30136643; PMCID: PMC6453010.

Petráš M, Adámková V. Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease in Czech Children under 5 Years of Age after Routine Immunisation. *Cent Eur J Public Health*. 2016 Jun;24(2):133-6. doi: 10.21101/cejph.a4161. PMID: 27434245.

Petráš M, Adámková V. Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine in women at increased risk of genital warts burden: Population-based cross-sectional survey of Czech women aged 16 to 40 years. *Vaccine*. 2015 Nov 17;33(46):6264-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.071. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26431981.

Petráš M, Sýkora T, Andrýs C, Drahošová M. Post-vaccination anti-human papillomavirus antibody seroprevalence among Czech teenaged girls and women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 Nov;119(2):178-81. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.06.007. Epub 2012 Aug 18. PMID: 22906959.

Škovránková J, Petráš M. Persistence of humoral immunity to tetanus and diphtheria in hematopoietic stem cell transplant recipients after post-transplant immunization. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Nov;59(5):908-13. doi: 10.1002/pbc.24186. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22514148.

Dodatek

V roce 2020 jsme publikovali dílčí analýzu ze studie MADAWI. Tato práce se věnovala zhodnocení vztahu mezi výskytem Guillain-Barré syndromu po očkování trivalentní inaktivovanou vakcínou proti chřipce. Zatímco tento vztah nebyl prokázán, zvýšené riziko tohoto syndromu se potvrdilo po onemocnění chřipkou nebo chřipce podobných onemocnění, včetně infekčního onemocnění horních cest dýchacích. Práce byla publikována pod názvem: „Je zvýšené riziko rozvoje Guillain-Barré syndromu spojeno s očkováním proti sezónní chřipce? Systematický přehled a meta-analýza“.

Publikace:

Petráš M, Lesná IK, Dáňová J, Čelko AM. Is an Increased Risk of Developing Guillain-Barré Syndrome Associated with Seasonal Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines* (Basel). 2020 Mar 27;8(2):150. doi: 10.3390/vaccines8020150. PMID: 32230964; PMCID: PMC7349742.