

Studijní materiál – speciál, č. 107

Září 2010

Nové vakcíny proti tuberkulóze

(New vaccines for tuberculosis)

Kaufmann Stefan H E, Hussey Gregory, Lambert Paul-Henri
Lancet, Vol 375, č. 9731, June 12, 2010, s. 2110- 2119. (Je to 6. část seriálu o TBC)
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

SOUHRN : Chceme-li docílit do roku 2050 podstatného snížení incidence tuberkulózy (TBC) nutně potřebujeme nové vakcíny. Přesto, že v posledních 10 letech dochází ke stálému zvyšování financí na boj s TBC, velice málo prostředků je věnováno výzkumu a vývoji vakcín. Nyní byla ukončena laboratorní příprava asi deseti kandidátních vakcín a podstupují ověřování v klinických studiích. Jsou určeny k tomu, aby buď nahradily dnešní BCG vakcínu, nebo aby posílily imunitu navozenou BCG. Ale tyto kandidátní vakcíny jsou určeny k prevenci TBC a proto se stěží uplatní při eradikaci patogena, ani neovlivní chronickou infekci. Budoucí vakcinační strategie by měly být zaměřeny i na tyto mnohem náročnější cíle. I když vývoj nových vakcín vyžaduje vysoké náklady, úspěch vakcín tuto investici vysoce vynahradí.

Úvod

Základem racionálního vývoje nové vakcinační terapie proti TBC je lepší pochopení imunologických mechanismů. Latentní infekce *Mycobacterium tuberculosis* (*Mt*) je účinně kontrolována imunitní reakcí, ale jakmile imunita klesne, dochází k reaktivaci infekce, což vede k onemocnění aktivní TBC. Kvalita a velikost imunitní reakce tedy rozhoduje o tom, zda infikovaná osoba zůstane zdravá celý život přesto, že je nosičem patogena, nebo zda se nákaza změní v onemocnění. Ze dvou miliard infikovaných osob ve světě je u 90 % imunitní kontrola dostatečná, jen 10 % infikovaných onemocní. Význam imunitní reakce při kontrole infekce *Mt* ještě vynikne podstatně větším rizikem onemocnění TBC u osob současně infikovaných virem získané imunitní nedostatečnosti HIV. U takových osob je 10% riziko onemocnění TBC během života zvýšeno na 10% riziko onemocnění TBC do roka od vzniku současné nákazy *Mt* a HIV. Patologický proces tuberkulózy, tj. destrukce postižené části plic, má značnou imunologickou komponentu. Solidní granulomy, obsahující *Mt* a narušující funkci postižené tkáně plic, nekrotické a kaseózní léze, které ničí významné části plic, jsou výsledkem poklesu imunity vůči TBC.

Metodou pokus-omyl byla vypracována řada úspěšných vakcín, nejen BCG vakcíny. Ta byla vyvinuta v letech 1906 – 1919 pomocí atenuace virulentního kmene *Mt*, ale ještě bez znalosti imunologických kritérií. BCG chrání novorozence před těžkými formami TBC, což byl původní cíl, který si předsevzali její objevitelé Albert Calmette a Camille Guerin. Avšak dnešní aplikace BCG vakcíny krátce po narození poskytuje jen malou či žádnou ochranu před tuberkulózou v dospělosti. Výskyt HIV ve světě od 80. let 20. století byl následován opětovnou epidemií TBC. Je proto nezbytné využít dnešních znalostí o imunologických zákonitostech pro vývoj nových a lepších vakcín proti TBC.

BCG

Očkování vakcínou BCG je od roku 1974 zařazeno do Rozšířeného programu imunizace (*Expanded Programme on Immunization*), očkováno je přes 80 % kojenců. Po aplikaci více jak čtyř miliard dávek BCG jsou data o její bezpečnosti stejně příznivá jako nízká cena (0,10 – 0,20 USD) za jednu dávku vakcíny. Závažné nežádoucí postvakcinační reakce jsou u osob HIV negativních ojedinělé. U HIV infikovaných kojenců je však riziko diseminované BCG

nemoci podstatně větší, než u HIV negativních. To vedlo Světovou poradní komisi SZO pro imunizaci k doporučení, aby děti se známou HIV pozitivitou nebyly očkovány BCG vakcínou. U většiny kojenců však není infekce HIV předem zjišťována. Novější studie také ukázaly, že infekce HIV silně narušuje specifickou odpověď T-buněk na BCG. To znamená, že očkování HIV-pozitivních dětí vakcínou BCG je pro ně málo, nebo vůbec není, prospěšné.

