

Perspektivy očkování proti TBC

Roman Prymula

XVIII. hradecké vakcinologické dny

6.10.2023 Hradec Králové

Historie

6000-2000 let před n. l. - na prehistorické kostře chronické změny na horní části hrudníku prehistorické kostry, které by mohly odpovídat tuberkulóznímu procesu (tuberkulózní spondylitida).

2750-2625 před n. l. - tuberkulózní coxitida u mumie z doby V. dynastie Egypt (G. E. Smith a W. R. Dawson)

2160-1788 před n. l. - 8 nálezů tuberkulózní spondylitidy u mumií z doby XI. – XII. dynastie

66-370 před n. l.- byla TB vnímána jako problém sociální. Až Hippokrates definoval TB jako problém lékařský.

384–322 před n. l. – Aristoteles popisuje interhumánní přenos

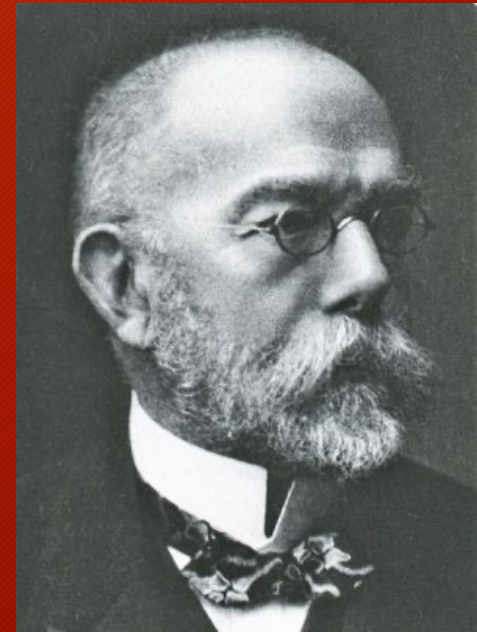
1877 - profesor Jean Antoine Villemin - první vědecký důkaz o přenosnosti

1882 - Robert Koch popsal bacil tuberkulózy, *Mycobacterium tuberculosis*. Kochův bacil.

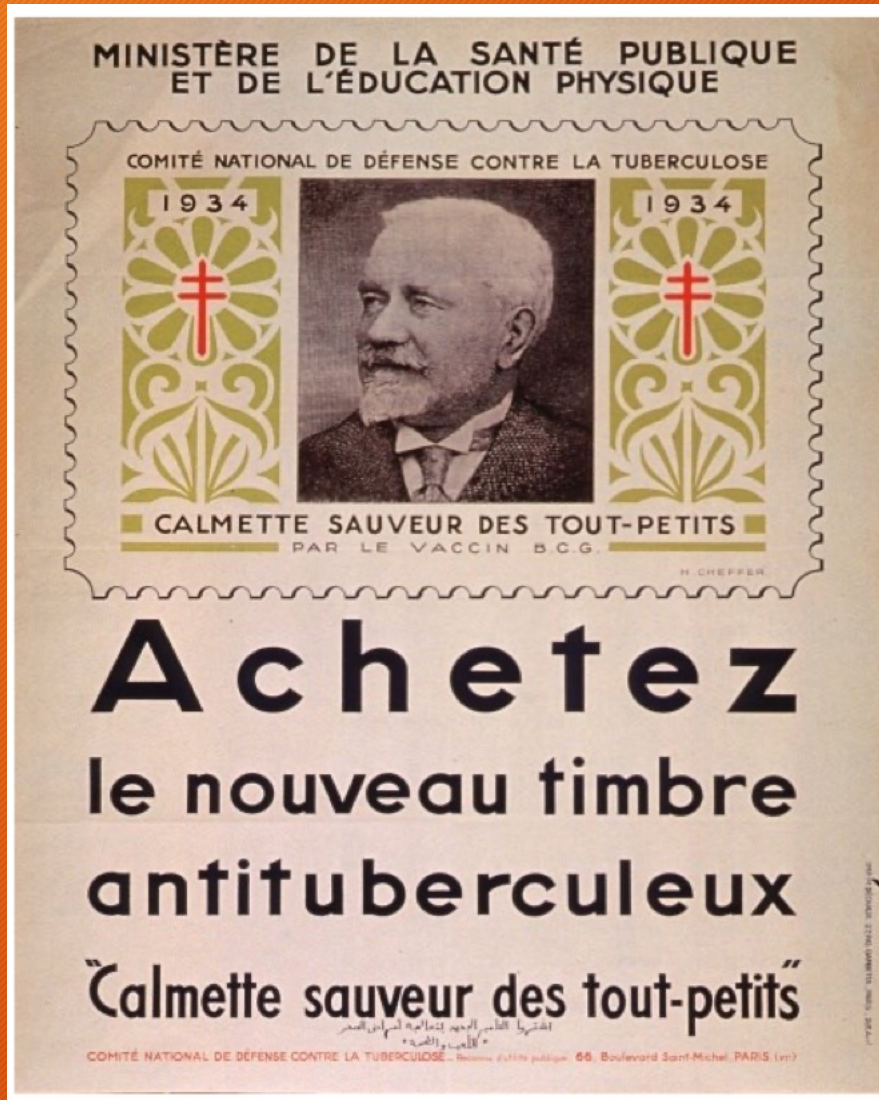
1890 – Robert Koch, 1907- Clemens von Pirquet, 1912 Charles Mantoux tuberkulinový t.

18.7.1921 – BCG vakcína poprvé aplikována

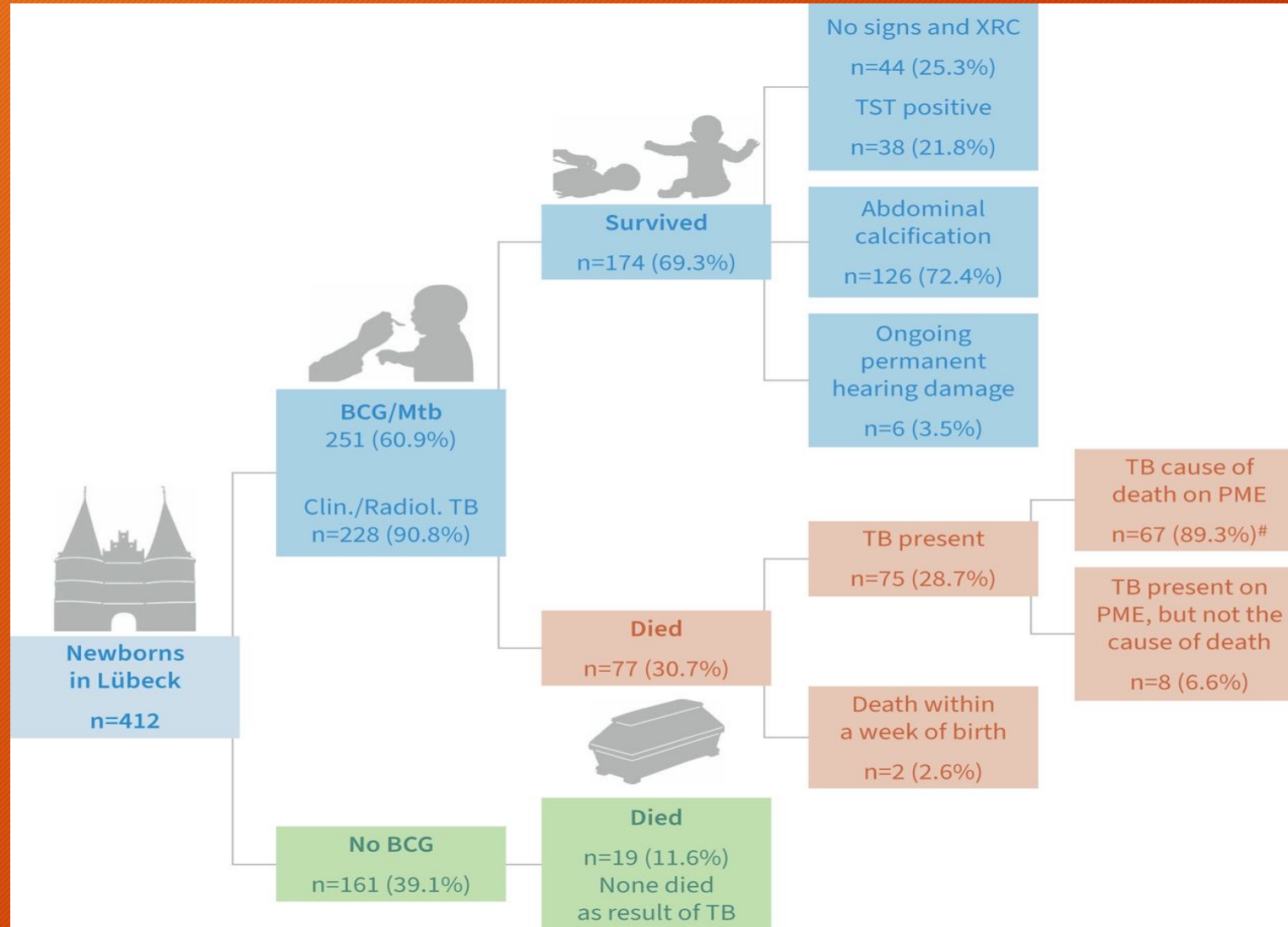
1929 – tragédie v Lübecku



Historická známka a plakát z 30.let 20. století
























Dispozice dětí narozených v německém Lübecku během očkovacího programu Bacille Calmette–Guérin (BCG) z roku 1930.



