

**Význam BCG při kontrole a prevenci TBC v Anglii**

(Does BCG have a role in tuberculosis control and prevention in the United Kingdom ?)

Teo S.S.S., Shingadia D.V.

Arch Dis Child, Vol. 91, 2006, č. 6, s. 529- 531

Volně přeložil MUDr. Vladimír Plesník

**Souhrn:**

**Ve Spojeném království (UK) došlo nedávno v důsledku změn epidemiologie dětské tuberkulózy ke změně očkování vakcínou BCG. Pro malé riziko TBC bylo upuštěno od řadu let prováděného očkování školáků. Změnou je také cílené očkování kojenců a dětí, žijících ve vyšším riziku nákazy TBC, zvláště dětí z populačních skupin s vyšším výskytem této infekce. Stále není jasné, jakou roli hraje očkování BCG při kontrole a prevenci TBC v UK.**

Od roku 1950 sledovala Lékařská výzkumná skupina pro BCG v UK 50.000 školáků ve věku 14-15½ roku. Nitrokožně aplikovali dánskou BCG vakcínu, subkutánně pak vakcínu s myším kmenem *Mycobacterium microti*. Kohortu soustavně sledovali, suspektní případy TBC posuzoval nezávislý odborník. Po 15 letech zjistili u očkovaných BCG protekční efekt ve výši 78,4 % ( 99 % interval spolehlivosti je 69-86 %), u očkovaných vakcínou s myším kmenem byl efekt 80,8 % (68 – 91 %). Vzniklo 10 případů tbc meningitidy a miliární plicní TBC. Všechny postihly jen neočkované školáky. Přesto, že sledovaná kohorta byla velká, neobjevil se dostatečný počet případů TBC k vyhodnocení účinnosti očkování za 15-20 let, ač průměrný ochranný efekt po 20 letech činil u obou vakcín ještě 77 %.

Účinnost BCG vakcíny, aplikované novorozencům v Manchesteru během let 1965-1980, byla odhadnuta na více jak 75 %. Ve dvou kontrolovaných studiích zjistili ochranný účinek BCG vakcíny u novorozenců asijského původu 64 % (95 % IS je 43-77 %), respektive 49 % (14-62 %).

**Směrnice UK pro očkování BCG**

Od roku 1949 bylo doporučováno podání BCG vakcíny dětem, které patřily mezi rodinné kontakty pacientů s plicní TBC. Pro vysoký výskyt TBC u dětí po dokončení školní docházky byl roku 1953 zahájen celonárodní program očkování školáků ve věku 14 let. Po roce 1960 byl zaveden program očkování u vybraných populačních skupin. Stalo se tak pro klesající výskyt TBC u domácí populace a stoupající výskyt u nových imigrantů, přijíždějících ze zemí s vysokou prevalencí TBC a u vybraných kojenců, jejichž rodiče nově přijeli do UK ze zemí s vysokou incidencí TBC.

Akční plán boje s TBC v Anglii byl publikován v říjnu 2004. Objasňuje potřebu nového posouzení vakcinačního programu BCG. V červenci 2005 vyhlásila Komise pro očkování a imunizaci novou směrnici pro očkování BCG v UK, včetně přerušování tohoto očkování u školáků. Nové směrnice v novelizovaném znění Zelené knihy zahrnují očkování:

- dětí ve věku 0-12 měsíců, žijících v lokalitách s roční incidencí TBC 40/100.000 a vyšší,
- dětí ve věku 0-12 měsíců, jejichž rodiče nebo prarodiče se narodili v zemi, kde roční incidence TBC je 40/100.000, nebo vyšší,
- dosud neočkované děti ve věku 1-5 let, jejichž rodiče nebo prarodiče se narodili v zemi, kde roční incidence TBC je 40/100.000, nebo vyšší. Tyto děti by měly být při vhodné příležitosti identifikovány a naočkovány bez předchozího vyšetření tuberkulinovým testem.

