



Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU,
RECETOX, PřF Masarykovy univerzity,
FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno

Aktuální problematika současného očkování

Vojtěch Thon
vojtech.thon@fnusa.cz

Sychrov 27. 4. 2018



April 29, 2018!

This year's Day of Immunology
theme is **tuberculosis (TB)**.

IMUNOLOGIE

Očkování

- Přelom tisíciletí

Onemocnění (USA)	Maximální počet případů	Rok v němž k maximálnímu výskytu došlo	Počet případů v r. 1999	Procentuální změna
Difterie (záškrt)	206 939	1921	1	-99,99
Spalničky	894 134	1941	60	-99,99
Příušnice	152 209	1968	352	-99,77
Pertusis (černý kašel)	265 269	1934	6 031	-97,73
Poliomyelitida (<i>paralytická</i>)	21 269	1952	0	-100,0
Tetanus	1 560	1923	33	-97,88
Hemophilus influenzae B	~ 20 000	1984	1 165	-94,18
Hepatitida B	26 611	1985	6 495	-75,59

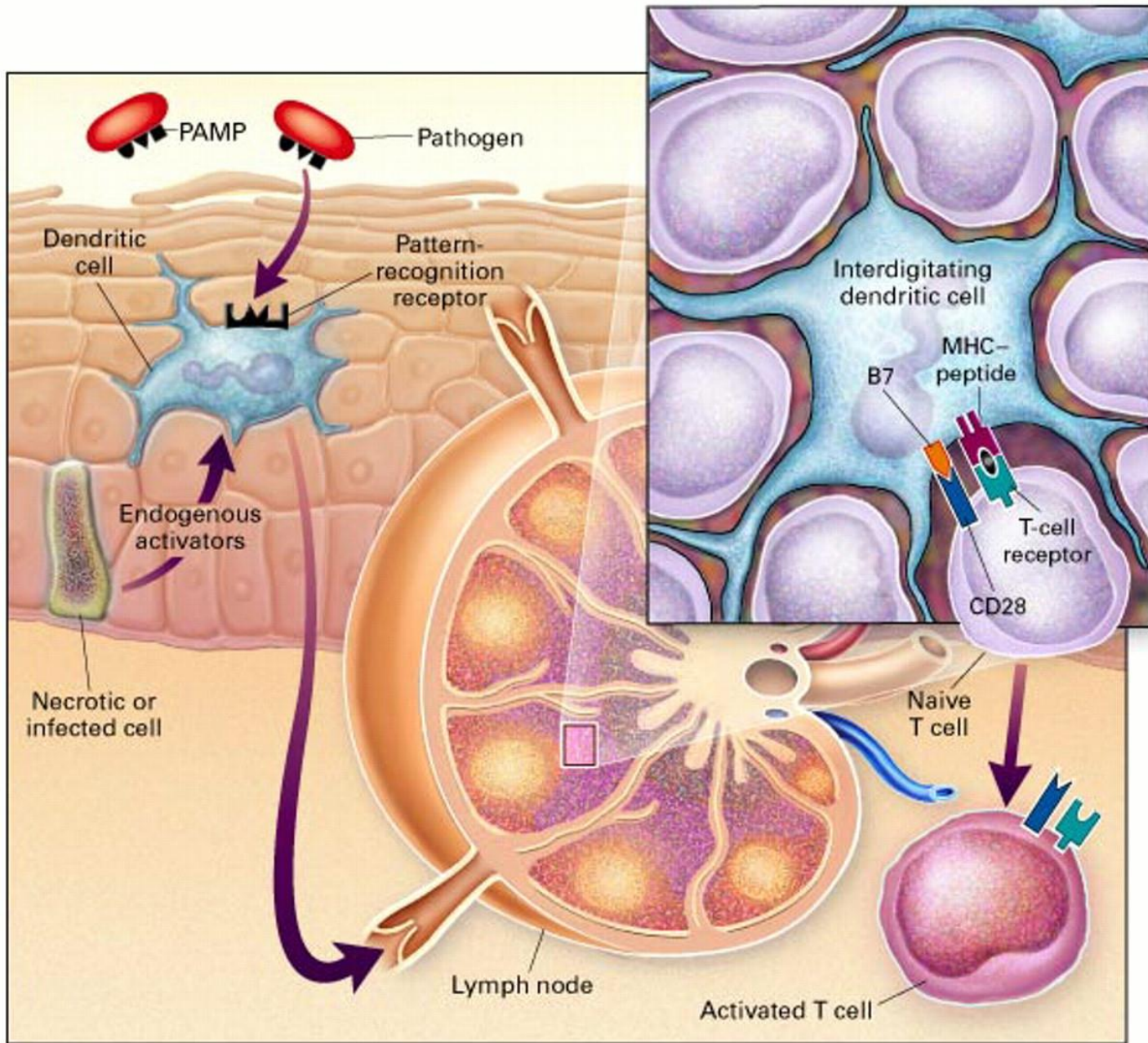


polio

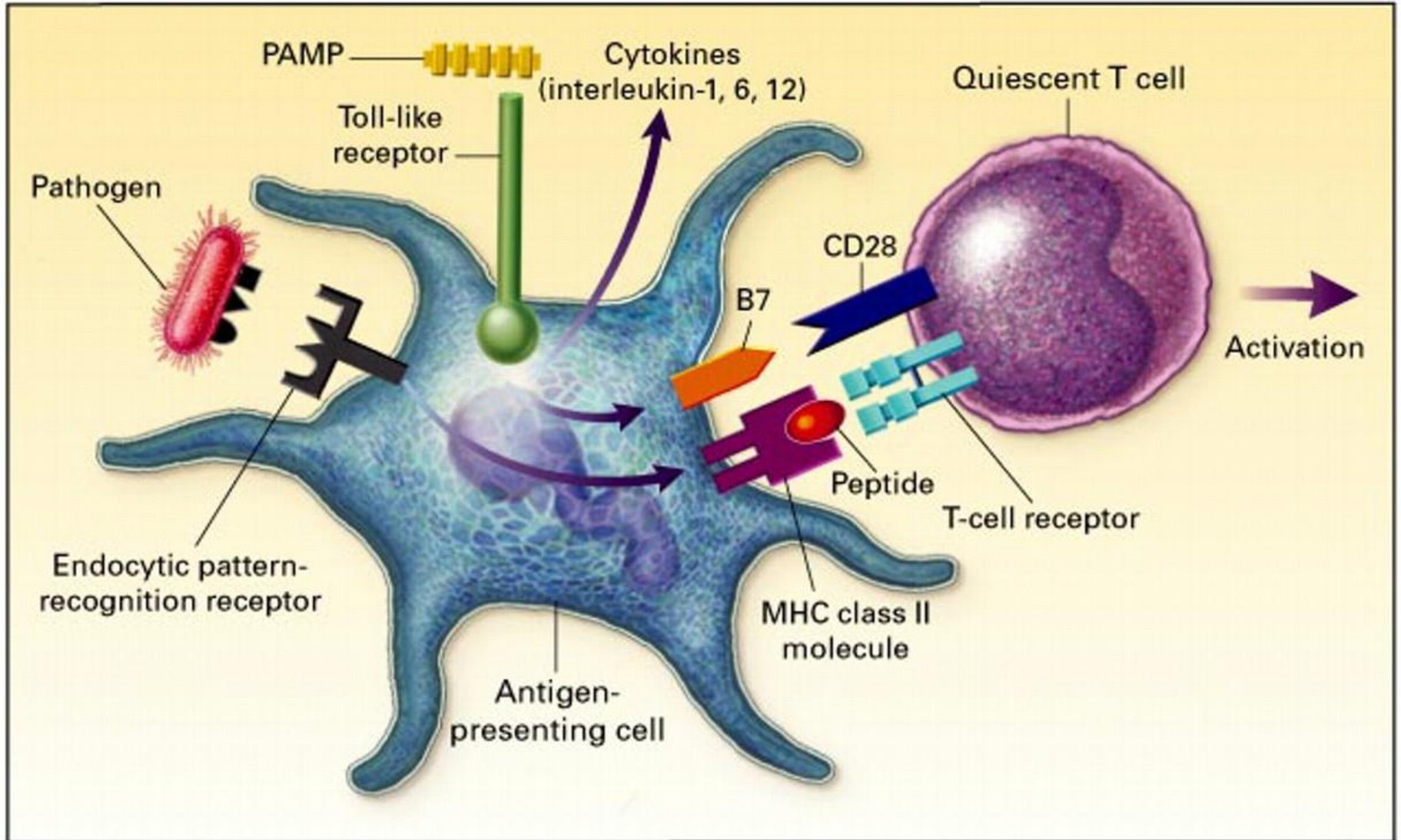
IMUNOLOGIE

Očkování

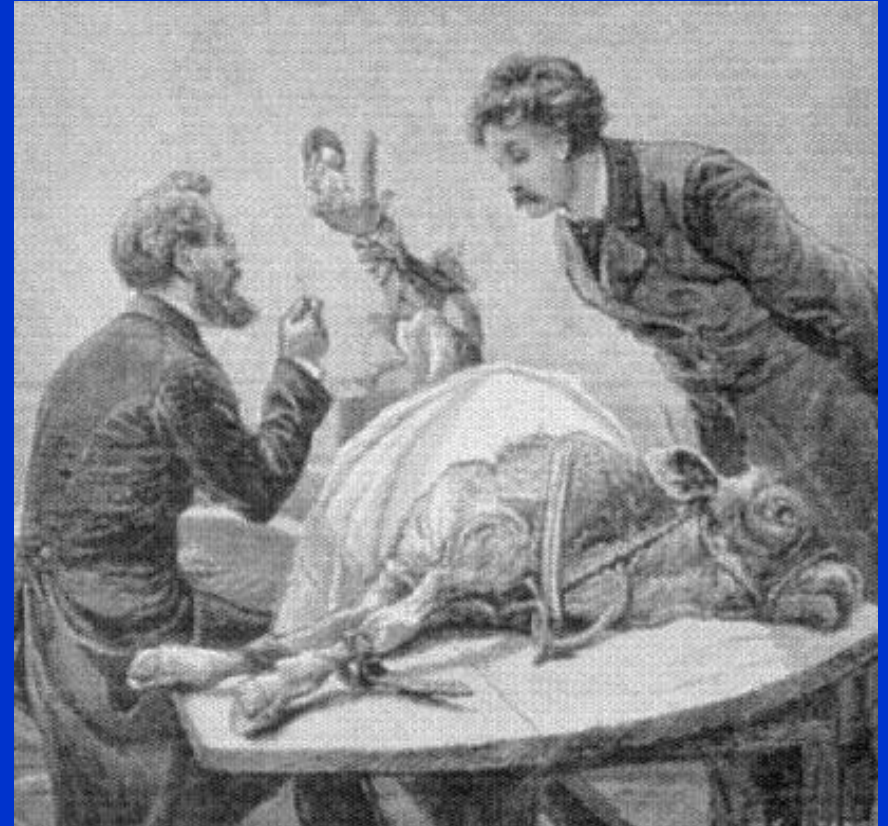
- Preventivní
- Diagnostické
- Terapeutické



Peter J. Delves and Ivan M. Roitt, NEJM 2000



Edward Jenner



Discovery of small pox vaccine

Smallpox (Variola)

- již mnohem dříve: Egypt (3000 BC), Čína (2000 BC)
– vdechování rozdrcených krust
- Turecko (1500 BC) - variolace
- Novověk - Turecko 1717 AD: manželka britského velvyslance po variolaci syna dopisem do Anglie:
“The smallpox, so fatal, so general amongst us, is entirely harmless here by the invention of ingrafting....I am patriot enough to bring this invention into fashion in England.“

AN
INQUIRY
INTO
THE CAUSES AND EFFECTS
OF
THE VARIOLÆ VACCINÆ,
A DISEASE
DISCOVERED IN SOME OF THE WESTERN COUNTIES OF ENGLAND,
PARTICULARLY
GLOUCESTERSHIRE,
AND KNOWN BY THE NAME OF
THE COW POX.