BCG vakcína v Evropě

Země	Povinná nyní	Povinná v minulosti	Roky, kdy byla povinná
 Rakousko ^[39]	✗	✓	1952–1990
 Belgie ^{[39][43]}	✗	✗	
 Bosna a Hercegovina ^[39]	✓	✓	1950–nyní
 Bulharsko ^{[39][44]}	✓	✓	1951–nyní
 Chorvatsko ^[39]	✓	✓	1948–nyní
 Česko ^{[39][45]}	✗	✓	1953–2010
 Dánsko ^{[39][46]}	✗	✓	1946–1986
 Estonsko ^[39]	✓	✓	?–nyní
 Finsko ^{[39][47]}	✗	✓	1941–2006
 Francie ^{[39][48][49][50]}	✗	✓	1950–2007
 Německo ^{[39][51]}	✗	✓	1961–1998 (východní Německo od 1951)
 Řecko ^{[39][52][53]}	✗	✓	?–2016
 Maďarsko ^{[39][54]}	✓	✓	1953–nyní
 Irsko ^[55]	✗	✓	50. léta–2015
 Itálie ^[39]	✗	✗	
 Lotyšsko ^[39]	✓	✓	40. léta–nyní
 Litva ^[39]	✓	✓	?–nyní
 Moldavsko ^[39]	✓	✓	?–nyní

 Severní Makedonie ^[39]			1950–nyní
 Norsko ^{[39][56]}			1947–1995, dobrovolná 1995-2009
 Polsko ^[39]			1955–nyní
 Portugalsko ^{[39][57]}			?–2016
 Rumunsko ^{[39][58]}			1928–nyní
 Rusko ^[39]			1962–nyní
 Srbsko ^[39]			?–nyní
 Slovensko ^{[39][1]}			1953–2012
 Slovinsko ^[39]			1947–2005
 Španělsko ^{[39][59]}			1965–1981
 Švédsko ^{[39][60]}			1940–1975
 Švýcarsko ^[39]			60. léta–1987
 Turecko ^{[39][61]}			1952–nyní
 Ukrajina ^{[39][62]}			?–nyní
 Spojené království ^{[39][63][64][65]}			

Historie očkování BCG v Československu a v České republice

- 1953 – zavedení plošného očkování
- 1986-1993 – ve Středočeském, Východočeském, Jihočeském a Jihomoravském kraji nahrazeno očkováním na žádost rodičů a rizikových skupin
- Do r. 1989 – každých 6 let se ověřovala kožní reaktivita na tuberkulín u osob mladších 30 let a negativní se přeočkovávaly
- 1991 – posun věkové kategorie pro přeočkování na 12-30 let
- 2000 – Vyhláškou zrušeno přeočkování starších 11 let (x žádost rodičů)
- 1994 – v důsledku úmrtí několika dětí na TBC experiment ukončen
- 2009 – zrušeno očkování dětí, které nebyly očkovány po narození a byly tuberkulin negativní ve věku dvou let.
- 2010 – zrušení plošného očkování (model viz. Experiment 1986-1993)

Model očkování proti TBC v ČR po roce 2010

Vyhláškou č. 65/2009 Sb. zrušena povinná revakcinace v 11 letech
(na přání rodičů možno i nadále, hrazeno ze ZP)

Vyhláška č. 299/2010 Sb. ruší povinné plošné očkování v dětském věku

- povinnost pouze u rizikových skupin

- člen domácnosti trpí nebo trpěl aktivní tuberkulózou,
- dítě přišlo jinak do kontaktu s nemocným tuberkulózou,
- domácnosti, kde žije osoba s nepřetržitým pobytem 3 a více měsíců ve státech s výskytem TBC nad 40/100 000,
- dítě, které se v takovém státě narodilo.

BCG vakcíny v používané v Československu a v ČR do 2010

Období	Druh vakcíny/počet zárodků	Dávka i.d.	Komplikace lokální	Komplikace kostní
1948-1949	Dánský kmen 725	0,1 ml	0,3-1,0%	
1950-1979	Pražský podkmen 725	0,1 ml	0,03%	
1980-1993	Ruská vakcína BCG1	0,1 ml		
1980-30.6.1985	500 000 - 1 500 000		0,1%	3,7/100 000
1.7.1985 - 1993	250 000 - 750 000		0,1%	2,3/100 000
1994-1996	BCG Behring 500/150-300 000	0,05 ml	0,4%	1/100 000
1997-2000	BCG Behring/100-300 000	0,1 ml	0,2%	0,3/100 000
2000-2010	SSI Copenhagen/100-400 000	0,05 ml	0,4%	0,3/100 000

BCG vakcíny v používané v České republice od 2010

Období	Druh vakcíny/počet zárodků	Dávka i.d.	Komplikace lokální	Komplikace kostní
2010-31.5.2013	SSI Copenhagen/100-400 000	0,05 ml	0,4%	0,3/100 000
2015-2022	SZCZEPIONKA PRZECIWGRUŻLICZA BCG 10 - Brazilský kmen Moreau/ 150-600 000	0,1 ml		0,2/100 000
1.3.2019	Bulharská BCG vakcína/ 150-600 000	0,1 ml		
10.1.2022- 31.12.2025	SZCZEPIONKA PRZECIWGRUŻLICZA BCG 10 - Brazilský kmen Moreau/ 150-600 000	0,1 ml		0,2/100 000

Účinnost BCG vakcíny

Vakcína je 70-80% účinná proti nejzávažnějším formám TBC, jako je TBC meningitida. Je však méně účinná v prevenci formy TBC, která postihuje plíce.

Vakcína nechrání bezpečně před plicním onemocněním
Zabraňuje generalizaci infekce, akutní miliární tbc, tbc meningoencefalitidě a úmrtí.

Novorozenecká BCG vakcinace nabízí částečnou ochranu kojencům a malým dětem před těžkými formami TBC, ale nechrání dospívající a dospělé, kteří tvoří většinu přenosu TBC.

Účinnost BCG vakcíny

Ze 70 zkoumaných studií bylo zahrnuto 26

Ve 13 prospektivních studiích bylo relativní riziko (RR) TBC 0,49 (95% interval spolehlivosti, CI: 0,34, 0,70) pro příjemce vakcíny ve srovnání s nereipienty (ochranný účinek 51 %).