Přes široké očkování novorozenců, BCG dostatečně nechrání před plicní TBC v dospělosti a proto nesnížila celkovou závažnost této nemoci. Malý efekt očkování u dospělých je zvláště výrazný při časně expozici mykobakteriím ze zevního prostředí. Netuberkulózní mykobakterie jsou v rozvojových zemích běžnými patogeny a komenzály. Styk s nimi může měnit imunitní odpověď na aplikaci BCG a možná i na aplikaci nových vakcín proti TBC. Dochází ke vzniku antimykobakteriální imunity, která se však nezvýší po následném očkování (někdy se tomu říká maskování) a ke vzniku imunity, která nechrání a brání vzniku patřičné postvakcinační imunity (tzv. blokace) na pozdější očkování. Oba mechanismy se vzájemně nevylučují.

TBC především postihuje osoby žijící v chudobě, na okraji společnosti a také osoby podvyživené, imunokompromitované, bezdomovce, přestěhovalce, vězně a určité etické menšiny. Není však zcela jasné, proč tyto stavy snižují odolnost nebo zvyšují riziko nemoci. Odolnost a vnímavost k TBC je ovlivňovaná řadou faktorů jak samotného hostitele a původce infekce, tak faktory sociálními a životního prostředí. Státy s nejvyšší nemocností TBC jsou ty, v nichž převládá chudoba, podvýživa s deficitem životně důležitých látek, kde je častá nákaza netuberkulózními mykobakteriemi a střevními parazity, a kde je také velká pravděpodobnost reinfekce při opakovaném styku s infikovanými osobami.

Infekce parazity může zvyšovat manifestaci nákazy *Mt*, nebo snižovat účinnost očkování BCG. Pravděpodobně je to následek oslabení reakce Th-1 buněk, vyvolaného vakcínami. Může to být způsobeno zaměřením hostitelovy imunity na buňky Th-2, vyčerpáním T-buněk nebo zvýšenou činností regulačních T-buněk.

Nové očkovací strategie

Ke snížení ztrát působených TBC je třeba využít nových očkovacích schémat k navození lepší imunity než jaká vzniká po podání BCG, a to nejen při očkování novorozenců, ale i u mladistvých a dospělých. Kojence by měla optimální vakcína zcela chránit před primoinfekcí. Současné kandidátní vakcíny mají jen zabránit onemocnění při primoinfekci tím, že zabrání rozšíření *Mt* v těle. Soudí se, že lokalizované zárodky TBC se mění z metabolicky aktivní replikační formy na dormantní formu s minimálním metabolismem a replikací, která však po reaktivaci může vyvolat onemocnění. Proto je třeba mít vhodné vakcíny pro postexpoziční imunizaci osob s latentní TBC, které zabrání reaktivaci dormantních forem *Mt*. Měly by také chránit tyto osoby před reinfekcí, zejména v oblastech s vysokou prevalencí TBC.

Současná očkovací strategie spočívá v preexpozičním očkování BCG, které chrání před onemocněním TBC v dětství, ale nevede k eradikaci *Mt*. Nové očkovací strategie uvažují o

1. prevenci nemoci v dětství a oddálení vzniku TBC v dospělosti tak, že kojenci očkování BCG budou preexpozičně bústrování subjednotkovou vakcínou;
2. postexpozičním bústru subjednotkovou vakcínou u dospělých, kteří byli v dětství očkování 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. primovakcinaci osob s latentní infekcí *Mt* dokonalejšími vakcínami a přeočkování subjednotkovou vakcínou za účelem prevence epidemií TBC;

7. preexpozicičním očkování, které zabrání vzniku klidové infekce *Mt*.