BY EDWARD JENNER, M. D. F. R. S. &c.

— QUID NOBIS CERTIUS IPSIS
SENSIBUS ESSE POTEST, QUO VERA AC FALSA NOTEMUS.

LUCRETIVS.

London:

PRINTED, FOR THE AUTHOR,

BY SAMPSON LOW, N^o. 7, BEEWICK STREET, SOHO:

AND SOLD BY LAW, AVE-MARIA LANE; AND MURRAY AND HIGHLEY, FLEET STREET.

Variola

Erupce: 2 den



4 den



8 den



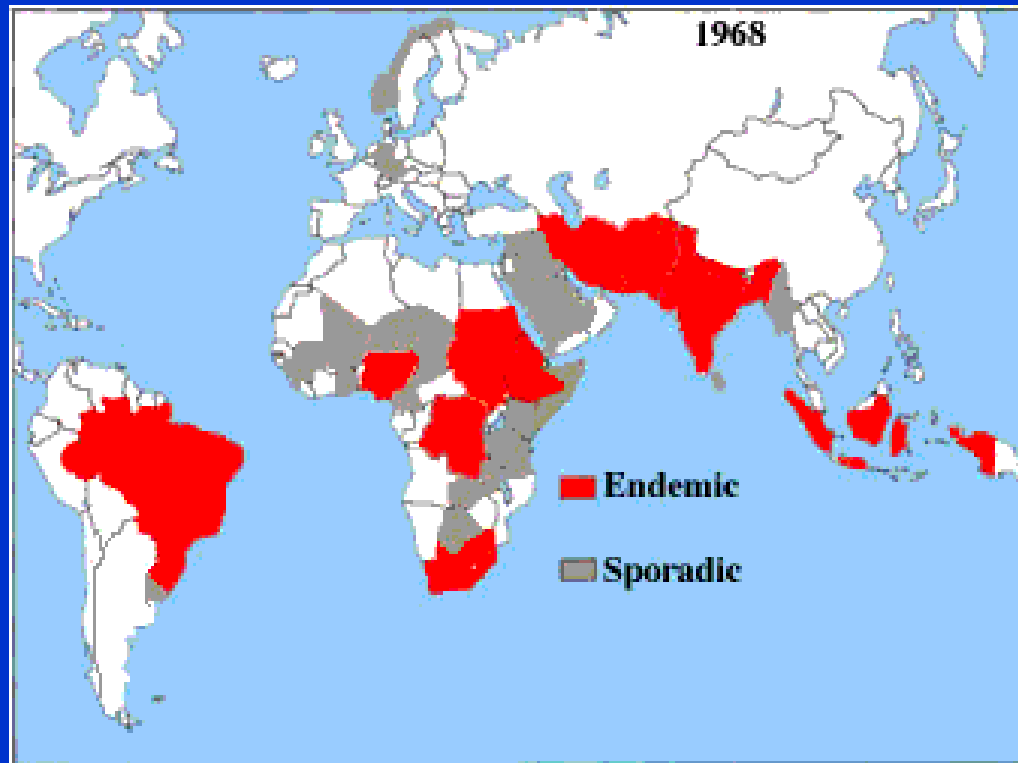
WHO: 9. prosince 1979 deklaruje eradikaci varioly



