

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Biologie a geografie se zaměřením na vzdělávání



Iva Chudomelová

Očkování ano či ne? Vnímání prospěšnosti očkování veřejností.
Vaccination. Yes or no? Public perception of the benefits of vaccines.

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: RNDr. Alena Morávková Ph.D.

Praha, 2011

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 5. 5. 2011

Podpis

Na tomto místě bych ráda poděkovala RNDr. Aleně Morávkové Ph.D. a MUDr. Olze Matouškové za cenné odborné rady a připomínky, které přispěly ke vzniku této bakalářské práce. V neposlední řadě je mou milou povinností poděkovat svým rodičům a blízkým za morální a materiální podporu, které se mi dostávalo po celou dobu studia.

Obsah

Abstrakt	5
1. Úvod	6
2. Tuberkulóza jako nemoc	7
3. Historie očkování	9
4. Důvody pro očkování	12
5. Důvody proti očkování	16
6. Typy vakcín	18
6.1. Vakcína BCG	18
6.2. Komplikace po BCG vakcinaci	20
7. Současné kandidátní vakcíny proti TBC	24
8. Nové očkovací strategie a kandidátní vakcíny budoucnosti	27
9. Shrnutí	29
10. Závěr	30
11. Seznam použité literatury	31

Abstrakt

Díky očkování proti tuberkulóze se podařilo na celém světě zachránit miliony lidí, přesto však očkování vzbuzuje jisté kontroverze. V mnoha zemích Evropy bylo povinné očkování proti tuberkulóze již zrušeno. Hlavním argumentem je stále se snižující výskyt této infekční nemoci a pro organismus novorozence velmi zatěžující očkování BCG vakcínou. Nežádoucí reakce při očkování se v posledních letech objevují častěji. Příčina jejich vzniku zřejmě souvisí s podáním dalších antigenů a přeplněností očkovacího kalendáře. Klesající trend incidence TBC je evidován pouze v některých státech, především západní Evropy. S ohledem na současnou nestabilní demografickou situaci, tedy legální i ilegální migraci, je nutné s tímto onemocněním i nadále počítat a zabývat se novými vakcinačními strategiemi.

Abstract

Thanks to the vaccination were saved millions of lives around the world, but this topic raises some controversy. Many European countries abolished the obligatory tuberculosis vaccination. The main argument was steadily decreasing incidence of infectious diseases and burdening BCG vaccination for the newborns and more adverse reactions detected in recent years. The cause of their formation is probably connected with other antigens. The downtrend in the incidence of TB is recorded only in some states, mainly in Western Europe. With respect to the current demographic situation and legal or illegal migration, it is continue necessary to take this disease seriously and to investigate the new vaccination strategies.

Klíčová slova: mycobacterium tuberculosis, tuberkulóza, očkování, BCG vakcína, kandidátní vakcíny

Key words: mycobacterium tuberculosis, tuberculosis, vaccination, BCG vaccine, candidate vaccine

1. Úvod

Téma této bakalářské práce je velmi obsáhlé a složité. Nebylo by příliš efektivní psát o očkování v obecné rovině, jelikož je zcela nediskutabilní, zda je přínosné nebo není. Očkování je přinejmenším dobrou myšlenkou, napomáhající vymizení či eliminaci výskytu různých onemocnění. Zaměřila jsem se na konkrétní očkování proti nemoci tuberkulóze. Výběr této nemoci není úplně náhodný. Plošné očkování kojenců proti tuberkulóze bylo po dobu 55 let povinné. Ke dni 1. 11. 2010 ministerstvo zdravotnictví tuto povinnost zrušilo.

Cílem mé práce je posouzení nutnosti očkování proti tuberkulóze, výhody a nevýhody obou možností a jejich vztah k populačním a demografickým podmínkám. Dalším cílem je zhodnocení současné BCG vakcíny a možnosti kandidátních vakcín s lepší účinností a bezpečností.

Práce je psána jako rešerše, proto je jejím základem systematický sběr informací, jejich analýza, vyhodnocení, sumarizace všech dostupných dat a následný závěr. Zdrojem informací je odborná literatura a internetové vědecké portály (pubmed, web of science).

2. Tuberkulóza jako nemoc

Tuberkulóza, kdysi zvaná také jako souchotiny nebo dnes lidově souchotě, je nemoc stará jako lidstvo samo. Obvykle postihovala lidi s oslabenou imunitou žijící ve velkém počtu na omezeném prostoru, ve špatných životních podmínkách s nedostatečnou výživou. V dnešní době patří mezi velmi rizikové skupiny bezdomovci a narkomani, kteří tvoří 20% bacilonosičů (Franěk, 2000). Světová zdravotnická organizace eviduje každoročně milióny nových případů. Za rok 2006 přesáhly počty nově vzniklých případů hranici devíti milionů (WHO, 2008).

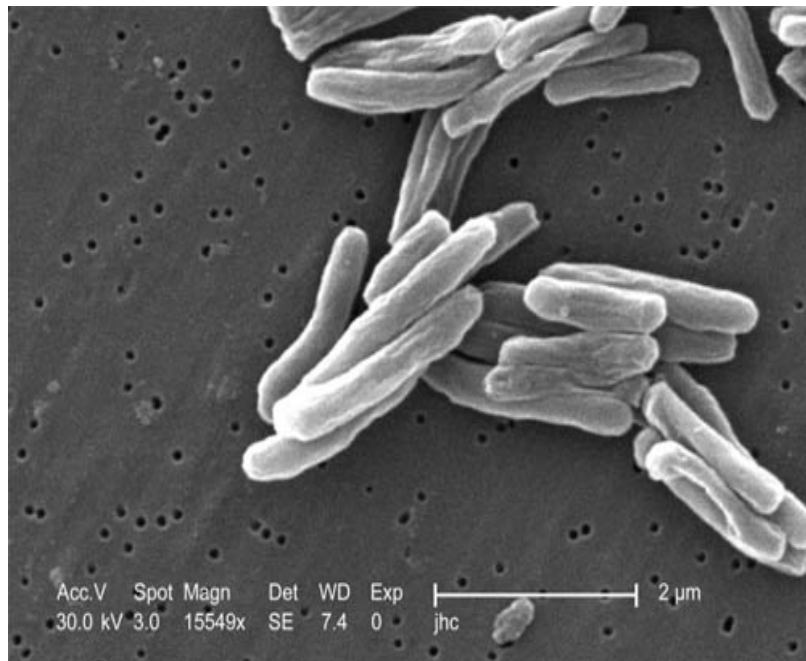
Tuberkulóza patří mezi vysoce infekční onemocnění, které nejčastěji postihuje plíce, ledviny a v ojedinělých případech mozkové obaly. Může ale zasáhnout kteroukoli část lidského těla (Kos, 2006). Původcem tuberkulózy je bakterie *Mycobacterium tuberculosis hominis*, tzv. Kochův bacil (obr. 1 na str. 8). Tato bakterie se řadí mezi tzv. *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTC), přičemž *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) je dominantní druh způsobující TBC (Murray, 2004). *Mycobacterium tuberculosis* je obligátně aerobní bakterie, to znamená, že při svém růstu vyžaduje velkou hladinu kyslíku. Z tohoto důvodu nejčastěji napadá tkáň, kde je zajištěno dostatečné prokysličení, tedy dýchací ústrojí savců (Kos, 2006). Z hlediska rezistence k protilátkám je její důležitou vlastností lipidová buněčná stěna, která je také zásadním faktorem virulence (Cobanoglu, 2007).

Do zmíněného komplexu bakterií vyvolávající tuberkulózní infekce patří dále druhy *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* a *Mycobacterium microti* (Bártů, 2008). Kromě těchto druhů existují ještě bakterie, které nezpůsobují tuberkulózu, ale jí podobné nemoci. Takovými bakteriemi jsou například *Mycobacterium kansasii* či *Mycobacterium avium complex* (Arend, 2009). Jako je tomu i u jiných nemocí ani tuberkulóza se nemusí vyskytovat výhradně u lidí. S tímto onemocněním se setkáme též u skotu, u prasat nebo u ptáků (Bártů, 2008). Od té lidské formy se liší odlišným původcem.

Za běžný projev tuberkulózy se označuje vznik tuberkulózních uzlin v postižených tkáních. Podle toho také dostala tuberkulóza svůj název, který pochází z latinského *tuberculum*, což v překladu znamená hrbolek, nádorek. Tzv. doprovodné projevy se liší podle formy tohoto onemocnění. Nejběžnější formou TBC je tuberkulóza plic projevující se jako zánět plicní tkáň, kdy se zasažená tkáň rozpadá a na jejím místě se vytvářejí dutiny (Kos, 2006). Nemoc je spojena s celkovým vyčerpáním organismu, které je podmíněno zvětšením lymfatických uzlin, horečkou, pocením ve zvýšené míře a z velké části velice dráždivým kašlem. Tento nutkavý kašel je hlavní příčinou zvýšeného rizika rychlé infekce, jelikož nedochází jen

k samotnému kašli, nýbrž i k vykašlávání krve obsahující významné množství bakterie. V průběhu nemoci dochází také k úbytku tělesné hmotnosti. Některé formy TBC mohou způsobit zánět mozkových blan, ledvin nebo kostí. Po plicní tuberkulóze, která tvoří zhruba 80% případů, je druhou nejčastější formou tuberkulóza periferních uzlin (Křepela, et al., 2008). TBC může v počátečním stádiu probíhat bezpříznakově, což znesnadňuje včasné diagnostikování choroby (Bártů, 2008).

