



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav epidemiologie 3. LF UK
Katedra preventivního lékařství

Anna Neužilová

Problematika očkování proti tuberkulóze
v České Republice

Vaccination against tuberculosis
in the Czech Republic

Diplomová práce

Praha, květen 2010

Autorka práce: Anna Neužilová

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **MUDr. Jana Dáňová, PhD.**

Pracoviště vedoucího práce: **Katedra preventivního lékařství 3. LF,
Ústav epidemiologie**

Datum a rok obhajoby: 28.6.2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila uvedené a pouze uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce mohla být používána ke studijním účelům.

V Praze dne 20.5.2010

Anna Neužilová

Obsah

ÚVOD	6
1. IMUNOLOGICKÝ PRINCIP OČKOVÁNÍ	8
1.1. Imunitní systém	8
1.1.1. Přirozená imunita.....	9
1.1.2. Získaná imunita	10
1.2. Imunizace.....	13
1.3. Vakcinace	14
1.3.1. Složení a rozdělení očkovacích látek.....	14
1.3.2. Imunologické dělení očkovacích látek	17
1.3.3. Imunitní odpověď na očkování.....	18
1.3.4. Nežádoucí účinky po očkování.....	19
2. OČKOVÁNÍ PROTI TUBERKULÓZE	21
2.4. Tuberkulóza	21
2.4.1. Epidemiologie.....	21
2.4.2. Původce	25
2.4.3. Historie	26
2.4.4. Charakteristika nemoci	28
2.4.5. Imunitní odpověď	29
2.4.6. Diagnostika.....	30
2.4.7. Léčba	33
2.5. Vakcinace proti tuberkulóze.....	34
2.5.1. Vývoj vakcíny	34
2.5.2. Současná BCG vakcinace.....	34
2.5.3. Mechanismus účinku BCG vakcíny	36
2.5.4. Kontraindikace BCG vakcíny.....	38
2.5.5. Nežádoucí účinky BCG vakcíny	38
2.6. Očkovací strategie u nás a v zahraničí.....	50
2.6.1. Současná legislativní úprava očkování proti TBC v ČR.....	50
2.6.2. Možné změny strategie očkování proti TBC.....	51
DISKUZE	55

ZÁVĚR	58
SOUHRN	59
SUMMARY	60
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	61
SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ	67
SEZNAM PŘÍLOH	68
PŘÍLOHY	69

ÚVOD

Objevení principu imunizace je jednoznačně jedním z největších objevů v medicíně a vděčíme mu za významné snížení výskytu (v některých případech i eradikaci) infekčních onemocnění a hlavně úmrtnosti dětí na infekce. Neustále se rozšiřuje spektrum nemocí proti kterým lze očkovat. U každé vakcíny je ale třeba vždy pečlivě zvažovat její benefit versus možnost poškození.

Ve své práci jsem se zaměřila na očkování proti tuberkulóze a jeho nežádoucí účinky. Očkování proti TBC, hlavně tedy kalmetizace novorozenců, je v současné době v České Republice velice diskutované a kontroverzní téma. Součástí očkovacího kalendáře pravidelného dětského očkování v ČR je kalmetizace novorozenců živou BCG vakcínou mezi 4. dnem a 6. týdnem po narození. Do roku 2009 bylo legislativou předepisováno i přeočkování v 11 letech v případě negativního tuberkulinového testu, které bylo ale po velkých diskuzích zrušeno v únoru 2009 vyhláškou č. 65/2009 Sb. Diskuze o primovakcinaci nadále pokračuje.

Přestože BCG vakcína zůstává jednou z nejbezpečnějších dostupných vakcín a hlášení nežádoucích účinků po aplikaci BCG vakcíny je poměrně málo časté, mnoho prací navrhuje přehodnocení rizikových faktorů vzhledem k nežádoucím účinkům této vakcíny. Mezi tyto faktory patří účinek a dávka vakcinačního kmene, cesta aplikace, věk a stav imunity očkovaného jedince, dovednosti očkujícího a v neposlední řadě i nedostatečný systém sledování a hlášení nežádoucích účinků. Na miskú vah také přispívá nedostatečná protektivita této vakcíny proti plicním formám TBC dospělých, proti latentní infekci a reaktivaci, společně s velmi nízkou incidencí TBC v ČR.

Současný vakcinační postup proti tuberkulóze považuje za nevyhovující většina těch, kteří proti TBC očkují, rodiče očkovaných dětí, i ti, kdo o něm rozhodují. Tři hlavní postupy jsou diskutovány. Část odborné veřejnosti navrhuje očkování proti TBC úplně zrušit (jako tomu je ve většině evropských zemí) a zachovat ho pouze pro rizikové skupiny. Druhým návrhem je kalmetizaci novorozenců přesunout do druhé poloviny prvního roku života, jako je tomu v současnosti u novorozenců HBsAg pozitivních matek, a rizikové skupiny řešit

opět individuálně. Třetím návrhem je nic neměnit a novorozence očkovat dále dle současného očkovacího kalendáře.

V první části své práce rozebírám imunitu a principy imunizace obecně. Ve druhé části se zaměřuji na tuberkulózu, očkování proti tuberkulóze, jeho nežádoucí účinky a diskutované návrhy na změnu vakcinační politiky proti TBC v ČR.

1. IMUNOLOGICKÝ PRINCIP OČKOVÁNÍ

Očkování bylo vyvinuto jako prevence vzniku závažných infekčních onemocnění. Proces šíření infekce se děje za předpokladu, že je přítomno etiologické agens, zdroj původce nákazy a dojde k uskutečnění přenosu původce nákazy na vnímavého hostitele. Ráda bych se zastavila u posledního článku procesu, vnímavého hostitele. Vnímavost organismu záleží na celé řadě faktorů a možnosti odpovědi jsou široké. Po expozici infekčnímu agens nemusí vůbec dojít k infekci, pokud k ní dojde, nemusí propuknout onemocnění a i samotné onemocnění znamená velké spektrum příznaků, od banálních po životu nebezpečné. Vnímavost se pohybuje na škále od absolutní vnímavosti, kdy onemocní každý infikovaný jedinec, po naprostou odolnost. Odolnost může být druhová nebo individuální.

Faktory ovlivňující vnímavost organismu jsou hlavně věk, povaha a stupeň imunitní odpovědi, předchozí očkování, geneticky předurčená imunitní odpověď, výživový stav, fyzická kondice, komorbidita, životní styl a psychologické faktory. Při vlastní obraně těla se uplatňuje imunitní systém. [12]

1.1. Imunitní systém

Imunitní systém patří spolu se systémem nervovým a endokrinním do integrujícího informačního systému organismu, jehož hlavním cílem je udržení homeostázy. Tyto systémy spolupracují na dosažení tohoto cíle, přičemž imunitní systém je hlavně schopen identifikovat nežádoucí změny ve vnějším i vnitřním prostředí a reagovat na ně. Kromě modelu interakce s infekčními agens, který je nejvíce prozkoumán, zasahuje imunitní systém prakticky do všech dějů odehrávajících se v lidském těle, od početí a embryonálního vývoje až po stáří.

Imunitní systém je soustava multisignálová, tzn. že k vyvolání odezvy musí být signál součástí multisignálových komplexů s často rozmanitým charakterem. Po dosažení určité úrovně intenzity dochází k aktivaci dalšího stupně aktivační kaskády (k přenosu signálu dochází prostřednictvím membránových interakcí, cytokinů, leukotrienů, tromboxanů, prostaglandinů,

oxidu dusnatého atd.) a následné biologické odezvě. Tato aktivační kaskáda se amplifikuje, odpověď tedy může být poměrně rozsáhlá. Existují i negativní regulace přenosu, které přenos signálu tlumí. Výsledkem tohoto procesu je přenos informací do genetického aparátu buněk imunitních i jiných tělních, kde dochází ke změně transkripce určitých důležitých genů. V rámci imunitních buněk dochází k nastartování buněčné proliferace a tvorbě regulačních a efektorových molekul.

Důležitými vlastnostmi imunitního systému je rozptýlenost jeho buněk ve všech orgánech a tkáních těla a schopnost migrace imunitních buněk. Dále také účelovost jednotlivých reakcí, která zajišťuje intenzitou i rozměrem přesnou reakci adekvátní podnětu, aby došlo k eliminaci nežádoucích podnětů a zároveň minimálnímu poškození vlastních tkání. Výchytkou této rovnováhy vzniká celá řada chorobných stavů.

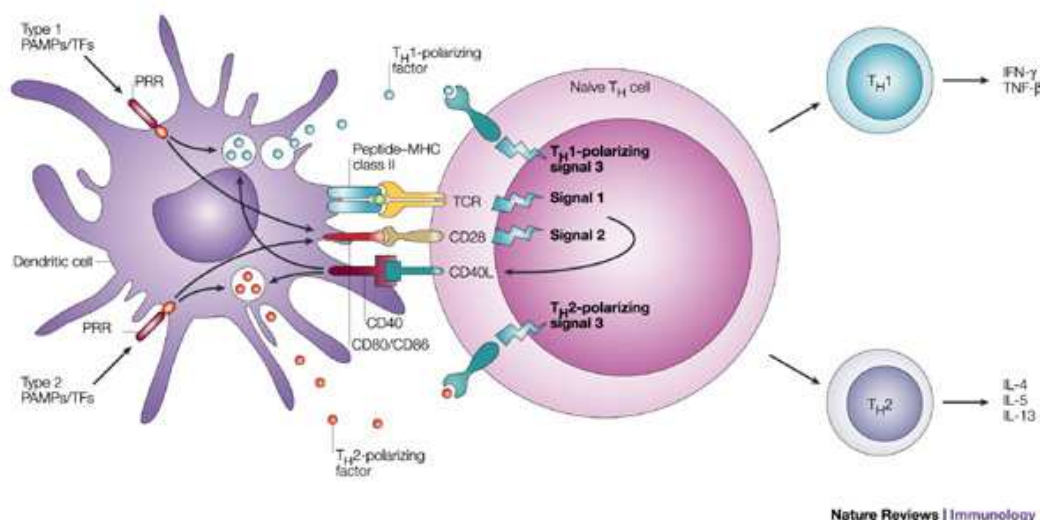
1.1.1. Přirozená imunita

Z evolučního hlediska můžeme rozdělit imunitní systém na dvě základní skupiny, přirozenou a získanou. Přirozená (vrozená, nespecifická) imunita je fylogeneticky starší, původní složkou imunitního systému. Má genetický podklad a její fungování není podmíněno předchozím stykem s infekčním agens nebo jiným cizorodým antigenem. Slouží k okamžitému odlišení patogenních mikroorganismů od nepatogenních a k bezprostřední odpovědi na ně. Má složku humorální, kam patří např. komplementový systém, lyzozym, interferony atd., a celulární, kam patří granulocyty, monocyty, makrofágy, NK-buňky a různé druhy dendritických buněk.

Fagocytující buňky přirozené imunity mají na svém povrchu geneticky kódované receptory PRR (pattern recognition receptors), např. TLR (Toll-like receptor), pomocí nichž jsou schopny identifikovat povrchové struktury patogenních mikroorganismů, molekuly PAMP (pathogen associated molecular patterns). Molekuly PAMP jsou neměnné (v PAMP bakteriích nedochází ke geneticky podmíněným změnám), specifické pouze pro patogenní mikroorganismy a přítomny na rozsáhlých skupinách mikroorganismů. Po vazbě na PPR receptor dochází k aktivaci nitrobuněčných signálních cest a funkční

aktivaci buněk přirozené imunity. Se specifickou buněčnou imunitou spolupracují buňky přirozené imunity prostřednictvím zpracování cizorodých antigenů a jejich prezentaci na molekulách HLA (viz Obr. 1). Nejvýznamnějšími buňkami prezentujícími antigen jsou dendritické buňky.

Obr. 1 Aktivace dendritické buňky, prezentace antigenu a 3 signály nutné k aktivaci T-lymfocytu [19]



1.1.2. Získaná imunita

Získaná nebo specifická imunita je mladší a výrazně se dotváří postnatálně. Její fungování je podmíněno předchozím stykem s infekčním agens nebo jeho antigeny. Má také humorální (protilátkami zprostředkovanou) a celulární (T-lymfocyty zprostředkovanou) složku. Specifická imunita slouží k rozeznání „vlastního“, které je tolerováno, od „cizího“, proti kterému je rozvinuta imunitní odpověď.

Získaná imunitní odpověď je založena na vzniku obrovského množství receptorových struktur pro obrovské množství antigenů na povrchu T- a B-lymfocytů. Po setkání s patřičným antigenem dojde ke klonální expanzi antigenně specifických T- a B-lymfocytů a k uplatnění jejich regulačních a efektorových funkcí.

T-lymfocyty vyžadují ke svému působení spolupráci s buněčnými složkami přirozené imunity, které zpětně regulačně ovlivňují, jsou tzv. HLA restringované. Jsou schopny pomocí receptorů TcR rozpoznávat pouze antigeny předložené buňkou prezentující antigen (APC) po navázání na vlastní molekuly HLA I. nebo II. třídy. Prezentované antigeny jsou prvním aktivačním signálem pro T-lymfocyty. Pro aktivaci a následnou klonální expanzi je ale potřeba ještě druhý a třetí signál, které představují kostimulační a akcesorní interakce mezi APC a T-lymfocytem. Toho jsou buňky přirozené imunity schopny pouze v případě, jsou-li aktivovány patogenními mikroorganismy (viz Obr. 1).

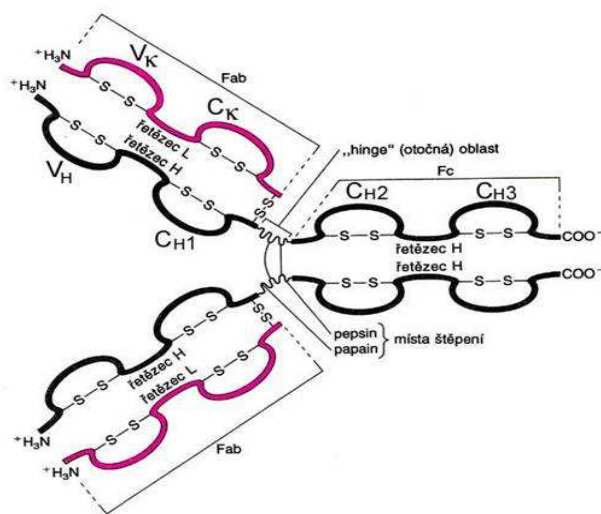
Existují dvě subpopulace T-lymfocytů, pomocné Th-lymfocyty nesoucí molekulu CD4 a cytotoxické Tc-lymfocyty nesoucí CD8. Th subpopulaci dělíme na dva subsety odlišující se spektrem produkovaných cytokinů a funkcí po prezentaci antigenu navázaném na HLA II. třídy. Velmi zjednodušeně můžeme říci, že Th1-lymfocyty zajišťují imunitní reakci hlavně proti intracelulárním patogenům, svými cytokiny (především IFN- γ , IL-2, IL-12) aktivují buněčnou imunitu, konkrétně makrofágy, Tc buňky a NK buňky a zajišťují usmrcení a eliminaci infekčního agens z organismu. Naproti tomu Th2-lymfocyty regulují reakci namířenou proti extracelulárním mikroorganismům, kterých je v našem prostředí většina. Svými cytokiny (hlavně IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) a kostimulačními reakcemi mají vliv na rozvoj protilátkové imunitní odpovědi, která hraje hlavní roli v eliminaci extracelulárních infekčních agens. Tc subpopulace má hlavně cytotoxickou schopnost ničit infikované buňky po prezentaci antigenu na HLA I. třídy, ale i po aktivaci Th1-lymfocyty. Po eliminaci původce dojde k utlumení aktivity Tc-lymfocytů a k přeměně antigenně-specifických na paměťové Tm buňky.

B-lymfocyty jsou buněčným základem specifické humorální imunity. Jsou schopny rozpoznávat některé antigenní struktury v jejich nativní konformační podobě pomocí receptorových struktur BcR. K jejich aktivaci, klonální expanzi a diferenciaci do plazmatických buněk je však zapotřebí dalších pomocných signálů od Th2-lymfocytů. Plazmatické buňky produkují protilátky se stejnou specificitou jako BcR původního B-lymfocytu.

Rozlišují se dvě subpopulace B-lymfocytů, B1 a B2. B1 představují asi 5 % všech B-lymfocytů a tvoří přirozené protilátky namířené hlavně proti mikrobiálním antigenům jako jsou polysacharidy. Jsou vysoce polyreaktivní a mohou se vázat i na vlastní struktury. B2 nezpůsobují poškození vlastních struktur.

Protilátky neboli imunoglobuliny jsou glykoproteiny v séru, které se tvoří po vniknutí imunogenní molekuly do lymfatického systému. Vážou se specificky na antigen, jenž jejich tvorbu vyvolal. Rozeznáváme pět tříd imunoglobulinů: G, A, M, D, E, které se od sebe liší velikostí, nábojem, obsahem sacharidů a složením aminokyselin. Všechny mají stejnou strukturu, složenou ze dvou lehkých a dvou těžkých řetězců spojených disulfidovými můstky a nekovalentními vazbami. Lehké řetězce mají konstantní a variabilní oblast. Pomocí enzymů dojde k rozštěpení na fragment Fab, který je schopen rozpoznávat antigen, a fragment Fc, který má efektorovou funkci (viz obr. 2). IgG tvoří 75 % všech imunoglobulinů a je to hlavní protilátka sekundární odpovědi. IgA se vyskytuje jako monomer nebo dimer, převládá hlavně v serózních a hlenových sekretech sliznic (vždy jako dimer). IgM se vyskytuje jako pentamer, vytváří se jako první při imunitní odpovědi a je velmi silný aktivátor komplementu. IgD se nachází na povrchu cirkulujících B-lymfocytů a IgE hlavně na povrchu žírných buněk a bazofilů, které mají receptor specifický pro Fc-fragment IgE.