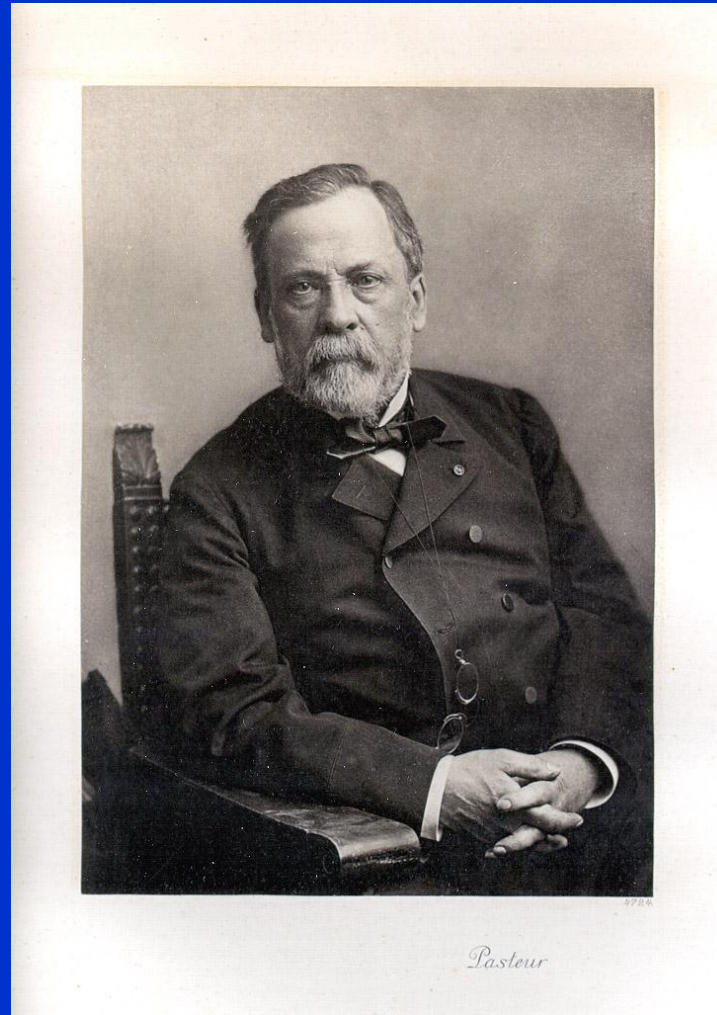
Prof. Karel Raška



WHO - Variola: průběh eradikace vývoj v letech 1968 - 1978



1885: L. Pasteur – atenuovaná vakcína proti vzteklině



APPARTEMENT
DE
MONSIEUR PASTEUR





L'INFECTION BACILLAIRE
ET LA
TUBERCULOSE

CHEZ L'HOMME ET CHEZ LES ANIMAUX

*PROCESSUS D'INFECTION ET DE DÉFENSE
ÉTUDE BIOLOGIQUE ET EXPÉRIMENTALE*

PAR
A. CALMETTE

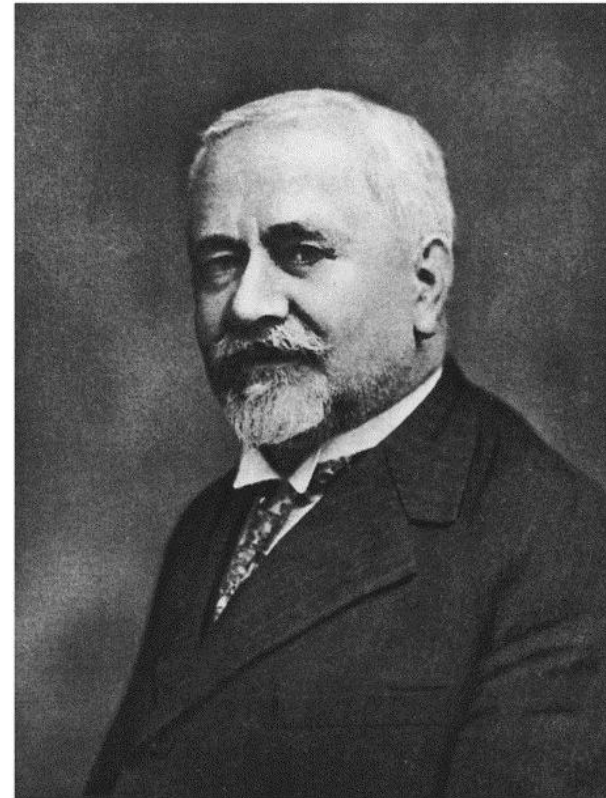
DEUXIÈME ÉDITION

Avec 31 figures* dans le texte et
25 planches hors texte en couleurs

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VI^e

1922

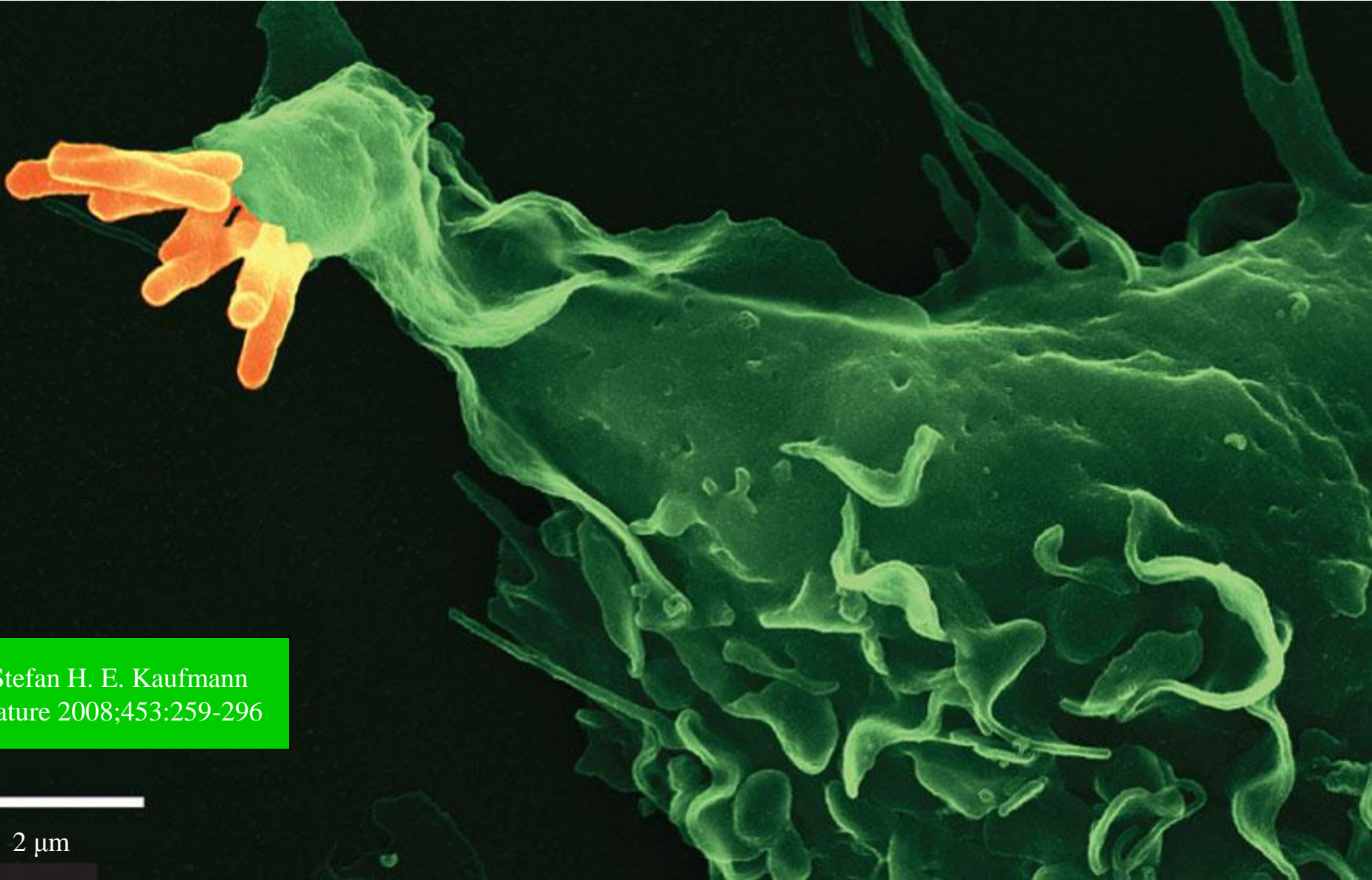
Dr. Albert Calmette



A handwritten signature in black ink, which appears to read 'A. Calmette'. The signature is written in a cursive style and is underlined with a single horizontal line.

... ..,
avec la conscience d'avoir fait ce que j'ai pu".

Mycobacterium tuberculosis: makrofág



Stefan H. E. Kaufmann
Nature 2008;453:259-296

2 μm

Prof. Karel Křepela



15. 7. 1929 – 13. 1. 2018

IMUNOLOGIE

Očkování



- Česká republika - vakcinační velmoc

IMUNOLOGIE

Očkování



- Bezpečnost

Reaktivace BCG, pokud podáno záhy po narození



- Reaktivace po BCG očkování byla častou komplikací u zdravých dětí. Následuje po kombinované vakcíně s hepatitidou B, aplikované ve věku 12 týdnů života (malý časový odstup).

Reaktivace BCG, pokud podáno záhy po narození



- Komplikace však nenastávají u tisíců
dětí HBsAg pozitivních matek.
Jejich děti jsou očkovány po porodu
nejprve proti hepatitidě B a až později
ve druhé polovině prvního roku věku
imunizovány BCG vakcínou.

Největšími učiteli imunologie
jsou pacienti
s poruchami imunity.

Bezpečnost

základy imunológie

4. vydání

Translation:
M. Ferenčík
Š. Nyulassy
M. Buc

ivan roitt

Vydavateľstvo Osveta, 1981

Ivan Roitt, *Essential Immunology*, 4th Edition, 1980:

*„ ... in one particular country at a certain time
there were no adults with T-cell deficiency.*

The reason?

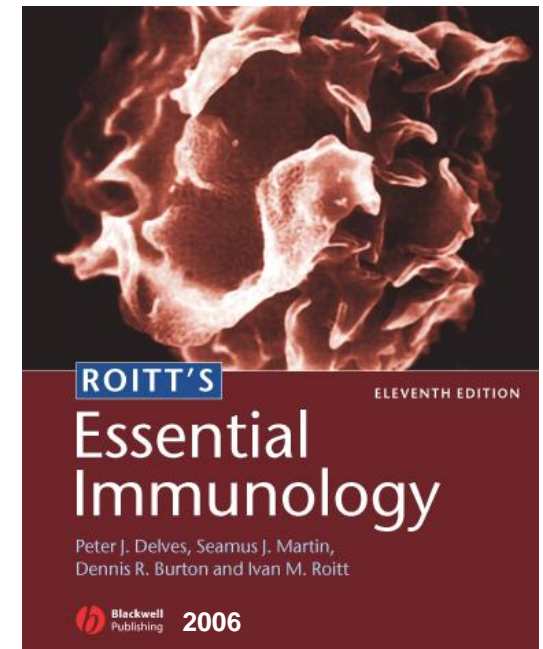
*All children had been immunized with live BCG vaccine as a part of a
community health program (!).“*

Ivan Roitt, *Základy imunológie*, 4. vyd., Osveta 1981, kapitola 7: Imunita proti infekcii, str. 189:

„ ... v jednej nejmenovanej krajine neexistuje ani
jeden dospelý jedinec s T-lymfocytárnou deficienciou.

Príčina?

Všetky deti boli imunizované živou vakcínou BCG
v rámci povinného očkovacieho programu!“



2018

ZÁKLADY KLINICKÉ IMUNOLOGIE

6. vydání

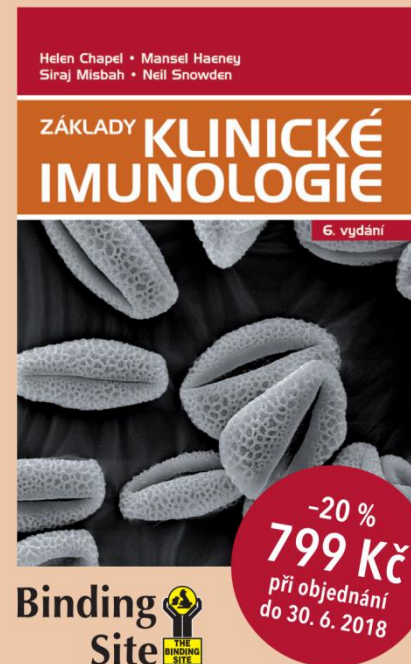
H. Chapel, M. Haeney, S. Misbah, N. Snowden
přeložil Vojtěch Thon

Základy klinické imunologie jsou kliniky orientovanou a didakticky zpracovanou moderní učebnicí lékařské imunologie. Autorský kolektiv pod vedením prof. Dr. Helen Chapel z Oxfordské univerzity zpracoval již 6., aktualizované anglické vydání, které nyní vychází v českém překladu.

URČENO PRO:

- lékaře před atestací
- zájemce o rozšíření znalostí z imunologie a alergologie
- pregraduální a postgraduální studenty lékařských fakult
- přírodovědce a laboratorní pracovníky

360 str., váz., ~~999 Kč~~



Základní složky imunitního systému: jejich struktura a funkce • Infekce Imunodeficience • Anafylaxe a alergie • Autoimunitní choroby • Lymfoproliferativní poruchy • Ovlivnění imunitního systému • Transplantace • Onemocnění ledvin • Klouby a svaly • Kožní onemocnění • Oční onemocnění • Onemocnění orgánů dutiny hrudní • Onemocnění gastrointestinálního traktu a jater • Endokrinologie a diabetes • Nemaligní hematologická onemocnění • Neuroimunologie • Imunologické poruchy v těhotenství • Metody v klinické imunologii



NAKLADATELSTVÍ
TRITON

Objednávejte na:

www.tridistri.cz nebo obchod@triton-books.cz

Nakladatelství TRITON, Vykáňská 5, 100 00 Praha 10

Upozorňujeme vážené obecenstvo, zvláště pak důstojné a velebné duchovenstvo po všech slovanských dědinách a vlastech na toto dílo, jenž jest plod mnohaletého, usilovného namáhání. Řeč o něm šířiti a je vychvalovati – jakož obyčej bývá – nemíníme, toho jsouce přesvědčení: že soudný čtenář již po přehlednutí těchto několika listů na cenu celé práce alespoň poněkud uzavíráti může.

(Patristická encyklopedie, Praha 1851)

X-SCID: Smrtelná generalizovaná BCG-óza a GvHD



P. Sedláček, ESID, Praha 2005

Exemple: déficit immunitaire combiné sévère

- Infections sévères à répétition dès la petite enfance
- Nécessité de placer les enfants dans une bulle stérile jusqu' à la greffe de cellules souches



ČR: rok 1995 – první záchyt a dg. SCID

- Chlapec, diagnóza **SCID** stanovena (až) v 18 měsících, fenotyp: T-B+NK+
- Od novorozeneckého věku paronychium, ve 3 měsících soor, **perforace abscesu po BCG vakcinaci**. Ve 4 měsících zjištěna hepatosplenomegalie. Od 6 měsíců recidivující kožní furunkly, hepatopatie. V 9 měsících na rtg plic (v rodině TBC) **miliární pneumonie**, Mantoux negativní, krátce (1 měsíc) léčen antituberkulotiky. Kolonizován *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, recidivující febrilní stavy, soor. Od 12 měsíců chronický průjem, růst pod 3. percentilem.
- Laboratorní nálezy: **Lymfocyty 2880/μl**, CD3 30% (v.s. maternálního původu), **CD4: 0%**, CD8 33%, NK 27%, CD19 25%. Test blastické transformace lymfocytů: neg.
- **Specifická protilátková odpověď: neg.**,
Imunoglobuliny: IgG 5,14g/l (substit.), IgA 0,37g/l, IgM 0,64g/l.
- Prokázán maternofetální engraftment.
- CT mediastina: ageneze thymu. Hepatopatie (v.s. GvHD).
- SCT ve 20 měsících, dárce: HLA haploidentická matka, periferní kmenové buňky (PBSC), T deplece štěpu (TCD). Přípravný režim: sine. Prevence GvHD: Cyklosporin A (CsA). Komplikace: akutní GvHD II. st., CMV infekce 3 měsíce po SCT. **Antituberkulotická léčba ukončena 2 roky po SCT.**
- **Sledování: hladiny imunoglobulinů v normě bez substituce IVIG, buněčná imunita i specifická protilátková odpověď v normě. Nemocnost přiměřená věku, občasné respirační infekty. Normální růstová dynamika.**

