

Dlouhodobá ochrana po očkování vakcínou proti TBC

Aronson Naomi E., Santoshan M., Comstock G.W. et al.: JAMA, Vol.291, 2004, č. 17. s. 2086-2091 ; Long-term Efficacy of BCG Vaccine in American Indians and Alaska Natives

Dye Christopher: JAMA, Vol. 291. 2004, č. 17, s. 2127-2128 ; A Booster for Tuberculosis Vaccines

Zpracoval a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Na počátku třicátých let 20. století, zhruba dvě desítky let před začátkem kombinované chemoterapie, ročně zemřelo na tuberkulózu (Tb) 65 z každých 10.000 aljašských domorodců a eskymáků. K léčbě nemocných sloužila hlavně naděje na přežití a čerstvý vzduch. Při 50 % letalitě Tb byla prognóza nemocných krutá.

BCG vakcína byla připravena roku 1921 a získané zkušenosti svědčily o tom, že její podávání může výrazně snížit incidenci i úmrtnost na Tb. Nebylo však jasné, jak dlouho trvá ochrana navozená tímto očkováním.

V letech 1935-8 zařadil Townsend se spolupracovníky kohortu 3025 amerických indiánů a aljašských domorodců ve věku od 1 měsíce do 20 let do placebem kontrolované studie, která probíhala v šesti státech USA. Podmínkou byl normální nález při rtg vyšetření plic a negativní reakce na 250 TU PPD tuberkulinu (k odlišení osob infikovaných netuberkulosními mykobakteriemi). Intradermálně aplikovali jednu dávku BCG vakcíny nebo placebo v podobě fyziologického roztoku. Prospektivní sledování těchto osob, včetně každoročního rtg vyšetření plic a tuberkulinového testu, pokračovalo do roku 1947. Analýza dvacetiletého trvání studie zjistila, že očkování snížilo úmrtnost na Tb o 82 % a ve věku 11 let došlo u očkovaných proti kontrolní skupině s placebem k 75 % poklesu rtg prokazatelné tb.

Uchování dokumentace Townsendovy studie umožnilo následovníkům (Aronson aj.) navázat na její výsledky a sledovat efekt očkování do konce roku 1998. K tomuto účelu získali výsledky tuberkulinových testů a rtg vyšetření plic, údaje o případech klinicky diagnostikované Tb, výsledky mykobakteriologických vyšetření, pitev a histologických vyšetření, údaje o léčbě antituberkulotiky a chemoprophylaxi, o rizikových zdravotních stavech (např. diabetes) a o pozdější aplikaci BCG vakcíny.

Analýze podrobili údaje o 2963 členech původní kohorty, z nichž 1540 dostalo BCG vakcínu a 1423 dostalo placebo. Za léta 1948-1998, představující sledování více než 100.000 osoboroků, bylo u účastníků studie 102 případů Tb. Většina byla potvrzena kultivací *Mycobact.tuberculosis* (MT). U očkovaných to bylo ve 27 ze 36 případů plicní a mimoplicní Tb, po placebo to bylo u 63 ze 66 případů. Hrubý protekční efekt vakcíny byl 52 %. Po adjustaci, při níž přihlédli k věku v době očkování, k pohlaví, dalším dávkám BCG vakcíny, k chronickým nemocem (diabetes, alkoholismus, HIV pozitivita, nádory, transplantace, vážné nemoci ledvin, silikóza, gastrektomie nebo podávání steroidů), k pozdější profylaxi isoniazidem, ke kmenové příslušnosti, k aplikovanému kmenu BCG a velikosti dávky, se protekční efekt výrazněji nezměnil. Zařazení všech těchto proměnných do výpočtu adjustované účinnosti vakcíny vedlo k 55 % (při 95 % intervalu spolehlivosti k 31-77 %) protekčnímu efektu.

Je to nepochybně nejdelsí (60 let) sledování ochrany, kterou poskytuje BCG vakcína. Předností studie bylo zařazení kontrolní skupiny s placebem, což v době zahájení studie

nebylo obvyklé. Počáteční skríníng velkou dávkou tuberkulinu spolehlivě vyřadil ze studie každého s infekcí netuberkulosními mykobakteriemi. Ukázalo se, že očkování proti Tb je v podstatě výhodné, až na několik výhrad. Je jisté, že BCG vakcína poskytuje dlouhodobou ochranu jak před plicní, tak mimoplicní formou Tb. Výhrady se týkají podmínek nutných pro vznik dlouhé ochrany po podání BCG a snad i jiných vakcín proti Tb. Lze diskutovat o příčinách odlišnosti protekčního efektu BCG v jiných studiích.