Obr. 2 Struktura imunoglobulinu (V – variabilní oblast, C – konstantní) [18]



Odpověď prostřednictvím specifické imunity nevzniká bezprostředně, ale v průběhu hodin či dnů. V závěru imunitní odpovědi se vytvářejí tzv. paměťové T- a B-lymfocyty. Díky tomu dochází při opakovaném kontaktu se stejným antigenem k rychlejšímu a efektivnějšímu rozvoji imunitní odpovědi, což je základním předpokladem pro aktivní imunizaci. [3] [22]

1.2.Imunizace

Imunizace je ovlivnění imunitního systému, které se snaží příznivě zakročit proti již probíhající infekci, zabránit vzniku infekce nebo rozvoji manifestního infekčního onemocnění. Pasivní imunizací rozumíme podání lidských nebo zvířecích specifických protilátek, používá se k zabránění nebo omezení patogenetických mechanismů již probíhající infekce. Tyto mechanismy vycházejí z principů imunity získané přirozeným způsobem, v případě přirozené pasivní imunity se jedná o prostup IgG placentou a protilátky obsažené v kolostru a mateřském mléce.

Aktivní imunizace je postupem imunomodulačním. Jedná se o uměle vyvolanou aktivaci imunitního systému v ideálním případě vedoucí ke vzniku dlouhodobé imunologické paměti, tj. schopnosti paměťových T- a B-lymfocytů rozvinout imunitní odpověď po setkání s daným infekčním agens.

Přirozená aktivní imunita je výsledkem styku jedince s určitým agens. Tento princip je možno znázornit na vzoru virové infekce. Pokud neexistují další subtypy viru a virion je antigenně stabilní, zaručuje imunologická paměť, že se druhotná imunitní odpověď rozvine dříve, než virus vyvolá onemocnění. Dojde k rychlé tvorbě protilátek, které jsou schopné neutralizovat virus ještě v inkubační době. Princip aktivní imunizace je tedy založen na předpokladu, že lidský imunitní systém je schopný zareagovat a ubránit se při setkání s určitým patogenním organismem, nebo jeho částí, tento organismus si zapamatovat a při příštím setkání zabránit propuknutí onemocnění díky paměťovým buňkám. Tento teoretický koncept se ale ukazuje jako velmi zjednodušený a dodnes je přesné fungování imunitního systému a fungování očkování předmětem mnoha výzkumů. [3] [22]

1.3. Vakcinace

Vakcinace neboli očkování je procesem vpravení vakcinálního antigenu a ostatních složek očkovací látky do lidského organismu s cílem navození stavu imunizace. Dle definice WHO [51] je vakcína jakýkoliv přípravek určený k vytvoření imunity proti nemoci pomocí stimulace produkce protilátek. (Vakcíny obsahují např. suspenze usmrcených nebo oslabených mikroorganismů nebo produkty nebo deriváty mikroorganismů. Nejběžnějším způsobem podání vakcíny je parenterální naočkování, mohou být ale podány i per os nebo pomocí nasálního spreje.) Pojem „vakcinace“ historicky souvisí s objevem očkování, když E. Jenner v roce 1776 použil v očkovací látce virus vakcinie.

Obecně je pro úspěšnost vakcinace rozhodující dosažení dvou cílů: indukce dlouhotrvající imunologické paměti v očkovaném jedinci a stimulace kolektivní imunity, která zvětšuje kontrolu nad infekčními onemocněními v populaci [35]. Kolektivní imunita (herd immunity) je stav aktivní imunity (přirozené i uměle získané) v populaci, populačním celku nebo kolektivu. Obvykle se vyjadřuje jako procento imunních v dané populaci. Pro některé infekční nemoci jsou stanovené hypotetické výše, považované za dostatečné k zabránění šíření těchto nákaz v populaci (např. 80–85 % u dávivého kašle, 90 % u spalniček) [41].

Očkovací látky jsou používány především profylakticky a preexpozicičně, v některých případech (u onemocnění s dlouhou inkubační dobou a při použití vysoce imunogenní vakcíny s rychlou tvorbou protilátek) je možné i tzv. postexpoziciční očkování. Ideální očkovací látka by měla komplexně stimulovat imunitní systém – 1. vytvářet protilátkovou slizniční odpověď prostřednictvím IgA, 2. produkovat celkovou humorální imunitní odpověď prostřednictvím IgM a IgG a 3. aktivovat Th, Tc a Tm-lymfocyty [3].

1.3.1. Složení a rozdělení očkovacích látek

Základní složkou očkovací látky je antigen. Kromě antigenu mohou očkovací látky obsahovat ještě adjuvancia, konzervační prostředky, stabilizátory

nebo antibiotika. Antigen a adjuvantní prostředky působí aktivně na imunitní systém, ostatní složky jsou neaktivní, tzn. že nevytváří protektivní ochranu, a slouží hlavně k ochraně samotné vakcíny.

Antigen je látka, která navozuje imunitní reakci u očkované osoby. Vzniklá imunitní odpověď je namířena proti jednotlivým epitopům antigenu a to ve formě cirkulujících protilátek a/nebo buňkami zprostředkovaná. Podle typu antigenu obsaženého v očkovací látce rozdělujeme vakcíny na atenuované, inaktivované, toxoidy, subjednotkové a rekombinantní (viz Tab. 1). Živé atenuované vakcíny obsahují infekční agens s oslabenou virulencí, vyvolávají velmi silný antigenní podnět, čímž napodobují přirozený infekční proces. Jejich výhodou je dlouhodobá imunitní odpověď (i po jedné dávce), nevýhodou pak reziduální patogenita (riziko hlavně při aplikaci imunodeficientním osobám) či možnost zpětné reverze nepatogenní formy vakcinačního kmene v patogenní. Mezi živé očkovací látky patří i BCG vakcína. Inaktivované vakcíny obsahují usmrcené celé bakterie nebo viry se všemi povrchovými antigeny, imunitní odpověď na ně je nižší než u živé vakcíny, často je potřeba opakovaná aplikace a kombinace s adjuvantním prostředkem. Toxoidy jsou bakteriální toxiny zbavené své toxicity, ale se zachovanou imunogenitou, používají se také jako nosiče v konjugovaných vakcínách. Subjednotkové vakcíny obsahují pouze tu složku z patogenního mikroorganismu, která vyvolává protektivní imunitní odpověď, často se konjugují s bílkovinným nosičem (např. toxoid), čímž se dosáhne lepších imunoprotektivních vlastností. Rekombinantní vakcíny jsou připravené metodami molekulární biologie, vložením genu pro imunoprotektivní antigen do genomu produkčního organismu, který pak produkuje antigen v tkáňové kultuře.

Podle kvality i kvantity antigenu se očkovací látky dělí na monovalentní (namířené pouze proti jednomu původci) a polyvalentní (namířené proti různým sérotypům jednoho druhu původce), kam patří např. Prevenar a Pneumo 23. Ty je třeba odlišovat od kombinovaných vakcín (obsahují antigeny proti dvěma a více infekčním agens), jako je např. bivakcína proti hepatitidě typu A a B nebo hexavakcína proti záškrtu, tetanu, černému kašli, *Haemophilus influenzae* typu B, dětské obrně a virové hepatitidě B.

Tab. 1 Rozdělení očkovacích látek podle typu antigenu [2]

Očkovací látka podle typu antigenu	Příklad infekce, proti níž se daná očkovací látka očkuje
Atenuovaná	Tuberkulóza, dětská obrna, žlutá zimnice, spalničky, zarděnky, příušnice
Inaktivovaná	Virová hepatitida A, klíšťová encefalitida
Toxoid	Tetanus, záškrt
Subjednotková a konjugovaná	Chřipka, meningokoková meningitida
Rekombinantní	Virová hepatitida B, karcinom děložního čípku

Adjuvantní prostředek je nespecificky působící komponenta zvyšující specifickou imunitní odpověď na antigen. Umožňuje použití menšího množství antigenu, přičemž imunitní odpověď je srovnatelná s odpovědí na komplexnější antigeny. Adjuvantní prostředky první generace jsou např. sloučeniny hliníku. Imunitní odpověď posilují pravděpodobně pomocí toho, že vytvářejí v okolí aplikované vakcíny zánětlivé prostředí, čímž posilují prezentaci antigenu. Mají také výrazný depotní efekt. Mezi adjuvancia s depotním účinkem dále patří např. lipozomy a emulze. Monofosfolipid A je příkladem adjuvantního prostředku s imunomodulačním účinkem, svojí vazbou na TLR4 buněk prezentujících antigen stimuluje sekreci cytokinů. Adjuvantní prostředky druhé generace, vznikající kombinací depotních adjuvancií s imunomodulačními, aktivně ovlivňují imunitní systém, stimulují jak tvorbu protilátek, tak buněčnou odpověď. Vývoj nových adjuvancií je předmětem intenzivního výzkumu.

Antibiotika jsou používána při výrobě atenuovaných virových vakcín na tkáňových kulturách k eliminaci růstu kontaminujících mikroorganismů. Nejčastěji se používají kanamycin a neomycin (ze skupiny aminoglykosidů).

Konzervační prostředky se používají jako prevence kontaminace již vyrobené očkovací látky. Nejznámější konzervační látkou je thiomersal, kterému je dlouhodobě vyčítáno hromadění toxické rtuti v organismu. I přesto, že vliv thiomersalu na výskyt neurologických příznaků nebyl nikdy dokázán, snaží se výrobci vakcín o odstranění thiomersalu z očkovacích látek.

Stabilizátory slouží k udržení stability funkcí antigenu a ostatních aktivních složek vakcíny, např. při změně teploty nebo pH. Jako stabilizátory se

používají např. chlorid hořečnatý, síran hořečnatý, sacharóza, lidský albumin atd. [2]

1.3.2. Imunologické dělení očkovacích látek

Očkovací látky se mohou dělit dle různých kritérií, kromě výše popsaného typu a druhu je důležité dělení podle převládajícího antigenu a dominantní cestě aktivace imunitního systému, tedy dělení podle imunologického působení. Takto můžeme očkovací látky rozdělit do tří tříd: 1. TI (na thymu nezávislé vakcinální antigeny), 2. Td-Ex (na thymu závislé exogenní antigeny), 3. Td-In (na thymu závislé endogenní antigeny) (viz Tab. 2).

Tab. 2 Imunologické rozdělení očkovacích látek [1]

Imunologické	Klasické (dle přípravy vakcíny)	Příklady očkovacích látek	Příklady u nás dostupných preparátů
Polysacharid (TI)	Polysacharidová	Proti S. pneumoniae, N. meningitidis	Pneumo 23, Meningococcal polysacharide vaccine A + C
Extracelulárně se vyskytující protein (TD-Ex)	Inaktivovaná	Proti virové hepatitidě A, klíšťové meningoencefalitidě	Havrix 1440, Avaxim, Encepur pro děti, FSME Immun 0,25 Junior
	Toxoid (inaktivovaný toxin)	Proti tetanu, kombinovaná proti tetanu a záškrtu	Alteana inj, T-D Pur
	Subjednotková	Proti chřipce	Influvac, Agrippal S1
	Rekombinantní	Proti virové hepatitidě B	Engerix TM -B
Intracelulárně se vyskytující protein/komplex (TD-In)	Živá oslabená	Proti tuberkulóze, kombinovaná proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím, dětské obrně, žluté zimnici a Japonské encefalitidě	BCG vaccine SSI, Trivivac Polio Sabin oral, Stamaril
<i>TI – Thymus independentní (nezávislý) antigen; TD-Ex – Thymus dependentní (závislý) exogenní antigen; TD-In – Thymus dependentní (závislý) endogenní antigen</i>			

Mezi TI očkovací látky patří strukturálně jednoduché antigeny, např. polysacharidy pouzder bakterií. Na thymu závislé antigeny musí být nejprve zpracovány buňkou prezentující antigen (APC) v přítomnosti Th2-lymfocytů v případě exogenního antigenu a Th1 v případě endogenního. Následně dochází ke stimulaci B-lymfocytů nebo cytotoxických T-lymfocytů. Vakcíny s TI obsahují především proteiny virů, bakterií a toxinů, vakcíny s Td-In hlavně proteiny virů a intracelulárních bakterií. [1]

1.3.3. Imunitní odpověď na očkování

Základním předpokladem pro navození imunitní odpovědi na očkování je rozpoznání a prezentace antigenu naivním lymfocytům a stimulace jejich proliferace a diferenciací v efektorové a paměťové T a B buňky. Aktivace imunitního systému začíná na periférii díky dendritickým buňkám, které jsou strategicky rozmístěny v mnoha tkáních na rozhraní organismu a okolního prostředí, pokračuje v lymfatických orgánech a kulminuje proliferací naivních lymfocytů.

Protilátková odpověď na antigeny na thymu nezávislé se vytváří bez přítomnosti T-lymfocytů. Část antigenů přímo stimuluje B-lymfocyt (chovají se jako mitogenní látky pro B buňku), který se následně diferenciuje v plazmatickou buňku a produkuje imunoglobuliny, především třídy IgM. Druhá část antigenů (kapsulární polysacharidy) stimuluje k proliferaci již zralé B-lymfocyty a produkci protilátek B1-lymfocyty. Při styku s touto skupinou antigenů nevznikají paměťové B buňky, Tm-lymfocyty a téměř ani IgG. Imunitní reakce na TI antigeny je výrazně závislá na správné funkci sleziny, zejména slezinných makrofágů a B-lymfocytů marginální zóny. Vlivem nevyzrálé funkce sleziny není tato stimulace příliš účinná u kojenců a batolat do 24 měsíců věku. Imunitní odpověď po aplikaci jedné dávky trvá maximálně 5 let.

V případě exogenních antigenů na thymu závislých dochází ke stimulaci B-lymfocytů za pomoci Th2-lymfocytů a tvorbě protilátek namířených vůči extracelulárním antigenům. Antigen musí být nejprve zpracován APC, poté je peptid vzniklý hydrolýzou proteinu asociován s molekulami komplexu HLA II.

třídy a prezentován Th2 lymfocytům. Po prvním setkání s antigenem nejprve vznikají IgM, k přesmyku na další izotypy je nutný přímý kontakt T a B buněk prostřednictvím adhezivních a kostimulačních molekul. Jako APC mohou fungovat i samotné B-lymfocyty. Vytváří se i imunologická paměť ve skupině T a B buněk. IgG protilátky bývají detekovatelné několik let.

Na thymu závislé endogenní antigeny navozují buněčnou specifickou imunitní odpověď zprostředkovanou cytotoxickými T-lymfocyty, stimulovanými APC a Th1-lymfocyty. Po aplikaci živých oslabených vakcín dochází k tvorbě IFN α/β , což umožňuje aktivaci NK buněk. Přítomnost aktivovaných NK buněk je důležitá pro indukci specifické cytotoxické odpovědi CD8⁺ T-lymfocytů, která je namířená hlavně proti intracelulárním agens. Druhotná odpověď cytotoxických T-lymfocytů je mohutnější a vyžaduje opět přítomnost Th1-lymfocytů a NK buněk. V ochraně proti infekci je zásadní buněčná odpověď a imunologická paměť, vzniklá protilátková odpověď nemá dlouhodobé trvání. Paměťová stopa je na rozdíl od předchozí skupiny výraznější. [2] [22]

1.3.4. Nežádoucí účinky po očkování

Nežádoucí účinky vznikají přímo i nepřímo působením imunologicky aktivních nebo pasivních součástí očkovací látky. Můžeme je rozdělit na očekávané (popsané v SPC), neočekávané (nejsou popsány v SPC) a závažné. Závažný nežádoucí účinek je takový, který způsobí úmrtí pacienta, ohrozí její životě, vážně poškodí jeho zdraví, způsobí trvalé následky, hospitalizaci nebo její prodloužení, způsobí vrozenou anomálii u potomků nebo jiné klinicky významné důsledky. Podezření na jakýkoliv závažný nebo neočekávaný NÚ podléhá hlášení.

Očekávané nežádoucí účinky se obecně rozdělují na 1. fyziologické NÚ, 2. závažné fyziologické NÚ včetně neurologických a 3. alergické NÚ. Mezi fyziologické NÚ patří lokální nežádoucí účinky (zarudnutí, otok, bolest v místě vpichu) a celkové (zvýšená teplota či horečka menší než 40°C, únava, bolest hlavy, svalů, kloubů, trávicí obtíže, vasomotorická synkopa). Tyto NÚ většinou nevyžadují lékařské ošetření.

O závažný NÚ jde v případě, že se objeví horečka přes 40°C, neutišitelný pláč trvající několik hodin, zarudnutí a otok v místě vpichu s průměrem větším než 10 cm, rozsáhlý a svědivý exantém, generalizovaná lymfadenitida nebo neurologické NÚ jako encefalopatie, febrilní křeče, přechodné obrny, krátkodobé stavy bezvědomí, neuritidy, polyradikuloneuritidy a meningitidy. V těchto případech je nutné vyhledat lékařskou pomoc. K těmto reakcím dochází z důvodu nepřiměřené reakce imunitního systému a je třeba rozhodnout, zda je vhodné pokračovat s dalšími dávkami očkování.