Transplantační centrum ve FN Motol



Transplantační centrum ve FN Motol





ÚMRTÍ

- Z 12 BCG vakcinovaných pacientů se zachycenou a diagnostikovanou těžkou kombinovanou imunodeficiencí v ČR: **5 zemřelo**, (3 netransplantováni)
- **Imunodeficientní pacienti po vakcinaci živou BCG vakcínou mohou umírat dříve, aniž by stačili být vůbec správně diagnostikováni a odesláni k transplantaci**
- Podobný stav je také u pacientů s chronickou granulomatózní chorobou (CGD) i u dalších vrozených imunodeficiencí

Berlin
2009

2nd European Congress of Immunology

September 13–16, 2009
Berlin, Germany
www.eci-berlin2009.com

www.eji-journal.eu

EFIS

European Federation of
Immunological Societies

eci
berlin
2009

WILEY-BLACKWELL

ISSN 0014-2980 · EJIMAF 39 (S1) S1–S808 (2009) · Vol. 39 · No. S1 · September 2009

D 5122

European Journal of
Immunology

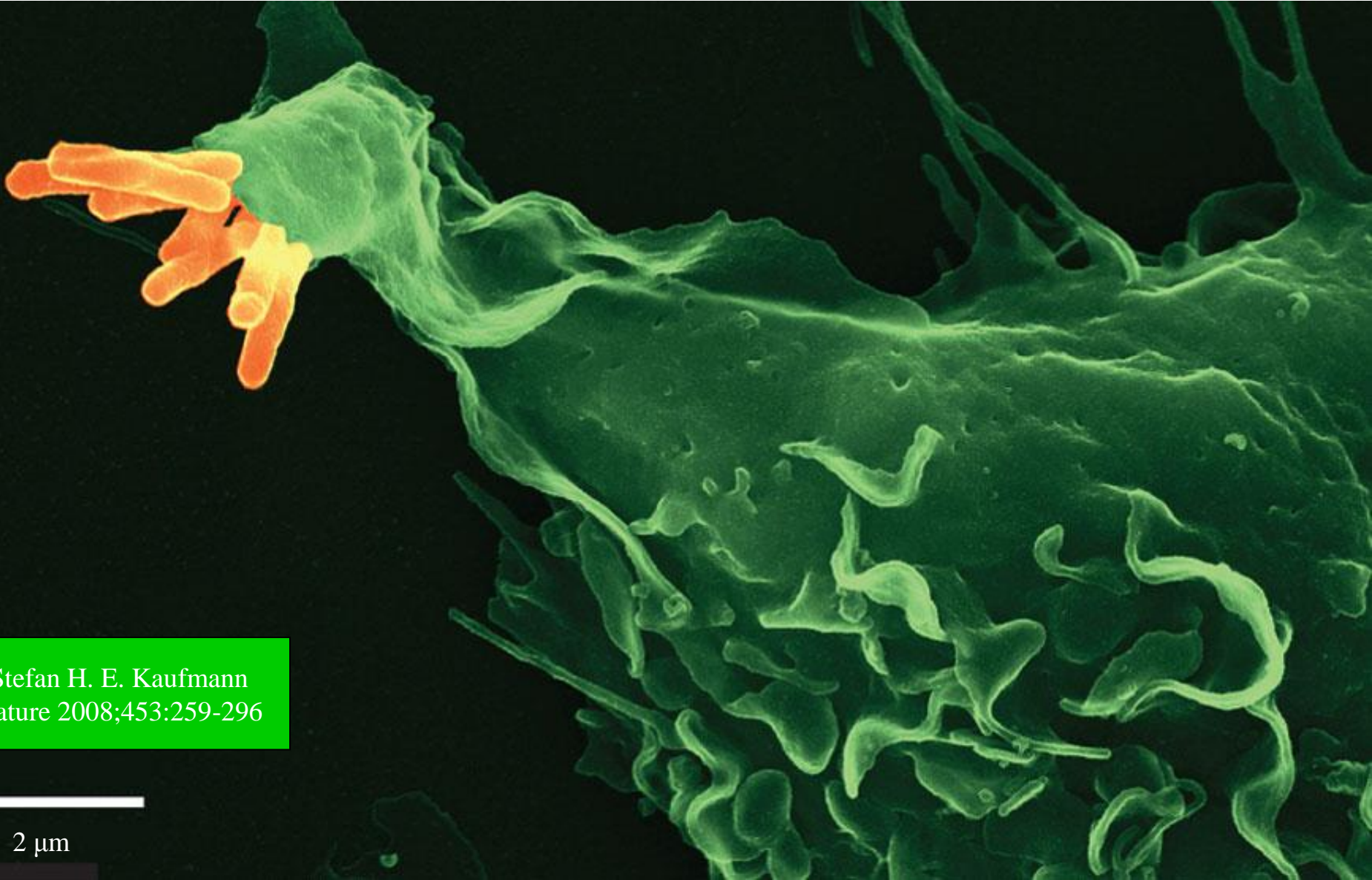
Supplement
1/09

**Immunity for Life
Immunology for Health**

V. Thon et al.

**Necessity of postpone BCG vaccination –
Lesson from primary immunodeficiencies**
S 261

Mycobacterium tuberculosis: makrofág



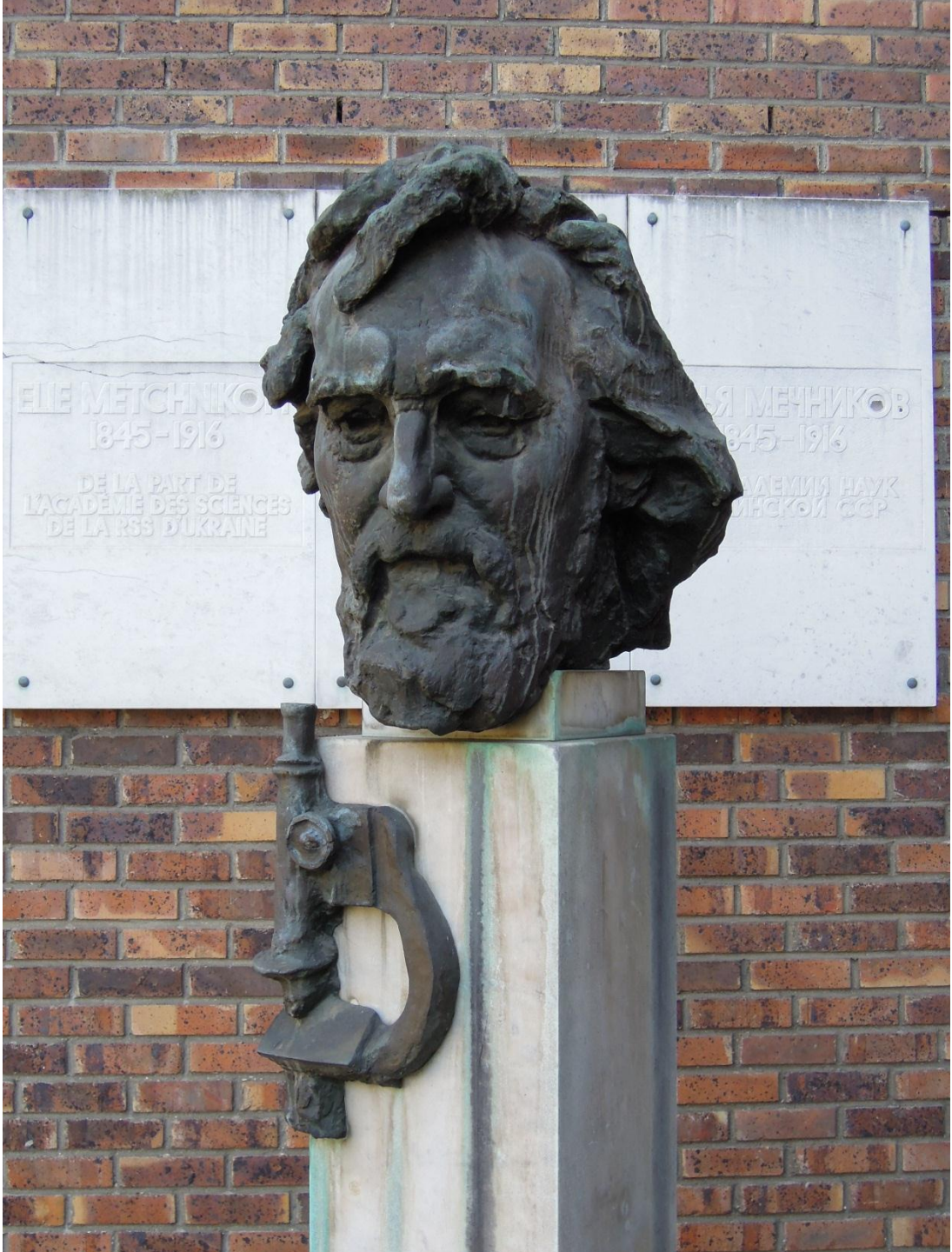
Stefan H. E. Kaufmann
Nature 2008;453:259-296

2 μm



Ilya Mechnikov pohlcený makrofágem

Sáva Pešák, 1995



DMITRY MENDELEEV
1845-1916

DE LA PART DE
L'ACADEMIE DES SCIENCES
DE LA RSS D'UKRAINE

ДМИТРИЙ МЕНДЕЛЕЕВ
1845-1916

АКАДЕМИЯ НАУК
УСРС



Found no previous notice Kings College
Writ. 10. 10. 1891.

TRINITY COLLEGE LODGE June 12, 1891.

The Vice-Chancellor requests that at the Congregation on Tuesday, June 16, Doctors in the different Faculties will wear their Scarlet Robes.

concert
believe
2 p.m. 16/6

Order of Proceedings on June 16

A Procession will be formed at 11.45 A.M. in the Arts School in the following order.

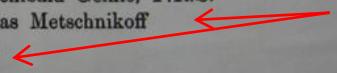
The Esquire Bedells

THE VICE-CHANCELLOR accompanied by the Registry

THE RECIPIENTS OF HONORARY DEGREES

- | | |
|---------------------------------------|---|
| 2 Sir Alfred Lyall, K.C.B., K.C.I.E.. | 1 The Most Honourable the Marquis of Dufferin and Ava, K.P., G.C.B., G.C.S.I. |
| 4 Mr W. H. Flower, F.R.S. | 3 Sir Archibald Geikie, F.R.S. |
| 6 Mr W. E. H. Lecky | 5 Dr Elias Metschnikoff |

7 Herr Antonin Dvořák



- Heads of Colleges
- Doctors in Divinity
- Doctors in Law
- Doctors in Medicine
- Doctors in Science and Letters
- Doctors in Music
- The Public Orator
- Professors
- Members of the Council of the Senate
- The Proctors
- The Librarian.