Výsledky velkého počtu studií jednoznačně prokazují vysokou ochranu kojenců očkovaných BCG vakcínou (většinou 65-90%) proti závažnému průběhu Tb, zejména Tb meningitídy a miliární Tb. Zhruba 100 milionů dávek aplikovaných ve světě každý rok preventivně zabrání vzniku asi 50.000 případů závažné formy Tb u malých dětí. Avšak protekční efekt před onemocněním starších dětí a dospělých, hodnocený za různě dlouhou dobu po očkování, kolísal od nuly (ba až od poškození) do více než 80 %. Bylo podáno mnoho různých vysvětlení těchto odlišných výsledků. Uváděly se odlišnosti v anotacích studií, v aplikovaných vakcinálních kmenech a dávkách, ve velikosti rizika reinfekce po očkování, v možnosti častějšího vzniku nemoci po čerstvé než po dávné infekci, ve zdravotním stavu a pohlaví sledovaných osob, ale i v prevalenci průvodních nákaz helminty nebo atypickými mykobakteriemi. Infekce těmito mykobakteriemi může navodit určitou ochranu před Tb a tak snižovat protekční efekt (**PE**) BCG vakcíny.

V tomto dlouhém výčtu různých vysvětlení je ale také několik možností, které mohou přispět k objasnění proč nebyl PE BCG vakcíny menší. V první řadě měla asi sledovaná kohorta osob poměrně malou expozici mykobakteriím ze zevního prostředí. Zejména byly ze studie vyloučeny děti, které reagovaly na větší dávku tuberkulinu. Mezi nimi mohly být děti infikované jinými mykobakteriemi. Za druhé, ač byly ve studii užity dva odlišné kmeny BCG vakcíny, žádný z nich nejevil velmi nízký PE, který by mohl zastřít celkový významný výsledek. Za třetí studie byla zahájena v době, kdy reinfekce očkovaných byla mnohem častější než je dnes. Reinfekce asi bústrovala ochranu navozenou BCG vakcínou.

Jsou však také nejméně dvě vysvětlení proč dlouhodobý PE v Aronsonově studii nebyl ještě vyšší a proč jeho velikost v pozdějších letech studie klesala. Incidence Tb byla menší a stoupal podíl onemocnění v důsledku reaktivace starší infekce. Není jasné, zda ochrana proti reaktivaci infekce je po BCG vakcíně slabší, nebo zda časem dochází k poklesu ochrany vůbec. Navíc se ukázalo, že podíl chráněných očkovaných by mohl být větší, pokud by byly do studie zařazeny jen ženy. Odhad nejvyššího PE u žen byl 70 %, na rozdíl od 29 % u mužů. Rozdíl velikosti PE mezi ženami a muži zůstal neobjasněný.

Výsledky studie jsou užitečné také pro současné snahy o přípravu nových, lepších vakcín proti Tb. Ze stále narůstajícího počtu nových, kandidátních vakcín jsou dnes dvě nejslibnější zařazeny do pilotních studií, sledujících jejich bezpečnost pro lidi. Jedna obsahuje živý, atenuovaný kmen BCG (rBCG30), který zvýšenou měrou tvoří antigen proteinu 85 a po podání morčatům navozuje u nich lepší ochranu než samotná BCG vakcína. Druhá kandidátní vakcína obsahuje protein vzniklý fúzí dvou odlišných antigenů a po přidání adjuvans může být používána k bústru u očkovaných BCG nebo rBCG30. Další studie budou zaměřeny na zodpovězení otázek, zda nová vakcína dokáže zabránit infekci nebo její progresi do nemoci, zda poskytne ochranu proti plicním i mimoplicním formám Tb, zda navodí ochranu i v prostředí obsahujícím netuberkulózní mykobakterie, zda k ochraně bude třeba přirozeného nebo umělého bústru a jak často, a zda její PE bude jiný u dětí než dospělých, či u mužů než u žen.

Zajímavé a nevysvětlené je zjištění vyšší incidence diabetu a selhání ledvin v kontrolní, neočkované skupině. Při pokusech na zvířecích modelech byl nalezen podobný fakt, naznačující, že BCG vakcína chrání modelová zvířata před insulitidou a zjevnou formou diabetu.

Tak široké spektrum otázek a nejasností vyžaduje náročnou přípravu komplikovaných studií. Práce Aronsona ale také zřetelně ukazuje, že i když nová vakcína vždy vyvolá vysokou a dlouhodobou ochranu, musí sledování očkovanců trvat léta než se prokáže její plný účinek.