Alergické NÚ vznikají imunopatologickou reakcí organismu na aktivní i pasivní složky vakcíny. Nejčastěji dochází ke vzniku reakce I. typu, anafylaktické reakci.

V případě aplikace živé vakcíny imunodeficientním osobám se může uplatnit jejich reziduální patogenita a projevit se jako infekční onemocnění. Toto může nastat např. po aplikaci BCG vakcíny. [2]

2. OČKOVÁNÍ PROTI TUBERKULÓZE

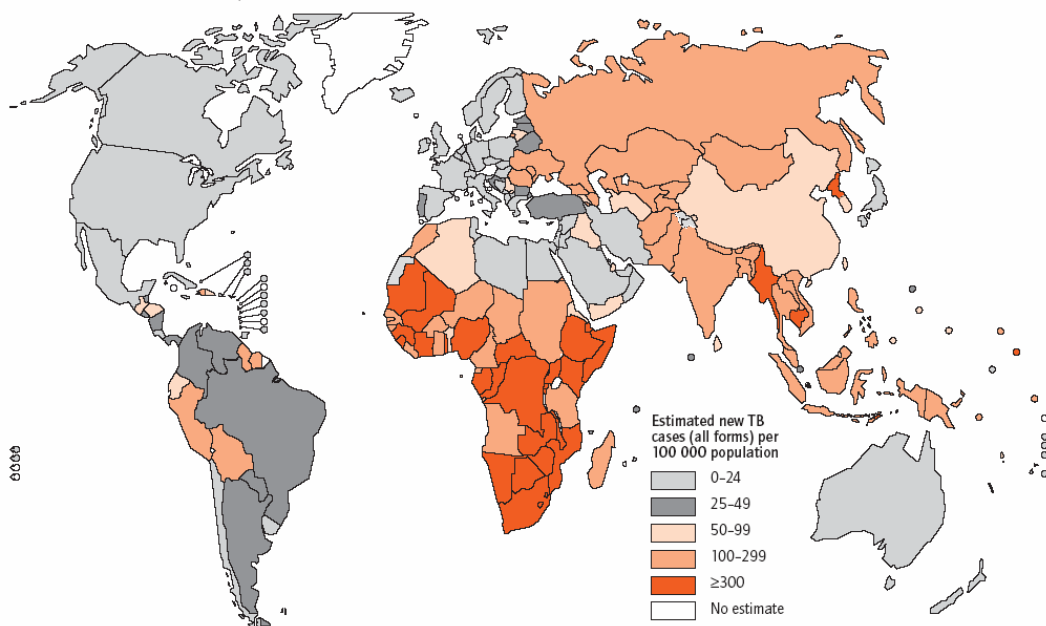
2.4. Tuberkulóza

2.4.1. Epidemiologie

Tuberkulóza (TBC) je významnou příčinou nemocnosti a úmrtnosti po celém světě, hlavně v Asii a Africe. Více než 2 miliardy lidí na celém světě je infikováno tuberkulózou, přičemž 1 z 10 infikovaných někdy během svého života tuberkulózou onemocní. V roce 2008 bylo ve světě celkem 9,4 milionů (140/100 000 obyvatel) nových případů TBC (z toho 95 % v rozvojových zemích), celkem 11,1 milionů infikovaných, z nichž 1,4 milionů (HIV negativních) zemřelo, přičemž dalších 520 tisíc zemřelých na TBC bylo HIV pozitivních. Svět je rozdělen do několika skupin dle incidence TBC, Česká Republika patří do skupiny s nejnižší incidencí (viz Obr. 3).

Obr. 3 Odhadovaná incidence TBC ve světě na 100 000 obyvatel za rok 2008 [48]

Estimated TB incidence rates, 2008



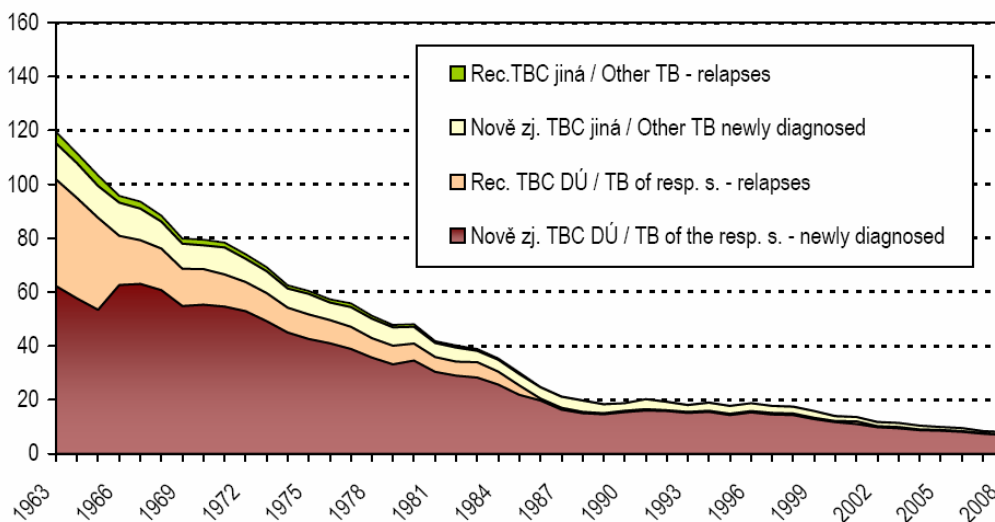
Finanční náklady na globální kontrolu TBC stále stoupají a očekává se, že v roce 2010 dosáhnou 4,1 miliard USD. Snahou WHO v rámci Globálního Plánu Stop TB 2006 – 2015 (Global Plan to Stop TB 2006 – 2015) je dosažení vrcholu a snižování incidence v roce 2015 a zastavení růstu prevalence a mortality v roce 2015 v porovnání s rokem 1990. Tento plán je komplexní a zahrnuje kroky od zdokonalení prevence, diagnostiky a terapie po informovanost a společnou strategii zemí v boji proti tuberkulóze. Při plném uskutečnění tohoto plánu se předpokládá záchrana 14 milionů životů a léčba 50 milionů nemocných. [48]

Velkým celosvětovým problémem se stává tuberkulóza rezistentní na antituberkulotika první linie. V roce 2008 byla odhadovaná incidence MDR-TB (multidrug-resistant tuberculosis) ve světě 440 000, což odpovídá 3,6 % všech nových případů TBC za rok 2008. 150 000 nemocných MDR-TB v tomtéž roce zemřelo. Předpokládá se, že téměř 50 % MDR-TB se vyskytuje v Číně a Indii. U 5,4 % případů MDR-TB byla zjištěna XDR-TB (extensively drug-resistant tuberculosis). [49]

Česká Republika má velmi dobře propracovaný systém dohledu a kontroly nad tuberkulózou, založený na preventivním očkování, včasné a přesné diagnostice, izolaci a důsledné terapii zdrojů onemocnění a v neposlední řadě povinném hlášení a registraci všech onemocnění. Díky tomuto systému patří ČR do skupiny s nejmenší incidencí tuberkulózy na světě. V roce 2008 bylo hlášeno do Registru tuberkulózy ČR celkem 879 aktivních tuberkulózních onemocnění všech forem a lokalizací, z nichž bylo 793 TBC dýchacího ústrojí (kromě TBC plic sem patří i TBC pleuritidy a TBC nitrohručních lymfatických uzlin) a 86 mimoplicních tuberkulóz. Mezi plicní TBC jsou počítány i miliární formy, kterých bylo v roce 2008 hlášeno 23. Z mimoplicních lokalizací byly postiženy hlavně periferní lymfatické uzliny (35 hlášených případů) a kosti a klouby (23 případů), byly hlášeny 4 meningitidy. Celková incidence všech forem TBC v roce 2008 představovala pouze 8,4/100 000 obyvatel (téměř přesně stejný počet jako v roce 2007), což je výrazně méně než je celosvětový průměr a řadí ČR mezi tzv. země západu v rámci zemí evropského regionu WHO, kde je průměr 11 případů na 100 000 obyvatel. Incidence TBC dýchacího ústrojí byla v ČR v roce 2008

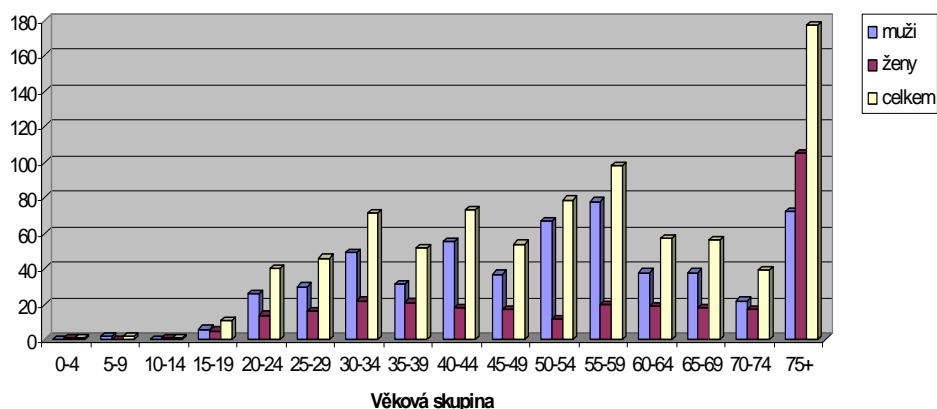
7,6/100 000 obyvatel. Celkově má počet hlášených onemocnění klesající tendenci (viz Graf 1).

Graf 1 Vývoj počtu hlášených onemocnění TBC na 100 000 obyvatel, ČR 1963–2008 [47]



V roce 2008 bylo 66 % hlášených nemocných TBC muži, postižení mužů vůči ženám přetrvává 2:1. 186 (21,16 % všech případů) hlášených byli cizinci, z nichž většina byly osoby narozené v Mongolsku (60), dále pak na Ukrajině (35), Vietnamu (35) a na Slovensku (23). Z hlediska věkového rozdělení je nejvyšší výskyt TBC ve věkové skupině nad 75 let, jak u mužů tak u žen. U mužů je ještě druhý vrchol výskytu a to mezi 50-59 roky. V případě výskytu TBC dýchacího ústrojí u dětí byl ve věkové skupině 0–4 roků hlášen případ jednoho děvčete, ve skupině 5–9 jednoho chlapce. Ve skupině 10–14 let nebyla v roce 2008 hlášena žádná onemocnění. Tento výskyt odpovídá statistikám z předchozích let. (viz Graf 2)

Graf 2 Absolutní počet nově zjištěných onemocnění všech forem TBC v ČR v roce 2008 [47]



Z hlediska regionálního byla v roce 2008 zaznamenána nejvyšší incidence TBC v Pardubickém kraji (10,9), dále Ústeckém kraji a v Praze, nejnižší pak v Jihočeském kraji (4,1). Postavení Pardubického kraje je pravděpodobně ovlivněno výskytem TBC u tam zaměstnaných cizinců. (viz Tab. 3)

Tab. 3 Incidence TBC dýchacího ústrojí v ČR v roce 2008 podle krajů [47]

Kraj	na 100 000 obyvatel
Pardubický kraj	10,9
Ústecký kraj	9,6
Hlavní město Praha	9,4
Královéhradecký kraj	8,5
Moravskoslezský kraj	8,3
Jihomoravský kraj	8,2
Středočeský kraj	6,9
Plzeňský kraj	6,0
Zlínský kraj	5,9
Liberecký kraj	5,5
Karlovarský kraj	5,2
Olomoucký kraj	5,1
Kraj Vysočina	4,9
Jihočeský kraj	4,1

V ČR zemřelo v roce 2008 na tuberkulózu celkem 57 osob, z nichž pouze 1 měla extrapulmonární formu. Mortalita byla tedy 0,5/100 000 obyvatel, což je stejný údaj jako v roce 2007. Ze zemřelých bylo 53 léčeno antituberkulotiky,

většina (2,2/100 000 obyvatel) byla starší 75 let, jeden zemřelý byl mladší 24 roků. Dále bylo v roce 2008 do Registru TB hlášeno celkem 96 mykobakterióz jiných než tuberkulóza, jako původci byly nejčastěji izolovány kmeny *M. avium-intracellulare* (44) a *M. kansasii* (24). [47]

I přes poměrně nízkou incidenci TBC je tato problematika v ČR stále aktuální vzhledem k vysoké migraci z oblastí s vysokým výskytem TBC, stoupajícímu počtu HIV-pozitivních, kteří jsou zvláště vnímaví k onemocnění TBC, a narůstajícímu počtu multirezistentních kmenů. Diskuze o prevenci, vyhledávání nemocných, zdokonalení diagnostiky a léčby je tedy stále na místě. Celosvětově je TBC velkým problémem hlavně proto, že postihuje ve velké míře mladé dospělé a je příčinou mnoha předčasných úmrtí. [8]

2.4.2. Původce

Tuberkulóza je celkové infekční onemocnění způsobené skupinou bakterií *Mycobacterium tuberculosis komplex*. Hlavní patogenní mikrob z této skupiny způsobující tuberkulózu člověka je *Mycobacterium tuberculosis*, dále sem patří také *M. bovis* (primárně bovinní patogen způsobující i lidské onemocnění, v současné době užívaný v oslabené formě jako BCG vakcína), *M. africanum* (druh podobný *M. tuberculosis*, který se vyskytuje hlavně v západní Africe), dále vzácné *M. canetti* a *M. microti* (postihující primárně hraboše). Atypické mykobakterie (např. *M. kansasii*, *xenopi*, *avium-intracellulare*) nezpůsobují tuberkulózu, ale onemocnění zvané mykobakteriόza.

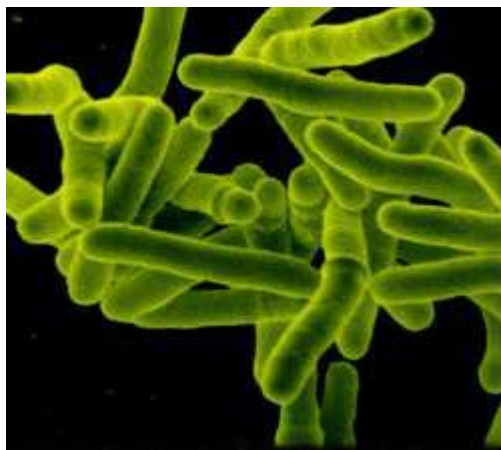
Mycobacterium tuberculosis je obligátně aerobní nesporulující, nepohyblivá, neopouzdřená, acidorezistentní a alkoholarezistentní tyč, o rozměrech přibližně $3,0 \times 0,3 \mu\text{m}$ a obsahující velké množství lipidů v bakteriální stěně (pravděpodobný klíčový faktor virulence, zajišťuje bakterii vyšší odolnost a schopnost přežívání v nepříznivých podmínkách) (viz Obr. 4). Její generační čas je 15–20 hodin, je to tedy velmi pomalu rostoucí mikrob. *M. tuberculosis* je fakultativně intracelulární patogen, je fagocytován makrofágem, ve kterém brání splynutí fagosomu a lysosomu. Makrofág tedy nedokáže bakterii

usmrtit, ta se v něm nekontrolovatelně množí, následně makrofág zabije a unikne z něj pomocí neutralizace prostředí dusíkem. [13]

Mikrob je geneticky velmi variabilní, výskyt mykobakterií rezistentních na antituberkulotika je tedy čím dál tím častější a stává se celosvětovým problémem.

Mykobakterie se do těla dostane nejčastěji inhalací kontaminovaného aerosolu, vzácně alimentárně přes sliznici trávicího traktu (dříve často nepasterizovaným kravským mlékem), kontaktem s porušenou kůží nebo sliznicí prostřednictvím kontaminovaných předmětů (dříve hlavně profesionální postižení anatomů a patologů zvané prosektorská bradavice) nebo hematogenně z matky na plod. Za inkubační dobu je považována doba do vzniku positivity tuberkulinového testu od nákazy, k čemuž dochází za 3–9 týdnů. Nejčastějším zdrojem infekce je nemocný člověk s TBC dýchacích cest s mikroskopickou pozitivitou sputa. Při adekvátní léčbě se nemocný stává neinfekčním po 14 dnech. [2]

Obr. 4 Elektronmikroskopický obraz *M. tuberculosis* [7]



2.4.3. Historie

Z typických chorobných změn na kosterních pozůstatcích lidí (hlavně nálezy tuberkulózní spondylitidy bederní páteře, tzv. Pottovy nemoci) se usuzuje, že tuberkulóza existovala již před tisíci lety. Nejstarší nález kosterní TBC

pochází z doby kolem 8000 př. n. l. Již v antických spisech se objevují zmínky o chronickém plicním onemocnění, „souchotinách“, které bylo považováno za dědičné. Z období 6. a 7. století n. l. jsou zmínky o epidemii „bílého moru“ v Evropě. V polovině 17. století popsal francouzský lékař Sylvius de la Boe v Amsterdamu uzlíky, které našel při pitvách v plicích a střevech zemřelých a která označil jako „tubercula“, podobně jako velká, tuhá a viditelná „tubercula glandulosa“ na krku pitvaných. V roce 1832 byly souchotiny uznány za samostatnou nemoc a byl zaveden termín „tuberkulóza“. Až do konce 19. století ale přežívaly názvy jako „kostijed“ či „kostižer“ pro tuberkulózu kostí, nebo „krtičnatost“ pro zduření mízních uzlin nejčastěji na krku. Mykobakterie, tehdy označovaná jako bacil tuberkulózy, byla poprvé objevena pruským venkovským lékařem Robertem Kochem v roce 1882, čímž byl i prokázán infekční původ tuberkulózy. V roce 1905 mu za tento objev byla udělena Nobelova cena. Jméno rodu, *Mycobacterium* (houbová bakterie), bylo určeno podle toho, že mykobakterie rostou na povrchu tekuté půdy v povlaku podobném plísni.