Současné kandidátní vakcíny proti TBC

Podstatou působení dnešních kandidátních vakcín je stimulace Th1 buněk, při níž jsou aktivovány antimykobakteriální mechanismy makrofágů. Hlavní úlohu mají paměťové T-buňky, které souběžně produkují několik cytokinů, jmenovitě interferon γ , tumor nekrotizující faktor a interleukin 2. Navíc CD8 T buňky přímo napadají *Mt* produkovaným perforinem a granulysinem a Th17 buňky podporují odpověď Th1.

Živé mykobakteriální vakcíny

Jsou založeny buď na vakcíně BCG vylepšené přidáním vhodných genů, nebo na oslabení *Mt* odstraněním genů virulence. Široce používanou vakcínu BCG lze nahradit jen vakcínou, která bude bezpečnější nebo účinnější, nejlépe však bezpečnější i účinnější. Ověření účinnosti a bezpečnosti nových vakcín vyžaduje pečlivé provedení laboratorních a klinických testů. Bylo již začato klinické testování dvou nových rekombinantních BCG vakcín (rBCG). Výsledky preklinických studií naznačují, že obě vylepšené vakcíny jsou potentnější a bezpečnější než dosud užívaná BCG vakcína. Vakcína rBCG30 byla prvá kandidátní vakcína, která u různých pokusných zvířat navodila podstatně větší ochranu než parenterálně aplikovaná BCG. Druhá kandidátní vakcína, rBCG Δ ureC:Hly (VPM1002), je rekombinantní kmen, který secernuje listeriolysin tvořený *Listeria monocytogenes* a napomáhá udržet kyselé pH pro optimální aktivitu listeriolysinu. Perforace stěny fagocytu asi podporuje přesun antigenu do cytoplasmy a usnadňuje zkříženou senzibilizaci a stimulaci Th17 buněk zvýšenou apoptózou.

Očekává se, že v několika nejbližších letech budou zahájeny klinické studie s dalšími živými mykobakteriálními vakcínami. Pozornost poutají preparáty získané genetickou atenuací *Mt*. Nejdále pokročila práce s vakcínou MTBVAC01, připravenou rozrušením regulačního genu transkripce *phoP*, který má spojitost s virulencí *Mt* a rozbitím genů *fadD26*. Další atenuovanou kandidátní *Mt* vakcínou je *M tuberculosis* Δ RD1 Δ panCD.

Subjednotkové vakcíny a vakcíny s živým vektorem, který zesiluje primární imunitní reakci na BCG

U několika vakcín je využito strategie posílení imunitní odpovědi na aplikaci BCG. Kandidátní subjednotkové vakcíny jsou u pacientů s latentní TBC, nebo s vyléčenou TBC, založeny na antigenech rozeznávaných T-buňkami. Vyvinuty byly dva typy těchto vakcín. Jeden je fúzí rekombinantních proteinů dvou či tří dominantních antigenů *Mt* nebo BCG, druhý je živý virus sloužící jako vektor, který produkuje jeden nebo několik bílkovin mykobakterií. 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.

Kandidátní vakcína Ag85B-ESAT-6 (H1) obsahuje účinné adjuvans buněk Th1, které je směsí oligodeoxynukleotidů a polykationové aminokyseliny. 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 na Ag85B protein *Mt*. Zkoušena je také podobná vakcína cílená na protein TB-10.4.

M72 je hybridní protein použitý v adjuvantním systému jiné kandidátní vakcíny, spolu s lipidem A a QS21. Tato vakcína byla přijatelně tolerovaná a navozovala u zdravých dospělých silnou odpověď T-buněk. MVA85A vakcína obsahuje rekombinantní, replikace

neschopný virus vakcinie, který exprimuje protein Ag85A. V pokuse u zvířat byla účinná, podle prvních zjištění u lidí vede k silným reakcím Th1 buněk a bústruje předchozí imunitu. Je však možné, že u osob dříve očkovaných virem vakcinie (proti variole) bude efekt této vakcíny slabší.

Kandidátní vakcíny Ad35 a AdAg85A obsahují rekombinované adenoviry neschopné replikace. Zaslужují zvláštní pozornost pro schopnost indukovat odpovědi CD8 T-buněk. Bohužel se ukázalo, že dřívější expozice homolognímu, nebo zkříženě reagujícímu kmenu adenoviru může oslabit efekt kandidátních vakcín s rekombinovanými adenoviry.