Příprava nové vakcíny může být z různých příčin obtížná, ale je zde řada důvodů proč o ni usilovat. Největšího pokroku v kontrole Tb od zahájení Aronsonovy studie nebylo dosaženo očkovaním, ale spíše zavedením kombinované chemoterapie. Velkou většinu pacientů s aktivní Tb stále lze vyléčit současnými léky. V letech 2001-2 byl asi milion MT pozitivních pacientů buď vyléčen, nebo se podrobili zrychlenému schématu chemoterapie podle mezinárodně doporučené strategie kontroly Tb, označovaného zkratkou DOTS (directly observed therapy, short course). Tito pacienti však představují jen jednu třetinu narůstajícího počtu nových případů Tb, které byly ve světě zjištěny v roce 2001. Nález této incidence vychází z používání dnes již historické metody mikroskopického vyšetření nátěru sputa. Pozitivní osoby by se měly léčit nejméně 6 měsíců, ale 12 % z nich v této době unikne sledování a léčbu nedokončí. Narůstající podíl Tb mykobakterií s resistencí na užívané léky odpovídá faktu, že všechna hlavní antituberkulotika se začala užívat v padesátých a šedesátých letech 20.století. Již více než 30 let nebyl mezi antituberkulotika první řady zařazen žádný nový lék proti Tb.

41 + 12 citací, kopie uloženy u zpracovatele.

Poznámka:

Na rozdíl od časté představy, že očkování proti tuberkulóze poskytuje ochranu jen před závažným průběhem infekce MT v dětství, jsou výsledky výše uvedených prací pro mnohé laiky i odborníky velkým překvapením. V USA a jiných průmyslově vyspělých státech kladou mnohem větší důraz na včasné vyhledávání, než na prevenci tuberkulózní infekce. Dokonce jim očkování vadí v tom, že ztěžuje odečítání reakce při tuberkulinovém testu. Stoupající podíl multirezistentních mykobakterií na antituberkulotika však naznačuje, že nelze se trvale spoléhat na účinnost terapie již nastalé infekce a že rozumnější je infekci předejít. I u nás se objevily požadavky na zrušení očkování BCG vakcínou. Častěji jsou však motivovány snahou vyhnout se nežádoucím reakcím po očkování. Ty nejsou časté, ale při nerespektování kontraindikací očkování proti Tb mohou být závažné. Vše záleží na odpovědnosti a znalostech lékaře, který kalmetizaci provádí.

Loňského roku byla uveřejněna podobná překvapující zpráva o dlouhodobé ochraně po očkování proti variole (*Martin Eichner: Analysis of Historical Data Suggests Long-lasting Protective Effects of Smallpox Vaccination; Am J Epidemiol, Vol. 158, 2003, č. 8, s. 717-723*). V souvislosti z hrozbou bioterorismu autor konstatuje, že v dřívějších letech byla větší polovina populace USA očkována proti variole, ale není známo, zda aspoň část populace je stále ještě chráněna před infekcí a onemocněním. Při úvahách o dopadu teroristického útoku virem varioly se prakticky nepočítalo se zbytkovou ochranou a s velikostí letality u dříve očkované populace. Autor zpracoval údaje o výskytu varioly v Liverpoolu (1902-3) a o zavlékání varioly do Evropy v letech 1950-1971. Z nich odvodil výskyt těžkých a fatálních forem varioly u očkovaných i rychlost s jakou klesá imunita. Ochrana klesala o 1,41 % za rok. To odpovídá poločasů imunity 49,2 roku (95 % interval spolehlivosti 42,0-57,3). Ochrana před samotným smrtelným průběhem klesala ještě pomaleji – 0,363 % za rok. Tedy i po 70 letech od primovakcinace proti variole je stále chráněno ještě 77,6 % očkovaných (66,6 % až 85,4 %). Ochrana před závažným průběhem varioly i po jediné dávce vakcíny zřejmě trvá řadu desetiletí a ochrana před úmrtím na variolu je u většiny očkovaných asi celoživotní. Dřívější očkování proti variole může značně snížit počet těžkých a smrtelných případů varioly souvisejících s použitím viru varioly jako biologické zbraně. Na druhé straně však může tato

částečná zbytková imunita zvýšit nebezpečí, že u některých dříve očkovaných osob vznikne lehké onemocnění, které nebude delší čas rozpoznáno a tato osoba se bude volně pohybovat a šířit nákazu.