Robert Koch připravil v roce 1890 tzv. „starý tuberkulin“, látku z vařené kultury starých mikrobů, který položil základ tuberkulinovému testu. V roce 1934 byl nahrazen purifikovaným proteinem (PPD) ze starého tuberkulinu, v roce 1941 byl pak připraven mezinárodní standardní tuberkulin (PPD S) používaný dodnes pro kožní test přecitlivělosti na tuberkulin.

Až do středověku se tuberkulóza vyskytovala spíše sporadicky, počet onemocnění ale postupně vzrůstal. K největšímu rozšíření došlo za průmyslové revoluce v 18. století, kdy na tuberkulózu umíralo 400 ze 100 000 obyvatel. Na tuto nemoc zemřel např. i císař Josef II., kardinál Richelieu, F. Chopin, F. Schiller, Karel Hynek Mácha atd. [15]

Z novodobé historie je důležitým mezníkem rok 1998, kdy byl izolován kompletní genom *M. tuberculosis*. Obsahuje 4 milionů párů bazí a 3959 genů. Téměř polovina těchto genů má již charakterizovanou svou funkci. Známé sekvence genů jsou důležité např. pro vývoj nové léčby TBC rezistentní na antituberkulotika nebo nové účinnější a bezpečnější vakcíny. [5]

2.4.4. Charakteristika nemoci

Klinicky se tuberkulóza dělí na primární a postprimární. Primární tuberkulóza vzniká při prvním kontaktu hostitele s infekcí a dochází k ní nejčastěji v dětském věku. Je charakterizována vznikem na rentgenu viditelného primárního komplexu (tzv. Ghonova fokusu), který se skládá ze specifického zánětlivého ložiska v místě vstupu agens do organismu (nejčastěji dolní plicní pole), peribronchiální a perivaskulární lymfangoitidy a specifické lymfadenitidy příslušné regionální uzliny. Primární TBC probíhá většinou asymptomaticky nebo pod nespecifickými příznaky a má tendenci ke spontánnímu vyhojení. Zbytková ložiska se obvykle opouzdřují a kalcifikují, mykobakterie v nich mohou perzistovat řadu let a být příčinou endogenní reaktivace.

Postprimární tuberkulóza vzniká u osob, které prodělaly primární TBC bez ohledu na to kdy. Onemocnění může za nepříznivých okolností (oslabení imunity organismu) progredovat do časně postprimární formy přímým přechodem primární TBC a projevit se buď jako tuberkulózní meningitida, miliární tuberkulóza nebo exsudativní pleuritida. Nejčastěji ale vzniká postprimární tuberkulóza jako endogenní reaktivace dormantní *Mycobacterium tuberculosis*, méně často exogenní superinfekcí nebo reinfekcí (nově vzniklá exogenní infekce po vyhasnutí tuberkulinové reakce). Časně postprimární formy vznikají několik týdnů až měsíců po primoinfekci, pozdní formy s odstupem jednoho nebo více let.

V těle se mikrob šíří nejčastěji dýchacími cestami nebo sputem jako aspirační metastázy (do jiných částí plic, laryngu, střev atd.), lymfaticky či hematogenně do celého těla. Může tak vzniknout tzv. mimoplicní tuberkulóza postihující prakticky celé tělo, s nejčastějším postižením lymfatických uzlin, méně často jako TBC kostí a ledvin. Ostatní formy TBC (kožní, střevní, oční, mesotitis, perikarditis, peritonitis nebo meningitis) jsou dnes velmi vzácné. Plicní TBC tvoří 80 % případů u dospělých i dětí, mimoplicní 20 %. [17]

Klinické projevy plicní tuberkulózy jsou nespecifické, prvním příznakem je obvykle kašel, nejprve suchý, posléze vlhký, s tendencí k chronicitě. Dalšími klasickými příznaky jsou subfebrilie a noční pocení, při větší progresi

onemocnění hemoptýza, nechutenství, hubnutí, bolesti na hrudi, dušnost. Obecně jsou příznaky málo početné i výrazné, u dětí probíhá nejčastěji klinicky i laboratorně zcela asymptomaticky, onemocnění odhalí teprve rentgenové vyšetření. Mimoplicní TBC se projevuje dle napadeného orgánu, u akutní miliární TBC je průběh akutní s teplotami, dušností, schvácením. [2]

Nejvyšší vnímavost k TBC je v raném dětství, pubertě a těhotenství. Vysoce vnímaví jsou imunokompromitovaní jedinci. [12]

2.4.5. Imunitní odpověď

M. tuberculosis je intracelulární patogen rezidující v makrofázích a zásadním mechanismem proti němu namířené imunitní odpovědi je buněčná imunita HLA II restringovanými Th1-lymfocyty. Th1 jsou indukovány IL-12 a produkují IFN- γ , IL-2 a TNF- α . Tyto cytokiny (zásadní roli hraje hlavně IFN- γ) aktivují v makrofázích a dalších buňkách intracelulární baktericidní mechanismy a zahajují (a pravděpodobně i udržují) protektivní granulomatózní zánětlivou odpověď. Při infekci organismu mykobakteriemi dochází k aktivaci i Th2 subsetu, což naopak zvyšuje vnímavost hostitele k infekci.

I přesto, že *M. tuberculosis* blokuje fúzi fagosomu a lysosomu a aktivuje tedy hlavně CD4+ lymfocyty, dochází i k aktivaci CD8+ lymfocytů, které také přispívají k protektivní imunitě. Některé studie na myších naznačují, že CD8+ lymfocyty mohou být zvláště významné v prevenci reaktivace latentního onemocnění [16].

V imunitní odpovědi na infekci hraje roli také specifický subset T-lymfocytů exprimující TCR (T-cell receptor) složený z proteinových řetězců γ a δ (TCR jsou obvykle složeny z α a β řetězců), který je specifický pro *M. tuberculosis*. Tyto specifické T-lymfocyty se podílejí na vzniku protektivní imunity proti progresi onemocnění.

Jelikož je *M. tuberculosis* intracelulární patogen, imunita proti ní namířená je hlavně buněčná, nehumorální. Protilátky jsou považovány za nevýznamnou složku protektivní imunity proti této infekci. I přesto se předpokládá, že za určitých okolností by protilátková imunita mohla mít význam. Cílem

pro specifické protilátky by mohly být extracelulárně přítomné mykobakterie v místě aktivní replikace, protilátky by se mohly ničit fagocyty internalizující mykobakterie nebo změnit jejich mechanismus fagocytózy. [16]

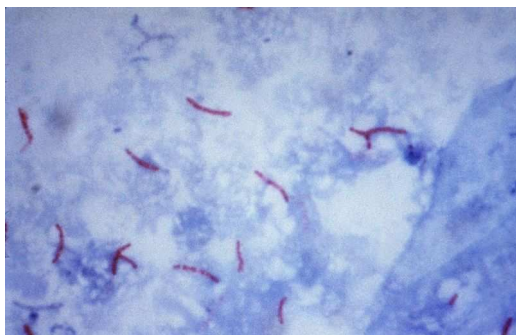
2.4.6. Diagnostika

Diagnóza tuberkulózy je založena na klinickém obraze, osobní, rodinné a epidemiologické anamnéze, rentgenovém snímku, mikroskopickém a kultivačním vyšetření biologického materiálu, případně průkazu mykobakteriální DNA. Pozitivní tuberkulinový test vypovídá o tom, že byl pacient ve styku s TBC nebo že je očkovan. O přítomnosti mykobakterií v těle nás může informovat IGRA test.

2.4.6.1. Vyšetření biologického materiálu

Jedním z hlavních vyšetření je mikroskopické vyšetření sputa nebo jiného biologického materiálu (např. z bronchiální laváže, výtěru, tkáně, případně ranního žaludečního aspirátu) Ziehl-Neelsonovou metodou (viz obr. 4), která spočívá v obarvení preparátu roztokem karbolfuchsinu. Mykobakterie se obarví červeně a jsou dobře patrné na zeleném nebo modrém pozadí. Ještě vyšší senzitivitu má fluorescenční mikroskopické vyšetření. Mikroskopická pozitivita je ukazatelem rozsahu tuberkulózního postižení.

Obr. 5 *M. tuberculosis* – zobrazení barvením Ziehl-Neelsen [51]



Zlatým standardem pro detekci Mykobakterií a testování citlivosti na antituberkulotika zůstává kultivace. Pro kultivaci se používají tuhé půdy, např. klasické vaječné médium dle Löwensteina-Jensena, při němž jsou kolonie viditelné za 4–6 týdnů. Rychlejší a citlivější variantou jsou tekuté půdy v zařízení Bactec, v němž lze radiometrickým měřením prokázat růst mykobakterií za 1–3 týdny.

K vysoce citlivému průkazu mykobakteriální DNA lze použít polymerázovou řetězovou reakci (typ NAAT – nucleic acid amplification test). Tento test detekuje mykobakterie pomocí amplifikace cílových sekvencí nukleových kyselin. Vývoj nových technologií v tomto směru je zaměřen hlavně na metody použitelné v provizorních podmínkách v zemích s vysokým výskytem tuberkulózy. [31]

2.4.6.2. Tuberkulinový kožní test

Když se Robert Koch snažil najít způsob léčby tuberkulózy, popsal fenomén tuberkulinové konverze vznikající po 3–9 týdnech od začátku infekce. Naočkoval morčeti intradermálně živé mykobakterie a během jednoho nebo dvou dnů došlo k nekróze kůže kolem místa vpichu a jejímu odloučení i s mykobakteriemi. Koch poté zjistil, že stejná reakce nastává po injekci starého tuberkulinu (teplem zahuštěný filtrát bujónové kultury *Mycobacterium tuberculosis*). Tato reakce je známá jako Kochův fenomén. Původní záměr byl starým tuberkulinem tuberkulózu léčit, rakouský lékař Clemens von Pirquet ale využil Kochova fenoménu jako indikátoru přecitlivělosti na tuberkulin.

Postupně byl starý tuberkulin nahrazen čištěnou bílkovinou (PPD – purified protein derivative), která se aplikuje hlavně intradermálně (metodou Mantouxové) na dorzální stranu levého předloktí [13]. Za 48 až 72 hodin se hodnotí hmatná indurace, která se změří v milimetrech kolmo na osu předloktí. Indurace do 5 mm se hodnotí jako negativní, 6–10 mm odpovídá postvakcinační přecitlivělosti u kalmetizovaného jedince, nad 15 mm se jedná většinou o postinfekční přecitlivělost. 10–15 mm může odpovídat oběma typům přecitlivělosti. [17]

Tuberkulinová reakce je široce používaný test, který ale nerozlišuje mezi aktivním onemocněním, neaktivním onemocněním a stavem po BCG vakcinaci. Kromě toho může mít expozice jiným mykobakteriím z prostředí za následek slabou reakci. Problematika kožního testu úzce souvisí s diskutovanou otázkou revakcinace v 11 letech. Do loňského roku se u nás prováděl tuberkulinový test v 11 letech u očkováných jedinců, kteří mají jizvu po očkování. Jestliže jizva nevznikne, provádí se tuberkulinový test ve dvou letech. Tento test je považován za indikátor obranyschopnosti proti TBC a při jeho negativě se provádí BCG revakcinace. Řada studií ale poukazuje na to, že tuberkulinový test je pouze ukazatelem přecitlivělosti vůči mykobakteriálnímu antigenu, ukazuje tedy na proběhlý kontakt s mykobakteriemi, v žádném případě ale neprokazuje obranyschopnost proti TBC. Lidé s pozitivním testem mohou onemocnět TBC stejně jako ti, u nichž byla reakce negativní. Mezi přecitlivělostí na tuberkulin a protektivitou BCG vakcíny proti TBC není žádný vztah, protože přecitlivělost na tuberkulin není indikátorem imunity proti TBC [26]. Dle prohlášení WHO z roku 1995 by měl být tuberkulinový kožní test jako test účinnosti BCG vakcíny zrušen. V únoru 2009 vešla v ČR v platnost vyhláška č. 65/2009 Sb., kterou bylo zrušeno přeočkování proti TBC v 11 letech. Lege artis je jeho použití pro vyšetřování kontaktů s TBC, dětí z rizikových zemí nebo v epidemiologických studiích. [20]

2.4.6.3. IGRA

V diagnostickém rozlišení postvakcinační imunity a detekci latentní tuberkulózy je nyní upřena pozornost na krevní test založený na imunitní reakci na antigen specifický pro *Mycobacterium tuberculosis* a nepřítomný na většině mykobakterií v ovzduší a BCG. Tento test spočívá v detekci IFN γ uvolňovaném senzitivizovanými CD4 T-lymfocyty jako odpověď na tento specifický antigen a je znám jako IGRA (interferon gamma release essay). V současné době jsou dostupné dva komerční testy Quantiferon In-Tube a T-SPOT.TB. V řadě studií bylo prokázáno, že IGRA poskytují stejné, ne-li lepší výsledky v detekci latentní TBC než tuberkulinový kožní test. Na základě těchto výsledků je doporučeno

používat tento test ve všech situacích, kdy je používán tubekulinový kožní test, kromě u těžce imunokompromitovaných a velmi mladých pacientů (pod 5 let). Data zabývající se progresí latentní tuberkulózy naznačují, že pozitivní IGRA může predikovat progresi infekce. [31]

2.4.7. Léčba

Až do objevu antituberkulotik byla léčba TBC pouze symptomatická. Zahrnovala klid na lůžku v horských nebo suchých slunečných oblastech, ideálně v sanatoriích pro nemocné plicní tuberkulózou, která začala vznikat od poloviny 19. století v Alpách. V roce 1882 byl v Itálii poprvé proveden pneumotorax (ke stlačení kaveren) a resekce postižených laloků.

Kauzální léčba byla objevena v roce 1943 s objevem streptomycinu a následně dalších antituberkulotik – isoniazidu, pyrazinamidu, ethambutolu a rifampicinu. [2] Těchto pět léků patří mezi antituberkulotika první linie. Mezi antituberkulotika druhé linie používaná v léčbě TBC patří levofloxacin, rifapentin, kys. paraaminosalicylová, athionamid, amikacin a další.

V současné době se doporučuje trojkombinace či čtyřkombinace antituberkulotik po dobu minimálně 6 měsíců. Obvykle se empiricky nasazuje čtyřkombinace isoniazid, rifampicin, pyrazinamid a ethambutol nebo streptomycin, když se podaří mykobakterii vykultivovat a vyšetřit citlivost, postupuje se dále podle citlivosti či rezistence kmene. Velkým problémem se stává TBC rezistentní na antituberkulotika, MDR-TB (multidrug-resistant tuberculosis, rezistentní na isoniazid a rifampicin) a XDR-TB (extensively drug-resistant tuberculosis, rezistentní na isoniazid, rifampicin, alespoň jeden z chinolonů a alespoň jeden z intravenózních léků druhé linie). K rezistentní tuberkulóze dochází buď primární infekcí rezistentní mykobakterií nebo se může rozvinout v průběhu léčby. Tyto typy TBC neodpovídají na standardní 6ti měsíční terapii antituberkulotiky první linie, léčba trvá až 24 měsíců, může zahrnovat i chirurgickou resekci postižené plíce a je velmi toxická, nákladná a málo účinná. Možnosti léčby XDR-TB jsou velmi omezené a onemocnění tímto kmenem má velmi vysokou mortalitu. [14]

2.5. Vakcinace proti tuberkulóze

2.5.1. Vývoj vakcíny

Pokusy o vývoj profylaktické vakcíny proti tuberkulóze zahájil již Robert Koch přípravou tuberkulinu. Teprve na začátku 20. století lékař Leon C. A. Calmette a veterinář Jean Marie C. Guérin ukázali, že po 231 pasážích *Mycobacterium bovis* kultivačním médiem obsahujícím glycerin a hovězí žluč, vznikne zvláštní kmen, tzv. Bacille Calmette-Guérin, který nezpůsobuje progresivní tuberkulózní léze u laboratorních zvířat.

První očkování BCG kmenem proběhlo v Paříži v roce 1921 perorálně u novorozenců s vysokým rizikem infekce a brzy získalo popularitu ve zbytku Evropy. Odklon od perorální k intradermální aplikaci vakcíny nastal pro nižší efekt perorální vakcíny na konverzi pozdní hypersenzitivity, o které se předpokládalo, že je ekvivalentem protektivity vakcíny, a také proto, že orální BCG byla často asociována s cervikální lymfadenopatií a vyžadovala vyšší dávky. [29]

V roce 1930 došlo v Lübecku k nešťastné kontaminaci BCG virulentními kmeny *M. tuberculosis* a k úmrtí 73 dětí z celkového počtu 240 vakcinovaných. V té době přestalo mnoho zemí očkovat, což ale znamenalo opětovný nárůst tuberkulózy u dětí. Od roku 1945 se BCG vakcínou opět očkuje. Dle epidemiologických údajů se kalmetizací snížil výskyt tuberkulózy u dětí o 60 – 80 % a zabránilo se vzniku nejhorších forem TBC, bazilární meningitidě a miliární tuberkulóze. [15]

2.5.2. Současná BCG vakcinace

BCG vakcína je dosud jediná ve světě používaná vakcína proti tuberkulóze. Je to živá vakcína, obsahuje atenuovaný kmen *M. bovis*, který se biologicky výrazně odlišuje od *M. tuberculosis* a stupeň ochrany dosažené BCG vakcinací je proměnlivý hlavně v závislosti na geografických podmínkách a věku

v době imunizace. Probíhá intenzivní výzkum zaměřený na vývoj nových vakcín, které budou účinnější a bezpečnější.