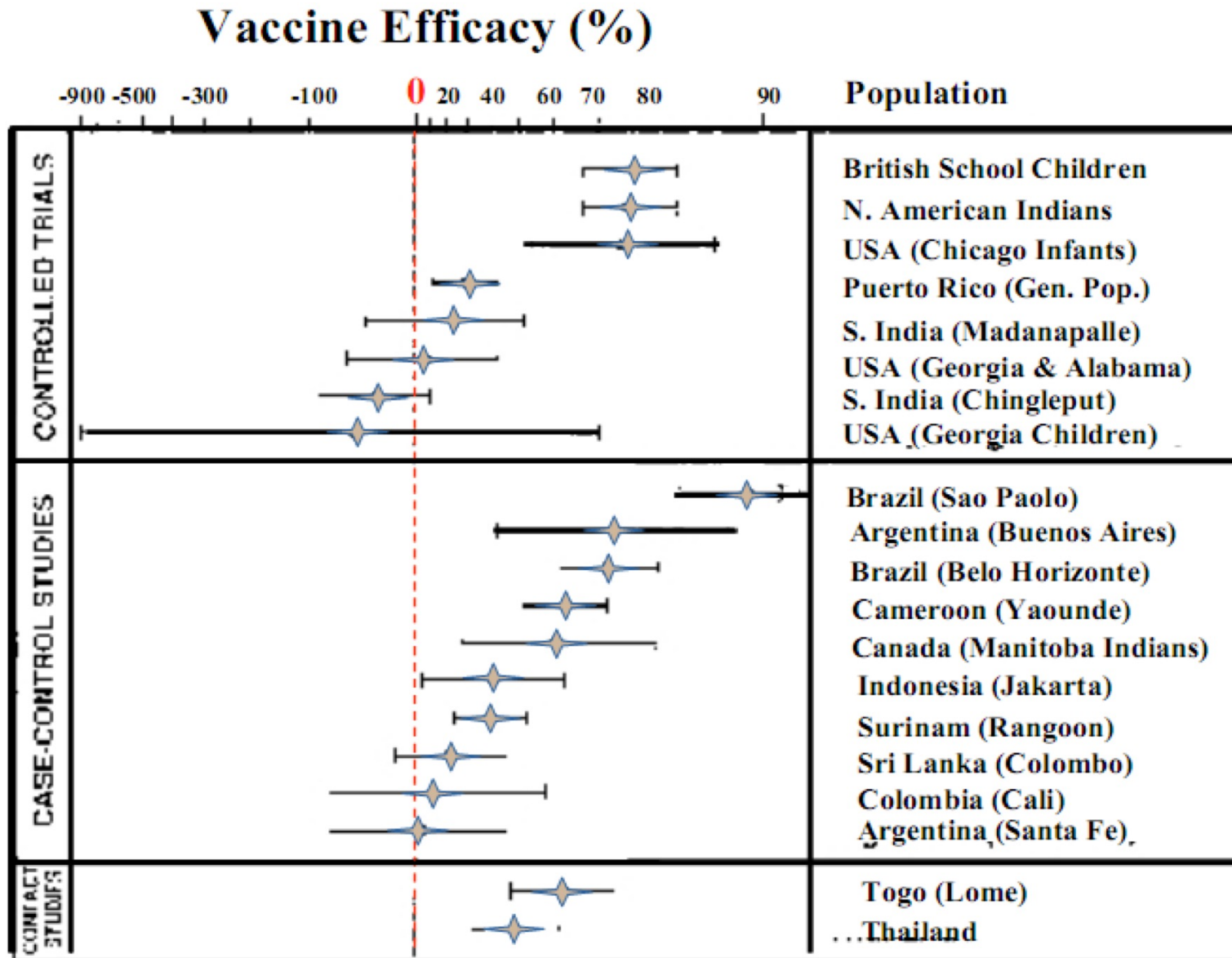
V 10 studiích případ-kontrola byl poměr šancí (OR) pro TBC 0,50 (95% CI: 0,39, 0,64), neboli 50% ochranný účinek.

7 studií uvádějících úmrtí na TBC prokázalo ochranný účinek BCG vakcíny 71 % (RR 0,29, 95% CI: 0,16, 0,53)

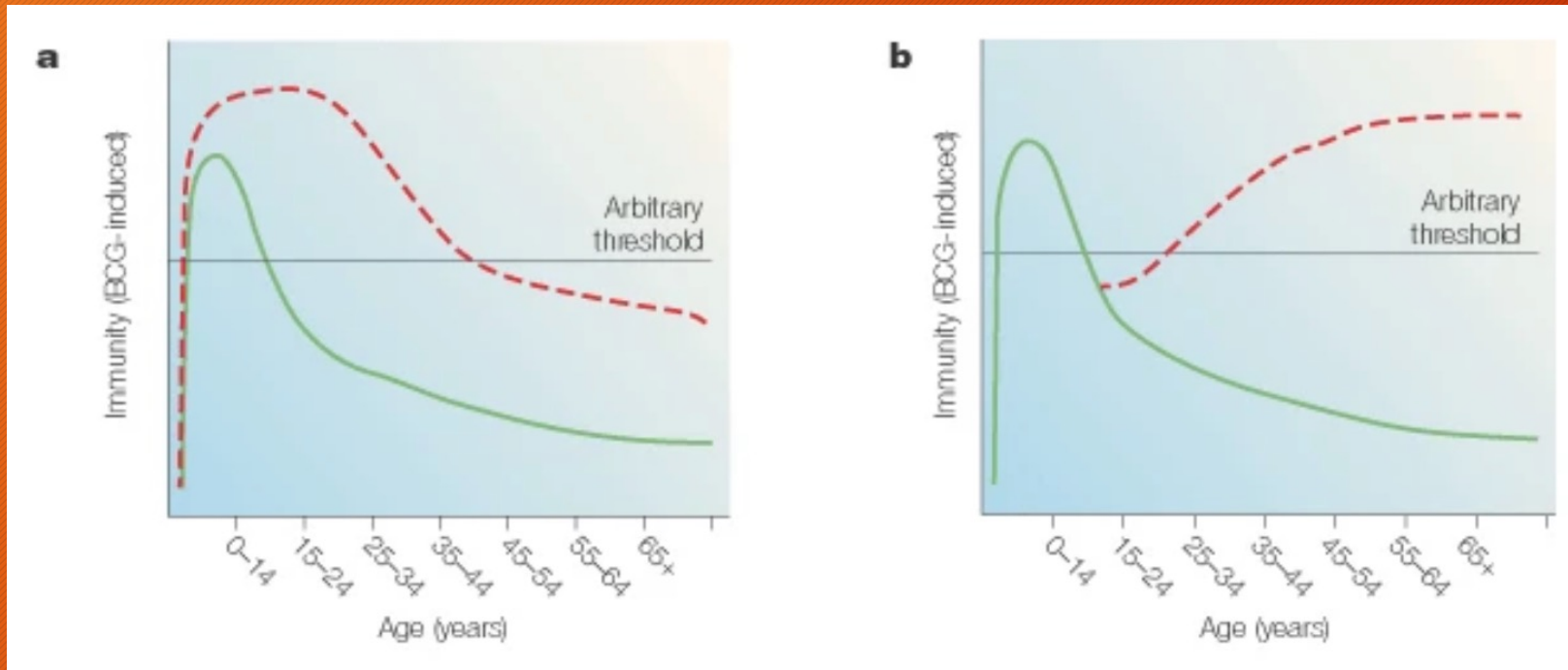
5 studií uvádějících meningitidu prokázalo ochranný účinek BCG vakcíny 64 % (95 % CI: 0,18, 0,70).

Geografická šířka místa studie a skóre validity studie vysvětlily 66 % heterogenity mezi studiiemi v modelu regrese s náhodnými účinky.