Obrázek 1 – Mycobacterium tuberculosis pod mikroskopem



Mycobacterium tuberculosis je bakterie způsobující tuberkulózu. Z infikované osoby se přenáší vzduchem, tedy kapénkovou infekcí.

zdroj: theskinnyonscience.wordpress.com

3. Historie očkování

Ve slovníku cizích slov se můžeme dočíst, že slovo očkování neboli vakcinace pochází z latinského vacca, což v překladu znamená kráva. Mohlo by se zdát, že jde o chybu tisku, ovšem počátek nově začínající etapy lidských dějin, kdy lidé objevili výhody vakcinace, je opravdu spojen se slovem kráva. Důvodem takového spojení byla epidemie smrtelné nemoci pravých neštovic na konci 18. století (Riedel, 2005). Obdobou tohoto zákeřného onemocnění byly tzv. kravské neštovice, které postihovaly dobytek a byly přenosné na člověka. Britský vědec Edward Jenner vypožoroval, že ženy, které dojily krávy a nakazily se od nich kravskými neštovicemi, se nikdy nenakazily pravými neštovicemi. Aplikoval proto pokusným osobám odebraný vzorek hnisu z puchýřků nalezených u krav (Riedel, 2005). Zafungovalo to – lidé získali imunitu vůči pravým neštovicím. Jenner pak zavedl termín vakcinace, který odvodil právě z latinského vacca.

Historii specifické profylaxe tuberkulózy zahájil na konci 19. století Robert Koch, který jako první pozoroval bakterie TBC pod mikroskopem (Franěk, 2000). Právě proto se bakterie mycobacterium tuberculosis hominis způsobující tuberkulózu nazývá také jako Kochův bacil. Dále se mu podařilo tyto bakterie pomnožit na živných půdách v laboratoři a připravit extrakt z tuberkulózních bacilů zvaný tuberkulin, látku „léčící“ TBC (Worboys, 1990). Brzy se bohužel ukázalo, že tuberkulin není účinnou látkou ani v léčbě ani v profylaxi (Franěk, 2000). Mezi jeho další neúspěšné pokusy patří imunizace morčat suspenzí mrtvých mykobakterií. Ty byly mnohokrát zopakovány v různých laboratorních zařízeních. Neosvědčily se ani vakcíny, jejichž účinnou složkou byly avirulentní kmeny mykobakterií, izolované z různých zdrojů.

Co se nepovedlo nalézt Robertu Kochovi, to úspěšně objevili lékař Leon C. A. Calmette a veterinář Jean Marie C. Guérin. Ti zaznamenali skutečný úspěch, když našli díky serendipitě, která je příčinou mnoha nejen medicínských významných objevů, Bacillus Calmette-Guérin – živý oslabený bacil. Ten je významným diagnostickým prostředkem stanovení imunity vůči TBC (Brocki, 2004). Ani oni nebyli zpočátku ušetřeni bezúspěšných pokusů, a tak se cesta k nové vakcíně prodlužovala. Zkoušeli Pasteurovu metodu postupného oslabování virulence pasážírováním kmenů, ale po léta neúspěšně. Až získali kmen, jež izoloval francouzský veterinární patolog a bakteriolog Nocard od krávy s tuberkulózní mastitidou (Petráš, 2002). K omezení vytvářejících se velkých shluků bakterií použili přírodní detergent, žluč. Mikrob kultivovaný v tomto prostředí ztratil svou virulenci pro telata, a jak ukázaly následující pokusy, i pro další druhy v laboratoři používaných zvířat. Avirulentní

kmen byl na počátku 20. století označen jako „Bacille bilie Calmette-Guérin“, stručněji jako Bacillus Calmette-Guérin, tedy BCG (Franěk, 2000).

Prvním, kdo byl kmenem BCG již v r. 1921 očkovan, byl novorozenec, kterému hrozila tuberkulózní infekce, protože měl žít v domě své nakažené babičky. Vakcína mu byla aplikována třetí, pátý a sedmý den po narození, jak tomu bylo ostatně donedávna i u nás. Podle tehdejších lékařských zpráv očkování nevyvolalo u dítěte žádné vedlejší komplikace a dítě vyrostlo zdravé (Franěk, 2000). Přestože se Calmette těšil mezi ostatními mikrobiology velké úctě, jeho vakcína se prosazovala velmi obtížně. Především kvůli nešťastné události v Luebecku na přelomu 20. a 30. let, kdy bylo 251 novorozenců očkováno během prvních deseti dnů života třemi dávkami vakcíny BCG (Murray, 2004). Následující dny byly pro mnohé z nich tragické. Celkem zemřelo 72 novorozenců v průběhu 2 až 5 měsíců, u dalších 135 se rozvinulo klinické onemocnění TBC, ale přežili. 44 z nich bylo přechodně tuberkulin-positivních (Franěk, 2000). Od zemřelých bylo vykultivováno *M. tuberculosis*, kmen Kiel. Oba kmeny (BCG i *M. TBC* Kiel) byly kultivovány ve stejném termostatu, jak bylo do té doby běžným postupem. Vyšetřování události přineslo překvapující výsledek, že úmrtí nebo nakažení novorozenců způsobila záměna zkumavek. Děti dostaly látku ze zkumavky s kulturami virulentního kmene. Po této zkušenosti byla do praxe zavedena zásada, že živé vakcíny nesmí být připravovány v laboratoři, kde se pracuje s virulentními bakteriemi. Mezi další významné osoby v oblasti hledání účinné léčby TBC patří Američan Selman Waksman, jenž ve 40. letech minulého století objevil první lék, přípravek zvaný streptomycin (Murray, 2004).

Největšího zájmu o očkovací látky bylo dosaženo v průběhu a zejména krátce po druhé světové válce, kdy se v souvislosti s jejími dopady na životní úroveň a poměrně velké přesuny obyvatelstva, zvýšilo riziko masového šíření TBC. V následujícím desetiletí se začaly objevovat další léky a výskyt onemocnění začal značně klesat. Od třicátých let proběhlo mnoho epidemiologických studií hodnotících účinnost očkování. Z dat získaných z těchto studií je možné se domnívat, že většina očkovaných jedinců byla před tímto onemocněním chráněna (Franěk, 2000). Proto byla celosvětově přijata očkovací strategie založená na imunizaci novorozenců, která snižuje výskyt diseminované tuberkulózy u dětí o 60-90% (WHO, 2008). U jiných forem primární tuberkulózy bylo při kontrolních studiích dosaženo o něco menší úspěšnosti. Tuberkulózu se přesto podařilo ve vyspělých zemích potlačit na minimum hlavně díky značné proočkování obyvatelstva, lepší hygieně a účinným

antibiotikům. Ovšem stále působí velké problémy v zemích rozvojových, kde není dostupná vakcína a jsou zde celkově horší životní podmínky (Kapp, 2007).

Tuberkulóza drží celosvětově druhou příčku mezi úmrtími na infekční nemoci (hned po HIV) (WHO, 2008). Dle Světové zdravotnické organizace je latentně infikována původci tuberkulózy téměř třetina světové populace tj. 2 miliardy lidí. Bohužel se v poslední době můžeme setkat se zvyšujícím se výskytem TBC nejen v rozvojových zemích, ale i v zemích vyspělých, což je způsobeno vznikem nových bakteriálních kmenů, které jsou odolnější vůči dosud používaným lékům (Murray, 2004). V roce 2006 zemřelo celosvětově na tuberkulózu celkem 1,7 milionů lidí a dalších 9,2 milionů nakažených přibylo, polovinu nových případů tvoří lidé z rozvojových zemí Asie (WHO, 2008). Mezi nově nakaženými bývají často osoby s oslabenou imunitou, například způsobenou HIV pozitivitou. Každý neléčený člověk, u něhož byla diagnostikována otevřená forma tuberkulózy, může nakazit během jednoho roku v průměru dalších deset až patnáct osob (WHO, 2008).

4. Důvody pro očkování

Důvody pro zachování očkování vycházejí ze situace, že se řadíme mezi státy s nejnižším výskytem TBC na světě. Na to ale řada lékařů oponuje, že tato skutečnost je následkem účinného očkování proti této nemoci (Křepela et al., 2008). To ostatně dokumentují statistické údaje o vývoji této nemoci u nás z doby před zavedením povinného očkování se současností. Současně tito lékaři varují, že zrušení povinného přeočkování proti TBC se neprojeví hned, ale až za několik let (Křepela et al., 2008). Tím, že nebude prováděno plošné přeočkování, lze předpokládat, že ve věkové kategorii 11 až 20letých k nárůstu výskytu TBC dojde. Půjde ovšem o proces pomalý, který se začne projevovat zhruba do deseti let (Petráš et al., 2010). Navíc drtivá většina případů (více než 80%) výskytu TBC u dospívajících se v Česku vyskytla právě u jedinců, kteří nebyli očkovaní (Bártů, 2008). Oproti Německu je u českých dětí ve věku do 5 let 10× nižší pravděpodobnost, že onemocní tuberkulózou. Riziko oproti dětem cizinců žijících v Německu je dokonce 100× nižší (Petráš et al., 2010). Toto jsou důvody i proti případnému zavedení dobrovolného očkování nebo proti tzv. selektivní vakcinaci, kdy by se očkovaly pouze rizikové skupiny.