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. Ochranný efekt vakcíny u pacientů s latentní infekcí *Mt* silně závisí na stupni metylace HBHA.

Inaktivované celobuněčné vakcíny použité jako adjuvans

Velmi užitečné mohou být 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 rtg a klinický obraz nemoci, urychlit negativitu kultivace sputa a zvýšit u některých pacientů s nálezem BK ve sputu počet vyléčených (včetně pacientů s multirezistentní TBC). V Africe se uskutečnily tři velké studie, ale jejich výsledky nebyly jednoznačné. Třetí fáze kontrolované, dvojité zaslepené studie v DarDaru u BCG očkovaných HIV-pozitivních osob údajně prokázala, že vakcína s *M. vaccae* snižuje počet nemocných TBC. 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 zavzaty do liposomů.

Kandidátní vakcíny blízké budoucnosti

Ke snížení škod vyvolávaných TBC mají přispět dvě uvažované strategie. Podle první by mělo být užito u *Mt* infikovaných osob vakcín, cíleně působících na dormantní mykobakterie, které by je eliminovaly během fáze dormance nebo pomalé replikace a tak by preventivně bránily pozdější reaktivaci TBC. Během latence lze užít řady antigenů. Jejich exprese klidovými formami *Mt* závisí na metabolismu *Mt*. Zjištění genů specifických pro aktuální stav *Mt* velmi usnadnily metody zjišťující expresi jeho genomu. Je důležité, že očkování BCG zřejmě nevede k imunitě vůči dormantním antigenům, nebo se zde uplatňuje jen slabě.

Podle druhé strategie by se mohlo kombinovat základní očkování BCG (nebo náhražkami BCG) s přeočkováním jinou vakcínou. Cílem je spíše eradikace *Mt*, než udržení jeho přežití v organismu. Některé z těchto jiných vakcín by případně mohly být náhradou za BCG.

Uvažuje se o využití tří typů vakcín pro novou strategii očkování proti TBC :

(1) BCG, nebo bude-li k dispozici, vakcína nahrazující BCG, k navození základní imunity a k přípravě na následný bústr subjednotkovou vakcínou, která by zvýšila počáteční úroveň imunity. Základní očkování by mělo navodit vznik paměťových T-buněk, které by

byly, za účelem dosažení vyšší efektivity imunizace, znovu stimulovány přeočkováním. V případech časně expozice TBC by mohla tato vakcína při nejmenším omezit počáteční rozsev mykobakterií, zpomalit jejich růst a poskytnou ochranu před brzkým onemocněním tuberkulózou.

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

(3) Postexpoziční očkování bústrujícími vakcínami má být zaměřeno na latentní infekci a eliminovat mykobakteria přežívající v těle, nebo aspoň 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.

Kandidátní vakcíny budoucnosti

Vakcíny, o kterých bylo dosud pojednáváno, jsou již, nebo zakrátko budou, testovány v klinických studiích. Vývoj vakcín proti TBC probíhá dnes rychleji než kdykoliv dříve. Konečné řešení je však stále v nedohlednu a stále je co zlepšovat. Podle zkušeností, získávaných při 1. a 2. fázi klinických studií, je třeba zvýšit jak účinnost, tak bezpečnost kandidátních vakcín. Současně musí vývoj vakcín 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 osob s latentní infekcí *Mt*). Živé kandidátní vakcíny by měly mít vyšší imunopotenci (např. včleněním cytokinů stimulujících aktivitu příslušných skupin T-buněk, nebo odstraněním genů proti apoptóze za účelem posílení zkřížené reaktivity vakcíny). Zlepšení účinnosti subjednotkových vakcín zahrnuje používání nových adjuvans a výběr vhodnějších virů-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 reaktive TBC, ale mělo by také dojít k eradikaci *Mt* u infikované osoby.