Účinnost BCG vakcíny



Účinnost BCG vakcíny



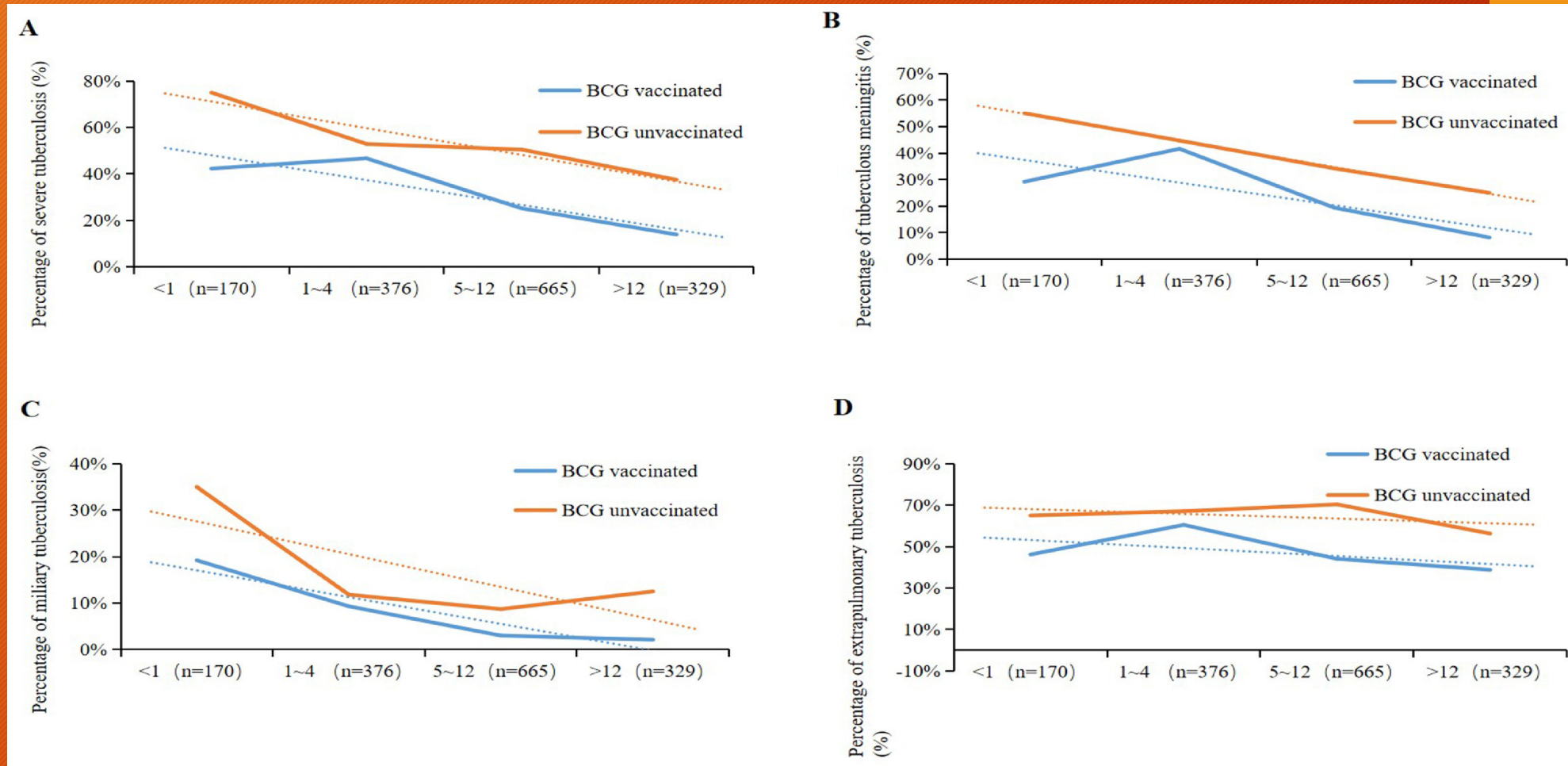
Hypotetická křivka znázorňující slábnutí imunitních odpovědí vyvolaných Calmette-Guérinem (BCG) vyvolaných *Mycobacterium bovis* (plná zelená čára) a navrhovaný účinek vylepšených primárních (a) a posilovacích (b) vakcín (červená přerušovaná čára). Když imunita klesne pod libovolnou prahovou hodnotu pro imunologickou ochranu proti tuberkulóze (TBC) (černá čára), imunitní dohled selže v ochraně před obnovením TBC. Zlepšené primární vakcíny mají za cíl udržet imunitní odpověď nad touto prahovou hodnotou déle, zatímco intervence ve formě posilovací vakcíny je předpokládána k obnovení imunity na úroveň nad prahovou hodnotou.

Prevalence latentní TBC a účinnost BCG vakcinace proti latentní tuberkulóze: observační studie

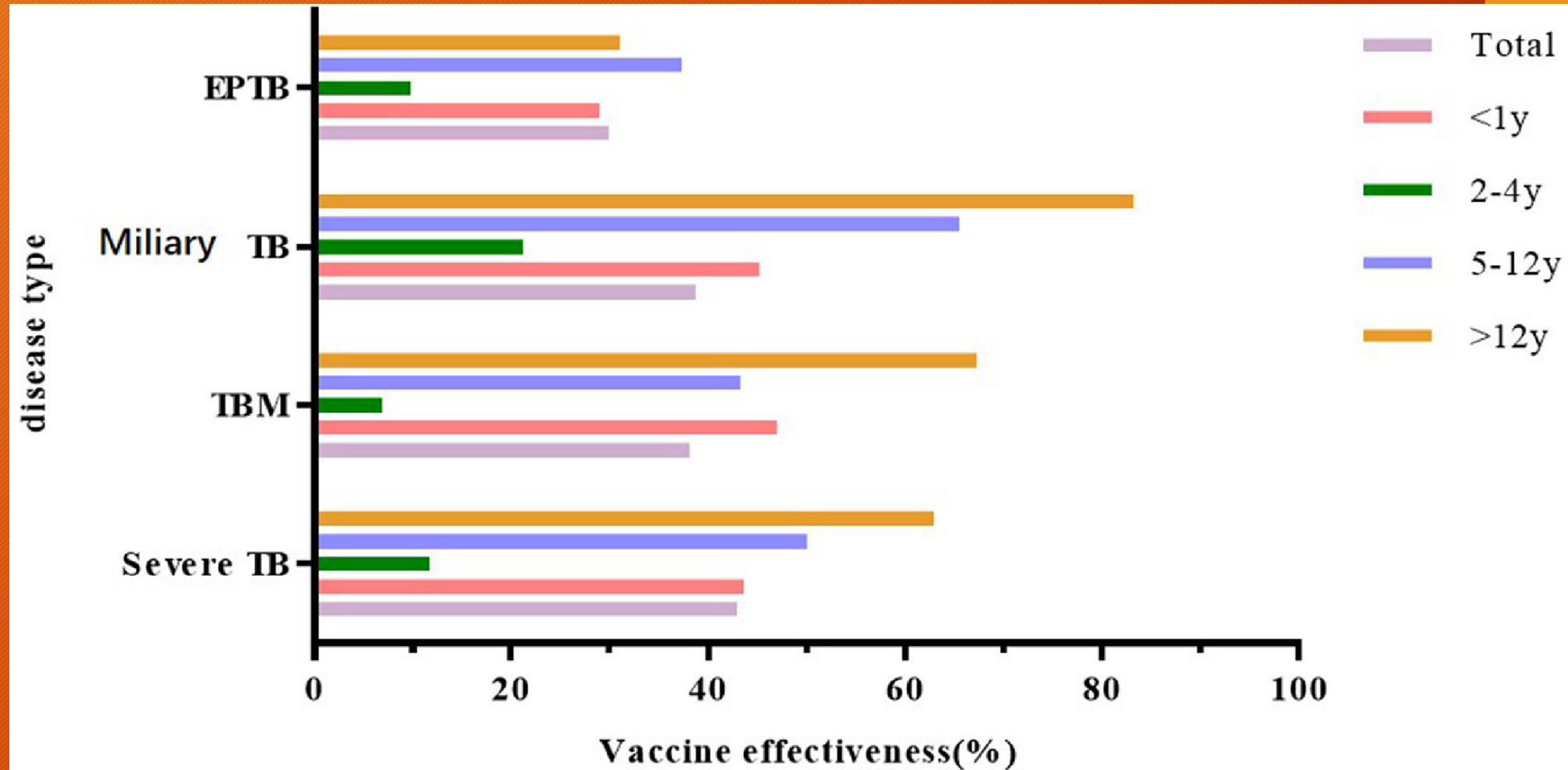
Numbers of children with and without BCG scar and with and without LTBI. Relative risk and effectiveness of the BCG vaccine against LTBI using BCG scar as substitute for written documentation of vaccination is also shown.

Country of origin	BCG scar LTBI	BCG scar No LTBI	No BCG scar LTBI	No BCG scar No LTBI	RR	RR 95% CI	p-value	VE	VE 95% CI
Overall	123	888	116	277	0.412	0.329-0.516	< 0.0001	58.8	48.4-67.1
Afghanistan	28	224	25	91	0.516	0.315-0.844	0.010	48.4	15.6-68.5
Somalia and Ogaden	62	144	55	65	0.657	0.494-0.873	0.006	34.3	12.7-50.6
Syria	8	203	6	24	0.190	0.071-0.509	0.003	81.0	49.1-92.9
Eritrea	4	61	4	25	0.446	0.120-1.662	0.246	55.4	-66.2-80.0
Iraq	6	75	4	14	0.333	0.105-1.061	0.080	66.7	-66.2-89.5
Other countries	15	181	22	58	0.278	0.152-0.508	< 0.0001	72.2	49.2-84.8

Účinnost očkování BCG proti těžké dětské tuberkulóze v Číně: případová, multicentrická retrospektivní studie