The Procession will enter the Senate House by the South Door.

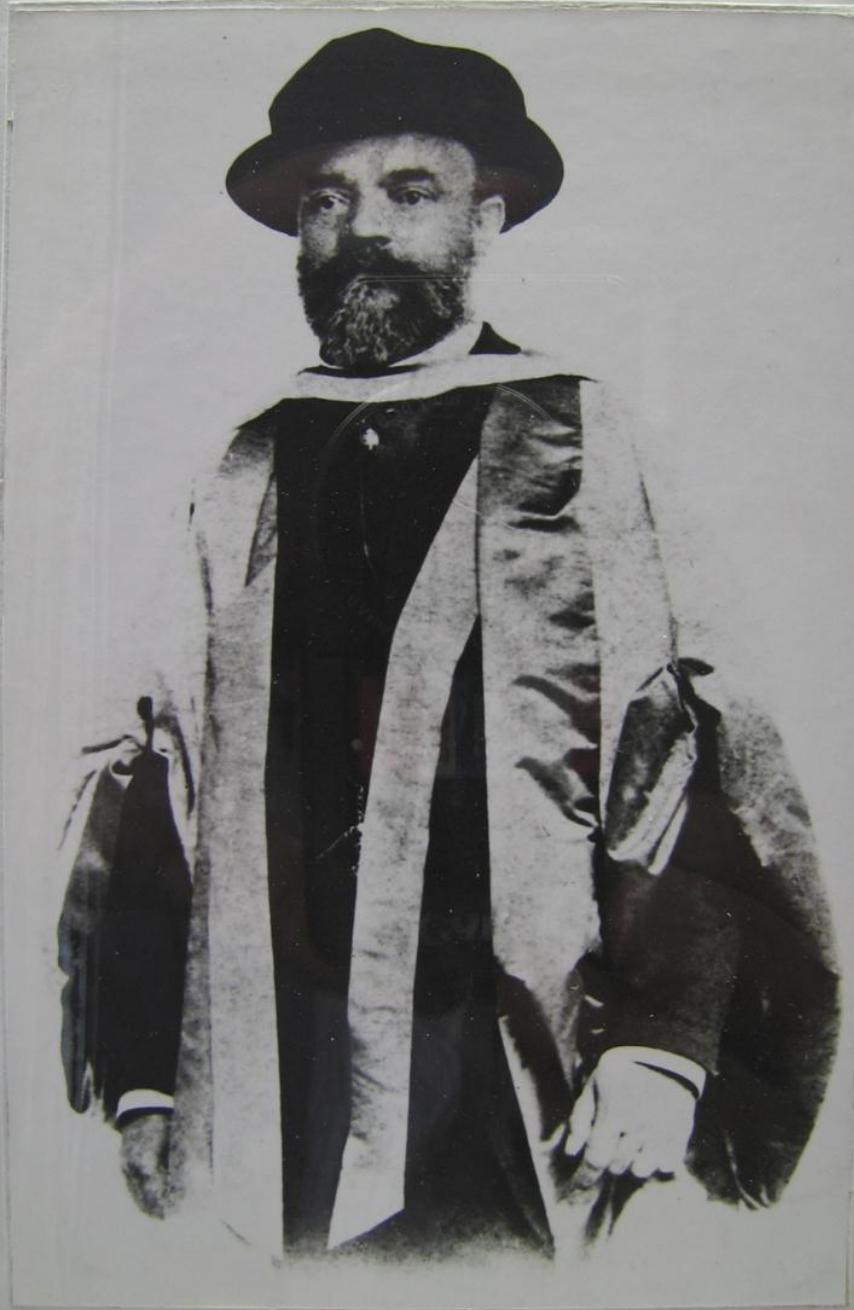
The HIGH STEWARD Elect will enter the Senate House, preceded by the Esquire Bedells, will be admitted to his Office by the Vice-Chancellor, and will receive an Honorary Degree.

His Patent of Office will then be read and presented.

The Honorary Degrees will be conferred in the above order.

The Prize Exercises will be recited.

After the Congregation the Procession will leave the Senate House in the order in which it entered, and will break off in Senate House Yard.



**Antonín Dvořák v taláru — promoce
v Cambridge (1891)**

Čestný doktorát udělen Antonínu Dvořákovi v Cambridge 16. 6. 1891, společně s ním též udělení čestného doktorátu Ilju I. Mečnikovovi, objeviteli buněčné imunity (Nobelova cena 1908).

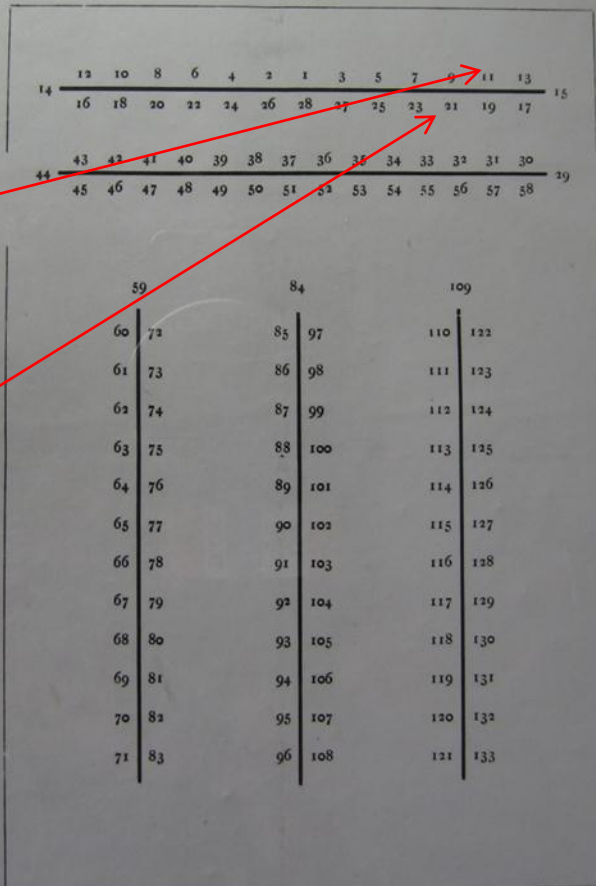


Banquet at Cambridge! Trinity College.

TUESDAY, June 16, 1891. 7.30 P.M.

LODGE

- 1 The Master
- 2 The High Steward
- 3 The Marquis of Dufferin
- 4 The Master of Clare
- 5 Sir G. Gabriel Stokes, M.P.
- 6 Dr Lecky
- 7 The Master of St John's
- 8 Prof. Seeley
- 9 Sir George Paget
- 10 The Registrar
- 11 Dr Metschnikoff
- 12 Dr Flower
- 13 Prof. Roy
- 14 The Junior Bursar
- 15 Mr Prior
- 16 Prof. Hughes
- 17 The Mayor
- 18 Sir Archibald Geikie
- 19 Dr Stanford
- 20 The Master of Peterhouse
- 21 Dr Antonin Dvofák
- 22 Lt. Col. Rowan Hamilton
- 23 Mr Sedley Taylor
- 24 The Master of Magdalene
- 25 The High Sheriff
- 26 The Lord Lieutenant
- 27 The Public Orator
- 28 Sir Alfred Lyall
- 29 Mr Image
- 30 Mr Sealy
- 31 Dr MacAlister
- 32 Prof. Foster
- 33 Mr Prothero
- 34 Mr Langley
- 35 Mr Gill
- 36 Dr Postgate
- 37 Mr Harrison
- 38 Mr T. L. Heath
- 39 Mr Williams
- 40
- 41 Mr Myers
- 42 Mr Conybeare
- 43 Mr A. M. Reid
- 44 Mr Scott
- 45 Prof. Lewis
- 46 Mr Gee
- 47 Mr Sedgwick
- 48 Mr Lewis Thomas
- 49 Mr Platts
- 50 Mr Kellett
- 51 Mr Dixon
- 52



SCREENS

59	84	109			
60	72	85	97	110	122
61	73	86	98	111	123
62	74	87	99	112	124
63	75	88	100	113	125
64	76	89	101	114	126
65	77	90	102	115	127
66	78	91	103	116	128
67	79	92	104	117	129
68	80	93	105	118	130
69	81	94	106	119	131
70	82	95	107	120	132
71	83	96	108	121	133

- 39 The Senior Dean
- 40 The Master of Corpus
- 41 Sir G. M. Humphry
- 42 The Master of Jesus
- 43 Mr Day
- 44 Mr Whitting
- 45 The Senior Proctor
- 46 Dr Routh
- 47 Dr Lumby
- 48 Prof. Westlake
- 49 Prof. Babington
- 50 Dr Bradbury
- 51 The University Librarian
- 52 Sir Thomas Wade
- 53 The Master of Christ's
- 54 Dr Jackson
- 55 The Master of Selwyn
- 56 Sir Roland Wilson
- 57 Sir Seymour Fitzgerald
- 58 Prof. Cowell
- 59 The President of St John's
- 60 The Master of Sidney
- 61 Dr Frost
- 62 Dr Garrett
- 63 Mr Hudson
- 64 Mr Fellowes Gordon
- 65 The Master of Downing
- 66 Prof. Mayor
- 67 Dr Sidgwick
- 68 Sir James Ramsay
- 69 Mr H. M. Taylor
- 70 Mr J. H. Taylor
- 71 Prof. Bensly
- 72 Mr Barton
- 73 Mr Birks
- 74 Mr H. A. Birks
- 75 Mr Hicks
- 76 Mr Hadley
- 77 Mr Humphry
- 78 Mr Murray
- 79 Mr Sheppard
- 80
- 81
- 82 Prof. Macalister
- 83 Prof. Thomson
- 84 Dr Gaskell
- 85 Mr Speer
- 86 Mr Borissow
- 87 Mr Geldard
- 88 Mr Otley
- 89 Mr Boughey
- 90 Mr Edwards
- 91 Mr Parry
- 92
- 93
- 94

Po 40 hod. cestě jsme se včera šťastně
navrátili. Vše vypadlo skvěle - jak jsem
Vám již z Cambridge lístkem oznámil.
Bude tu vzpomínka a po celý můj život
nezapomenutelná. Musel bych Vám
o tom dlouho a dlouho povídat.
Snad se dočtete v našich (vsuvka)
novin o tom. ..."