Je třeba se také zabývat novými problémy a strategiemi. Jednou z nich je vývoj vakcíny, která zabráni infekci *Mt*. Současná infekce HIV a *Mt* vyvolává naléhavou potřebu takové vakcíny, protože imunita navozená očkováním při infekci HIV klesá a tím značně stoupá riziko aktivní tuberkulózy. Určitou možností by mohla být stimulace vysoce účinných protilátek v plicích. Protilátky by měly napadat molekuly nezbytné pro přežívání *Mt* a blokovat průnik *Mt* do fagocytů. Současně by měla vakcína vyvolat protilátky usmrcující *Mt*. Případně by tyto protilátky měly podporovat fagocytózu a následné usmrcení *Mt* vysoce aktivovanými fagocyty a bránit fagocytóze *Mt* jinými, neaktivovanými fagocyty, které by mohly být pro *Mt* bezpečným útočištěm. Tato strategie vyžaduje experimentální ověření, protože do plicních sklípků proniká jen malý počet zárodků *Mt*. U TBC s kavernami plic bývá často nalezeno víc jak 10^{12} extracelulárně uložených zárodků *Mt*. Ty se uplatňují při přenosu a šíření. Budoucí terapeutická vakcína proti TBC by mohla využít výhody stimulace protilátek, které budou atakovat *Mt* také v kaseosním detritu.

Výběr míst pro klinické studie

Nadějně kandidátní vakcíny proti TBC budou brzy zařazeny do 3. fáze klinických studií, pro něž je třeba sledovat velké kohorty osob (10.000 a více – *podle našich zvyklostí jde o terénní epidemiologické studie* - TES). K získání dat, která lze vztáhnout také na země mající obyvatelstvo geneticky, kulturně odlišné, žijící v jiných životních podmínkách, musí být tyto

studie prováděny v několika zemích z různých oblastí světa. Výběr místa studií hodnotících nové kandidátní vakcíny proti TBC je obtížný. Protože není žádný přesně definovaný znak ochrany před TBC, je nutné zaměřit se na dlouhodobé sledování efektu, co možná největší stabilitu kohorty sledovaných osob a na dobrý systém surveillance, který zajistí zhodnocení konečných ukazatelů efektu, jako je nemocnost a úmrtnost. Velkým problémem studií TBC u dětí je to, že jen velmi obtížně lze vyhodnotit jejich výsledek.

V současnosti odpovídá požadavkům pro TES vakcín proti TBC v africkém světadílu jediná studie SATVI (*the South African Tuberculosis Vaccine Initiative*). Je však nebytné mít více studií s podobně vysokou úrovní. S pomocí několika mezinárodních organizací se připravují kohortové studie, zaměřené na kojence a mladistvé v Keni, Ugandě, Mozambiku i v Indii. Podpora spočívá zejména v předávání zkušeností při výměnných stážích a školeních, ve zvyšování úrovně klinických, laboratorních a menažerských prací. TES trvají několik let a jsou nákladné. Bohužel, země, které nejvíce potřebují nové vakcíny a kde by bylo možné tyto studie uskutečnit, mají na to také nejméně prostředků. Odhaduje se, že náklady na novou vakcínu proti TBC, která by mohla být licencována roku 2015, budou ve výši asi 3,5 miliardy amerických dolarů.

Hlavní požadavky na výběr místa pro terénní epidemiologické studie

| |
|---|
| <p><u>Epidemiologické:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ vysoký výskyt TBC ve vybrané populaci (>0,5 % / rok) ▶ možnost zachytit, prošetřit a zadokumentovat většinu závažných změn zdraví, které mohou svědčit o bezpečnosti a účinnosti vakcín ▶ dobrý systém surveillance, který umožní vždy zjistit každý případ vzniku TBC <p><u>Klinické :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ možnost co nejpřesněji diagnostikovat nákazu a onemocnění TBC, včetně kultivace <i>Mt</i> ▶ tým kompetentních kliniků, ochotných a majících možnost dát přednost práci ve studii s TBC vakcínou ▶ existence vhodných zařízení pro umístění nalezených případů nákazy a onemocnění TBC <p><u>Imunologická laboratoř :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ schopná přinejmenším zpracovat a odeslat vzorky k vyšetření imunogennosti <p><u>Etické a správní :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ účast kompetentních a výkonných etických a správních pracovníků na místní a národní úrovni <p><u>Všeobecné požadavky :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ dobrý stav cest, telekomunikací, státních a bezpečnostních orgánů ▶ politická stabilita a podpora ▶ dobré vztahy s místními lidmi |
|---|