Právě těchto příznivých čísel se v naší zemi dosáhlo díky povinné plošné vakcinaci v novorozeneckém věku. Toto povinné očkování bylo před necelým půl rokem zrušeno vyhláškou č. 299/2010 Sb. ze dne 25. 10. 2010 (Alušíková, 2010). Nadále zůstává očkování povinné pro rizikové skupiny dětí, mezi něž se zařazují děti z domácností, kde některý člen trpí či trpěl aktivní tuberkulózou, nebo děti, které přišly jakkoli do kontaktu s nemocnou osobou. Mezi rizikové se dále řadí děti z domácností, ve kterých některý z jejich členů pobýval dlouhodobě ve státě s vyšším výskytem TBC, nebo se děti v takovém státě narodily. Za dlouhodobý pobyt se považuje pobyt nepřetržitý trvajícím více než tři měsíce. Vyšším výskytem TBC se myslí více než 40 případů na 100 000 obyvatel (Alušíková, 2010). Mezi takové státy v Evropě patří Slovensko, Polsko, Maďarsko, Slovinsko aj. s incidencí tuberkulózy 20-49 případů na 100 000 obyvatel, za rizikovější se považují východoevropské země jako Rumunsko, Bělorusko, Ukrajina, Rusko, Litva, Lotyšsko, kde incidence přesahuje 50 případů na 100 000 obyvatel (Kubín, 1997).

O tom, zda dítě patří do některé ze jmenovaných rizikových skupin, rozhodne na základě podané zprávy zákonným zástupcem pediatr nebo lékař novorozeneckého oddělení. Je pravda, že aktivní imunizace BCG vakcínou nechrání před onemocněním tuberkulózou ve všech případech. Především ale značnou měrou zabrání vzniku diseminovaných forem tuberkulózy, mezi něž patří akutní miliární TBC a TBC meningitida. Podílí se tak na snížení mortality na

TBC. Neopomenutelná je i její schopnost ochránit před onemocněním netuberkulózními mykobakteriemi (Arend, 2009). Tyto tzv. mykobakteriomy jsou v posledních letech diagnostikovány stále častěji.

Již zmiňovaná vyhláška č. 299/2010 Sb. přesouvá zahájení očkování hexavakcínou, která je aplikována ve třech termínech, do 9. týdne věku dítěte. Tím vzniká, z hlediska snížení počtu nežádoucích komplikací, ideální prostor pro očkování, tedy vakcinaci proti TBC ve druhé polovině prvního roku života (Thon, 2010). Tato změna v očkovacím kalendáři má řadu výhod např. vymizí riziko očkování dětí s vrozeným defektem imunity, vymizí kostní komplikaci vznikající jen u novorozenců. Také vymizí druhotné komplikace po dalším očkování a nedojde tak k narušení očkovacího kalendáře jejich hojením, které často trvá delší dobu, než je obvyklé. Někteří odborníci upozorňují, že se sice sníží komplikace po podání vakcíny ve druhé polovině života novorozence, ale zároveň se tím sníží i účinnost očkovací látky (Thon, 2010). Není přípustné tento fakt opomenout, ale je třeba si uvědomit, že hlavním smyslem očkování proti tuberkulóze je především zabránit smrtelným formám dětské TBC. Tou je zejména miliární tuberkulóza, kterou se krví po celém těle šíří rozsev tuberkulózních bacilů (Bártů, 2008). Těsně po porodu by se proto stále očkovaly děti se zvýšeným rizikem onemocnění.

Poměrně nezanedbatelným argumentem zastánců ponechání povinného celoplošného očkování proti TBC je studie provedená ve Středočeském, Východočeském a Jihočeském kraji ve 2. polovině 80. let 20. století (Petraš, 2002). Můžeme se setkat i s názory, že je to jeden z hlavních důkazů o prospěšnosti a důležitosti očkování. V těchto regionech bylo regionální celoplošné očkování proti TBC zastaveno, očkovány byly pouze děti se zvýšeným rizikem a děti na přání rodičů. Nakonec nebylo očkováno téměř 200 000 dětí. V následujících letech byl u neočkovaných dětí zaznamenán zvýšený výskyt plicních forem TBC. Z uvedeného počtu dětí onemocnělo do konce roku 1993 čtyřicet osm. Povinná vakcinace byla v těchto krajích znova zavedena od roku 1994. Na tuto studii poukazují i příznivci zrušení celoplošného očkování. Upozorňují, že mezi 48 nakaženými byly převážně děti mající minimální rozsah plicního postižení. U šesti z nich bylo diagnostikováno jen onemocnění krčních uzlin, zemřelo pouze jedno dítě.

Podle zjištěných dat Světové zdravotnické organizace probíhá v současné době očkování novorozenců v malém počtu evropských zemí, které mají společné hranice s východoevropskými státy, kde je evidováno více případů TBC, jak je uvedeno výše. Za rok 2008 bylo z 50 evropských zemí registrováno 462 tisíc případů TBC, které tvořily pouhých

6% všech hlášených případů onemocnění oznámených ve sledovaném roce do WHO z celého světa (ÚZIS ČR, 2010). V rámci evropského kontinentu jsou vymežovány především země východu a bývalého SSSR, ze kterých pocházelo 88% (404 285 případů) oznámeních o výskytu onemocnění. Přestože je zaznamenáno za tyto státy souhrnně méně hlášeních o TBC, zůstává i nadále množství případů dvakrát vyšší než hodnota za evropský region jako celek (ÚZIS ČR, 2010).

Rozdílná epidemiologická situace v evropském regionu vyplývající z uvedených dat zvláště upozorňuje na státy, které se podílejí na výskytu TBC v rámci Evropy bezmála z 90% (Bártů, 2008). S ohledem na geografickou polohu České republiky se oproti zemím západu zvyšuje pravděpodobnost kontaktu s bacilonosičem. Za posledních deset let pocházela převážná část nemocných cizinců z Ukrajiny, Slovenska, Vietnamu a Mongolska (ÚZIS ČR, 2010). Počty nakažených cizinců jsou uvedeny v tabulce 1. V porovnání s rokem 2001 sice počet nakažených cizinců poklesl, ale stále tito lidé tvoří určité riziko nakažlivosti, k čemuž v dnešní době přispívají velkou měrou možnosti volnějšího pohybu osob. Zejména zvyšující se migrace, a to jak legální tak ilegální, představuje jeden z argumentů, proč zachovat celoplošné očkování. Absolutně nejvíce případů TBC je evidováno ve státech subsaharské Afriky a jihovýchodní Asie (Kapp, 2007). Právě z těchto oblastí pochází nezanedbatelné množství imigrantů do Evropy, kteří představují jádro potenciálního růstu TBC. Momentálně jsou čísla výskytu TBC příznivá a lze se dle statistických údajů (viz tabulka 2 a graf 1, str. 15) domnívat, že tomu bude i v nadcházejících nejbližších letech. Přesto se v budoucnu tento krok může projevit značně negativně. Těžko se odhaduje, jakým způsobem se bude vyvíjet rezistence bakterie. Toto se dnes stává hlavní vědeckou činností laboratorních pracovišť.

Tabulka 1 - Hlášená onemocnění TBC u cizinců podle země narození

Hlášená onemocnění TBC u cizinců podle země narození						
Rok	Hlášená onemocnění					
	celkem	Slovensko	Ukrajina	Mongolsko	Vietnam	ostatní
2003	126	19	21	9	21	56
2004	149	20	45	9	27	48
2005	130	16	38	13	21	42
2006	130	19	40	10	28	33
2007	153	31	27	22	28	45
2008	186	23	35	60	35	33
2009	136	26	34	16	30	30

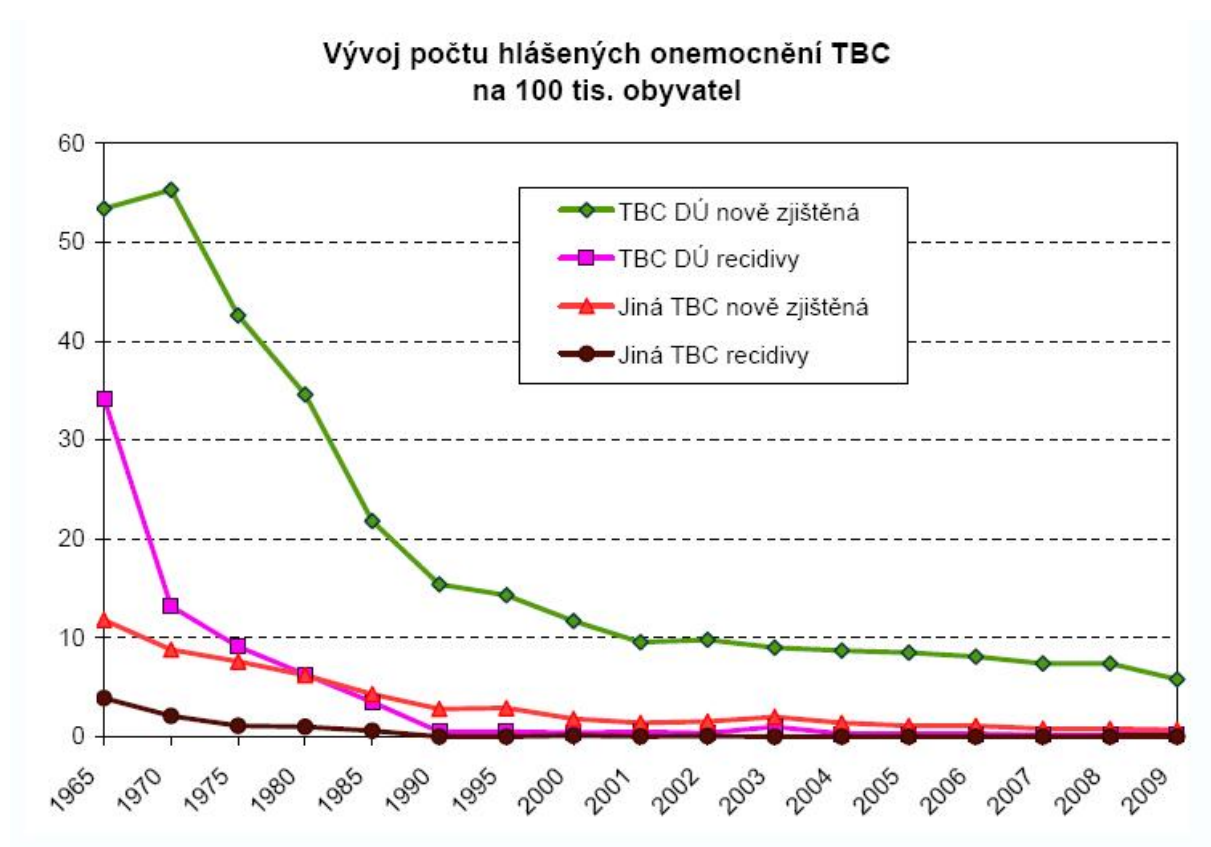
Zdroj: ÚZIS ČR, Tuberkulóza a respirační nemoci 2009