Antonín Dvořák Aloisu Göblovi o svých
dojmech z Cambridge (26. 6. 1891)

Antonín Dvořák o dojmech z Cambridge (26. 6. 1891):

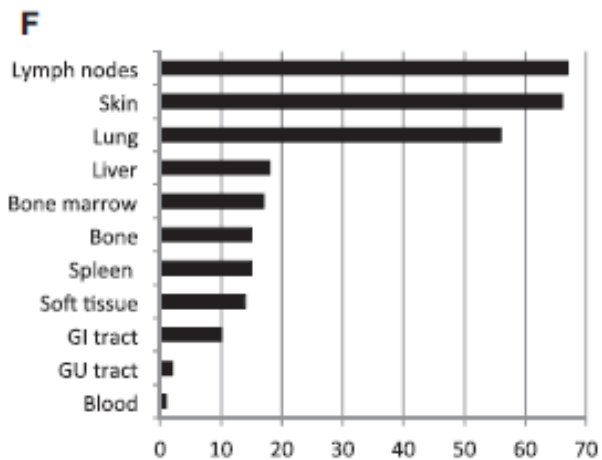
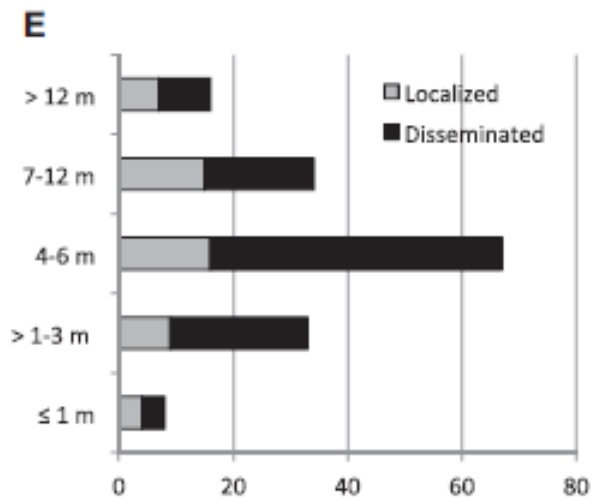
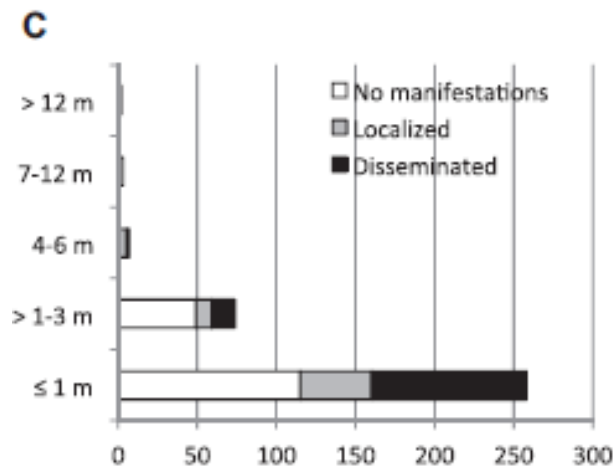
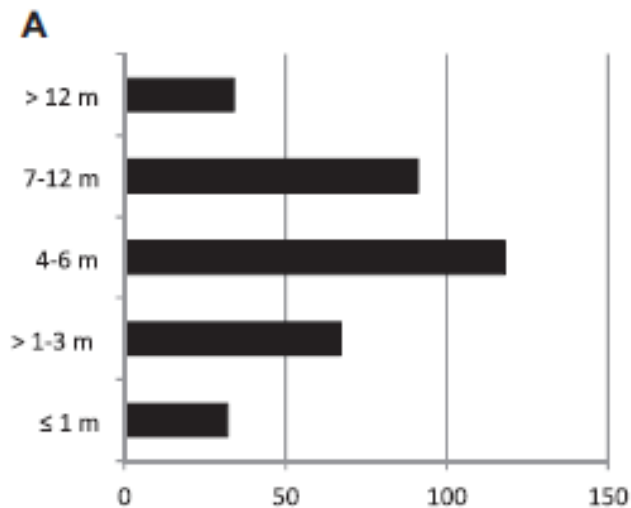
„Po 40 hod. cestě jsme se včera šťastně navrátili. Vše vypadlo skvěle - jak jsem Vám již z Cambridge lístkem oznámil. Bude tu vzpomínka po celý můj život nezapomenutelná. Musel bych Vám o tom dlouho a dlouho povídat. Snad se dočtete v našich (vsuvka) novin o tom. ...“

349 BCG vakcinovaných SCID pacientů z 29 center v 17 zemích světa

BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies

Beatriz E. Marciano, MD,^a Chiung-Yu Huang, PhD,^b Gyan Joshi, PhD,^b Nima Rezaei, MD,^c Beatriz Costa Carvalho, MD,^d Zoe Allwood, MD,^e Aydan Ikinogullari, MD,^f Shereen M. Reda, MD,^g Andrew Gennery, MD,^h Vojtech Thon, MD,ⁱ Francisco Espinosa-Rosales, MD,^j Waleed Al-Herz, MD,^k Oscar Porras, MD,^l Anna Shcherbina, MD,^m Anna Szaflarska, MD,ⁿ Şebnem Kiliç, MD,^o Jose L. Franco, MD, PhD,^p Andrea C. Gómez Raccio, MD,^q Persio Roxo, Jr, MD,^r Isabel Esteves, MD,^s Nermeen Galal, MD,^t Anete Sevciovic Grumach, MD, PhD,^u Salem Al-Tamemi, MD,^v Alisan Yildiran, MD,^w Julio C. Orellana, MD,^x Masafumi Yamada, MD,^y Tomohiro Morio, MD,^z Diana Liberatore, MD,^{aa} Yoshitoshi Ohtsuka, MD,^{bb} Yu-Lung Lau, MD,^{cc} Ryuta Nishikomori, MD,^{dd} Carlos Torres-Lozano, MD,^{ee} Juliana T. L. Mazzucchelli, MD,^d Maria M. S. Vilela, MD,^d Fabiola S. Tavares, MD,^d Luciana Cunha, MD,^{ff} Jorge A. Pinto, MD,^{ff} Sara E. Espinosa-Padilla, MD,^j Leticia Hernandez-Nieto, MD,^j Reem A. Elfeky, MD,^g Tadashi Ariga, MD,^y Heike Toshio, MD,^{dd} Figen Dogu, MD,^f Funda Cipe, MD,^f Renata Formankova, MD,^{gg} M. Enriqueta Nuñez-Nuñez, MD,^{ee} Liliana Bezrodnik, MD,^q Jose Gonçalo Marques, MD,^s Maria I. Pereira, PhD,^x Viviana Listello, MD,^x Mary A. Slatter, MD,^h Zohreh Nademi, MD,^h Danuta Kowalczyk, MD,ⁿ Thomas A. Fleisher, MD,^{hh} Graham Davies, MD,^e Bénédicte Neven, MD,ⁱⁱ and Sergio D. Rosenzweig, MD, PhD^{jj} *Bethesda, Md, Tehran, Iran, São Paulo and Minas Gerais, Brazil, London and Newcastle upon Tyne, United Kingdom, Ankara, Bursa, and Atakum-Samsun, Turkey, Cairo, Egypt, Brno and Prague, Czech Republic, Mexico City and Guadalajara, Mexico, Kuwait City, Kuwait, San Jose, Costa Rica, Moscow, Russia, Krakow, Poland, Medellin, Colombia, Buenos Aires and Córdoba, Argentina, Lisbon, Portugal, Muscat, Oman, Sapporo, Tokyo, Hyogo, and Kyoto, Japan, Hong Kong, China, and Paris, France*

J Allergy Clin Immunol 2014;133:1134-41.



A - věk v čase diagnostikování těžké kombinované imunodeficiencie

C - věk při očkování BCG vakcínou a charakter s očkováním spojených komplikací

E - věk při propuknutí komplikací spojených s BCG vakcínou

F - charakter BCG komplikací



DALŠÍ ÚMRTÍ ZDRAVÝCH DĚTÍ

- **Pertuse:** úmrtí dětí v ČR od r. 2005
- Souvislost s nesprávnou vakcinací (též interakce hexavakcíny s BCG - vedlejší nežádoucí účinky)
- Nárůst pertuse v ČR (stav srovnatelný s 60. léty minulého století)
- Do 1. 11. 2010 se očkovalo proti pertusi pozdě!



Bylo povinností
Ministerstva zdravotnictví ČR
legislativně BCG vakcinaci
v porodnicích ukončit
a zajistit včasné očkování proti
pertusi.

Vakcinaci proti TBC lze odložit, lékaři neprotestují

- PRAHA - Rodiče malých dětí vědí o vakcíně proti tuberkulóze své. Podle vyhlášky by ji měli novorozenci dostat brzy po narození, od čtvrtého dne svého života. V porodnicích se ale lékaři zcela běžně setkávají s tím, že toto očkování rodiče odmítnou.

Ročník 2010

SBÍRKA PŘEDPISŮ ČESKÉ REPUBLIKY

PROFIL PŘEDPISU:

Titul předpisu:

**Vyhláška, kterou se mění vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti
infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů**

Citace: **299/2010 Sb.**

Na straně (od-do): 4244-4246

Druh předpisu: Vyhláška

Datum přijetí: 25. října 2010

Platnost předpisu: ANO

Vydáno na základě:

[258/2000 Sb.](#); [222/2006 Sb.](#)

Předpis mění:

537/2006 Sb.

Částka: 110/2010 Sb.