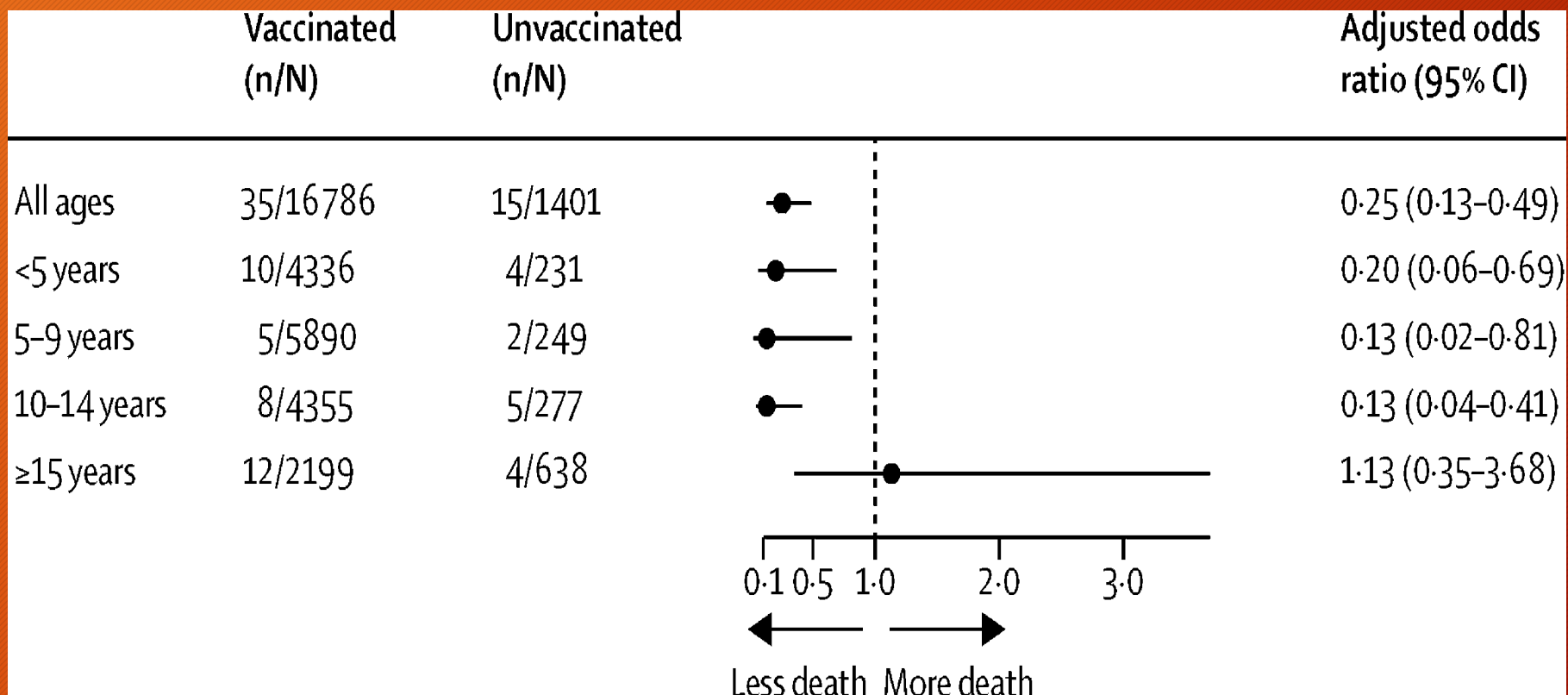


Účinnost očkování BCG proti těžké dětské tuberkulóze v Číně: případová, multicentrická retrospektivní studie (N=1701)

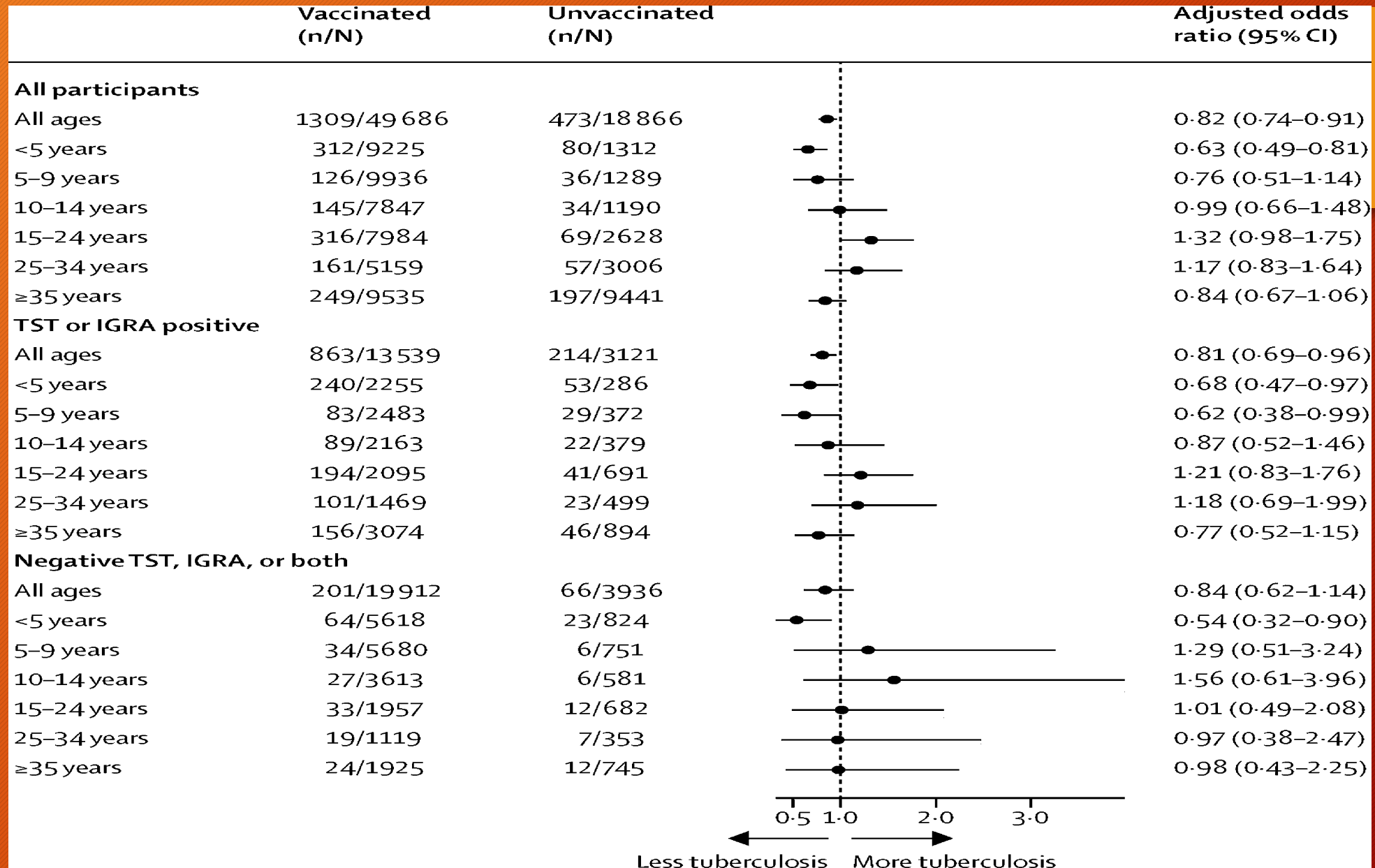


Riziko úmrtí na TBC po BCG vakcinaci v dětství podle věku

Metaanalýza 1.1.1998 - 7.4.2018, 68 552 subjektů, 18 866 neočkovaných



Riziko TBC po BCG vakcinaci v dětství podle věku stavu infekce



Účinnost BCG vakcíny

Zjištění této metaanalýzy posilují konzistentní zprávu pro komunitu vyvíjející vakcíny proti tuberkulóze: **kojenecká BCG vakcinace chrání malé děti před tuberkulózou**, ale slábnoucí účinnost má za následek malou nebo žádnou ochranu proti kavitárnímu onemocnění dospělého typu. K ovlivnění celosvětové pandemie tuberkulózy je naléhavě zapotřebí **nová strategie vakcíny proti tuberkulóze, která nabízí buď trvalou ochranu od dětství do dospělosti, nebo účinnou ochranu dospělým, kteří dostávají posilovací dávky.**

Kontraindikace BCG vakcíny

Absolutní kontraindikací podání 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 – pozitivní TREC/KREC test.

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

Bezpečnost BCG vakcíny

Velmi časté nežádoucí účinky - postihující 9 z 10 lidí:
zatvrdnutí v místě vpichu a následně prominující ulcerace

Méně časté nežádoucí účinky - postihující až 1 ze 100 osob:
bolest hlavy a zvýšená teplota (horečka), ulcerace, která se vyvine z puchýře v místě vpichu dva až šest týdnů po injekci (nezhojená chránička), otok lymfatických uzlin v podpaží o průměru větším než 1 cm, zvětšená lymfatická uzlina (lymfadenitida)

Vzácné nežádoucí účinky - postihující až 1 z 1 000 osob:
závažnější kožní reakce. Ty se obvykle zahojí během několika týdnů. Zánět kostí (osteitida nebo osteomyelitida), absces v místě vpichu.