Více než 90 % BCG vakcín užívaných dnes ve světě je založeno na čtyřech hlavních subkmenech: franouzský Pasteurův kmen 1173 P2, dánský kmen Copenhagen 1331, od něj odvozený kmen Glaxo 1077 a kmen Tokyo 172. Laboratorní a klinické pozorování rozdělilo některé BCG subkmeny na „silné“ (za silně reaktogenní jsou považovány kmeny Pasteur 1173 P2 a Copenhagen 1331) a „slabé“. Silné jsou imunogennější na zvířecích modelech, vyvolávají vyšší stupeň kožní hypersenzitivity a očekává se od nich vyšší ochrana vůči tuberkulóze než slabých kmenů. [29]

V bývalém Československu se zahájilo plošné očkování proti tuberkulóze v roce 1953 u novorozenců i starších ročníků. Od počátku 60. let až do roku 2009 se provádělo očkování novorozenců a starších tuberkulín negativních dětí ve věku 11 let. Výjimkou bylo přechodné období v letech 1986–1994, kdy se ve Středočeském, Východočeském a později i Jihočeském kraji očkovaly děti pouze dobrovolně. Z důvodu rostoucího počtu případů tuberkulózy a úmrtí neočkovaného novorozence se vrátilo plošné očkování i do těchto krajů.

V ČR se v současné době používá BCG vaccine SSI (Statens Serum Institut) obsahující dánský kmen 1331 živé atenuované bakterie *Mycobacterium bovis* v množství $\geq 2,0 \times 10^6 \leq 8,0 \times 10^6$ CFU (živých zárodků). Vakcína slouží k aktivní imunizaci proti TBC u novorozenců, dětí s negativním tuberkulinovým testem, adolescentů a dospělých. Suspenze lyofilizované vakcíny v čiré, bezbarvé tekutině se aplikuje novorozencům nejdříve od 4. dne po narození (pokud novorozenec dosáhl váhy 2500 g a více) do 6. týdne v dávce $1 \times 0,05$ ml vakcíny výhradně intradermálně. Pro eventuální očkování dětí starších 1 roku a dospělých a přeočkování se aplikuje $1 \times 0,1$ ml vakcíny. Nad 6 týdnů věku by očkování nemělo být prováděno bez předchozího provedení tuberkulinového kožního testu metodou Mantoux. Přeočkování proti TBC není doporučováno WHO a v ČR bylo v únoru 2009 legislativně zrušeno. [40]

Novorozencům HBsAg pozitivních matek se do 12–24 hodin po porodu podává specifický imunoglobulin. V případě existujícího rizika tuberkulózy se očkují jako ostatní novorozenci BCG vakcínou. V opačném případě se současně s

imunoglobulinem aplikuje první dávka vakcíny proti hepatitidě typu B a BCG očkování se odloží buď do druhé poloviny prvního roku věku dítěte (tj. po podání základních dávek dětského očkování), nebo do druhého až třetího roku po ukončeném dětském očkování. [34]

Kromě samotných živých zárodků *Mycobacterium bovis* obsahuje vakcína i pomocné látky, jako je natrium-hydrogen-glutamát, heptahydrát síranu hořečnatého, hydrogenfosforečnan draselný, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát asparaginu, citronan amonno-železitý, 85% glycerol a voda na injekci. [40]

2.5.3. Mechanismus účinku BCG vakcíny

Účinek BCG vakcíny vyplývá z principu imunitní odpovědi na infekci *M. tuberculosis*. Tyto poznatky jsou zásadní pro pochopení mechanismu účinku BCG vakcíny a pro vývoj nových vakcín.

Po intradermální aplikaci BCG vakcíny dojde ke vzniku lokální zánětlivé reakce. Oslabené mykobakterie putují do regionálních lymfatických uzlin a dále do celého těla. Reakce imunitního systému odpovídá reakci na endogenní na thymu závislé antigeny (viz 1.3.3.), tzn. že se jedná o buněčnou specifickou imunitní odpověď zprostředkovanou cytotoxickými (CD8+) T-lymfocyty, stimulovanými APC a Th1-lymfocyty. Předpokládá se, že hlavně buněčná odpověď indukovaná primovakcinací a vznik paměťových T-lymfocytů tvoří ochranu proti hematogennímu šíření mykobakterií z místa primoinfekce, pokud dojde k infekci virulentními mykobakteriemi. Tato buněčná imunita se vyvíjí během šesti týdnů. Proto je BCG primovakcinace účinná hlavně proti diseminovaným formám a TBC meningitidám u dětí. Protilátkové imunitě se nepřikládá velká důležitost.

Na účinnost BCG vakcíny má vliv expozice dětí environmentálním mykobakteriím. Expozice těmto mykobakteriím interferuje s BCG vakcinací dvěma způsoby. Prvním mechanismem je maskování, kdy environmentální mykobakterie indukují mírnou buněčnou antimykobakteriální imunitu (stimulovanou Th1), která už po vakcinaci dále nenarůstá. Druhým mechanismem

je blokování replikace BCG díky preexistující antimykobakteriální imunitě, což brání možnosti vzniku postvakcinační imunity. Z tohoto důvodu se preferuje očkování novorozenců, kteří ještě nebyli vystaveni aviárním mykobakteriím z prostředí. [25]

Protektivní imunita se vyvíjí během 4–6 týdnů po vakcinaci a předpokládá se, že trvá nejméně 12 let (přesná doba trvání imunity ale není známa). Vakcinace nezaručuje kompletní imunitu, v klinických studiích byl prokázán protektivní účinek BCG vakcíny u lidí celosvětově mezi 0 až 80 %, průměrně 50 %. Vakcína je méně účinná proti plicní TBC dospělých, latentní infekci a její reaktivaci, ale prokazuje vysokou účinnost proti generalizované miliární TBC a bazilární meningitidě dětí. Navíc bylo prokázáno, že tento kmen zaručuje téměř 100% ochranu proti aviárním mykobakteriózám a poskytuje významnou ochranu proti lepre. [29] Je velmi obtížné dokázat, proč má BCG vakcína omezenou účinnost, i přesto, že indukuje silnou imunitní odpověď proti tuberkulózní bakterii [11].

Z údajů o incidenci tuberkulózy v České republice v letech 2000–2007 lze odhadnout až 93% protektivní účinnost BCG očkování vůči jakýmkoli formám tuberkulózy ve vysoce proočkované populaci českých dětí mladších 13 let. Očkování snižuje o 81,3 % plicní tuberkulózu a o 79,3 % tuberkulózní lymfadenopatii. Relativně vysoký 81% ochranný účinek tohoto očkování přetrvává také u starších dětí, dospívajících a mladých dospělých ve věkové skupině 13–25 let. [34]

Metaanalýza efektivnosti BCG vakcíny proti dětské bazilární meningitidě a miliární tuberkulóze z roku 2006 uzavírá, že BCG vakcinace je vysoce efektivní prevence těchto závažných forem tuberkulózy u dětí a měla by být zachována v zemích s vysokou incidencí TBC. V Jihovýchodní Asii by se zabránilo vzniku 46 % případů, v subsaharské Africe 27 %, v oblasti západního Pacifiku 15 %. Naproti tomu se Česká Republika řadí mezi země s nízkou incidencí TBC, neřadí se tedy mezi země, kde se doporučuje s BCG vakcinací pokračovat. [46] Nedávno publikovaná studie také ukázala, že revakcinace adolescentů BCG vakcínou nezlepšuje protektivní účinek. [25]

2.5.4. Kontraindikace BCG vakcíny

Absolutní kontraindikací živé BCG vakcíny je aplikace osobám s nedostatečnou buněčnou imunitou, včetně osob léčených imunosupresivními léky, např. léčba ACTH, kortikosteroidy, cytostatiky a radiační terapie a známé těžké alergické reakce na nějakou ze složek vakcíny. Důvodem odkladu očkování je akutní onemocnění, horečka, závažné a/nebo zánětlivé kožní onemocnění, hmotnost novorozence pod 2500 g. Dalšími kontraindikacemi pro aplikaci vakcíny je tuberkulóza v anamnéze, pozitivní tuberkulinová reakce, hemoblastózy, či HIV infekce (v zemích s nízkou incidencí TBC). [40]

2.5.5. Nežádoucí účinky BCG vakcíny

Přestože je BCG vakcína stále považována za jednu z nejbezpečnějších dostupných vakcín (hlášení nežádoucích účinků (NÚ) po použití této vakcíny je relativně vzácné a závažné reakce se týkají téměř výhradně imunokompromitovaných jedinců), některé práce navrhují přehodnocení rizikových faktorů vzhledem k nežádoucím účinkům BCG vakcíny. Faktory, které mohou mít vliv na vznik nežádoucích účinků zahrnují účinnost a dávku vakcinačního kmene, cestu aplikace, věk a stav imunity očkováného jedince, dovednosti očkujícího a v neposlední řadě i nedostatečný systém sledování a hlášení nežádoucích účinků. [10] Ve světovém měřítku je otázka bezpečnosti BCG vakcíny stále zásadní hlavně vzhledem k pandemii HIV a stoupajícímu záchytu vrozených imunodeficiencí majících za následek diseminované BCG infekce.

V České Republice se otázka bezpečnosti BCG vakcíny a jejích nežádoucích účinků diskutuje v souvislosti s velmi nízkou incidencí TBC v ČR na prvním místě, dále nekompletní protektivitou BCG vakcíny a neexistujícím způsobem včasné diagnostiky vrozených imunodeficitů u novorozenců.

2.5.5.1. Rozdělení nežádoucích účinků

Podle toho, jaké NÚ jsou zmíněny v SPC, je můžeme rozdělit na očekávané (popsané v SPC), neočekávané (nejsou popsané v SPC) a závažné. Závažný nežádoucí účinek je takový, který způsobí úmrtí pacienta, ohrozí její na životě, vážně poškodí jeho zdraví, způsobí trvalé následky, hospitalizaci nebo její prodloužení, způsobí vrozenou anomálii u potomků nebo jiné klinicky významné důsledky. Podezření na jakýkoliv závažný nebo neočekávaný NÚ podléhá hlášení. (viz 1.3.4.) Všechny dále zmíněné nežádoucí účinky jsou popsané v SPC přípravku BCG VACCINE SSI.

Nežádoucí účinky po primovakcinaci je možné rozdělit na primární a sekundární. Primární vznikají pouze po podání BCG vakcíny. Sekundární NÚ vznikají v místě klinicky zhojené reakce po BCG vakcinaci po podání jedné nebo více dávek hexavalentní vakcíny. [38]

Rozdělení nežádoucích účinků viz Tab. 4.

Tab. 4 Rozdělení NÚ po BCG vakcíně [40]

Časté (>1/100)	Lokální <ul style="list-style-type: none">▪ bolest, indurace, ulcerace v místě vpichu▪ zvětšení regionálních lymfatických uzlin < 1 cm▪ zvětšení axilárních lymfatických uzlin
Méně časté (>1/1000 až <1/100)	Systémové <ul style="list-style-type: none">▪ bolesti hlavy▪ horečka Lokální <ul style="list-style-type: none">▪ zvětšení regionálních uzlin >1 cm (axilárních, supraklavikulárních nebo kontralaterálních cervikálních)▪ secernující ulcerace v místě vpichu
Vzácné (>1/10 000 až <1/1000)	Systémové <ul style="list-style-type: none">▪ diseminované BCG komplikace jako osteitida, osteomyelitida a/nebo artritida▪ alergická reakce zahrnující anafylaktickou reakci Lokální <ul style="list-style-type: none">▪ hnisavá lymfadenitida, fluktuace, vznik píštěle▪ ulcerace nebo absces v místě očkování o velikosti >10 mm u novorozenců, >20 mm u školních dětí
Velmi vzácné (<1/10 000)	Systémové <ul style="list-style-type: none">▪ generalizovaná BCG infekce▪ diseminované BCG komplikace jako hepatosplenomegalie, oční postižení, meningitidy, hilové event. mezenteriální adenopatie, postižení ledvin▪ synkopa, epileptické záchvaty, křeče Lokální <ul style="list-style-type: none">▪ kožní lupoidní reakce▪ subkutánní nebo intramuskulární granulomy▪ keloidní jizvy

2.5.5.2. Lokální nežádoucí účinky

Normální kožní reakcí na BCG vakcínu je červená indurace velikosti 5–15 mm, posléze dojde k překrytí indurace krustou, která má po 3–4 týdny měkký střed. Za 6–10 týdnů krusta odpadne a zanechává 3–7 mm velkou jizvu. [29] Tato reakce je známkou úspěšné vakcinace. Regionální lymfadenopatie bez erytému nebo vezikul je také považována za normální reakci. [10]

Často dochází ke zvětšení regionálních lymfatických uzlin, méně často na více než 1 cm, vzácně vznikne hnisavá lymfadenitida. Místo vpichu se může komplikovat secernující ulcerací, abscesem (za komplikaci se považuje pokud je ulcerace nebo absces v místě očkování 10 a více mm u novorozenců, 20 a více mm u starších dětí) nebo vznikem subkutánního či nitramuskulárního granulomu. Vzácně zůstává jako následek keloidní jizva. (viz Tab. 4) Tyto lokální reakce jsou většinou mírné, mají tendenci se samy hojit, mohou však perzistovat i déle než 3 měsíce.

Dodržení základních principů správné imunizace je nezbytné pro snížení postvakcinačních nežádoucích účinků a k dosažení maximálního imunizačního efektu. Těmito principy jsou individuální přístup k očkovanému, dodržování absolutních a relativních kontraindikací, pečlivé přečtení SPC a dodržování pokynů výrobce vakcíny a dodržení správné očkovací techniky. Do správné očkovací techniky patří použití vhodné vakcíny podle věku očkovaného, dodržení chladového řetězce při skladování vakcín (zvláště důležité u živé vakcíny, která se teplem rychle ničí), provedení optické kontroly ampule před podáním, její eventuální rekonstituce, šetrné protřepání a zahřátí, vybrání vhodného místa pro aplikaci, dezinfekce místa vpichu, použití vhodné délky jehly, zdravotnický dohled po dobu 30 minut po očkování, dodržování odstupů mezi vakcinacemi a vhodné kombinování vakcín. [2]

Původní používaná perorální BCG vakcína měla výraznější nežádoucí účinky než v současné době používaná intradermální. Kromě toho, že vyžadovala vyšší dávkování vakcinační látky, vykazovala orální forma nižší efekt na konverzi pozdní hypersenzitivity (o které se předpokládalo, že je ekvivalentem protektivity vakcíny) a byla často asociována s cervikální lymfadenopatií, dále s výskytem otitis media a retrofaryngeálního abscesu. [24] V současné době se k orální vakcíně opět obrací pozornost a v některých zemích dochází ke znovutestování této formy aplikace hlavně pro snazší způsob aplikace a vyhnutí se riziku přenosu infekčních onemocnění, jako hepatitida B a HIV, aplikační jehlou. [29] Ve většině zemí, včetně ČR, se však vakcína BCG aplikuje přísně intradermálně.