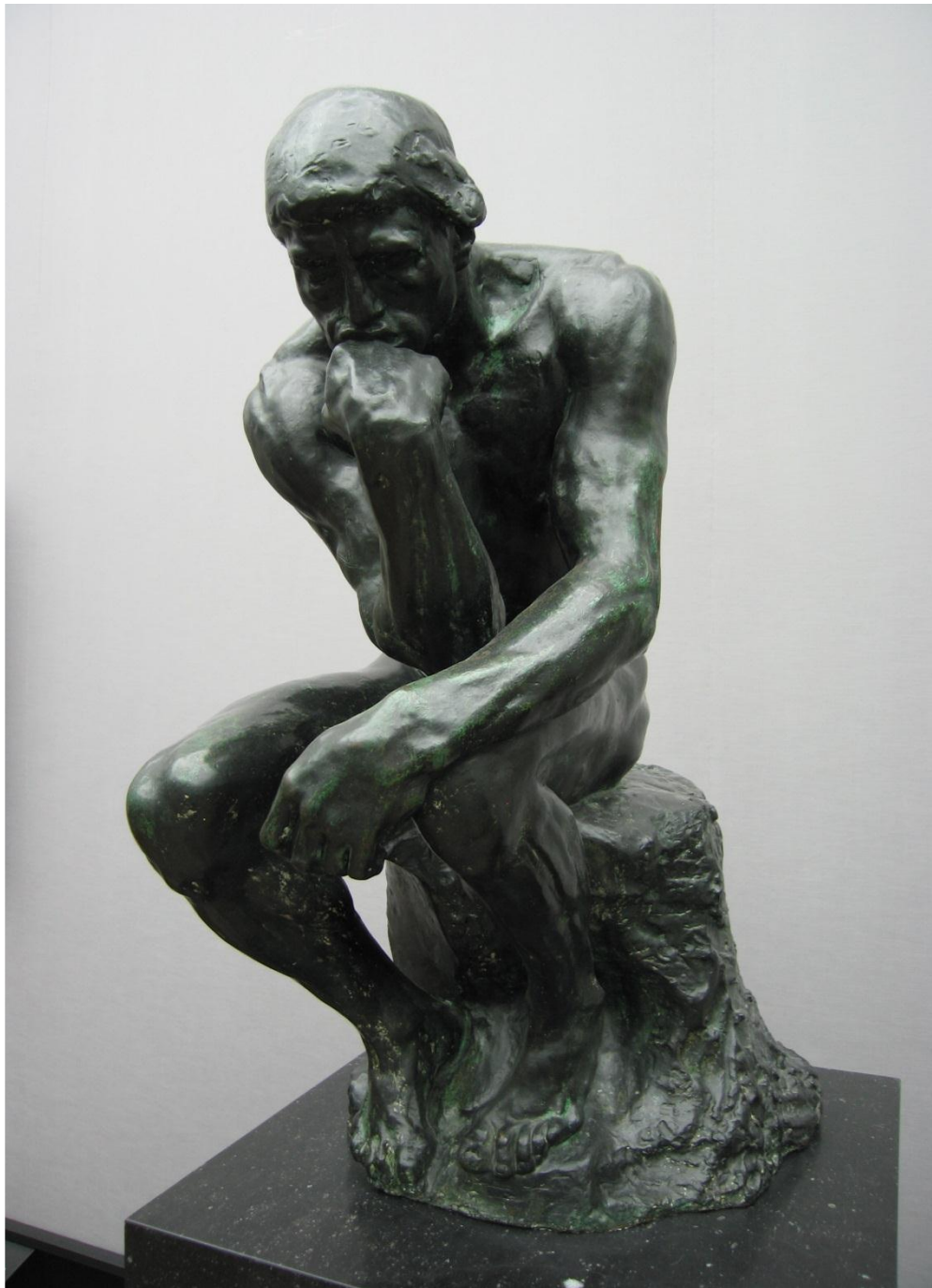
Rozeslána dne: 29. října 2010

Autoři předpisu: Ministerstvo zdravotnictví

***Datum účinnosti od:* 1. listopadu 2010**

Pozn. k úč.:

Auguste Rodin
Der Denker, 1881-83
Berlin





VROZENÉ IMUNODEFICIENCE A BCG VAKCINACE

Konsekvence z komplikací
a úmrtí dětí po očkování proti
tuberkulóze.

Lege artis postup očkování proti tuberkulóze

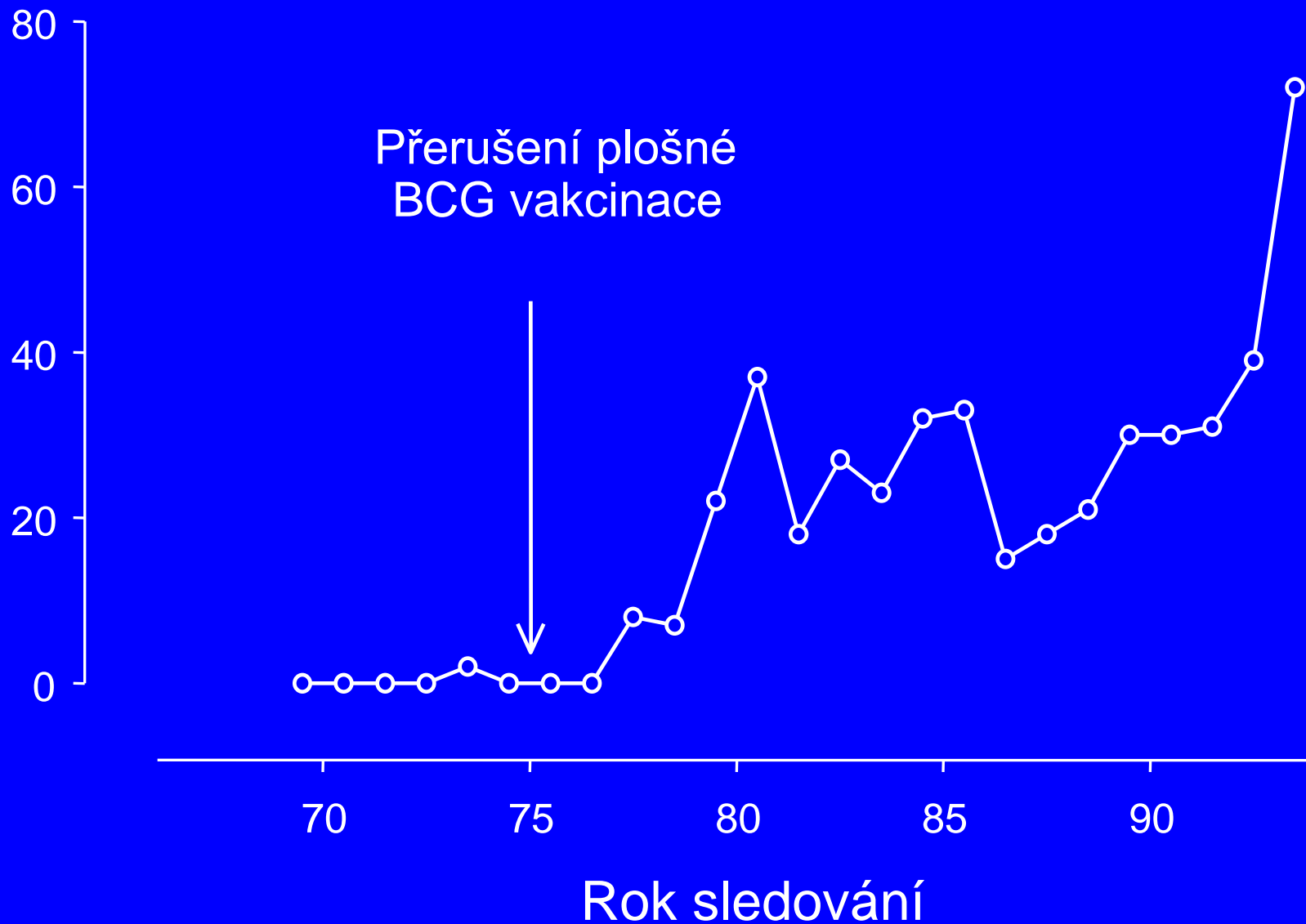
*Thon, V. Imunologické principy bezpečného očkování dětí,
Pediatr. pro Praxi 2010; 11(6): 354–357*

<http://solen.cz/pdfs/ped/2010/06/01.pdf>

Při skutečném riziku - indikována chemoprophylaxe !!!;
očkování až následně (při negativitě),

časově druhá polovina 1. roku věku dítěte !!!

Reported Cases of Mycobacteriosis due to *Mycobacterium avium* Complex, Sweden, 1969-93



Přerušeni BCG vakcinace



- Přerušeni BCG vakcinace ve 3 krajích ČR v období let 1986 až 1993 vedlo bohužel ke zvýšení incidence tuberkulózy a nově též k výskytu aviárních mykobakterióz (NTM).
- Tyto komplikace nebyly u vakcinovaných dětí.
- Provedená pozorování jsou velmi důležitá pro současnost: Netuberkulózní mykobakteriózy (NTM) se aktuálně stávají celosvětovým problémem.

BCG vakcína protektivně chrání proti
netuberkulózním mykobakteriózám
(NTM)!!!

Zkřížená antigenní reaktivita BCG a NTM.

Naprosto zásadní v aktuální celosvětové
epidemiologické situaci.

Aviární mykobakteriózy u lidí – stále hrozící nebezpečí v České republice

P. KRÍŽ¹, M. SLANÝ¹, J. E. SHITAYE¹, I. PAVLÍK¹

¹*Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v. v. i., Brno*

***M. avium** subsp. **hominissuis**
rašelina, kompost, povrchové vody*

The Ecology of Mycobacteria:

Impact on Animal's and Human's Health

J. Kazda, I. Pavlik, I., J. O. Falkinham III, K. Hruska

Springer, 2009, XVIII, 522 p., Hardcover

ISBN: 978-1-4020-9412-5

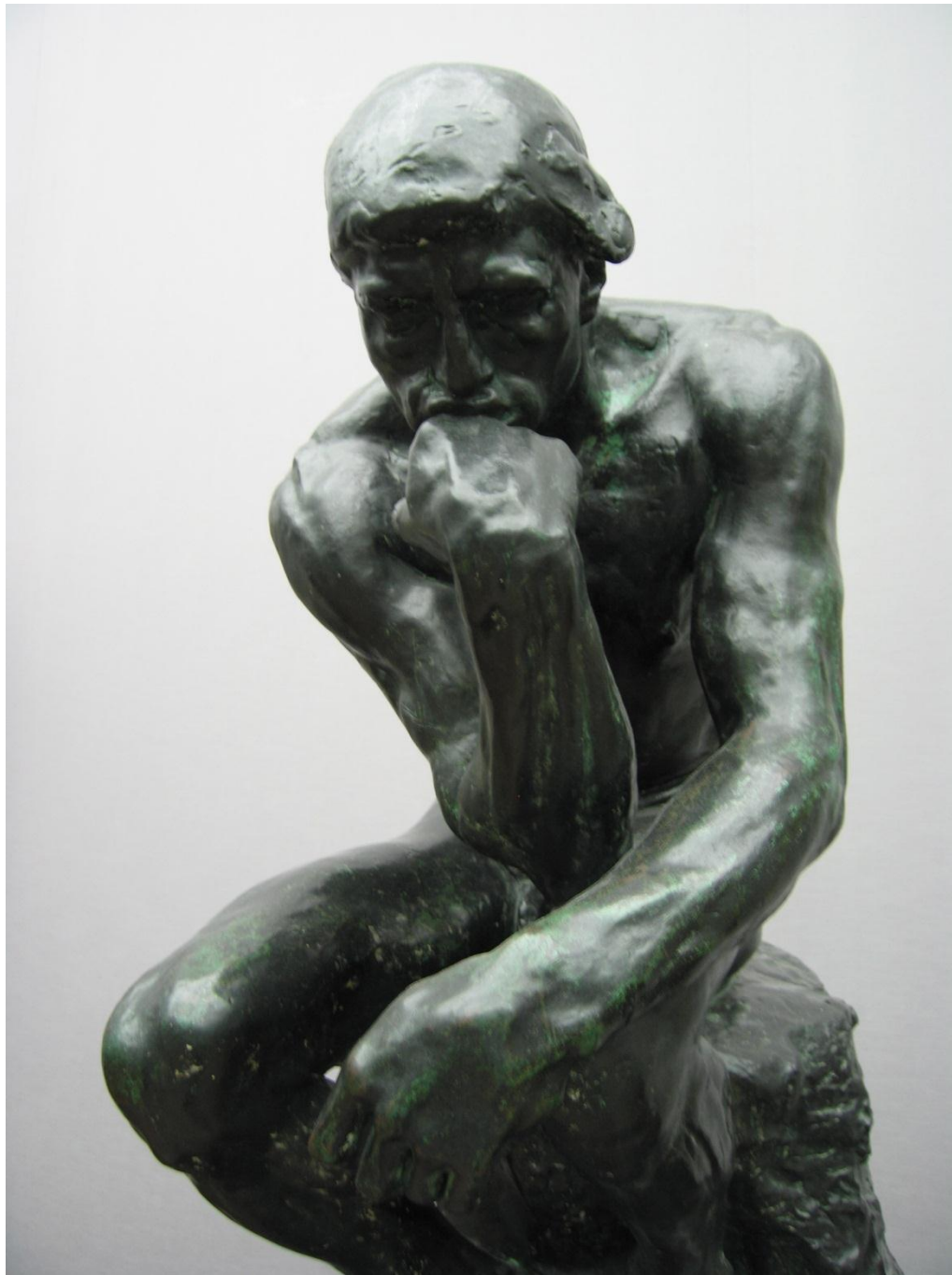
Správný a bezpečný postup vakcinace v praxi