Tabulka 2- Vývoj počtu hlášených onemocnění TBC v letech 2000–2009 v ČR

Vývoj počtu hlášených onemocnění TBC v letech 2000–2009 v ČR				
Rok	Hlášená onemocnění TBC			
	dýchacího ústrojí	jiná	celkem	celkem na 100 000 obyv.
2000	1244	198	1442	14
2001	1185	165	1350	13.1
2002	1037	163	1200	11.8
2003	1011	151	1162	11.4
2004	909	148	1057	10.4
2005	896	111	1007	9.9
2006	856	117	973	9.4
2007	790	81	871	8.4
2008	793	86	879	8.4
2009	632	78	710	6.8

zdroj: ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 38/2010

Graf 1- Vývoj počtu hlášených onemocnění TBC na 100 tisíc obyvatel v ČR



zdroj: ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 38/2010

5. Důvody proti očkování TBC

Důvody proti očkování TBC vznikají na základě vakcinace několikadenního novorozence živou vakcínou. Tento standard ohrožuje zvláště děti s poruchou imunity, které však lékařská věda dokáže klinicky rozeznat až ve věku kolem půl roku, kdy odeznívá pasivně přenesená imunitní ochrana dítěte od matky (přes placentu v průběhu těhotenství) (Thon, 2010). V této době by byla aplikace živou vakcínou bezpečnější, neboť případná imunopatologie u dítěte by se již klinicky manifestovala. Dále se velmi často vyskytují zbytečné a obtížně se hojící sekundární reakce, ke kterým dochází i u zdravých dětí (Křepela, 2007). Nežádoucí reakce postihuje lymfatické uzliny a místo vpichu (Křepely, 2007). Dalším důvodem odpůrců očkování je skutečnost, že výskyt tohoto onemocnění je u nás na velice nízkých číslech, kontinuálně klesá a navíc je všeobecně známo, že v zemích EU, kde bylo zrušeno plošné očkování všech dětí, nedošlo k žádnému dramatickému vzestupu výskytu tuberkulózy.

Mezi sekundární argumenty proti očkování řadíme také spolehlivost vakcíny, neboť vakcína zajišťuje pouze omezenou obranu proti nákaze. Může jen snížit výskyt těžkých komplikovaných případů pouze o 60-80%, podle některých prací dokonce jen o 40% (Aronson, 2004). Na rozdíl od jiných očkování tato očkovací látka nedokáže spolehlivě zabránit onemocnění. Načasování očkování do prvních dnů života dítěte bylo posledním důvodem ke zrušení očkování, neboť ve vztahu k následné aplikaci hexavakcíny a očkování proti pneumokokové infekci, byl celý očkovací kalendář velmi zatěžující a nedostatečně efektivní. Právě tyto interference dalšího očkování vedou v několika posledních letech ke zvýšené míře výskytu nežádoucích komplikací. Po aplikaci další vakcíny dochází k reaktivaci již zhojené reakce BCG vakcíny. V zemích s nízkou incidencí proto vzniká typická situace, kdy obavy z reakcí začnou převažovat nad obavami z infekce.

Na základě zpracovaných údajů z Registru tuberkulózy, který je součástí Informačního systému orgánů ochrany veřejného zdraví, bylo v České republice v roce 2009 hlášeno 710 případů tuberkulózy, tj. 6,8 případu na 100 tis. obyvatel (ÚZIS ČR, 2010). Toto číslo zahrnuje všechny typy TBC a jejich lokalizace. Rok 2009 se stal rokem s nejnižším počtem oznámených případů onemocnění TBC v dosavadní historii statistického sledování této infekční nemoci. Oproti předchozímu roku 2008 se počet hlášených onemocnění snížil o 169 případů, což v procentech vyjádřeno činí 19%. Z hlediska věkové kategorie 0-14 let bylo hlášeno pouze 7 případů TBC. Nejvíce postižených osob se nacházelo v kategorii nad 75 let. Odpůrcům plošného očkování nahrává i kritérium Světové zdravotnické organizace a EU, jež považují za nízkou prevalenci 20 onemocnění na 100 tisíc obyvatel, protože tuto hranici

dlouhodobě nepřesahuje žádný kraj v ČR (ÚZIS ČR, 2010). Pro příznivce tábora zastávajícího názor, že očkování proti TBC ztrácí na svém významu, hovoří jednoznačně všechna statistická data. Jak ukazuje tabulka Vývoje počtu hlášených onemocnění TBC v letech 2000-2009 v ČR (viz strana 15), klesla incidence onemocnění o více než polovinu z 1442 případů na 710. Přesto by měla být tuberkulóze věnována pozornost, protože podmínkou zachování nízké incidence je stabilizovaná demografická situace. Proti ní samozřejmě působí zmiňovaná rostoucí migrace, včetně čím dál tím více aktuálnějších migračních vln v dobách válečných konfliktů. Tyto migrační vlny zpravidla nebývají dostatečně kontrolovány především díky velkému množství lidí. Jinými specifickými aspekty jsou zvýšený výskyt TBC v komunitách lidí s oslabenou imunitou (HIV pozitivní, narkomani...) a rostoucí počet kmenů mykobakteria tuberkulózy, rezistentních k lékům.

Jestliže se zabýváme všemi výhodami a nevýhodami celoplošné vakcinace nesmíme opomenout ani ekonomické hledisko. Vždyť naočkovat několik tisíc dětí ročně je nepochybně finančně velmi náročné. Výdaje se pohybují v řádu několika desítek milionů korun, které se neočkováním ušetří a stát tak může využít určitý díl z dosavadních nákladů na následné sledování rizikových skupin. Kontrole skupin, které jsou vystaveny většímu riziku onemocnění, bude nutné věnovat patřičnou pozornost. Neočkování má tedy rovněž pozitivní ekonomický efekt, který by zajisté stál za diskuzi.

6. Typy vakcín

Základem našeho očkovacího programu je tzv. aktivní imunizace, při níž se do těla vpraví roztok, který obsahuje buď mrtvý, nebo částečně oslabený mikroorganismus či jeho fragmenty (Krejsek, 2004). Ty umožní lidskému tělu poznat cizorodou strukturu a vytvořit si tím protilátky. Tímto způsobem dochází k uložení a osvojení schopnosti rozeznat cizorodý mikroorganismus do paměti buněk (Krejsek, 2004). Při dalším opakovaném kontaktu s patogenem se okamžitě aktivuje imunitní systém (Krejsek, 2004). Dnes existuje mnoho různých typů vakcín – vakcíny obsahující oslabené mikroorganismy, usmrcené organismy, deaktivované toxiny nebo části mikroorganismů či dokonce speciální DNA vakcíny, o jejichž působení zatím příliš nevíme (National Institute of Health, 2011). Tento nejmodernější typ vakcín prochází fází intenzivního výzkumu.

6. 1. Vakcína BCG

K očkování proti tuberkulóze se užívají živé vakcíny, připravené původně z plně virulentního kmene *Mycobacterium bovis* izolovaného Nocardem z vemene tuberkulózní krávy. Francouzi Calmette a Guérin prováděli během 13 let v Pasteurově ústavu v Lille dlouhodobé pasážování tohoto kmene za nepříznivých růstových podmínek a dosáhli toho, že ztratil značnou část své virulence, jak pro pokusné zvíře, tak i pro člověka. Tento kmen se k jejich počtě nazývá *Mycobacterium bovis* BCG (*Bacillus* Camette-Guérin) a očkování proti TBC je dnes všeobecně známo pod názvem kalmetizace (Křepela, 1995). Kalmetizace má jiný charakter než očkování proti ostatním infekčním chorobám. Dítě očkované proti TBC může při opakovaném nebo trvalém kontaktu s nakažlivou osobou onemocnět, ale očkování díky urychlené aktivaci buněčné imunity zabrání vzniku závažných hematogenních forem, jako je miliární TBC nebo TBC meningitida (Bártů, 2008). Vznikne většinou jen ohraničený nález v plicích spojený se zvětšenými lymfatickými uzlinami v plicním hilu, který je méně závažný než u nekalmetizovaných dětí a je přístupný trvalému vyléčení (Bártů, 2007).