- dosud neočkované, tuberkulin negativní děti ve věku 6-16 let, jejichž rodiče nebo prarodiče se narodili v zemi, v níž je roční incidence TBC 40/100.000, nebo vyšší. Tyto děti by měly být při vhodné příležitosti identifikovány, vyšetřeny tuberkulinovým testem a pokud jsou negativní také naočkovány.
- dosud neočkované, tuberkulin negativní kontakty pacientů s TBC dýchacích cest,
- dosud neočkovaní, tuberkulin negativní imigranti mladší 16 let, kteří se narodili, nebo žili nejméně tři měsíce v zemi, kde je roční incidence TBC 40/100.000 a vyšší.
- další osoby s předpokládaným rizikem nákazy jako:
  - neočkované, tuberkulin negativní osoby, mladší 35 let, s profesionálním rizikem TBC,
  - neočkované, tuberkulin negativní osoby, mladší 35 let, které budou pobývat nebo pracovat déle než jeden měsíc v zemi, kde je roční incidence TBC 40/100.000 a vyšší.

Nedávno byl také přerušen program BCG očkování školáků, neboť ekonomická analýza ukázala, že pro nízkou a stále klesající incidenci aktivní TBC u školáků neodpovídá efekt tohoto očkování nákladům na něj. Další velkou změnou původní Směrnice je doporučené očkování všech dětí mladších 12 měsíců, které žijí v UK v lokalitách s vysokou prevalencí TBC. Není však známá zdravotní a ekonomická výhodnost UK programů očkování BCG novorozenců, vybraných skupin, nebo celé populace.

### **Má být BCG očkována celá populace nebo vybraní novorozenci ?**

Nepochybně je těžké určit ohrožené kojence, kteří by měli být očkovaní proti TBC, nebo vybrání z jiných důvodů. U dětí z etnicky smíšených rodin může být překážkou jazyková bariéra, dlouhá doba, potřebná k vyhodnocení rizika i samotné stanovení velikosti rizika, nebo chybění spolehlivých údajů o prevalenci TBC. Také definice pojmu „lokality“ je špatná a její výklad může být nejednotný. Např. incidence hlášené TBC v Londýně je nyní 41,3 na 100.000 obyvatel. Znamená to snad, že je třeba očkovat všechny kojence v Londýně ? Incidence v jednotlivých okrscích Londýna kolísá od méně než 10/100.000 po více než 100 na 100.000 obyvatel. V některých londýnských okrscích jsou přes dřívější doporučení připraveni k BCG očkování všech novorozenců. Pro zavedení očkování je třeba stanovit univerzálně platnou hranici incidence TBC, zvláště pro lokality se stoupajícím počtem hlášených onemocnění.

### **Očkování BCG a represe i prevence TBC**

Světová zdravotnická organizace doporučuje očkování novorozenců BCG vakcínou v zemích s „vysokou prevalencí“ TBC a to i v zemích, majících vysokou prevalenci infekce HIV. SZO však nedoporučuje očkovat BCG „starší kojence a děti“ se suspektní nákazou HIV mající projevy nemoci, nebo imunosuprimované. BCG vakcína je doporučována také dětem ve vysokém riziku expozice TBC, žijícím v zemích s malou prevalencí TBC, a dětem, které byly exponovány multirezistentnímu kmenu *M. tuberculosis*. Nedoporučuje se však dětem starším jednoho roku. Očkování BCG vakcínou je zavedeno ve více než 150 státech, očkují se hlavně novorozenci. Některé státy však, např. USA, BCG vakcínou rutinně neočkují, což zdůvodňují jak nejistou ochranou před TBC plic u mladistvých a dospělých, tak potřebou zachovat výhodnost tuberkulinových testů při diagnostice TBC.

### **Metaanalýzy účinnosti BCG očkování**

Protektní efekt vakcíny BCG je hodnocen různě. V závislosti na sledované populaci a na geografických podmínkách kolísá od 0 % do 80 %. Metaanalýza prospektivních studií ukázala společné relativní riziko (RR) pro onemocnění TBC ve výši 0,49 (při 95 % IS od 0,34 do 0,70), to znamená 51% ochranný efekt. V jiné metaanalýze prokázali 86% kombinovanou ochranu před bazální meningitidou a miliární TBC.

Metaanalýza účinnosti očkování novorozenců a kojenců BCG vakcínou zjistila 0,74 (95% IS 0,62-0,83) kombinovaný protekční efekt především před TBC plic. Kombinované relativní riziko úmrtí na TBC bylo 0,35 (95% IS 0,14-0,88) a pro tuberkulózní meningitidu bylo 0,36 (0,18-0,70). Tři výše uvedené metaanalýzy byly publikovány před deseti lety, mnohem novější přehled účinnosti očkování BCG má být uveřejněn již zakrátko.