Bezpečnost BCG vakcíny

Ulcerace a abscesy

Kolikvace a provalení regionálních mízních uzlin, píštěle

Lupoidní reakce

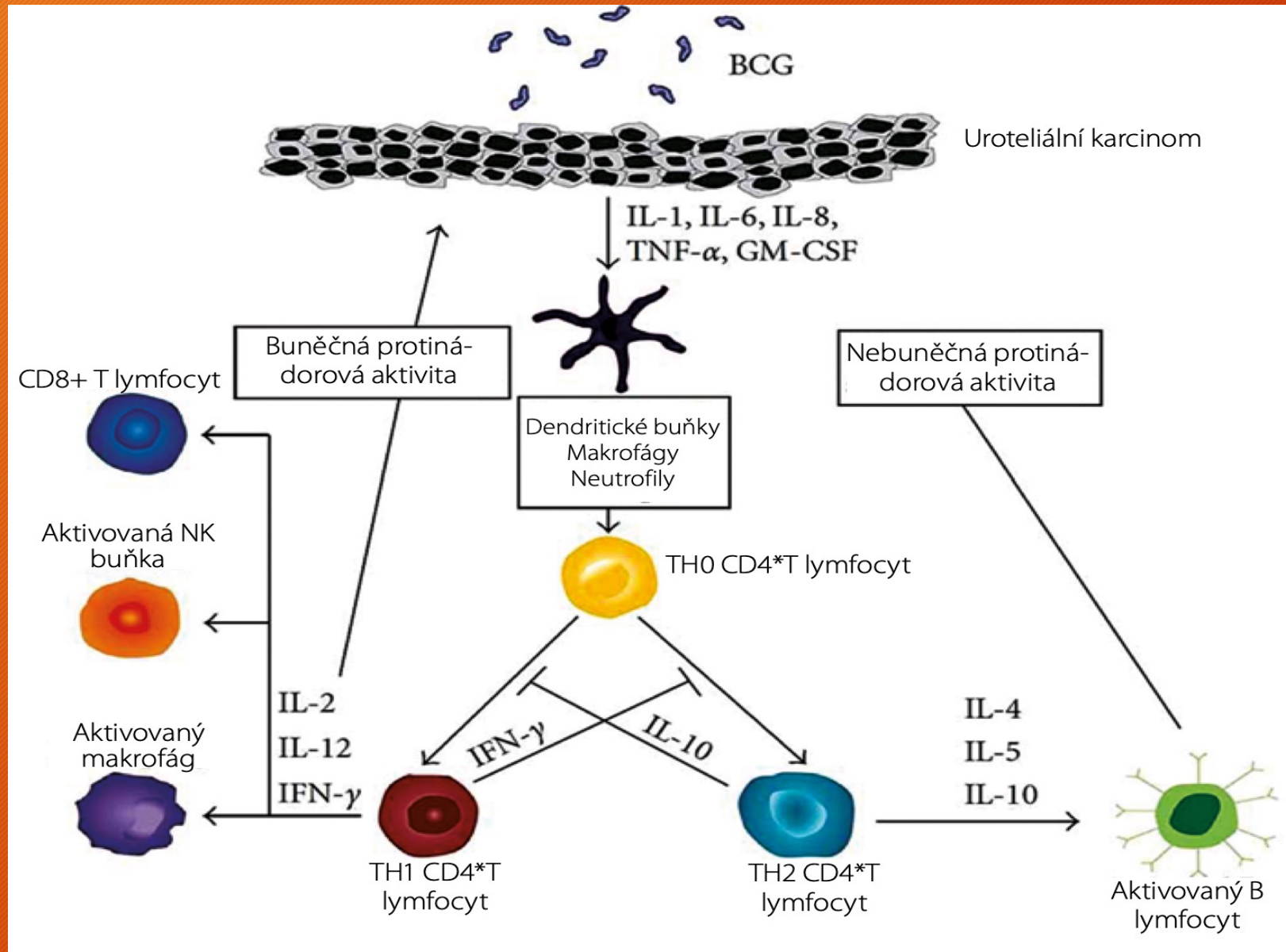
Granulomy

Keloidní jizvy

Orgánové komplikace:

- Osteoartikulární postižení
- Generalizované lymfadenitidy
- Hepatosplenomegalie
- Oční postižení
- Meningitidy
- Hilové event. Mezenteriální adenopatie
- Postižení ledvin
- BCG generalizace

Mechanismus účinku BCG vakcíny



BCG intravezikální instalační léčba se stala standardem v léčbě high grade neinvazivního karcinomu močového měchýře (Ta, T1) a karcinomu in situ (CIS).

Tab. 1. Přehled celosvětově využívaných BCG kmenů pro intravezikální aplikaci (zdroj: Hugh Mostafid, Royal Surrey County NHS Foundation Trust)

Kmen	n	Průměrná hladina kompletní odpovědi %	Název komerčního produktu	Hmotnost (mg)	Doporučená dávka (cfu)	Vylučování virulentních lipidových faktorů	Vylučování MPB64/MPB70 a MPB83
Moscow	103	90,5	SII-ONCO-BCG® (Indie)	120	3–57×10 ⁸	ano	přítomné/vysoké
Moreau RdJ	100	90	ImmunoBCG (Brazílie)	80	0,04×10 ⁸	ne	přítomné/vysoké
Connaught	450	79 (70–92)	Immunocyst® (Francie)	81	1,8–15,9×10 ⁸	---	---
Tokyo	111	77 (63–84)	Tokyo 172 (Thajsko)	80	0,4–0,5×10 ⁸	ne	přítomné/vysoké
Pasteur	230	74 (40–80)	---	---	---	ano	nepřítomné/přítomné
Tice	277	71 (56–82)	OncoTice® (USA)	12,5	2–8×10 ⁸	ano	nepřítomné/přítomné
Glaxo	180	65(53–88)	---	---	---	ne	nepřítomné/přítomné
E. Frappier	145	60 (39–100)	---	---	---	ano	nepřítomné/přítomné
S. African	13	69	---	---	---	---	---
Copenhagen	42	67	---	---	---	ano	nepřítomné/přítomné
Romanian	33	64	---	---	---	---	---
RIVM/1	15	60	BCG-Medac® (Německo)	80	2–30×10 ⁸	---	---

Účinnost BCG vakcíny

Dosažení cílů strategie WHO End TB Strategy 95% snížení úmrtnosti na TBC a 90% snížení výskytu TBC na celém světě do roku 2035 bude vyžadovat novou vakcínu, která bude účinná pro všechny věkové skupiny, zejména pro dospělé a dospívající.