Začátky očkování u nás spadají do období 1948-1949, kdy se uskutečnila celostátní akce UNICEF, při níž se očkovali děti a mladiství ve věku 1-18 let negativní na tuberkulin, látku získanou z kultur tuberkulózních bacilů používanou k diagnóze tuberkulózy (Alušíková, 2010). V této akci se užívala tekutá dánská BCG vakcína 725, která byla velmi účinná, vyvolávala silnou alergii na tuberkulin, byla však bohužel známá vysokým počtem komplikací. Pražská BCG laboratoř v rámci Státního zdravotnického ústavu (SZÚ) převzala výrobu vakcíny z dánského kmene BCG 725 a připravila pod vedením Doc. Šuly tzv. pražský podkmen 725, který měl snížit zbytkovou virulenci vakcíny změnou složení kultivační půdy

(Alušíková, 2010). Vakcína byla vyzkoušena v řadě porodnic a počet komplikací se snížil, takže od roku 1953 bylo umožněno zavést povinné celoplošné očkování novorozenců. Vedle snížení počtu vedlejších reakcí se snížila i alergizační schopnost, jak se později ukázalo v Kolínské studii po zavedení tuberkulinu PPD RT 23 (Křepela et al., 2008). Od roku 1980 byla u nás zavedena sovětská sušená BCG vakcína, odvozená z původního francouzského BCG kmene, který byl získán v roce 1925 pod označením BCG1 (Galiová et al., 1980). Tento kmen měl výraznější průnik do regionálních lymfatických uzlin a vyšší alergizační schopnost, než měla naše vakcína. V souvislosti s tím se zvýšil i počet komplikací. Nejenže se zvýšil počet lokálních komplikací, ale významnou měrou se začaly objevovat i komplikace kostní, 3,7/100 000 očkovaných (Křepela, 2004). Od poloviny roku 1985 se proto tato vakcína ředila na polovinu. Přesto se počet lokálních komplikací nezměnil a kostní komplikace poklesly jen mírně na 2,3/100 000 očkovaných (Křepela, 2007). Od roku 1994 se proto začala užívat vakcína německá s názvem Behring 500 připravovaná z dánského kmene 1331, která byla aplikována v předepsané dávce 0,05ml. Problémy s technikou aplikace takto malého množství látky vedla ke zvýšení počtu lokálních komplikací z 0,1% na 0,4% (Alušíková, 2010). Od roku 1997 se podařilo zajistit vakcínu Behring, která byla aplikována v dávce 0,1ml, což postupně vedlo opět k poklesu počtu lokálních komplikací na polovinu. Kostní nežádoucí reakce byly po této vakcíně zjištěny pouze v pěti případech (Křepela, 2007). Ovšem vakcína Behring se přestala v polovině roku 2000 vyrábět a tak se od října 2000 začala dovážet vakcína SSI Copenhagen, stejně jako vakcína Behring 500 připravovaná z dánského kmene 1331, která se užívá doposud opět ve snížené dávce 0,05ml. Výsledkem byl znovu vzestup počtu lokálních komplikací v souvislosti s aplikací tak malé dávky. Kostní komplikace byly zaznamenány zatím u třech dětí (Křepela, 2007).

Současná užívaná vakcína BCG Vaccine SSI se vyrábí ve Státním sérovém institutu (SSI) v dánské Kodani. Obsahuje živý oslabený kmen *Mycobacterium bovis*, její dávka pro novorozence činní 0,05ml (Křepela et al., 2008). U dětí starších jednoho roku, dospívajících a dospělých se užívá dávka 0,1ml, která obsahuje dvojnásobné množství zárodků. Vakcína se musí uchovávat a dopravovat v teplotním rozmezí +2 až +8°C. Její účinnost může být zhoršena i po velmi krátkém vystavení přímému slunečnímu záření nebo rozptýlenému dennímu světlu v místnosti (Křepela et al., 2008). Přehled dosud užívaných vakcín je uveden v tabulce 3 na straně 20.

Způsob očkování je přesně stanoven. Vakcína musí být aplikována intradermálně v odpovídající dávce na rozhraní horní a střední třetiny levé paže. Jestliže bylo očkování

úspěšné, objeví se většinou za 6-8 týdnů v místě zavedení očkovací látky drobný hnisavý vřídek (absces a ulcerace), který nepřesáhne velikost 10mm. Současně nebo později se může objevit zvětšení lymfatických uzlin v levé axile, vlevo nad klíční kostní nebo na krku, které nepřesáhne 10mm a nejeví známky odumření (Křepela, 2007). Hojení těchto lokálních reakcí trvá obvykle 6-8 týdnů, v ojedinělých případech může zhojení trvat delší dobu, např. zvětšení lymfatických uzlin může přetrvávat dlouhodobě a může se vyhojit kalcifikací (Alušíková, 2010).

Tabulka 3 - BCG vakcíny v České republice

BCG vakcíny v České republice				
Období	Druh vakcíny	Dávka	Komplikace	
			lokální	kostní
1948 - 1949	dánský kmen	0,1ml	0,3 - 1,0%	-
1950 - 1979	pražský podkmen	0,1ml	0,03%	-
1980 - 1993	ruská vakcína BCG1	0,1ml	0,10%	3,7/100 000
	ruská vakcína BCG1	0,1ml	0,10%	2,3/100 000
1994 - 1996	BCG Behring 500	0,05ml	0,40%	1/100 000
1997 - 2000	BCG Behring	0,1ml	0,20%	0,3/100 000
od 2000	SSI Copenhagen	0,05ml	0,40%	0,3/100 000

zdroj: Tempus Medicorum, 11/2010

6. 2. Komplikace po BCG vakcinaci

Problém komplikací provází BCG vakcinaci již od doby, kdy se podávala orálně. Od zavedení intradermální aplikace byly publikovány stovky prací popisující nejrůznější druhy komplikací (Galliová, 1981). Původní BCG vakcína obsahuje živý kmen *Mycobacterium bovis*, oslabený pasážováním na půdě obsahující glycerin, plátky brambor a hovězí žluč. Více než 90% vakcín užívaných dnes ve světě, je založeno na čtyřech hlavních kmenech (viz text výše). Přes snahy Státní zdravotnické organizace standardizovat výrobu vakcíny a její vlastnosti pomocí stabilizace a lyofilizace, tedy pochodu, při němž se materiál zmrazí a ve vakuu se z něj odpařuje voda, se vakcíny liší počtem živých zárodků v jedné dávce od 50 000 do 3 miliónů v závislosti na použitém kmenu (WHO, 2000). Je však obtížné jednoznačně říci, že některá z daných vakcín je k ochraně lidí zřetelně účinnější než jiné. Silně potentní od slaběji potentních vakcín se liší incidencí nežádoucích postvakcinačních reakcí. Ty souvisí především s infekcí působenou živou bakterií, leč oslabenou, a s chybnou nitrokožní aplikací vakcíny, která je technicky obtížná.

Řada zemí po podání BCG vakcíny eviduje po léta nežádoucí reakce. Již v roce 1984 byl sestaven seznam těchto reakcí, vycházejících z více než tisíce publikací (Křepela, 1995). Od té doby přibyla jen jedna nová reakce, která se týká lidí s infekcí HIV. U 90-95% očkovaných způsobí podání BCG vznik vřídka, který po sobě zanechá charakteristickou jizvu (Křepela, 2007). Trvání vřídka se může u dítěte prodloužit např. podáním dalších antigenů. Byly popsány ale i závažnější reakce, mezi které patří kožní onemocnění ohraničená lupoidní reakce, trvající několik měsíců, vznik keloidů a lupus vulgarit (Křepela, 2007). Ty se však objevují velmi ojediněle 1 případ na 200 000 očkovaných (WHO, 2000).

Komplikace po BCG vakcinaci můžeme rozdělit na lehké nežádoucí reakce a závažné nežádoucí reakce. Lehké reakce mají převážně lokální charakter, někdy bývají provázeny reakcí regionální. Reaktogenita jednotlivých vakcín se liší jak v závislosti na použitém kmenu tak na množství živých bakterií v jedné dávce. Koncem osmdesátých let byl evidován hromadný výskyt reakcí po BCG, manifestujících se v podobě velkých vředů s lokálním zvětšením lymfatických uzlin nebo jejich hnisavým zánětem. Příčinou těchto reakcí bylo podání příliš velkého množství očkovačích látek (Kaufmann et al., 2010). Záněty mízních uzlin lokalizované na krku a v podpaží se obvykle hojí spontánně, vzácněji se objevuje hnisavá lymfadenitida v lokální i regionální podobě (Křepela, 2007). Závažnou reakcí po BCG očkování může být osteitis a jiná méně obvyklá osteitis/osteomyelitis, která byla registrována především ze skandinávských zemí a zemí východní Evropy (Romanus, 1993). Typicky bývá spojena se změnami vakcinálních kmenů. Například byl v Československu hlášen vzestup případů osteitid poté, co bylo do praxe zavedeno očkování místo pražským kmenem BCG kmenem ruským (Galliová, 1980). Nárůst osteitid zaznamenalo též Finsko a Švédsko, kdy se zde začal používat dánský kmen. Švédsko hlásilo až 1 případ na 3000 očkovaných (Romanus, 1993).

Jen zcela výjimečně je popisována jako komplikace po očkování tuberkulózní meningitida. Následkem podání vakcíny byly evidovány i případy, které skončily smrtí jedince. Jde však pouze o ojedinělé případy, které byly většinou pozorovány u dětí s těžkým imunodeficitem. Současné studie ukazují, že vznikají u dětí trpících těžkým, kombinovaným imunodeficitem, chronickou granulomatózní nemocí, syndromem Di George a úplným či částečným homozygotním deficitem γ receptoru interferonu (Kaufmann et al., 2010). Vyskytuje se u méně než pěti z milionu očkovaných dětí, což odpovídá vzácnosti výskytu výše uvedených stavů imunodeficitu. Těžké a generalizované BCG infekce mají být léčeny antituberkulotiky. Je třeba si uvědomit, že vakcínami BCG je na celém světě ročně očkováno 100 milionů

novorozenců a s ohledem na tyto velké počty očkovaných je výskyt nežádoucích reakcí velmi malý (WHO, 2008). V České republice bylo zavedeno hlášení neobvyklých reakcí po BCG vakcinaci v roce 1981 (Křepela et al., 2008).