Byly předložena různá vysvětlení odlišné efektivity očkování BCG vakcínou v různých studiích a populačních skupinách. Týkaly se odlišnosti zeměpisné šířky, vakcínálních kmenů a způsobu provedení studie. Zdá se, že studie uskutečněné dále od rovníku svědčí pro vyšší účinnost očkování, ale zeměpisná poloha může také překrývat jiné faktory. Na pozorovanou efektivitu BCG vakcíny může mít také expozice mykobakteriím ze zevního prostředí, která může maskovat, nebo snižovat efekt tohoto očkování.

### **Bezpečnost BCG vakcíny**

Všechna dostupná fakta svědčí o tom, že BCG vakcína je bezpečná. Dle odhadu je riziko lokálních komplikací menší než 0,4 na 1000 očkovaných mladších jednoho roku a menší než 0,3/1000 očkovaných ve věku 1-20 let. Mezi lokální komplikace patří ulcerace, vznik abscesu a zhnisání regionálních mízních uzlin. Riziko diseminace BCG je dle odhadu nižší než 1 případ na 10.000 očkovaných novorozenců. Zpravidla je spojeno s defektem imunity očkovance, včetně infekce HIV, s těžkým kombinovaným imunodeficitem a s chronickou granulomatosní nemocí.

### **Alternativní vakcíny proti TBC**

Poprvé po 80 letech širokého užívání BCG vakcíny jsou dostupné nové kandidátní vakcíny pro lidi. Nově vyvinuté vakcíny představují subjednotkové vakcíny obsahující antigeny *M tuberculosis*, rekombinantní BCG vakcíny a vakcíny s atenuovanými kmeny *M tuberculosis*. Další možností je strategie primárního očkování a přeočkování, která může být vhodná pro populace, které jsou přednostně očkovány BCG vakcínou. Zatím co alternativní vakcíny jsou v různém stádiu vývoje a testování u lidí, BCG zůstává jedinou vakcínou použitelnou k prevenci TBC.

### **Jakou úlohu by měla mít BCG vakcína při kontrole a prevenci tuberkulózy ?**

V nedávné době došlo v UK k několika změnám v očkování BCG vakcínou. Přesto však zůstává v optimální strategii tohoto očkování několik nezodpovězených otázek. Ačkoliv lze očekávat objev vhodnější vakcíny k prevenci TBC, v současnosti je k tomuto účelu stále k dispozici jen BCG vakcína, uplatňující se zejména při ochraně před těžkou tuberkulózou dětí. I když nové Směrnice vyžadují zjišťování a očkování osob s vysokým rizikem TBC neřeší všechny překážky jejich uplatnění v praxi. Musí být možné pohotově reagovat na změny lokální i zahraniční epidemiologické situace TBC. Směrnice také neobsahují ustanovení, kdo a jak určí kojence vysoce ohrožené TBC. Jsou i obavy, že po upuštění od programu BCG prevence u všech školáků bude také opomíjeno vyhledávání infikovaných a „cílené očkování“. Je třeba zlepšit dokumentaci BCG očkování tak, aby bylo snadnější jeho soustavné sledování.

Mimo očkování BCG je třeba zachovat i další složky kontroly TBC, zvláště včasnou diagnostiku a léčbu nakažlivých osob. Zlepšit je třeba také možnosti surveillance, vyhledávání kontaktů a vyšetřování nově příchozích.

### **Závěry**

BCG je stále jedinou vakcínou pro prevenci tuberkulózy. Musí pokračovat surveillance TBC, pro rozhodování o dalších změnách očkování BCG vakcínou v UK jsou potřebná

současná data o její účinnosti. Bude nutné sledovat dopad nové BCG strategie na místní poměry a odstraňování případných potíží.

31 citací, kopie u překladatele

### **Poznámka překladatele**

Také u nás se dříve i nyní vedou diskuse o potřebě a rozsahu očkování BCG vakcínou. Jakýsi experiment s upuštěním od očkování proti TBC v 80. letech minulého století ve třech českých krajích skončil neslavně a proto roku 1994 bylo opět zavedeno pravidelné očkování v celé České republice. V posledních letech sice klesá v ČR hlášená incidence plicní tuberkulózy, ale znepokojující je jednak často nelegální a obtížně kontrolovatelný „přliv“ cizinců z oblastí s vyšší až vysokou prevalencí TBC, jednak výskyt případů onemocnění vyvolávaných multirezistentními kmeny *M tuberculosis*. Jsem přesvědčen, že za této situace je nevhodné vážně pomýšlet na zastavení aplikace BCG vakcíny.