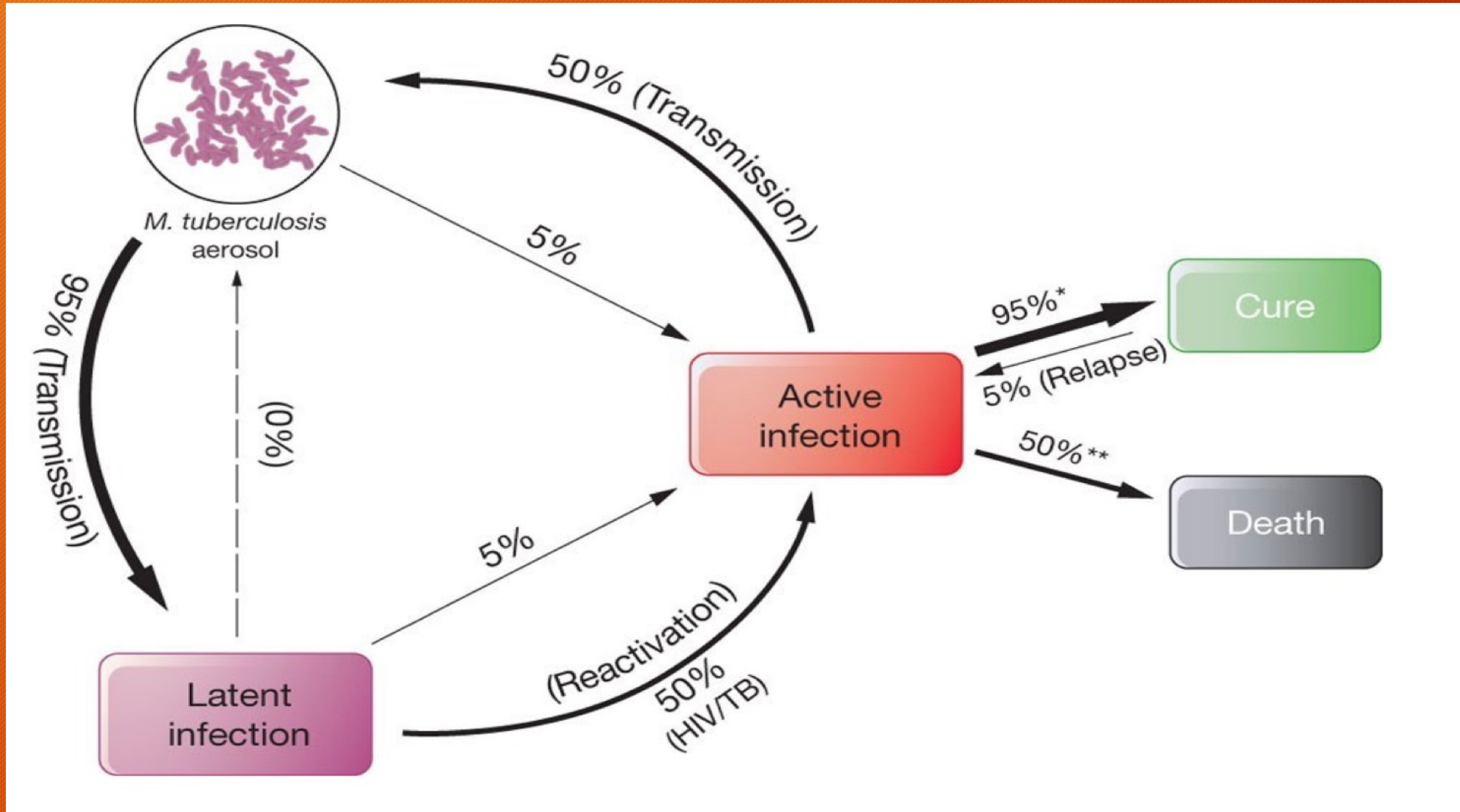
Vakcíny také nabízejí nejlepší šanci zamezit zrychlujícímu se šíření multirezistentní tuberkulózy.

Budoucnost TBC vakcín

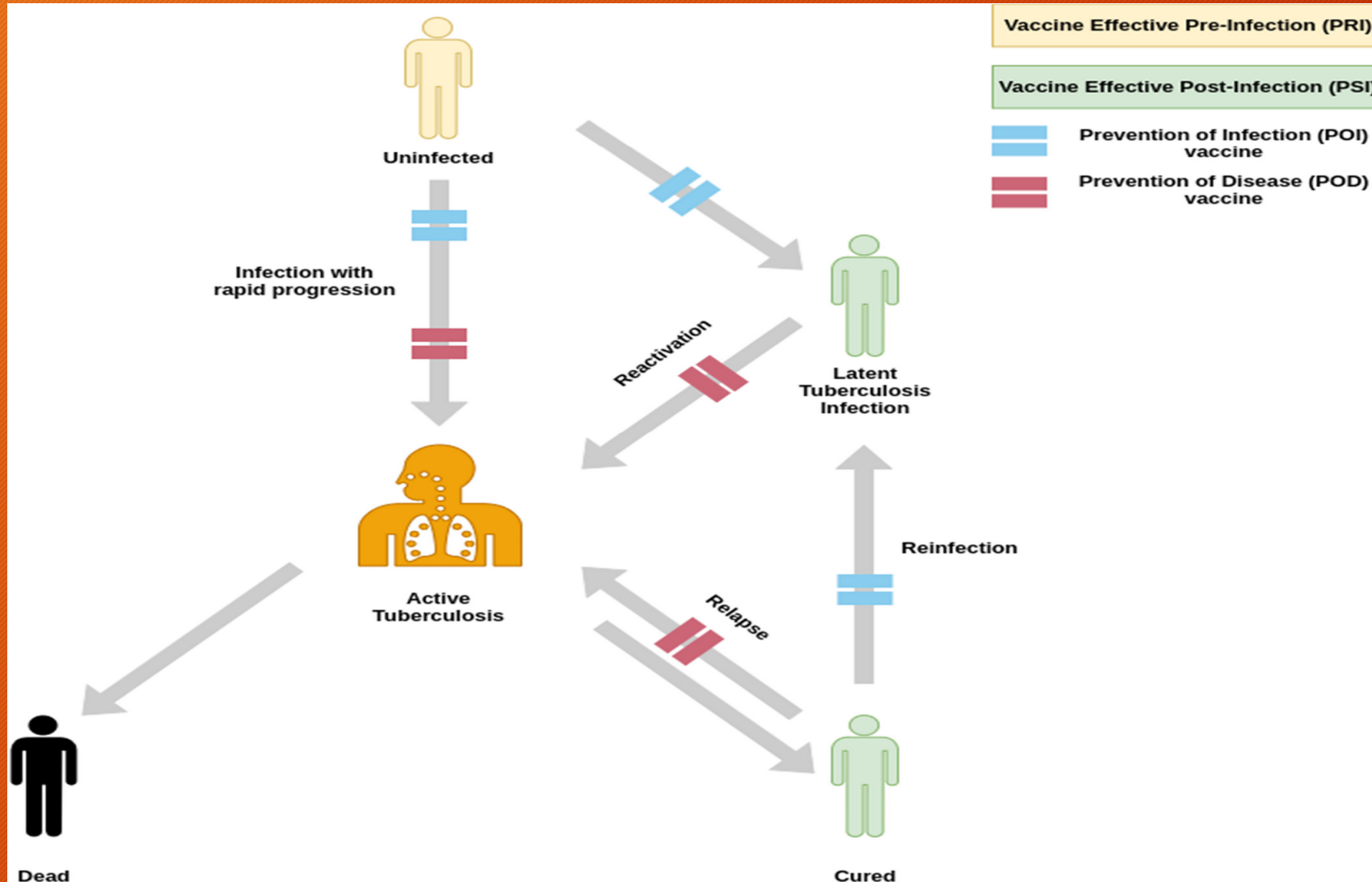
Nedávná studie zadaná WHO pro nové vakcíny proti tuberkulóze odhaduje, že za více než 25 let by vakcína, která je 50% účinná v prevenci nemocí u dospívajících a dospělých, mohla zabránit až 76 milionům nových případů tuberkulózy, 8,5 milionu úmrtí, 42 milionů kúr antibiotické léčby a 6,5 miliardy USD v nákladech, kterým čelí domácnosti postižené TBC, zejména pro ty nejchudší a nejzranitelnější.

Vakcína, která je 75% účinná, by mohla odvrátit až 110 milionů nových případů TBC a 12,3 milionů úmrtí. Studie dále naznačuje, že každý 1 USD investovaný do 50% účinné vakcíny by mohl vygenerovat ekonomickou návratnost 7 USD ve smyslu odvrácených nákladů na zdraví a zvýšení produktivity.

Cyklus TB infekce



Nové vakcíny proti tuberkulóze pokroky v klinickém vývoji a modelování



Strategie očkování (1)

1. Preexpoziční očkování s „vylepšenou“ náhradou BCG k prevenci tuberkulózy v raném dětství a k oddálení propuknutí tuberkulózního onemocnění u dospělých.
2. Preexpoziční boost subjednotkovou vakcínou u dětí očkovaných BCG k prevenci tuberkulózy v raném dětství a k oddálení propuknutí tuberkulózního onemocnění u dospělých.
3. Pre/po-expoziční booster subjednotkovou vakcínou u dospělých, kteří byli v raném dětství imunizováni BCG k oddálení propuknutí tuberkulózy u dospělých.