Výskyt výše zmíněných komplikací závisí nejčastěji na následujících faktorech: na druhu a dávce vakcíny, na technice aplikace, na věku dítěte a na časové souvislosti s dalším očkováním (Křepela, 2008). K silným kmenům s vyšší zbytkovou virulencí, které zákonitě vyvolávají vyšší procento komplikací, se řadí kmeny dánské 725 a 1331 (Copenhagen), francouzský (Pauster) a sovětský. Ke slabým kmenům s nižším počtem komplikací se počítá kmen japonský (Tokyo), anglický (Glaxo) a také pražský podkmen (Tala et al., 1997). Podceňovat by se neměla ani technika aplikace. Vakcína musí být podána výhradně intradermálně v odpovídající dávce. Již v roce 1980 vydala vědecká skupina WHO doporučení k provádění kalmetizace, kde je zdůrazněna nutnost trvale věnovat pozornost manipulaci s vakcínou, technice a školení pracovníků provádějících očkování (Křepela, 1995). Střídání očkovacích s nedostatečnou praxí vede samozřejmě k nárůstu komplikací pro nesprávnou techniku aplikace a nedodržení očkovací dávky (tzv. prvotní komplikace) (Křepela, 2008). Zvláště při podání minimální dávky vakcíny 0,05ml dochází k nárůstu počtu nežádoucích reakcí. Je všeobecně známo, že kalmetizace má u novorozenců sklon k většímu množství závažných komplikací než u kojenců a starších dětí (Tala et al., 1997). BCG vakcinace čtvrtý den po porodu představuje pro novorozence velkou imunitní zátěž, kdy ještě není k dispozici informace o stavu jejich imunitního systému. U dětí s vrozeným deficitem imunity hrozí generalizace vakcíny s možným letálním koncem. Ve Švédsku pro riziko generalizace infekce u dětí s deficitem imunity posunuli primovakcinaci do věku 6 měsíců, kdy je možno vrozený defekt diagnostikovat (Romanus, 1993). U nás je lékaři toto posunutí očkování u novorozenců doporučováno. Kostní komplikace, které se začaly objevovat po sovětské vakcíně a byly pozorovány i po německé a po dánské, se vyskytují výhradně u dětí očkovaných v novorozeneckém období (Křepela, 2004).

V posledních letech dosahuje největší pozornosti mezi příčinami zvýšeného počtu nežádoucích reakcí vliv jiného očkování, vliv podání dalších antigenů. Svědčí o tom významný vzestup lokálních komplikací po BCG, který u nás nastal po zavedení očkování tetra vakcínou Tetract Hib (DiTePeHib) spolu s vakcínou proti hepatitidě B od poloviny roku 2001 (Křepela, 2008). Po dobu užívané trojvakcíny DiTePe se tyto komplikace vyskytovaly jen zcela ojediněle. Předpokládalo se nepříznivý vliv celobuněčné perkusové složky ve vakcíně Tetract Hib, ale situace se nezlepšila ani po přechodu na jinou vakcínu. Velký počet antigenů

má také vakcína proti hepatitidě B. Od roku 2007 se podává všem novorozencům vakcína Infanrix Hexa, ani ta však není z hlediska potlačení nežádoucích reakcí ideální (Kaufmann et al., 2010). Další očkování se podává až po zhojení reakce po BCG vakcinaci. U části očkovaných může znovu dojít po 1 až 3 týdnech po první, druhé nebo třetí dávce k aktivaci již zhojené reakci. Je to tzv. druhotná komplikace, která vzniká jako nové vzplanutí jednou zahojené reakci.

Příčinou těchto druhotných komplikací nejsou vakcíny samotné, ale příliš krátký interval mezi BCG vakcinací a dalším očkováním, který by měl být minimálně 4-6 měsíců (Thon, 2010). Při jakémkoliv očkování je vždy nutné přihlížet ke stavu očkovaného, aby se předešlo zbytečnému propuknutí různých doprovázejících komplikací. Nežádoucím reakcím lze předejít dodržováním určitých kontraindikací k podání vakcíny. Za kontraindikace se v tomto případě považuje horečnatý stav, těžký primární a sekundární imunodeficit, léčba kortikoidy či ozařování (Křepela et al., 2004). Dále se neočkují osoby se sklonek k tvorbě keloidních jizev, osoby s generalizovanými kožními vyrážkami, osoby s pozitivním tuberkulinovým testem nebo s anamnézou tuberkulózy (Křepela et al., 2004).

Lékaři také poukazují na nutnost dodržování doporučených intervalů od očkování dalších infekčních chorob. K důležitým intervalům patří interval po očkování proti hepatitidě, mononukleóze a toxoplazmóze, kdy je možno očkovat po šesti měsících. Po spále lze očkovat za dva měsíce a po ostatních dětských infekčních onemocněních za šest týdnů (Alušíková, 2010). Samotnou BCG vakcínu lze aplikovat za dva týdny po očkování neživými vakcínami a za jeden měsíc po očkování živými vakcínami (Nykodýmová et al., 2007). Výrobce vakcíny SSI v Kodani hodnotí vznik druhotných komplikací jako důsledek interference dalšího očkování s imunitním systémem.

7. Současné kandidátní vakcíny

Podle studií OSN by měla být tuberkulóza vymýcena v roce 2025, naproti tomu WHO předpovídá, že do roku 2020 se TBC nakazí jedna miliarda lidí. I přes široké očkování novorozenců BCG dostatečně nechrání před plicní TBC v dospělosti, a proto nesnižuje celkovou závažnost této nemoci (Maartens, 2007). Chceme-li docílit podstatného snížení incidence tuberkulózy, nutně potřebujeme nové vakcíny, protože posílení imunity navozené dnešní vakcínou BCG není dostatečné a nedokáže ovlivnit chronickou infekci (Kaufmann et al., 2010). V současnosti je kladen velký důraz na výzkum živé mykobakteriální vakcíny, subjednotkové vakcíny a inaktivované celobuněčné vakcíny použité jako adjuvans (Brosch, 2002).

Živé mykobakteriální vakcíny jsou založeny buď na vakcíně BCG obohacené přidáním vhodných genů, nebo na oslabení *Mycobacteria tuberculosis* (Mt) odstraněním genů virulence. Široce používanou vakcínou BCG lze nahradit jen vakcínou, která bude bezpečnější a zároveň účinnější. Momentálně byla ukončena laboratorní příprava asi deseti kandidátních vakcín, přičemž bylo zahájeno klinické testování dvou nových rekombinantních BCG vakcín (rBCG) (Tullius, 2008). Výsledky preklinických studií naznačují, že obě vylepšené nové vakcíny mají vyšší účinnost i bezpečnost než dosud užívaná BCG vakcína. Vakcína rBCG30 byla první kandidátní vakcínou, která u různých pokusných zvířat navodila podstatně větší ochranu než původní BCG (Horwitz, 2003). Druhou kandidátní vakcínou je rekombinantní kmen rBCG Δ ureC:Hly (VPM1002), který vylučuje listeriolysin a napomáhá tak udržet kyselé pH pro optimální aktivitu listeriolysinu (Grode et al., 2005). Očekává se, že v několika nejbližších letech budou zahájeny klinické studie dalších živých mykobakteriálních vakcín. Pozornost je věnována preparátům získaných genetickou atenuací Mt. S ohledem na tento výzkum nejdále pokročila práce s vakcínou MTBVAC01, připravenou rozrušením regulačního genu transkripce (Horwitz, 2003). Další atenuovanou kandidátní Mt vakcínou je *M. tuberculosis* Δ RD1 Δ panCD (Derrick et al., 2006).

U několika vakcín je využito strategie posílení imunitní odpovědi na aplikaci BCG. Takovými vakcínami jsou subjednotkové vakcíny a vakcíny s živým vektorem, který zesiluje primární imunitní reakci na BCG. Kandidátní subjednotkové vakcíny jsou u pacientů s latentní TBC, nebo s vyléčenou TBC, založeny na antigenech rozeznávaných T-buňkami (Kaufmann et al., 2010). Vyvinuty byly dva typy těchto vakcín. Jedna vzniká fúzí rekombinantních proteinů dvou či tří dominantních antigenů Mt nebo BCG (Kaufmann et

al., 2010), druhá je živým virem sloužícím jako vektor produkující jeden nebo několik bílkovin mykobakterií (Kaufmann et al., 2010). Rekombinantní proteinové vakcíny lze podávat opakovaně, ale vyžadují nějaké adjuvans, které zvyšuje imunitní reakce Th1. Vektorové vakcíny s živým virem nepotřebují adjuvans, ale jejich účinek může snížit předchozí expozice tomuto viru. Tyto kandidátní vakcíny poskytují pokusným myším a morčatům stejnou ochranu jako BCG, některé chránily i pokusné primáty (Verreck et al., 2009).