Jedním z důvodů vzniku lokálních nežádoucích účinků bývá špatná aplikace vakcíny BCG. Vakcínu mohou podávat pouze pracovníci vyškolení

v intradermální aplikaci očkovacích látek. Je doporučeno aplikovat injekci nad spodní úpon deltového svalu, očistit místo aplikace bezbarvým dezinfekčním roztokem, který musí před aplikací řádně zaschnout. Injekce musí být aplikována pomalu do vrchní vrstvy kůže, příliš hluboká aplikace (subkutánní) nebo aplikace vyšší než doporučené dávky zvyšuje riziko vzniku hnisavé lymfadenitidy, abscesu a výrazných jizev jako následku. [38] Některé studie tvrdí, že vznik lokální nežádoucí reakce, hlavně hnisavé lymfadenopatie, je přímo úměrné množství aplikované dávky a naopak nepřímo úměrné věku očkovaného jedince. Čím mladší je očkované dítě, tím větší je pravděpodobnost, že dojde ke vzniku nežádoucí reakce. [29] Bylo prokázáno, že očkování ve věku mladším než 1 měsíc je hlavním rizikovým faktorem vzniku lymfadenitidy. [24] Obsah vakcinační dávky netvoří jen živé zárodky, ale i mrtvé, a to v důsledku lyofilizace a skladování. Obecně se předpokládá, že rozsah postvakcinačních lokálních reakcí je úměrný celkové mykobakteriální mase ve vakcinační dávce, zatímco tuberkulínová senzitivita indukovaná BCG imunizací souvisí s počtem přeživších bacilů v podané dávce. [34]

V některých zemích byl zaznamenán nárůst hlášených nežádoucích účinků po zavedení vakcinace novým kmenem, např. v Irsku od zavedení vakcinace kmenem BCG Copenhagen 1331 (neboli Danish 1331 – stejný kmen je používán v ČR) v roce 2002. Jedná se hlavně o lokální NÚ jako hnisavá i nehnisavá lymfadenopatie a absces v místě inokulace. Incidence lokálních NÚ byla odhadnuta na 1/931 vakcinovaných, což odpovídá jiným mezinárodním studiím. Tvorba lokálních granulomů a reziduální virulence bývá častější po očkování silnými kmeny, což jsou hlavně kmeny Pasteur 1173 P2 a Copenhagen 1331. [34] Předpokládá se ale, že za větší množství hlášených NÚ je zodpovědná jak změna vakcinace za více reaktogenní kmen a s tím související publicita, zvýšená pozornost a nárůst počtu hlášení obecně, tak způsob aplikace (předchozí vakcína BCG Glaxo byla aplikována perkutánně) a množství aplikované vakcíny. (BOLGER, T. et al., 2006) Podobná situace nastala ve Velké Británii po změně perkutánní vakcíny BCG Glaxo za intradermální vakcínu BCG Danish 1331 v srpnu 2002. Důvodem je pravděpodobně jak změna aplikovaných kmenů tak jiná metoda inokulace. [43]

V Japonsku byl v poslední době zaznamenán nárůst kožních lézí (tuberculosis-like) jako nežádoucí účinek očkování dětí proti TBC, s incidencí 11,8 na 1 milion očkovaných dětí v letech 2003–2005. Ze všech případů se vyskytly hlavně generalizovaný raš a lokalizované léze, obě přibližně odpovídající tuberkulózním kožním lézím způsobeným *Mycobacterium tuberculosis*. Tento nárůst je přisuzován hlavně změně vakcinační strategie v této době a zaměření očkování hlavně na děti mladší 6 měsíců. [28]

Od roku 2001, kdy bylo do očkovacího kalendáře zavedeno očkování tetravakcínou DiTePeHiB (proti difterii, tetanu, pertusi a *Haemophilus influenzae* typu B), došlo k výraznému vzestupu lokálních komplikací. Většinou se jedná o aktivaci již zhojené reakce po BCG vakcíně za 1–3 týdny po aplikaci tetravakcíny. Vzniká sekundární NÚ častěji v podobě kolikvovaných axilárních nebo supraklavikulárních uzlin než reaktivace již zhojené jizvy. Protrahované hojení těchto druhotných komplikací často znemožní dodržení intervalů dalšího očkování a narušuje platný očkovací kalendář. Podíl těchto druhotných komplikací činí více než 1/4 všech komplikací.

Mezi lety 2001–2004 došlo ke 3,4násobnému zvýšení počtu hlášených komplikací do SÚKL. Od 1. 1. 2007 je tetravakcína nahrazena hexavakcínou (navíc proti poliomyelitidě a hepatitidě B), která se aplikuje od 13. týdne života. I po ní vznikají sekundární nežádoucí účinky. Dle vyjádření výrobce BCG vakcíny SSI v Kodani se jedná o interferenci dalšího očkování s imunitním systémem. Příčinou není vakcína sama, ale příliš krátký interval její aplikace po BCG vakcinaci. Ke snížení počtu komplikací by bylo nutné, aby interval byl nejméně 4–6 měsíců, což u současného očkovacího kalendáře není možné (hlavně s ohledem na riziko zvýšení výskytu pertuse). [23]

2.5.5.3. Systémové nežádoucí účinky

Bolesti hlavy a horečka jsou nežádoucí účinky, které mohou být očekávány po aplikaci BCG vakcíny. Vzácně se po očkování může vyskytnout diseminovaná BCG infekce jako osteitida, osteomyelitida a/nebo artritida, nebo

alergická až anafylaktická reakce. Velmi vzácně pak generalizovaná BCG infekce, synkopa, epileptické záchvaty a křeče. (viz Tab. 4)

Vzácnou komplikací je diseminovaná BCG infekce jako osteitida nebo artritida. V Japonsku v letech 1998–2007 bylo popsáno 22 případů osteitidy u dětí, které byly vakcinovány proti TBC (velmi nízká incidence 0,2/100 000 očkovaných), z nichž 73 % se projevilo až 9–18 měsíců po vakcinaci. Většinou byly postiženy kosti končetin, na rentgenu byly zřetelné dutinové formace v postižené kosti často s abscesem v okolí léze. Definitivní diagnóza byla učiněna až po detekci BCG z hnisu nebo bioptovaného materiálu. Postižení byli vyléčeni po 6–12 měsících chemoterapie bez komplikací, přesto se nedá vyloučit možný kostní defekt a omezená kloubní hybnost při opožděné diagnóze a léčbě. [21] Kostní komplikace se vyskytují pouze u dětí očkovaných v novorozeneckém období, u dětí očkovaných v pozdějším věku nebyly pozorovány. [23]

Velmi vzácnou ale závažnou komplikací je generalizovaná BCG infekce, tzv. BCGitis, která postihuje hlavně imunokompromitované pacienty. Někteří autoři považují právě toto za důvod, proč se živá BCG vakcína podávaná záhy po narození stala neakceptovatelnou. [44] V roce 1981 bylo v České Republice zahájeno systematické vyšetřování a monitorování pacientů a primární imunodeficiencí (PID), v roce 1993 byla ustanovena Národní databáze PID. V současné době je v ČR prevalence PID je 5,8/100 000 obyvatel. Z údajů Národní databáze PID vyplývá, že 12 ze 14 dětí s později potvrzenou diagnózou SCID (severe combined immunodeficiency) bylo po narození očkováno BCG vakcínou, 9 z nich vyvinulo diseminovanou a generalizovanou BCG infekci a 5 z nich zemřelo. Incidence fatální diseminované BCG infekce byla odhadována 0,19–1,56 na 1 milion vakcinovaných a vyskytla se téměř výhradně u osob se závažnou poruchou buněčné imunity. [24]

SCID je onemocnění léčitelné pouze transplantací kostní dřeně, v zemích, kde se novorozenci živou vakcínou neočkují, dosahuje přežití po transplantaci úspěšnosti kolem 90 %. Imunodeficientní stavy jsou u novorozenců po porodu nerozpoznatelné z důvodu pasivní imunitní ochrany dítěte matkou, novorozenci s nerozpoznanou imunodeficiencí po aplikaci BCG vakcíny tedy umírají, aniž by mohli být diagnostikováni a léčeni. [44]

Údaje a výskytu generalizované BCG infekce u dětí s primárním imunodeficitem z mnoha zemí jsou obdobné a zdůrazňují důležitost tohoto problému. Ve Francii je výskyt SCID 1/100 000 živě narozených dětí. V době, kdy bylo ve Francii povinné plošné očkování i revakcinace, se vyskytovalo přibližně 12 případů diseminované BCGitidy ročně. [6] V Íránské studii z Tabrízu byly imunologicky vyšetřovány všechny děti, které vyvinuly BCGitidu po očkování proti TBC. U všech případů generalizované BCG infekce byla diagnostikována SCID, všichni pacienti na tuto infekci zemřeli. Ze studie vyplývá, že není možné aplikovat živou vakcínu čerstvě narozeným dětem, pokud nemůžeme vyloučit PID. Z toho důvodu by, dle části odborné veřejnosti, mělo být toto očkování odsunuto na pozdější dobu, alespoň do chvíle, než bude k dispozici vhodný screeningový test vylučující diagnózu SCID. [37]

Při přezkoumání více než 5000 lékařských zpráv z let 1980–1996 bylo identifikováno 28 případů diseminované BCG infekce, 24 v souvislosti s imunodeficientním stavem, z nichž 9 byl stav získané imunodeficiencie, AIDS. Navzdory intenzivní antituberkulózní terapii byla mortalita BCG infekce 70 %. Tato studie upozorňuje na fakt, že nejen vrozené, ale i získané imunodeficiencie mají vliv na rozvoj generalizované BCG komplikace po vakcinaci. [42] Tato otázka je problematická hlavně vzhledem k širokému používání BCG vakcíny v zemích třetího světa, kde je jak vysoká incidence TBC, tak HIV. Přesto je dle WHO v zemích s vysokým výskytem TBC doporučeno očkovat novorozence i přes nedostatečnou diagnostiku HIV infekce prenatálně a u novorozenců. V zemích s nízkým výskytem TBC, jako je ČR, patří HIV infekce mezi kontraindikace očkování novorozenců.

V Japonsku byl popsán případ chlapce, který byl očkován BCG vakcínou ve 4 měsících, v 6 měsících mu byla diagnostikována Crohnova choroba a ve dvou letech, dva měsíce po užití azathioprinu, se u něj rozvinula diseminovaná BCG infekce. Předpokládá se, že chlapec měl po očkování latentní infekci BCG (byl mu identifikován NEMO gen zodpovědný za ektodermální dysplázii a imunodeficienci), která se probudila po imunosupresi léky. [9]

K BCG reaktivacím dochází nejen u imunokompromitovaných jedinců, ale i u imunokompetentních dětí. Toto je dááno do souvislosti hlavně s navazujícím

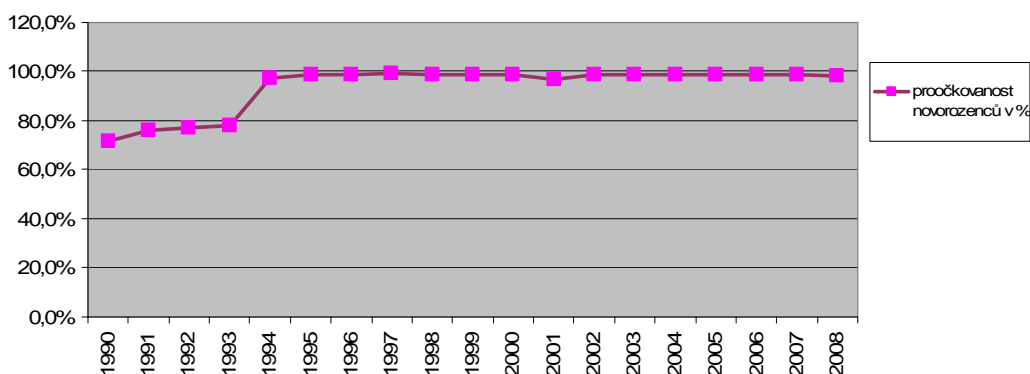
dalším očkováním, konkrétně hexavakcínou obsahující neživou očkovací látku proti hepatitidě B podávanou ve 13. týdnu. (viz výše) K těmto reaktivacím nedochází u vakcinovaných novorozenců HBsAg pozitivních matek, kteří byli, z důvodu onemocnění matky, očkovaní nejprve neživou vakcínou proti hepatitidě B a až potom BCG vakcínou.

2.5.5.4. Statistické údaje

Nežádoucí účinky jsou často podhlášené. Mezi odbornými lékaři panuje často nedostatečná povědomost o tom, co lze považovat za nežádoucí účinek BCG vakcinace, který je potřeba nahlásit. [10] Státní ústav pro kontrolu léčiv se domnívá, že nehlášených komplikací je i řádově více, praktičtí lékaři pro děti a dorost upozorňují ze své praxe, že NÚ po BCG vakcíně se vyskytne až u 10 % očkovaných. [32]

V ČR dosahuje proočkovanost u BCG vakcíny v průměru 98,5 % (viz Graf 3).

Graf 3 Vývoj očkovanosti proti TBC – podíl očkovaných novorozenců z celkového počtu živě narozených dětí v letech 1990–2008 [47]



V České Republice má registraci hlášených NÚ na starosti Státní ústav pro kontrolu léčiv. Stejně jako jinde ve světě jsou NÚ považovány za podhlášené. Pro statistická data je důležité definovat závažný nežádoucí účinek. Je to takový NÚ, který je příčinou hospitalizace nebo jejího prodloužení, ohroží pacienta na životě či způsobí smrt, má trvalé následky nebo se projeví jako vrozená vada

u potomků. Závažné NÚ jsou hlášeny pochopitelně mnohem zodpovědněji, než nezávažné.

V roce 2008 bylo nahlášeno 540 nežádoucích účinků po podání BCG vakcíny, což představuje 34 % všech hlášených NÚ zaslaných SÚKL v tomto roce. V celkem 503 případech (93 %) se jednalo o závažný NÚ. 504 hlášených NÚ vzniklo v prvním roce života, 36 souviselo s přeočkováním ve 12 letech. 74 % z hlášených NÚ po primovakcinaci bylo primárních (vznikajících pouze po podání BCG vakcíny), 26 % sekundárních (vznikajících v místě klinicky zhojené reakce po BCG vakcinaci po podání jedné nebo více dávek hexavalentní vakcíny).

Tab. 5 ukazuje typ, velikost a počty hlášených reakcí. Počty reakcí se mohou lišit od počtu hlášení, protože jedno hlášení může obsahovat více než jednu reakci.

Tab. 5 Počty hlášených reakcí po primovakcinaci BCG vakcínou v roce 2008 [38]

Typ/Velikost reakce	Primární NÚ			Sekundární NÚ
	< 10 mm	≥ 10 mm	Neuvedena	
Reakce v místě podání	17	254	28	56
Reakce v lymfatických uzlinách	12	114	15	94
Keloidní jizva	0	0	21	4
Celkem	29	368	64	154

Z Tab. 5 vyplývá, že 2/3 primárních NÚ tvořily reakce v místě podání vakcíny (nejčastěji se jednalo o absces) a 1/3 reakce v lymfatických uzlinách (zvětšení, kolikvace a perforace). Keloidní jizva vznikla jen v necelých 5 % případů. U sekundárních NÚ představovaly naopak reakce v lymfatických uzlinách 2/3 případů a reakce v místě aplikace 1/3. V roce 2008 byl hlášen jeden případ BCG ostitidy vřetenní kosti.

Tyto údaje se úplně neshodují s četností očekávaných NÚ uvedených v SPC očkovací látky. To může být opět způsobeno podhlášeností hlavně nepříliš výrazných reakcí.

V Tab. 6 jsou uvedeny počty hlášení NÚ dle krajů České Republiky. Z uvedených počtů vyplývá, že nejvíce hlášení pocházelo z Prahy a Ústeckého kraje. Rozdíly pravděpodobně souvisí s ochotou zdravotnického personálu NÚ hlásit.

Tab. 6 Počty hlášení nežádoucích účinků po BCG vakcinaci dle krajů v roce 2008 [38]

Kraj	Počet
Hlavní město Praha	173
Ústecký kraj	138
Jihočeský kraj	49
Moravskoslezský kraj	46
Plzeňský kraj	27
Středočeský kraj	27
Zlínský kraj	23
Olomoucký kraj	18
Liberecký kraj	7
Kraj Vysočina	5
Jihomoravský kraj	3
Pardubický kraj	3
Královéhradecký kraj	1
Neuvedeno	20
Celkem	540

V roce 2009 bylo nahlášeno 298 nežádoucích účinků po podání BCG vakcíny, což představuje pětinu všech hlášených NÚ zaslaných SÚKL v tomto roce. 264 hlášených NÚ vzniklo po primovakcinaci v prvním roce života, 14 případů u dětí mezi 4–8 lety a 20 hlášení souviselo s přeočkováním ve 12. roce a to i přesto, že byla revakcinace v únoru 2009 legislativně zrušena. To může souviset buď s tím, že přeočkování pokračuje i přes legislativní změnu, nebo že jsou NÚ tak podhlášené, že ani tak výrazná změna v očkovacím kalendáři jejich počet neovlivní. 78 % z 264 hlášení NÚ po primovakcinaci bylo primárních, 22 % sekundárních. Typ, velikost a počty reakcí jsou uvedeny v Tab. 7.

Tab. 7 Počty hlášených reakcí po primovakcinaci BCG vakcínou v roce 2009 [39]

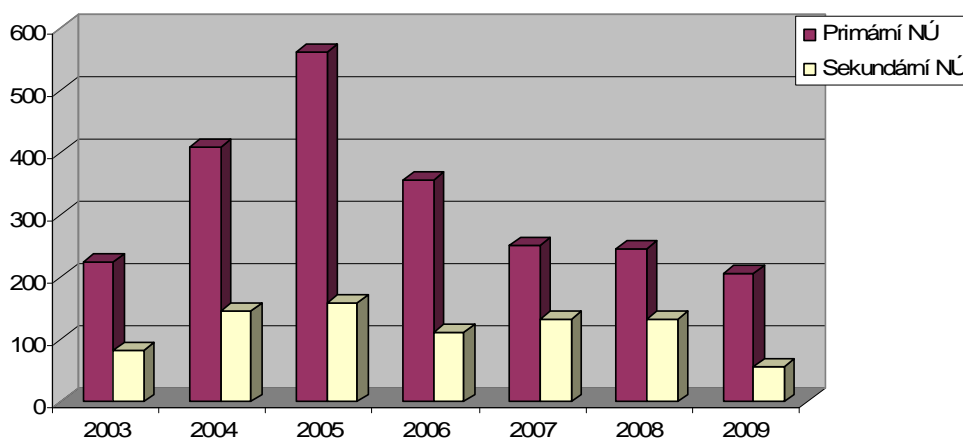
Typ/Velikost reakce	Primární NÚ			Sekundární NÚ
	< 10 mm	≥ 10 mm	Neuvedena	
Reakce v místě podání	9	142	33	49
Reakce v lymfatických uzlinách	5	77	22	31
Keloidní jizva	11	5	0	6
Celkem	25	224	55	86

V polovině roku 2001 došlo ke změně očkovacího kalendáře zavedením neživé vakcíny proti hepatitidě B. Od roku 2003 můžeme sledovat podobný trend v distribuci nežádoucích účinků po podání BCG vakcíny. Více než 1/4 tvoří sekundární NÚ po primovakcinaci. Téměř polovina sekundárních NÚ jsou reakce v lymfatických uzlinách (v roce 2008 2/3, v roce 2009 1/3), které obvykle trvají déle a jsou hůře terapeuticky ovlivnitelné. Tab. 5 a Graf 4 ukazují celkové počty hlášení NÚ po primovakcinaci v letech 2003–2009.