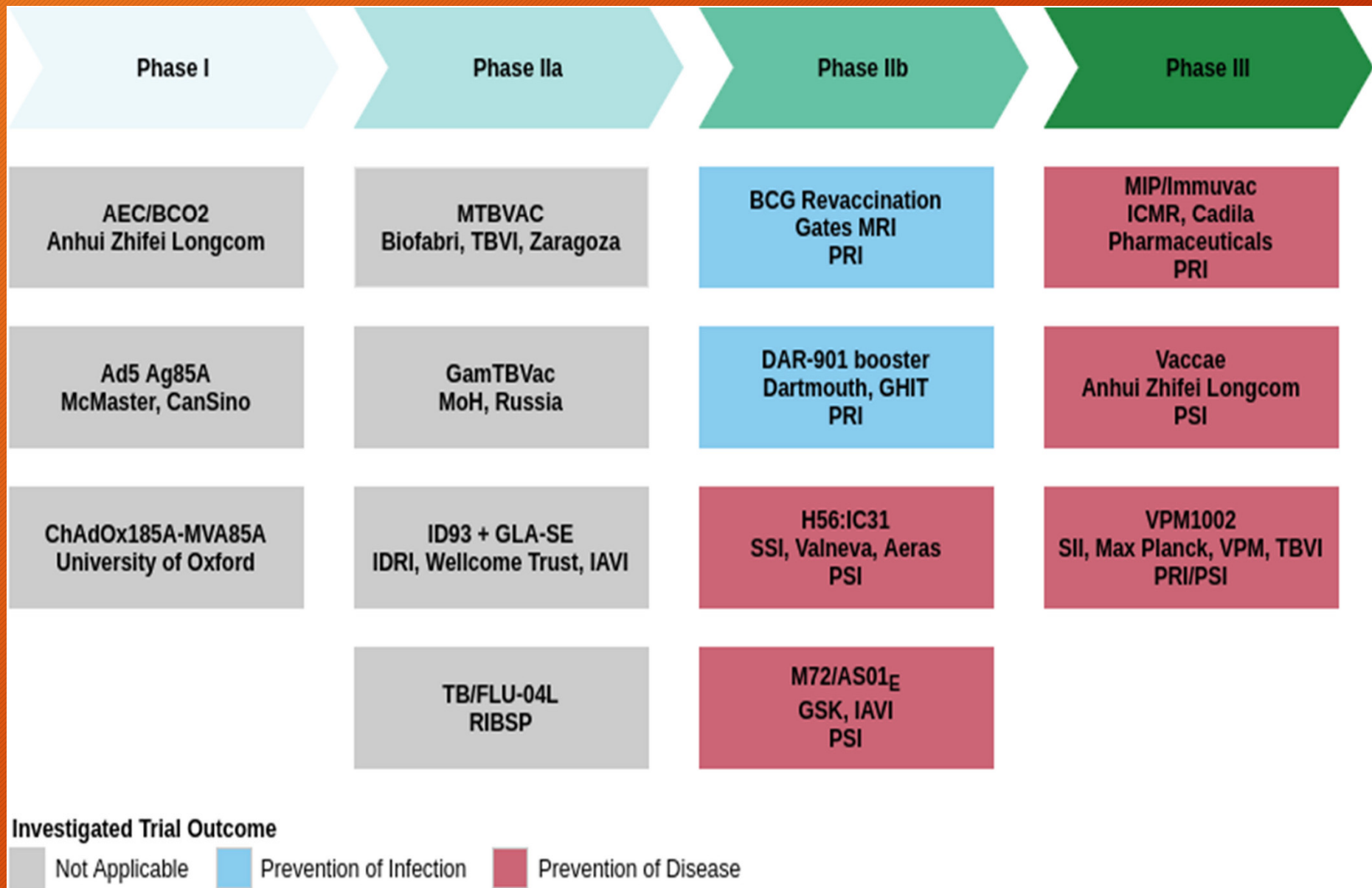
Strategie očkování (2)

4. Prime-boost vakcinace s „vylepšenou superiorní“ BCG k dosažení sterilní eradikace.
5. Prime-boost vakcinace u jednotlivců s latentní infekcí prime s „vylepšenou superiorní“ BCG a následně subjednotkovou vakcínou, aby se zabránilo propuknutí tuberkulózy.
6. Terapeutické očkování jako doplněk chemoterapie u pacientů s aktivní tuberkulózou.

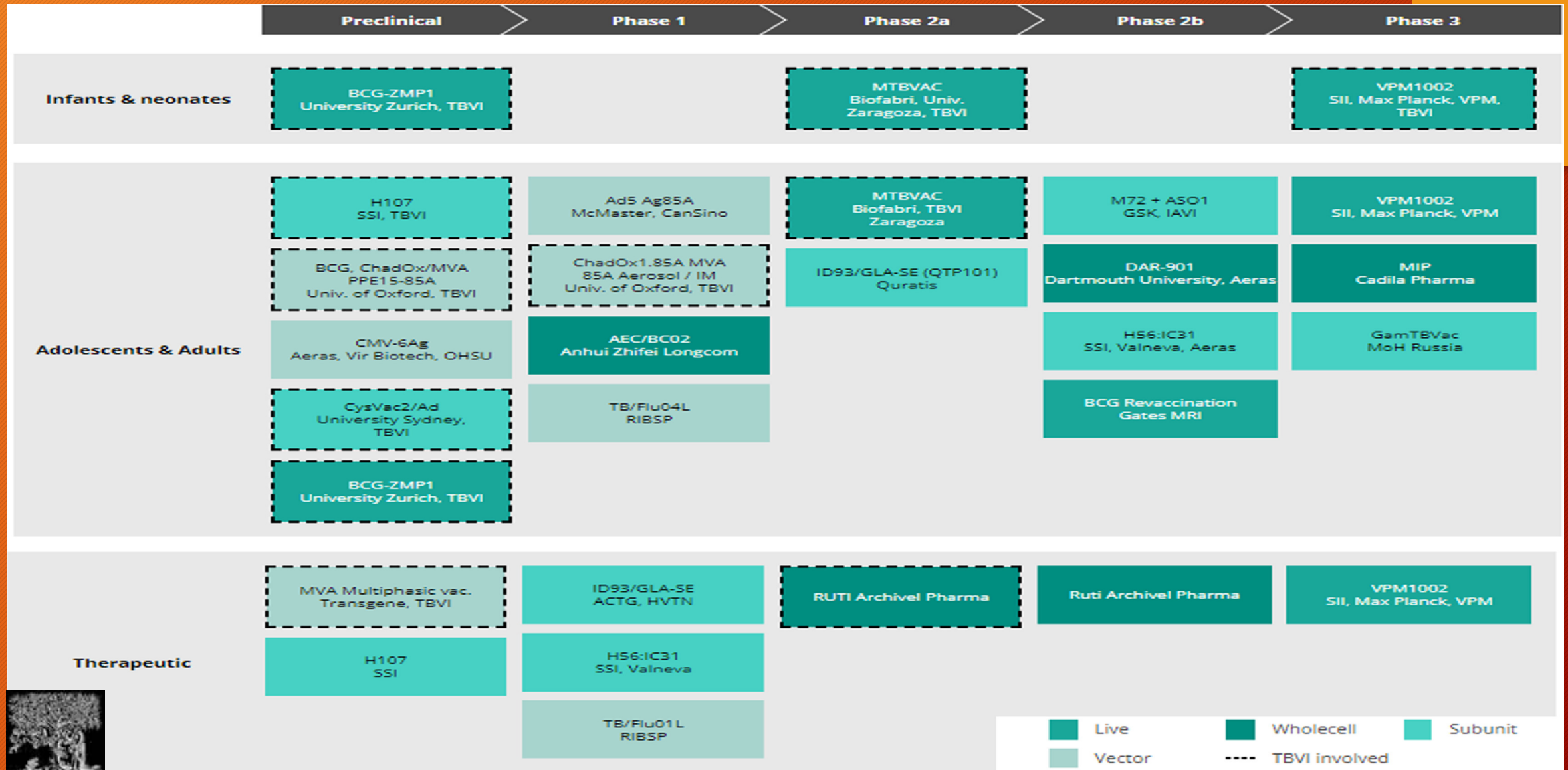
Vývoj nových vakcín vakcín proti tuberkulóze

- Celobuněčné vakcíny
- Adjuvované proteiny
- Vektorové subjednotkové vakcíny
- Vakcíny pro časný věk, adolescenci, dospělost
- Booster vakcíny
- Vakcíny po léčbě k prevenci rekurence
- Vakcíny k redukci délky terapie

Nové vakcíny proti tuberkulóze: pokroky v klinickém vývoji a modelování



Nové vakcíny proti tuberkulóze: pokroky v klinickém vývoji a modelování



Nejslibnější kandidátní vakcíny

Vakcína M72/AS01E: Tato vakcína dokončila zkoušky fáze 2b a v současné době je hodnocena ve studiích fáze 3. Je navržena tak, aby poskytovala ochranu proti TBC u dospělých, kteří již byli infikováni *Mycobacterium tuberculosis*.

VPM1002 vakcína: Toto je upravená verze BCG vakcíny pro lepší ochranu proti TBC. Dokončila studie fáze 2 a v současné době je hodnocena ve studiích fáze 3.

Vakcína ID93 + GLA-SE: Tato vakcína by měla poskytovat ochranu proti TBC u jedinců, kteří nebyli infikováni *Mycobacterium tuberculosis*. Dokončila fázi 1 zkoušek a v současné době je hodnocena ve fázi 2 zkoušek.