Kandidátní vakcína Ag85B-ESAT-6 (H1) obsahuje účinné adjuvans buněk Th1. Podle výrobce (Intercell, Vídeň) má adjuvans název IC31. Uvedená vakcína byla testovaná ve dvou fázích jedné klinické studie. Zdá se, že bude velmi dobře snášena, byla bez jakýchkoliv závažnějších nežádoucích reakcí a byla u lidí vysoce imunopotentní. Vyvolává silnou a trvalou reakci Th1 buněk (McShane et al., 2004). Jiná kandidátní vakcína založená na práci s adjuvantním systémem byla přijatelně tolerovaná a navozovala u zdravých dospělých silnou odpověď T-buněk (Von Eschen et al., 2009). Kandidátní vakcíny Ad35 a AdAg85A, které obsahují rekombinované adenoviry neschopné replikace, zasluhují zvláštní pozornost pro schopnost indukovat odpovědi CD8 T-buněk (Radošević et al., 2007). Bohužel se ukázalo, že dřívější expozice homolognímu, nebo zkříženě reagujícím kmenu adenoviru může oslabit efekt kandidátních vakcín s rekombinovanými adenoviry (Santosuosso et al., 2006). Zajímavou, ale dosti problematickou kandidátní vakcínou je HBHA (heparin-binding haemagglutinin) obsahující vysoce metylovanou bílkovinu. Je jí povrchový protein mykobakterií, který specificky působí na nefagocytující buňky. U myši tato vakcína zvyšovala ochranu navozenou aplikací BCG (Pethe et al., 2001).

Inaktivované celobuněčné vakcíny použité jako adjuvans mohou být velmi užitečné vakcíny, které urychlují nebo rozšiřují efekt chemoterapie TBC. Bylo mnoho pokusů o přípravu takové vakcíny. Vzhledem k možnému riziku zhoršení průběhu nemoci, známého jako Kochův fenomén, je však třeba velké opatrnosti. Testovány jsou v klinických studiích dva odlišné postupy: jeden využívá inaktivované *Mycobacterium vaccae*, druhý fragmenty mykobakterií. *M. vaccae* žije jako saprofyt v zevním prostředí. V podobě celobuněčné, teplem inaktivované vakcíny byl testován coby imunoterapeutický preparát u TBC. Vakcína se zpravidla aplikuje intradermálně v několika dávkách. V klinických studiích bylo zjištěno, že toto očkování může zlepšit klinický obraz nemoci a urychlit negativitu kultivace sputa. V Africe se uskutečnily tři velké studie, ale jejich výsledky nebyly jednoznačné (Kapp, 2007). Třetí fáze kontrolované, dvojité zaslepené studie u BCG očkovaných HIV-pozitivních osob

údajně prokázala, že vakcína s *M. vaccae* snižuje počet nemocných TBC (Kaufmann et al., 2010). Dosud však nebyly publikovány údaje, které by umožnily definitivní vyhodnocení tohoto postupu. Další testovanou kandidátní celobuněčnou vakcínou, je terapeutická vakcína RUTI. Je připravena ze zárodků *Mt* kultivovaných za nepříznivých podmínek, mykobakterie jsou pak rozbity, detoxikovány a převzaty do liposomů (Kaufmann et al., 2010).

8. Nové očkovací strategie a kandidátní vakcíny budoucnosti

K navození lepší imunity, než jaká vzniká po podání BCG, je třeba využít nových očkovacích strategií, nejen při očkování novorozenců, ale i u mladistvých a dospělých. Kojence by měla optimální vakcína zcela chránit před primoinfekcí. Současná očkovací strategie spočívá v preexpozičním tj. běžném očkování před výskytem infekce. To sice v dětství chrání před onemocněním TBC, ale nevede k eradikaci *Mycobacterium tuberculosis* (Mt). Základem vývoje nové vakcinační terapie proti TBC je lepší pochopení imunologických mechanismů. Latentní infekce *Mycobacterium tuberculosis* je účinně kontrolována imunitní reakcí. Jestliže imunita poklesne, dochází k reaktivaci infekce, která vede k onemocnění aktivní tuberkulózou. Je tedy pochopitelné, že o tom, zda infikovaná osoba zůstane zdravá, rozhoduje kvalita a velikost imunitní reakce. Je proto nezbytné využít dnešních znalostí o imunologických zákonitostech pro vývoj nových a lepších vakcín proti TBC.

Nové očkovací strategie uvažují o

1. prevenci nemoci v dětství a oddálení vzniku TBC v dospělosti tak, že kojenci očkovaní BCG budou preexpozičně přeočkováni subjednotkovou vakcínou;
2. postexpozičním bústro subjednotkovou vakcínou u dospělých, kteří byli v dětství očkovaní BCG, s cílem oddálení nemoci v dospělosti;
3. prevenci nemoci v dětství a oddálení vzniku TBC v dospělosti preexpoziční imunizací vakcínou, která bude lepší než BCG;
4. terapeutické imunizaci, která doplní chemoterapii pacientů s aktivní TBC;
5. docílení naprosté eradikace primovakcinací dokonalejšími vakcínami než je BCG a subjednotkovou vakcínou;
6. primovakcinací osob s latentní infekcí Mt dokonalejšími vakcínami a přeočkování subjednotkovou vakcínou za účelem prevence epidemií TBC;
7. preexpozičním očkování, které zabrání vzniku klidové infekce Mt (Kaufmann et al., 2010)

Ke snížení komplikací vyvolaných TBC mají přispět dvě možné strategie. Podle první by mělo být užito u infikovaných osob vakcín, které cíleně působí na mykobakterie v klidovém stádiu. Taková očkovací látka by eliminovala bakterie v průběhu fáze dormance nebo pomalé replikace, a tak by preventivně bránila pozdější reaktivaci TBC. Během latence lze užít řady antigenů. Jejich exprese klidovými formami Mt závisí na metabolismu této bakterie. Zjištění specifických genů pro aktuální stav *Mycobacterium tuberculosis* velmi usnadnily metody zjišťující expresi jeho genomu (Kaufmann et al., 2010).

Podle druhé strategie by se mohlo kombinovat základní očkování BCG (nebo jejich nově vzniklé náhražky) s přeočkováním jinou vakcínou. Některé z těchto jiných vakcín by se případně mohly stát náhradou za BCG. Pro účely nové očkovací strategie proti TBC se uvažuje o využití tří typů vakcín:

(1) stávající BCG, nebo vakcína nahrazující BCG, k navození základní imunity a k přípravě na následné přeočkování subjednotkovou vakcínou, která by zvýšila počáteční úroveň imunity. Aplikací základního očkování by se navodil vznik paměťových T-buněk, které by byly znovu stimulovány přeočkováním. V tomto případě za účelem dosažení vyšší efektivity imunizace. V případech časně expozice TBC by mohla tato vakcína omezit počáteční rozsev mykobakterií, zpomalit jejich růst a poskytnout ochranu před následujícím onemocněním tuberkulózou.

(2) Za několik týdnů až let po aplikaci BCG či její náhražky by následovalo přeočkování subjednotkovou vakcínou s cílem posílení a rozšíření imunitní reakce na podání BCG. Takové přeočkování vakcínami s různým složením antigenů je možné opakovat několikrát za život.

(3) Postexpoziční očkování posilujícími vakcínami má být zaměřeno na latentní infekci a eliminovat mykobakteria přežívající v těle, či alespoň zabránit reaktivaci dormantních zárodků TBC. Tyto vakcíny by byly určeny mladistvým a dospělým s latentní infekcí Mt. V roce 2010 začaly u osob s latentní nákazou Mt klinické testy s vakcínou Ag85B-ESAT-6 (Kaufmann et al., 2010). Cílem tohoto očkovacího schématu je spíše eradikace Mt, než udržení samotné imunizace organismu.

Vakcíny, o kterých bylo dosud psáno, jsou již nyní, nebo zkrátka budou, testovány v klinických studiích. Vývoj vakcín proti TBC nyní probíhá rychleji než kdykoliv v minulosti. Konečné řešení však i nadále zůstává v nedohlednu a stále je co zlepšovat. Podle zkušeností získávaných při první a druhé fázi klinických studií, je třeba zvýšit jak účinnost, tak bezpečnost kandidátních vakcín (Montanes, 2011). Ve vývoji vakcín se zároveň musí více přihlížet k novým poznatkům imunologie, mikrobiologie a molekulární genetiky. Vyšší účinnosti živých vakcín by mohlo být dosaženo rozšířením spektra antigenů, například antigenů dormance (to by umožnilo postexpoziční revakcinaci u osob s latentní infekcí Mt). Živé kandidátní vakcíny by měly mít vyšší imunopotenci (např. včleněním látek stimulujících aktivitu příslušných skupin T- buněk, nebo odstraněním genů proti apoptóze). Zlepšení účinnosti subjednotkových vakcín zahrnuje používání nových adjuvans a výběr vhodnějších nosičů antigenů. Je třeba využít strategii různých kombinací očkovacích

schémat a nalézt optimální schéma základního očkování pro preexpoziční a postexpoziční vakcinaci. Ideálně by mělo být docíleno nejen pozdní reaktivace TBC, ale mělo by také dojít k eradikaci Mt u infikované osoby.

9. Shrnutí

V Evropě je obecně přijímán názor, že je možné přestat s hromadným očkováním proti TBC v zemích, kde incidence tuberkulózy klesla pod 10 případů na 100 000 obyvatel (Franěk, 2000). V České republice je tato hranice registrována od roku 2005. Ovšem předpokladem pro toto tvrzení je stabilizovaná demografická situace, která je v současném světě velmi nepravděpodobná. Je proto nutné přihlídnout k působení rostoucí migrace, včetně závažných, špatně kontrolovaných migračních vln např. v době válečných konfliktů. Z hlediska sociálních změn a rostoucího kontaktu s osobami pocházejícími z východních zemí Evropy a Vietnamu by bylo vhodné o očkování uvažovat. Očkování vakcínou BCG sebou nese řadu komplikací (vznik vřídka v místě vpichu, zvětšení regionálních uzlin, horečka, bolest hlavy, velmi vzácně také osteitida, osteomyelitida), jenž patří spolu s nízkou incidencí TBC k hlavním argumentům odpůrců plošného očkování. Bude nezbytné využít dosud známých informací k tvorbě lepších a účinnějších vakcín, které by nevyvolávaly tak silné nežádoucí reakce.