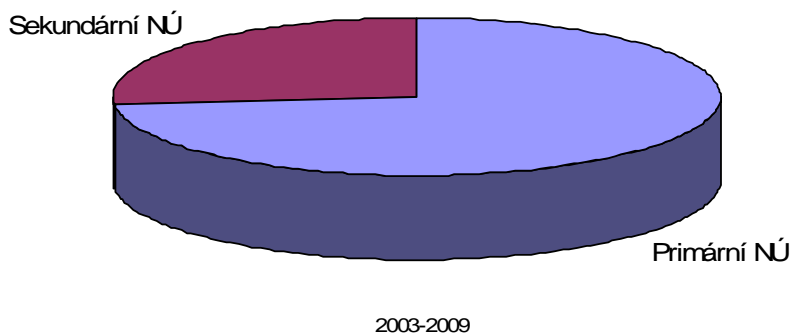
Tab. 5 Počty hlášení nežádoucích účinků po primovakcinaci BCG vakcínou vzniklých v prvním roce života v letech 2003–2009 [39]

Rok	Primární NÚ	Sekundární NÚ	Celkem
2003	225	83	308
2004	409	146	555
2005	562	159	721
2006	357	112	469
2007	252	133	385
2008	247	132	379
2009	207	57	264
Celkem	2259	822	3081

Graf 4 Počty hlášení nežádoucích účinků po primovakcinaci BCG vakcínou vzniklých v prvním roce života v letech 2003–2009 [39]



Graf 5 Celkový počet hlášení NÚ po primovakcinaci BCG v letech 2003–2009 – poměr primárních a sekundárních NÚ [39]



2.6. Očkovací strategie u nás a v zahraničí

2.6.1. Současná legislativní úprava očkování proti TBC v ČR

Očkování je upraveno řadou mezinárodních i národních právních norem. Celý proces přípravy vakcíny podléhá principům správné klinické a laboratorní praxe a k vlastní registraci dojde, až když je očkovací látka prokázána jako bezpečná a účinná. Pokud je vakcína registrována centrálně v EU, hraje hlavní roli v registračním procesu EMEA (Evropská agentura pro léčiva), v případě národní

registrace SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv). Problematika očkování na národní úrovni je řešena v kontextu veřejného zdravotnictví.

Základní normou je vyhláška č. 537/2006 Sb. o očkování a infekčních nemocech, která vychází ze zákona O ochraně veřejného zdraví č. 258/2000 Sb. a následně zákona č. 471/2005 Sb. v úplném znění zákona O ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů. Normami, které s očkováním úzce souvisí jsou i zákon č. 399/2003 Sb. O nemocech přenášených ze zvířat na člověka a zákon č. 255/2003 Sb. O správné lékařské praxi a přípravě léčivých přípravků. [36] Vzhledem k TBC má význam vyhláška č. 65/2009 Sb. ze dne 25. února 2009, kterou bylo zrušeno přeočkování proti TBC v 11 letech. Podle paragrafu 3 se očkování proti tuberkulóze provede nejdříve čtvrtý den a nejpozději do konce šestého týdne po narození dítěte. Pokud nelze očkování takto provést, provede se až po skončení základního očkování prováděného v rámci pravidelného očkování dětí; to neplatí, jde-li o novorozence patřící do dispenzární skupiny kontaktů s aktivní tuberkulózou, kteří se proti tuberkulóze očkují přednostně před ostatním očkováním. Očkují se jen děti s negativním tuberkulínovým testem. [34]

V současné době patří tedy očkování proti tuberkulóze mezi pravidelná očkování, která jsou povinná a hrazena státem. Každá fyzická osoba, která je hlášena k trvalému pobytu na území ČR, a cizinec, kterému je na území ČR povolen dlouhodobý pobyt, má ze zákona stanovenou povinnost podrobit se pravidelnému očkování v určených termínech. O případných kontraindikacích a odložení očkování rozhoduje očkující praktický lékař, o trvalých kontraindikacích rozhoduje odborný lékař. Intervaly stanovuje očkovací kalendář. (viz Příloha č. 1,2) Očkování proti TBC je prvním očkováním očkovacího kalendáře v ČR. [36]

2.6.2. Možné změny strategie očkování proti TBC

BCG vakcína nechrání proti plicní tuberkulóze dospělých a reaktivaci latentní infekce (účinnost BCG vakcinace celosvětově je průměrně pouze 50%), výskyt tuberkulózní meningitidy v mnoha zemích Evropy (včetně ČR) je velmi

nízký a aplikace BCG vakcíny může způsobit závažné systémové onemocnění imunodeficientních novorozenců (aplikace živé vakcíny je kontraindikována u vrozených imunodeficiencí, které ale není možné krátce po narození vyloučit, z tohoto důvodu je vakcinace novorozenců živou vakcínou dle prohlášení České lékařské komory non lege artis postup, i přesto, že ho nařizuje legislativa). Z těchto důvodů není plošná aplikace BCG vakcíny novorozencům, dle názoru části odborné veřejnosti, již oprávněná. Diskutovány jsou možné změny strategie, část odborné veřejnosti (mezi nimi Česká vakcinologická společnost, Česká pediatrická společnost, Odborná společnost praktických dětských lékařů a Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost [32]) se přiklání k názoru zrušit plošné očkování proti TBC úplně, část (Česká pneumologická a ftizeologická společnost) navrhuje jeho posunutí do pozdějšího věku.

Většina zemí západní Evropy již opustila politiku BCG primovakcinace novorozenců, strategie jednotlivých zemí se ale liší. Některé země jako Irsko nebo Španělsko praktikují primovakcinaci novorozence pouze v některých regionech, některé země (např. Řecko) očkují v 6 letech, v Norsku naopak očkují děti pouze jednou mezi 13 a 15 lety (děti imigrantů ze zemí s vyšším výskytem TBC očkují v novorozeneckém věku). Ve Finsku, Švédsku, Švýcarsku či Velké Británii očkují pouze vysoce rizikové novorozence (definice rizikového novorozence se v každé zemi liší), v Rakousku, Německu (od roku 2000), Belgii, Dánsku, Itálii, Holandsku neočkují žádné děti, ani rizikové, stejně tak v USA. Obdobně již většina zemí západní Evropy upustila od revakcinace stejně jako od tuberkulinové zkoušky spojené s touto povinností. Primovakcinace novorozence a přeočkování tuberkulin negativních dětí v 11–13 letech je stále zachována např. v Bulharsku, Chorvatsku nebo na Slovensku, pouhá primovakcinace po narození bez pozdější revakcinace je součástí očkovacího kalendáře Polska, Rumunska, Portugalska a v současnosti také ČR. V některých zemích, např. Francie, není již očkování povinné, ale zůstává povinnost očkovat děti mladší 6 let, které tráví čas v kolektivu jiných dětí. [30] [6]

V situaci České Republiky je na místě v souladu s ostatními státy s podobnou epidemiologickou situací a doporučeními WHO a ECDC plošné očkování opustit a zachovat ho pouze pro rizikové skupiny. Jako problematické se

ale jeví definování těchto rizikových skupin. Mohou sem patřit děti imigrantů ze zemí s vysokou prevalencí TBC, kteří se natrvalo či často vrací do své země původu, lidé pracující v zahraničí nebo cestující v zemích s vysokou prevalencí TBC a s velkým kontaktem s místním obyvatelstvem, případně zdravotnický personál v instituci s pravidelným příjmem lidí s TBC.

Odpůrci zrušení plošného očkování argumentují, že vždy, když bylo očkování proti infekční nemoci v celé populaci přerušeno, zvýšily se počty nemocných [2]. Toto ale vyvracejí jiní s odkazem na studii mapující výskyt TBC u dětí v regionech ČR, kde byla přerušena plošná BCG vakcinace v letech 1986–1993. Tehdy nebylo očkováno 200 000 dětí, z toho 48 onemocnělo, ale plicní postižení měla minimální rozsah, 6 z nich se projevilo pouze jako lymfadenopatie a 1 dítě zemřelo na diseminovanou formu TBC. Průměrné riziko onemocnění u dětí 0–6 let bylo vyhodnoceno jako nízké. [45]

Odpůrci úplného zrušení očkování dále upozorňují na protektivní vliv vakcíny proti aviárním mykobakteriózám, což je onemocnění poměrně obtížně léčitelné. Přechodné přerušování BCG vakcinace ve třech krajích ČR v letech 1986–1993 vedlo ke zvýšení incidence TBC a k výskytu nových případů aviárních mykobakterióz. Proto někteří navrhují posunutí vakcinace proti TBC do druhé poloviny prvního roku věku dítěte a úplné zrušení plošné vakcinace proti tuberkulóze považují za problematické. [44] Výbor ČPFs (Česká pneumologická a ftizeologická společnost) doporučuje již od roku 2002 posunout primovakcinaci mezi 7. a 12. měsíc věku dítěte, stejně jak je tomu dnes u dětí očkovaných po porodu proti hepatitidě B. [23] (viz Příloha č. 2) Některé studie, sledováním produkce cytokinů IL-2, INF- γ a TNF- α , také prokazují vyšší účinnost specifické imunitní reakce po očkování, když nebyla BCG vakcína podávána ihned po narození, nýbrž s časovým odstupem, kdy již imunitní systém dítěte vyzrává [44].

Tento postup ale někteří považují za nevhodný experiment na dětech, protože nemá obdobu v jiné zemi a není vyzkoušen, kromě na poměrně malé skupině dětí HBsAg pozitivních matek. Argumentem může být i doložený negativní vliv expozice environmentálním mykobakteriím na rozvoj protektivní imunity proti TBC. Do druhé poloviny prvního roku věku dítěte může dítě velmi

pravděpodobně přijít do kontaktu s mykobakteriemi v prostředí, což může narušit jeho imunitní odpověď na BCG vakcínu. I z hlediska organizačního, cestování rodičů s dětmi do kalmetizačních stanic a koordinace s pediatrem, který musí posoudit aktuální zdravotní stav dítěte a dodržení ostatních očkování, by bylo toto posunutí očkování složité. [32]

Řada prospektivních studií sledovala příznivý vliv BCG očkování novorozenců na snížení incidence alergických onemocnění, hlavně astmatu. [34]

Na konferenci Mezinárodní Unie proti TBC v listopadu 2006 konstatovali zástupci WHO, že cílů, které byly stanoveny pro vývoj TBC ve světě do roku 2005, nebylo dosud dosaženo a že stejně obtížné bude dosáhnout cílů stanovených do roku 2015. Navíc se dnes šíří hrozba multirezistentních a extrémně rezistentních kmenů TBC, které se dají jen velmi obtížně léčebně zvládnout. Omezení nebo rušení kalmetizace v tomto období je velmi rizikové. Pro skutečnost, že se ve světě počítá s pokračováním očkování proti TBC i v budoucnu, svědčí intenzivní příprava nové, neživé vakcíny proti TBC, která by lépe chránila a měla méně komplikací. [23] I přesto je ale doporučením WHO v zemích s obdobnou epidemiologickou situací jako ČR plošné očkování zrušit a zůstat pouze u kalmetizace ohrožených dětí, stejně jako je nepravděpodobné, že by plošná vakcinace významně přispěla k eradikaci infekce.

V případě zrušení plošného očkování proti tuberkulóze by zcela jistě došlo ke zvýšenému výskytu tohoto onemocnění u dětí. Pediatři by museli být připraveni a na toto onemocnění pomyslet častěji, než v současné době. Pokládáme zde na jednu misku vah riziko vzniku infekce a na druhou o několik řádů vyšší výskyt nežádoucích účinků po očkování. V zemích, kde bylo očkování zrušeno, zatím nejsou shledány důvody pro jeho opětovné zavedení. [32]

DISKUZE

Ze statistik vyplývá, že v roce 2008 bylo hlášeno do Registru tuberkulózy ČR celkem 879 aktivních tuberkulózních onemocnění všech forem a lokalizací. Incidence představovala 8,4/100 000 obyvatel, což řadí ČR mezi tzv. země západu v rámci zemí evropského regionu WHO, kde je průměrná incidence 11/100 000 obyvatel. Drtivá většina hlášených onemocnění se vyskytla u dospělých, hlavně ve věku nad 75 let. U dětí ve věkové skupině do 14 let byly hlášeny 4 případy všech forem celkem, z toho byly 2 případy TBC dýchacího ústrojí. Ve stejném roce zemřelo v ČR na TBC 57 lidí, z toho pouze jeden byl mladší 24 let, dítě nezemřelo žádné.

Česká Republika má velmi propracovaný systém kontroly a dohledu nad tuberkulózou, do nějž patří i kalmetizace novorozenců. V současné době používaná BCG vakcína obsahuje živý atenuovaný kmen *Bacillus Calmette-Guérin* a aplikuje se intradermálně novorozencům mezi 4. dnem a 6. týdnem života. Vakcína není 100% účinná, maximální účinnost v ČR lze odhadnout na 93 %, celosvětově ale průměrně pouze 50 %. Vakcína je účinná hlavně proti těžkým diseminovaným formám a bazilární meningitidě u dětí, méně již proti plicním formám a reaktivaci latentní infekce.

I přesto, že je BCG vakcína považována za bezpečnou, vyskytuje se po její aplikaci poměrně velké množství nežádoucích účinků, v případě aplikace vakcíny imunodeficientnímu novorozenci je velké riziko závažné diseminované BCG infekce končící často smrtí. Dle zveřejněných informací SÚKL bylo v roce 2008 nahlášeno celkem 540 nežádoucích účinků po podání BCG vakcíny (34 % všech hlášených NÚ zaslaných SÚKL), z toho 74 % bylo primárních a 26 % sekundárních. V roce 2009 pak bylo nahlášeno celkem 298 NÚ, 78 % z toho bylo primárních. Předpokládá se, že je počet NÚ výrazně podhlášený.

Většina nežádoucích účinků má lokální charakter, mohou se ale vyskytnout i závažné celkové reakce. Od roku 1993, kdy byla ustanovena Národní databáze primárních imunodeficiencí, bylo 12 ze 14 dětí s později potvrzenou diagnózou SCID (severe combined immunodeficiency) po narození očkováno

BCG vakcínou, 9 z nich vyvinulo diseminovanou a generalizovanou BCG infekci a 5 z nich zemřelo.

Z výše uvedeného vyplývá, že i přesto, že je tuberkulóza významným celosvětovým problémem, v České Republice je stále více aktuální otázka, zda pokračovat v očkování BCG vakcínou a v jakém schématu. V současné době se zdá být pro děti větší riziko nežádoucích účinků vakcinace než samotné onemocnění tuberkulózou. Vzhledem k tomu, že není možné v tak raném věku diagnostikovat primární imunodeficiencie, riziko aplikace živé vakcíny a úmrtí na následné komplikace je neakceptovatelné.

Jedna z možných strategií je posunout primovakcinaci do druhé poloviny prvního roku věku dítěte, jako tomu je v současnosti u novorozenců HBsAg pozitivních matek. Zastánci zdůrazňují pozitivní výsledky u této (poměrně malé) skupiny obyvatel, navrhují také, že v tomto věku je specifická imunita účinnější a to se může odrazit na větším účinku vakcíny. Na druhé straně odpůrci tohoto návrhu oponují, že skupina novorozenců HBsAg pozitivních matek je velmi malá skupina dětí, ze které nelze vyvozovat žádné závěry. Upozorňují také na fakt, že v tomto věku bylo již velké množství dětí exponováno environmentálním mykobakteriím, což výrazně snižuje účinek očkování.

Druhou navrhovanou strategií je, po vzoru mnoha Evropských zemí, BCG vakcinaci zrušit úplně a zachovat ji pouze pro vybranou skupinu rizikových dětí. Tento postup doporučuje i WHO zemím s podobnou epidemiologickou situací jako je Česká Republika. Problematické může být definování rizikové skupiny. Odpůrci zrušení plošného očkování varují, že v době, kdy bylo v ČR přechodně plošné očkování v několika regionech zrušeno, došlo k většímu výskytu onemocnění. I přes zvýšení počtu nemocných bylo ale riziko onemocnění tuberkulózou vyhodnoceno jako nízké. Dalším argumentem proti je protektivní vliv BCG vakcíny proti mykobakteriózám z prostředí, které jsou velmi špatně léčitelné a jejichž počet při přerušení plošného očkování stoupl.

Dle mého názoru má Česká Republika výborně propracovaný systém prevence, diagnostiky a léčby tuberkulózy a vzhledem k uvedeným statistickým údajům a studiím by bylo vhodné plošné očkování BCG vakcínou zrušit. Myslím

si, že rizik vyplývajících z tohoto očkování je více, než možných přínosů. Alespoň do doby, než bude vyvinuta nová očkovací látka proti TBC.