Monitorování studií s vakcínami proti TBC

Jako u každé nové vakcíny je u nových vakcín proti TBC v prvních studiích nejprve sledována jejich bezpečnost. Zvláštní pozornost zasluhuje aplikace živých vakcín osobám ohroženým infekcí HIV. Pro hodnocení odpovědi na aplikaci vakcíny jsou nejdůležitější biomarkery imunity. Běžně se sleduje reakce T-buněk se zvláštním zřetelem na peptidové epitopy obsažené ve vakcíně. Naneštěstí tyto testy přímo nesouvisí s protekčním efektem očkování. Je však možné, že bližší vymezení příslušných populací T-buněk poskytne lepší obraz stupně ochrany. Nyní se hledají vhodné biomarkery TBC a metody, které umožní využít v terénních studiích funkční bakteriocidní testy, jak je tomu u několika bakteriálních vakcín (např. u meningokokových vakcín).

Etické a právní záležitosti

Populace vybrané pro 2. a 3. fázi studií s vakcínami proti TBC žijí v oblastech s endemickým výskytem této nemoci a obecně o nich platí, že se s výzkumy ještě nesetkaly, že lidé mají nízké vzdělání, jsou sociálně nezajištěni, zastrášení, nezkušení v požadavcích na dodržení jejich základních lidských práv. Všeobecná chudoba a vysoká nezaměstnanost má za

následek, že většině musí k životu stačit méně jak jeden dolar denně. Pro ochranu lidských práv u osob ve studiích musí být studie prováděny v souladu s mezinárodně platnými etickými principy podle Helsinské deklarace lidských práv. Studie musí také respektovat zásady Dobré klinické praxe a příslušné zákony státu.

Řada rozvojových zemí nemá správní orgány. Tam, kde existují, je nutné je v průběhu studie podpořit. Výběr účastníků a získání od nich informovaného souhlasu se studií je mimořádně složitý úkol. I když většina může mít základní znalost angličtiny, jejich gramotnost je bídná. Proto spolupráce s místními předáky je při přípravě a průběhu studie nezbytná.

Finanční zajištění

V letech 2007-08 bylo ve světě na výzkum a opatření proti TBC ročně poskytnuto asi 400-500 milionů USD. Z této částky bylo 15-20 % určeno speciálně na vakcíny a 20-25 % na základní výzkum, zčásti se týkající vývoje nových vakcín. Tyto finance jsou však podstatně menší než 2 miliardy USD potřebných každoročně v nejbližších deseti letech pro výzkum a vývoj vakcín proti TBC. Na financování se mimo mezinárodních soukromých, filantropických společností podílí také Světová banka a další orgány.

Výhled do budoucna

Cílem společenství Stop TB (*Stop TB Partnership*) je snížit nemocnost a úmrtnost na TBC v roce 2015 na polovinu hodnot z roku 1990 a do roku 2050 redukovat roční incidenci nových případů TBC na méně než 1 případ na milion obyvatel. Toho lze dosáhnout jen zavedením nových diagnostických postupů, léků a vakcín. Situace v budoucnu byla prognózována několika matematickými modely s různými scénáři. Nejnovější výsledky předvídají, že nové preexpoziciční vakcíny sníží do roku 2050 incidenci TBC o 39-52 %. Na nižší incidenci se bude 10-27 % podílet léčení novými preparáty, které zkrátí dobu terapie a budou účinné i proti rezistentním kmenům *Mt*. Další snížení incidence TBC o 13-42 % umožní nové spolehlivé a rychlé diagnostické postupy. Předpokládá se, že kombinace nových vakcín, léků a diagnostických postupů může snížit incidenci TBC až o 71 %. K dalšímu snížení až o 94 % by mohlo dojít po hromadném očkování obyvatelstva, po zahájení vakcinace novými postexpozicičními vakcínami a zavedení terapie latentních infekcí. I když eliminace TBC do roku 2050 jako celosvětového zdravotního problému je velmi náročný úkol, mohl by se díky novým protiepidemickým postupům a novým vakcínám zdařit.

(81 citací, kopie u překladatele)

Poznámka překladatele:

To, že se v krátké době opakuje tématika TBC ve studijních materiálech (viz SMS102), je dáno překvapivými informacemi (aspoň pro mne) o řadě nově zkušovaných vakcín proti TBC. Stále však platí to, co jsem napsal v poznámce k SMS102.