Významným aspektem, proč uvažovat o znovuzavedení plošného očkování, je zvýšený výskyt TBC v komunitách lidí s oslabenou imunitou především u HIV pozitivních a narkomanů. Alarmující je také rostoucí počet farmakorezistentních kmenů mykobakteria tuberkulózy. Podle posledních výzkumů jsou bakterie TBC tak odolné, že v suchých místnostech vydrží i několik dní (Bártů, 2008).

10. Závěr

Není úplně jednoduché posoudit argumenty příznivců a odpůrců celoplošného povinného očkování proti tuberkulóze. Je nutné zvážit všechna možná rizika, která hrozí jak při neočkování tak i při podání očkovací látky. Je zřejmé, že očkování proti tuberkulóze sehrálo mimořádně významnou úlohu v celosvětovém boji proti této infekční nemoci. I přes tento fakt, polemiky o tom, zda očkovat, trvají. Odborníci nejčastěji upozorňují na každoročně se snižující výskyt TBC. Podle statistických dat, která na svých webových stránkách uvádí Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (www.uzis.cz), lze tento klesající trend potvrdit. Není ale právě tato tendence výsledkem přes padesát let trvajících celoplošného povinného očkování? Na odpověď si budeme muset počkat do doby, než se projeví důsledky rozhodnutí neočkovat. Přestože bude probíhat dobrovolná nebo selektivní vakcinace, např. i nadále budou očkováni děti z rizikových skupin, neměli by lékaři na toto onemocnění zapomínat. Je třeba samozřejmě počítat se zvýšením rizika nákazy TBC u neočkované populace.

K očkování nelze přijmout žádné rigidní stanovisko, je nutné vycházet z konkrétních geografických a demografických podmínek dané populace.

11. Seznam použité literatury

- Alušíková M. (2010): Očkování proti TBC u dětí. *Tempus Medicorum*, 19, 11(12): 29-32.
- Arend M. S., Soolingen van D., Ottenhoff T. H. M. (2009): Diagnosis and treatment of lung infection with nontuberculous mycobacteria. *Current Opinion Pulmonary Medicine*, 6: 56-63.
- Aronson N., Santoshan M., Comstock G. W. (2004): Long-term Efficacy of BCG Vaccine, *Jama*, 291, 17: 2086-2091.
- Bártů V. (2008): Tuberkulóza – infekční choroba v 21. století. *Medicína pro praxi*, 5(6): 245-248.
- Bártů V. (2008): Tuberkulóza – onemocnění stále aktuální. *Postgraduální medicína*, 10: 360–363.
- Bártů V. (2007): Tuberkulóza a její rezistentní formy. *Interní Medicína*, 9: 372–373.
- Brocki I., Weldingh K., Lillebaek T., et al. (2004): Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*, 170: 65–69.
- Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, Brodin P, Buchreiser C, et al. (2002): A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 3684–3689.
- Cobanoglu N., Ozcelik U., Kalyoncu U., et al. (2007): Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor-alpha blockers. *Int J Tuberc Lung Dis*, 11: 1177–1182.
- Franěk J. (2000): Sto let očkování proti tuberkulóze. *Medicína, odborné aktuality*, 7: 2.
- Galliová J., Šlosárek M. (1980): Základní charakteristika sovětského BCG kmene. *BCG zprávy*, 19: 6.
- Galliová J., Vašíčková Z. (1981): Vedlejší reakce po BCG vakcinaci. *Česlov Pediat*, 36, 3: 155-156.
- Grode L., Seiler P., Baumann S. (2005): Increased vaccine efficacy against tuberculosis of recombinant Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin mutants that secrete listeriolysin. *J Clin Invest*, 115: 2472-2479.
- Horwitz M. A., Harth G. (2003): A new vaccine against tuberculosis affords greater survival after challenge than the current vaccine in the guinea pig model of pulmonary tuberculosis. *Pubmed, Infect Immun*, 71: 1672-1679.
- Kapp C. (2007): XDR tuberculosis spreads across South Africa. *Lancet*, 369: 729.
- Kaufmann S., Hussey G., Lambert P. H. (2010): New vaccines for tuberculosis. *Lancet*, 375: 2110-2119.
- Krejsek J., Kopecký O. (2004): Klinická imunologie. *Nucleus, Hradec Králové*, 941, s. 509-526.
- Křepela K. (1995): Tuberkulóza dětí a dorostu a její diferenciální diagnostika. *Maxdorf-Jessenium, Praha*, s. 223.

- Křepela K. (2004): Kostní komplikace po BCG vakcinaci. In: Netval M. a kol.: Mimoplicní tuberkulóza. Grada, 92-103.
- Křepela K., Nykodýmová P. (2004): Kontraindikace tuberkulinového testu a BCG vakcinace. Stud Pneumol Phtiseol, 64, 2: 106-107.
- Křepela K. (2007): Komplikace po BCG vakcinaci. Stud Pneumol Phtiseol, 67, 1: 26-30.
- Křepela K., Mladá J. (2008): Problematika BCG vakcinace v České republice. Vakcinologie, 3: 90-100.
- Kos S. (2006): Tuberkulóza dýchacího ústrojí. Postgraduální medicína, 8: 639–642.
- Kubín M. (1997): Tuberkulóza ve střední Evropě. Medicína, odborné aktuality, 7: 2.
- Maartens G., Wilkinson R. J. (2007): Tuberculosis. Lancet, 370: 2030–2043.
- McShane H., Pathan A. A., Sander C. R. (2004): Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing antigen 85A boosts BCG-primed and naturally acquired antimycobacterial immunity in humans. Nat Med, 10: 1240-1244.
- Montanes M., Gicquel B. (2011): New tuberculosis vaccines, Pubmed, 1: 57-62.
- Murray, J. (2004). A century of Tuberculosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 169(11): 1181-1187.
- National Institute of Health (2011): Vaccines – Types of vaccines. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, www.niaid.nih.gov, 5. 4. 2011
- Nykodýmová P., Homolka J. (2007): Tuberkulóza a povinné očkování. Medical Tribune, 3: 33.
- Pethe K., Alonso S., Biet F. (2001): The heparin-binding haemagglutinin of *M tuberculosis* is required for extrapulmonary dissemination. Nature, 412: 190-194.
- Petráš M. (2002): Tuberkulóza. Mednet - Elektronický magazín, část určená pro odbornou veřejnost, sekce očkování, <http://nova.medicina.cz>.
- Petráš M., Lesná I. K. (2010): Manuál očkování 2010. 3. vydání, 7-34.
- Radosevic K., Wieland C. W., Rodriguez A. (2007): Protective immune responses to a recombinant adenovirus type 35 tuberculosis vaccine in two mouse strains: CD4 and CD8 T-cell epitope mapping and role of gamma interferon. Infect Immun, 75: 4105-4115.
- Riedel S. (2005): Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Pubmed Central Journal List, Proc (Bayl Univ Med Cent), 18: 21–25.
- Romanus V., Fasth A., Tordai P. et al. (1993): Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG valine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden. Acta Paediatr, 82: 1043-1052.

Sambandamurthy V. K., Derrick S. C., Hsu T. (2006): Mycobacterium tuberculosis DeltaRD1 DeltapanCD: a safe and limited replicating mutant strain that protects immunocompetent and immunocompromised mice against experimental tuberculosis. *Vaccine*, 24: 6309-6320.

Santosuosso M., McCormick S., Zhang X., Zganiacz A., Xing Z. (2006): Intranasal boosting with an adenovirus-vectored vaccine markedly enhances protection by parenteral Mycobacterium bovis BCG immunization against pulmonary tuberculosis. *Infect Immun*, 74: 4634-4643.

Tala E., Tala M., Romanus V. (1997): Bacille Calmette-Guerin vaccination in the 21st century. In: Wilson R. Tuberculosis. *European Respiratory Monograph*, 4: 327-353.

Thon V. (2010): Nutnost posunu BCG vakcinace – poučení z komplikací a úmrtí dětí s vrozenými imunodeficiencemi. *Stud Pneumol Phtiseol*, 70, 1: 30-34.

Tullius M. V., Harth G., Maslesa-Galic S., Dillon B. J., Horwitz M. A. (2008): A replication-limited recombinant Mycobacterium bovis BCG vaccine against tuberculosis designed for human immunodeficiency virus-positive persons is safer and more efficacious than BCG. *Infect Immun*, 76: 5200-5214.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. (2010): Výskyt tuberkulózy v České republice v roce 2009. *Aktuální informace*, 38

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. (2009): Tuberkulóza a respirační nemoci 2009. publikace ISBN: 978-80-7280-860-1

Verreck F. A., Vervenne R. A., Kondova I. (2009): MVA.85A boosting of BCG and an attenuated, *phoP* deficient M tuberculosis vaccine both show protective efficacy against tuberculosis in rhesus macaques. *PLoS One*, 4: 5264.

Von Eschen K., Morrison R., Braun M. (2009): The candidate tuberculosis vaccine Mtb72F/AS02A: tolerability and immunogenicity in humans. *Hum Vaccin*, 5: 475-482.

Worboys M. (1990): Robert Koch - a life in medicine and bacteriology. *Pubmed Central Journal List, Medical History*, 34: 347-348.

World Health Organization (2008): Tuberculosis facts. www.who.int/tb, 5. 4. 2011

World Health Organization (2004): Adverse events following BCG vaccine. Background rates of adverse events following immunization, Department of vaccines and biologicals, Geneva, Switzerland, Publication of WHO

Obrázek Mycobacterium tuberculosis s. 5, <http://theskinnyonscience.wordpress.com>, 3. 4. 2011