Na vývoji nové vakcíny se intenzivně pracuje. Jakákoliv nová vakcína bude muset být minimálně stejně efektivní a bezpečná jako BCG vakcína, současný zlatý standard. Při testování účinnosti a bezpečnosti nových vakcín je důležitá etická otázka randomizované studie na dětech v endemických zemích. Toto a mnoho dalších úskalí zatím brání uvedení nové vakcíny na trh. Musíme se zatím spokojit se současnou BCG vakcínou, která, dle mnoha názorů, již není pro země jako je ČR vyhovující.

ZÁVĚR

Změna očkovacího kalendáře týkající se očkování novorozenců proti tuberkulóze v České Republice je nevyhnutelná. Tuberkulóza dětí se v ČR prakticky nevyskytuje, na druhé straně jsou hlášeny různé, i závažné, nežádoucí účinky po aplikaci vakcíny. Možné změny zahrnují úplné zrušení plošné vakcinace proti TBC se zachováním očkování rizikových skupin, nebo přesunutí očkování do druhé poloviny prvního roku věku dítěte.

Oba návrhy mají své zastánce i odpůrce. Dle mého názoru patří Česká Republika mezi země, kde by se již nemělo v plošném očkování současnou BCG vakcínou pokračovat. Někdo může tento postup považovat za krok zpět, za pošpinění objevů imunizace a vakcinace, za zlehčování závažnosti infekčních onemocnění a významu očkování. Já si naopak myslím, že je správné zavedená schémata modifikovat spolu s vývojem vědeckých poznatků a změnami epidemiologické situace. Že je správné vyhledávat objektivní informace a na jejich základě přehodnotit současný stav. Myslím si, že aby mohl systém plošného očkování dobře fungovat (a nemusí se to týkat pouze očkování proti tuberkulóze), je potřeba vakcinaci nadále podrobovat intenzivnímu výzkumu a to jak z hlediska vývoje nových vakcín, bezpečnosti a účinnosti vakcín současných, tak i z hlediska výskytu daných onemocnění, jejich nebezpečnosti a porovnávání očkovacích programů jednotlivých zemí. K objektivnímu zhodnocení benefitu a rizik plošného očkování je potřeba mít komplexní objektivní informace včetně statistických údajů zodpovědně hlášených nežádoucích účinků očkovací látky.

Po zhodnocení dostupných objektivních informací o problematice očkování proti tuberkulóze v České Republice nepovažuji zrušení plošné vakcinace se zachováním očkování rizikových skupin za krok zpět, ale naopak za zodpovědný přístup k celé problematice.

SOUHRN

Tuberkulóza je závažné infekční onemocnění zodpovědné za významnou nemocnost a úmrtnost po celém světě. Česká Republika se řadí mezi země s nejnižší incidencí TBC na světě, na což má vliv velmi dobře propracovaný systém dohledu a kontroly na tuberkulózu. Do tohoto systému se řadí i očkování novorozenců proti tuberkulóze, jehož zachování je v současné době v České Republice velice aktuální otázka.

Ve své práci jsem se zaměřila na nežádoucí účinky po očkování proti tuberkulóze a diskutované návrhy změny současného vakcinačního postupu. Práce obsahuje i všeobecnou kapitolu o imunologickém principu očkování, nutnou pro správné pochopení mechanismu účinku očkování, dále kapitoly týkající se onemocnění tuberkulózy a jeho původce *Mycobacterium tuberculosis*. Informace zde obsažené pochází z publikací výsledků mezinárodních studií, statistické údaje pak z dat publikovaných Státním ústavem pro kontrolu léčiv, Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR a WHO. V diskuzi ohledně možných očkovačích strategií, jejich výhod a nevýhod, se opírám mimo jiné o prohlášení českých odborných lékařských společností, kterých se tato problematika úzce dotýká.

Lze konstatovat, že vzhledem k nízkému výskytu TBC v ČR, velmi dobrému systému kontroly nad tuberkulózu, nízké účinnosti BCG vakcíny a riziku závažných nežádoucích účinku, je třeba současný očkovač postup proti tuberkulóze v České Republice přehodnotit, minimálně do objevení nové, bezpečnější a účinnější očkovač látky.

SUMMARY

Tuberculosis is a serious infectious disease responsible for significant morbidity and mortality throughout the world. The Czech Republic ranks among countries with the world lowest incidences of tuberculosis, which is achieved by a very well conducted system of tuberculosis surveillance and control. This system includes vaccination of newborns against tuberculosis, whose preservation is currently a hot issue in the Czech Republic.

In my thesis I focus on the adverse effects of the tuberculosis vaccine and the issue of current vaccination strategies. The thesis also contains a general chapter dealing with the immunological principals of vaccination, which is necessary for proper understanding of how the vaccine works. Also included are chapters concerning the tuberculosis disease and its etiological agent, *Mycobacterium tuberculosis*. The quoted information comes from the published results of international studies, and the quoted statistical data from the reports published by SÚKL, ÚZIS and WHO. The discussion on possible vaccination strategies, their risks and benefits, is based, among others, on declaration of the Czech professional medical associations, to whom it highly concerns.

It can be concluded that, concerning low incidences of tuberculosis in the Czech Republic, along with a well conducted system of tuberculosis control and surveillance, low BCG vaccine efficacy and the possible risk of serious adverse effects, that it is necessary to re-evaluate the current vaccination strategy in the Czech Republic. This recommendation is necessary at least until the development of a new, safer and more effective vaccine against tuberculosis.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. BERAN, J. Diabetes mellitus a imunizace. *Vnitřní lékařství*, 2006, roč. 52, č. 5, s. 438–42.
2. BERAN, J., HAVLÍK, J. a kol. *Lexikon očkování*. 1. vyd. Praha : Maxdorf, 2008. 352 s. ISBN 978–80–7345–164–6.
3. BERAN, J., HAVLÍK, J. a VONKA, V. *Očkování*. 1. vyd. Praha : Galén, 2005. 348 s. ISBN 80–7262–361–3.
4. BOLGER, T. et al. Complications associated with the bacille Calmette-Guérin vaccination in Ireland. *Archives of Disease in Childhood*, 2006, vol. 91, no. 7, p. 594–7.
5. CAMUS, J.C. et al. Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Microbiology*, 2002, vol. 148, no. 10, p. 2967–73.
6. COLLETTE, G., BOURHABA, M., MOUTSCHEN, M. Doit-on encore recommander le vaccin BCG? *Revue Médicale de Liege*, 2006, vol. 61, no.5–6, p. 430–2.
7. DAVIS, N. *Decoding genomes of tuberculosis bacteria* [online]. MedicineWorld.Org, 27. 11. 2007 [cit. 2010-05-14] Dostupné z: <http://medicineworld.org/cancer/lead/11-2007/decoding-genomes-of-tuberculosis-bacteria.html>.
8. DYE, C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet*, 2006, vol. 367, no. 9514, p. 938–40.

9. ENKAI, S. et al. A case of disseminated BCG infection found during treatment of an infant with Crohn's disease. *Kekkaku [Tuberculosis]*, 2009, vol. 84, no. 8, p. 597–603.
10. FITZGERALD, J.M. Management of adverse reactions to bacille Calmette-Guérin vaccine. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, vol. 31(suppl. 3), p. 75–6.
11. FLYNN, J.L. Immunology of tuberculosis and implications in vaccine development. *Tuberculosis*, 2004, vol. 84, no. 1, p. 93–101.
12. GÖPFERTOVÁ, D., PAZDIORA, P. a DÁŇOVÁ, J. *Epidemiologie (obecná a speciální epidemiologie infekčních nemocí)*. 1. vyd. Praha : Karolinum, 2006. 299 s. ISBN 80–246–1232–1.
13. GREENWOOD, D., SLACK, R.C.B. a PEUTHERER, J.F. *Lékařská mikrobiologie*. 1. vyd. Praha : Grada, 1999. 690 s. ISBN 80–7169–365–0.
14. HERCHLINE, T., AMOROSA, J.K. *Tuberculosis: Treatment and Medication* [online]. Medscape, 11. 11. 2009 [cit. 2010-04-07]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/230802-treatment>.
15. HERZOG, H. History of Tuberculosis. *Respiration*, 1998, vol. 65, no. 1, p. 5–15.
16. HOFT, D.F. Tuberculosis vaccine development: goals, immunological designs, and evaluation. *Lancet*, 2008, vol. 372, no. 9633, p. 164–75.
17. HRODEK, O., VAVŘINEC, J. et al. *Pediatric*. 1. vyd. Praha : Galén, 2002. 767 s. ISBN 80–7262–178–5.
18. *Imunoglobuliny* [online]. [cit. 2010-05-14] Dostupné z: <http://www.sekk.cz/Prodej/Encyklopedie/SJATK.htm>.

19. KAPSENBERG, M.L. Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nature Reviews Immunology*, 2003, vol. 3, p. 984–993.
20. KOLEK, V. Zdravý český rozum a BCG revakcinace. *Medical Tribune*, 2007, roč. 3, č. 29, s. A6.
21. KOYAMA, A., TOIDA, I., NAKATA, S. Osteitis as a complication of BCG vaccination. *Kekkaku [Tuberculosis]*, 2009, vol. 84, no. 3, p. 125–32.
22. KREJSEK, J. a KOPECKÝ, O. *Klinická Imunologie*. 1. vyd. Pardubice : Nucleus HK, 2004. 968 s. ISBN 80–86225–50–X.
23. KŘEPELA, K. Současná situace očkování proti TBC. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL*, 2007, suppl. 2.
24. LOTTE, A. et al. BCG complications. *Advances in tuberculosis research*, 1984, vol. 21, p. 107–93.
25. McSHANE, H. Vaccine strategies against tuberculosis. *Swiss medical weekly*, 2009, vol. 139, no. 11–12, p. 156–160.
26. MENZIES, D. What does tuberculin reactivity after Bacille Calmette-Guérin vaccination tell us? *Clinical Infectious Diseases*, 2000, vol. 31 (suppl. 3), p. 71–4.
27. MILLER, Niel Z. *Vaccines: are they really safe and effective?* 2.ed. Santa Fe : New Atlantean Press, 2009. 127 p. ISBN 1–88121730–2.
28. MORI, T., YAMAUCHI, Y. Recent problem of skin lesions induced by BCG vaccination. *Kekkaku [Tuberculosis]*, 2009, vol. 84, no. 3, p. 109–15.

29. MURPHY, D., CORNER, L.A.L., GORMLEY, E. Adverse reactions to *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination against tuberculosis in humans, veterinary animals and wildlife species. *Tuberculosis*, 2008, vol. 88, no. 4, p. 344–57.
30. *National childhood vaccination schedules* [online]. Euvac.net, [cit. 2010-05-14] Dostupné z:
<http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/vaccination.html>.
31. NYENDA, M.R., LEWINSOHN, D.A., LEWINSOHN, D.M. New diagnostic methods for tuberculosis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2009, vol. 22, no. 2, p. 174–82.
32. *Očkování proti tuberkulóze u dětí v České Republice* [online]. Očkování dětí, leden 2009 [cit. 2010-05-14] Dostupné z:
http://www.ockovanideti.cz/aktuality/BCG_09.htm.
33. PETRÁŠ, M. *Očkovací kalendář v ČR* [online]. Očkování – internetové informační centrum, 23.3.2009 [cit. 2010-05-14] Dostupné z:
http://www.vakciny.net/principy_ockovani/pr_04.html.
34. PETRÁŠ, M. *Očkování proti tuberkulóze* [online]. Očkování – internetové informační centrum, 8.3.2010 [cit. 2010-05-10] Dostupné z:
http://www.vakciny.net/pravidelne_ockovani/TBC.htm.
35. PLOTKIN, S.A. Vaccination against the major infectious diseases. *C. R. Acad. Sci. Paris, Sciences de la vie*, 1999, vol. 322, no. 11, p. 943–951.
36. PRYMULA, R. Povinná očkování. *Příloha Postgraduální Medicíny*, roč. 10, č. 5, s. 40–5.

37. SADEGHI-SHABESTARI, M., REZAEI, N. Disseminated bacille Calmette-Guérin in Iranian children with severe combined immunodeficiency. *International Journal of Infectious Diseases*, 2009, vol. 13, no. 6, p. 420–3.
38. SÚKL. Hlášení podezření na nežádoucí účinky po podání BCG vakcíny. *Nežádoucí účinky léčiv – Informační Zpravodaj*, 2009, roč. 2, č. 3, s. 7–8.
39. SÚKL. Hlášení podezření na nežádoucí účinky po podání BCG vakcíny. *Nežádoucí účinky léčiv – Informační Zpravodaj*, 2010, roč. 3, č. 1, s. 6–7.
40. SÚKL. *Souhrn údajů o přípravku BCG VACCINE SSI* [online]. Praha : SÚKL, 2.12.2009 [cit. 2010-04-11] Dostupné z:
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0058227>.
41. ŠEJDA, J, ŠMERHOVSKÝ, Z. a GÖPFERTO VÁ, D. *Výkladový slovník epidemiologické terminologie* [online]. [cit. 2009-10-28] Dostupné z:
http://books.google.cz/books?id=GOjZjtONNKIC&pg=PA36&lpg=PA36&dq=herd+immunity&source=bl&ots=e3UDE0ym_X&sig=c7ddbvSY4-g0-rw1tr3aZUSDTT4&hl=cs&ei=smfoSo7SFpmJsAa02smSDg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=5&ved=0CBAQ6AEwBA#v=onepage&q=herd%20immunity&f=false.
42. TALBOT, E.A. et al. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clinical Infectious Diseases*, 1997, vol. 24, no. 6, p. 1139–46.
43. TEO, S.S., SMEULDERS, N., SHINGADIA, D.V. BCG vaccine-associated suppurative lymphadenitis. *Vaccine*, 2005, vol. 23, no. 20, p. 2676–9.
44. THON, V. Nutnost posunu BCG vakcinace – poučení z komplikací a úmrtí dětí s vrozenými imunodeficiencemi. *Stud. Pneumol. Phthiseol.*, 2010, č. 1, s. 30–4.

45. TRNKA, L., DANKOVA, D., SVANDOVA, E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. 1. Risk of tuberculosis infection and disease. *Tubercle and lung disease*, 1993, vol. 74, no. 3, p. 167–72.
46. TRUNZ, B.B., FINE, P.E.M., DYE, C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide. *Lancet*, 2006, vol. 367, no. 9517, p. 1173–80.
47. ÚZIS ČR. *Tuberkulóza a respirační nemoci 2008* [online]. Praha : ÚZIS ČR, 2009 [cit. 2010-03-30] Dostupné z: www.uzis.cz.
48. WHO. *Global tuberculosis control : a short update to the 2009 report* [online]. Geneve : WHO, 2009 [cit. 2010-03-26] Dostupné z: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/update/en/index.html.
49. WHO. *Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response* [online]. Geneve : WHO, 2010 [cit. 2010-04-07] Dostupné z: http://www.who.int/tb/features_archive/world_tb_day_2010/en/index.html.
50. WHO. *Vaccines*, [online]. Geneve : WHO, 2009 [cit. 2009-10-28]. Dostupné z: <http://www.who.int/topics/vaccines/en>.
51. *Ziehl-Neelsenovo barvení* [online]. Wikipedie [cit. 2009-05-14]. Dostupné z: http://cs.wikipedia.org/wiki/Ziehl-Neelsenovo_barvení.

SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ

Obr. 1 Aktivace dendritické buňky, prezentace antigenu a 3 signály nutné k aktivaci T-lymfocytu	10
Obr. 2 Struktura imunoglobulinu (V – variabilní oblast, C – konstantní).....	12
Tab. 1 Rozdělení očkovacích látek podle typu antigenu	16
Tab. 2 Imunologické rozdělení očkovacích látek	17
Obr. 3 Odhadovaná incidence TBC ve světě na 100 000 obyvatel za rok 2008 ..	21
Graf 1 Vývoj počtu hlášených onemocnění TBC na 100 000 obyvatel, ČR 1963–2008	23
Graf 2 Absolutní počet nově zjištěných onemocnění všech forem TBC v ČR v roce 2008	24
Tab. 3 Incidence TBC dýchacího ústrojí v ČR v roce 2008 podle krajů	24
Obr. 4 Elektronmikroskopický obraz <i>M. tuberculosis</i>	26
Obr. 5 <i>M. tuberculosis</i> – zobrazení barvením Ziehl-Neelsen.....	30
Tab. 4 Rozdělení NÚ po BCG vakcíně.....	40
Graf 3 Vývoj očkovanosti proti TBC – podíl očkovaných novorozenců z celkového počtu živě narozených dětí v letech 1990–2008	46
Tab. 5 Počty hlášených reakcí po primovakcinaci BCG vakcínou v roce 2008...	47
Tab. 6 Počty hlášení nežádoucích účinků po BCG vakcinaci dle krajů v roce 2008	48
Tab. 7 Počty hlášených reakcí po primovakcinaci BCG vakcínou v roce 2009...	49
Tab. 5 Počty hlášení nežádoucích účinků po primovakcinaci BCG vakcínou vzniklých v prvním roce života v letech 2003–2009.....	49
Graf 4 Počty hlášení nežádoucích účinků po primovakcinaci BCG vakcínou vzniklých v prvním roce života v letech 2003–2009.....	50
Graf 5 Celkový počet hlášení NÚ po primovakcinaci BCG v letech 2003–2009 – poměr primárních a sekundárních NÚ.....	50

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č. 1 Očkovací kalendář platný v ČR od března 2009.....	69
Příloha č. 2 Očkovací kalendář platný v ČR od března 2009 pro novorozence HBsAg pozitivních matek	71