(ČSAKI → odborné lékařské společnosti J. E. Purkyně
/podpořeno stanoviskem práv. odd. České lék. komory ze dne 11. 11. 2009/)

- Nejprve: Neživá kombinovaná vakcína již od 9. týdne věku dítěte,
schéma 2 + 1 (včasná prevence dávivého kašle)
- Následně: BCG vakcína ve druhé polovině prvního roku věku dítěte
(prevence kontraindikací i komplikací; protekce NTM)
- V případě kontaktu - chemoprophylaxe
- S odstupem minimálně 4 měsíců po živé BCG vakcíně pokračuje další vakcinace
(3. dávka kombinované vakcíny; spalničky, zarděnky, příušnice /MMR/)

Kontraindikace živých vakcín u vrozených imunodeficiencí

- U primárních imunodeficiencí nebo při podezření na ně je kontraindikována aplikace živých vakcín (proti tuberkulóze - tj. BCG vakcína; vakcína proti rotavirům, ...)!!!



Auguste Rodin
Der Denker, 1881-83
Berlin



Imunologické řešení bez rizika
(pro střední Evropu)

Změna pořadí vakcinace!

1. neživá kombinovaná
očkovací látka (nejprve 2 dávky)

2. BCG (živá vakcína)
a po ní 4 měsíce ponechat klid

Posunutí BCG vakcinace
do druhé poloviny prvního roku věku dítěte.

Kombinovaná (neživá) očkovací látka

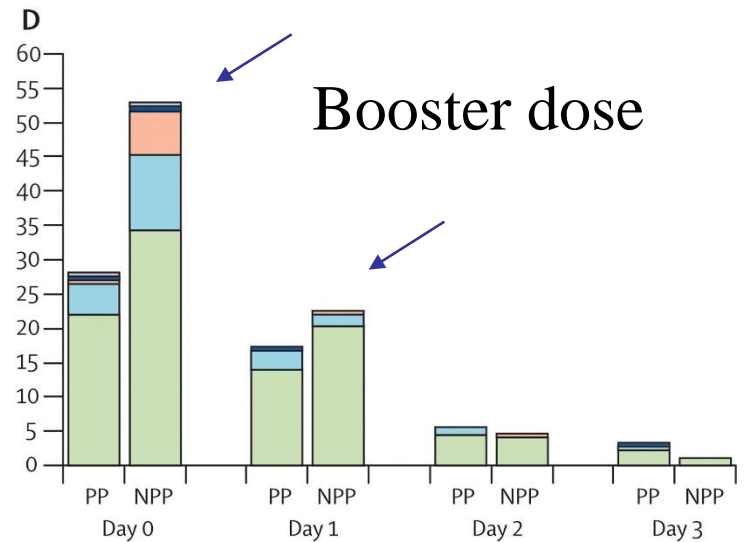
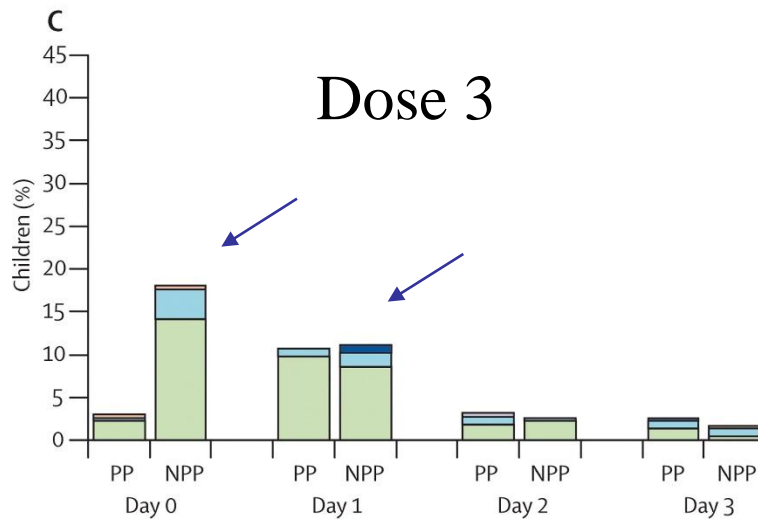
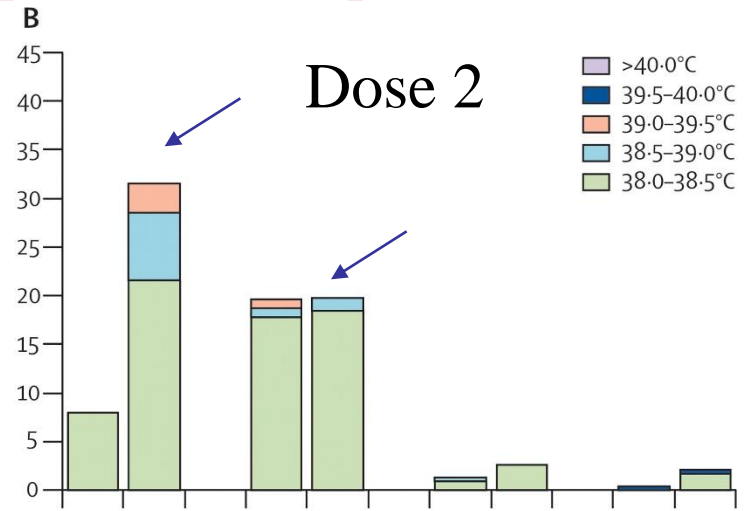
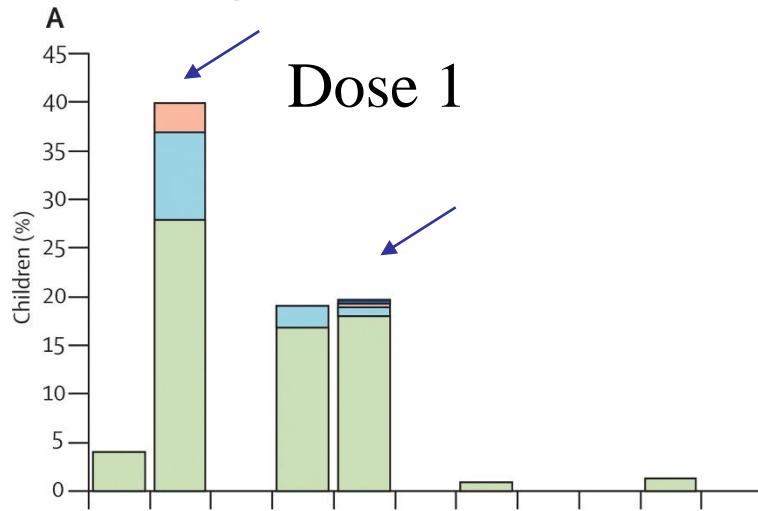
(tetra, penta, nebo hexavakcína)

Imunologické Schéma 2 + 1

(také Vyhláška v ČR od 1. 1. 2018)

Pneumokokovou vakcínu podávat
časově odděleně, tzn. ne najednou!!!

Daily prevalence of fever during the 4-day (days 0–3) period after each vaccination (together: hexavalent vaccine plus ten-valent pneumococcal vaccine)



Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. [Lancet](#). 2009 Oct 17;374(9698):1339-50.

[Prymula R¹](#), [Siegrist CA](#), [Chlibek R](#), [Zemlickova H](#), [Vackova M](#), [Smetana J](#), [Lommel P](#), [Kaliskova E](#), [Borys D](#), [Schuerman L](#).

Sbírka: 355/2017 | **Částka:** 123/2017 ze dne 30. 10. 2017

č. 355

VYHLÁŠKA

ze dne 17. října 2017,

kterou se mění vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů

Ministerstvo zdravotnictví stanoví podle § 108 odst. 1 zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění zákona č. 274/2001 Sb., zákona č. 320/2002 Sb., zákona č. 274/2003 Sb., zákona č. 392/2005 Sb., zákona č. 222/2006 Sb., zákona č. 151/2011 Sb., zákona č. 223/2013 Sb., zákona č. 267/2015 Sb. a zákona č. 202/2017 Sb., k provedení § 45 odst. 2, § 46 odst. 1 a 6 a § 47 odst. 2 zákona:

Účinná od 1. 1. 2018

1. 1. 2018

- Od 1. 1. 2018 má ČR opět jeden z nejlepších očkovacích kalendářů na světě

Rotaviry

replikace schopná vakcína



Neinvazivní vyšetření a včasný záchyt !!!



Suchá krevní kapka

DNA episomy v nově tvořených

T-lymfocytech - TREC

B-lymfocytech - KREC

Krevní skvrna





Krevní skvrna



DNA episomy v nově tvořených T-lymfocytech - TREC

- Z důvodu **BCG a rotavirových vakcín** nutné vyšetření **TRECs** (**T**-cell **R**eceptor **E**xcision **C**ircles) - projednáno na 6. meetingu konsorcia EURO-PADnet, Oxford 5. 11. 2010 (V. Thon et al.). Neinvazivně zjistí vývoj T-lymfocytů a tím vyloučí deficienci.
- Rutinně se provádí v USA při screeningu vrozených imunodeficiencí!
- Výhoda i pro ostatní vakcíny, tzn. **včetně BCG**: provedení nekomplikované transplantace zavčas znamená úspěšnost 96% !

Chan KC, Puck JM. J Allergy Clin Immunol 2005; 115:391-8

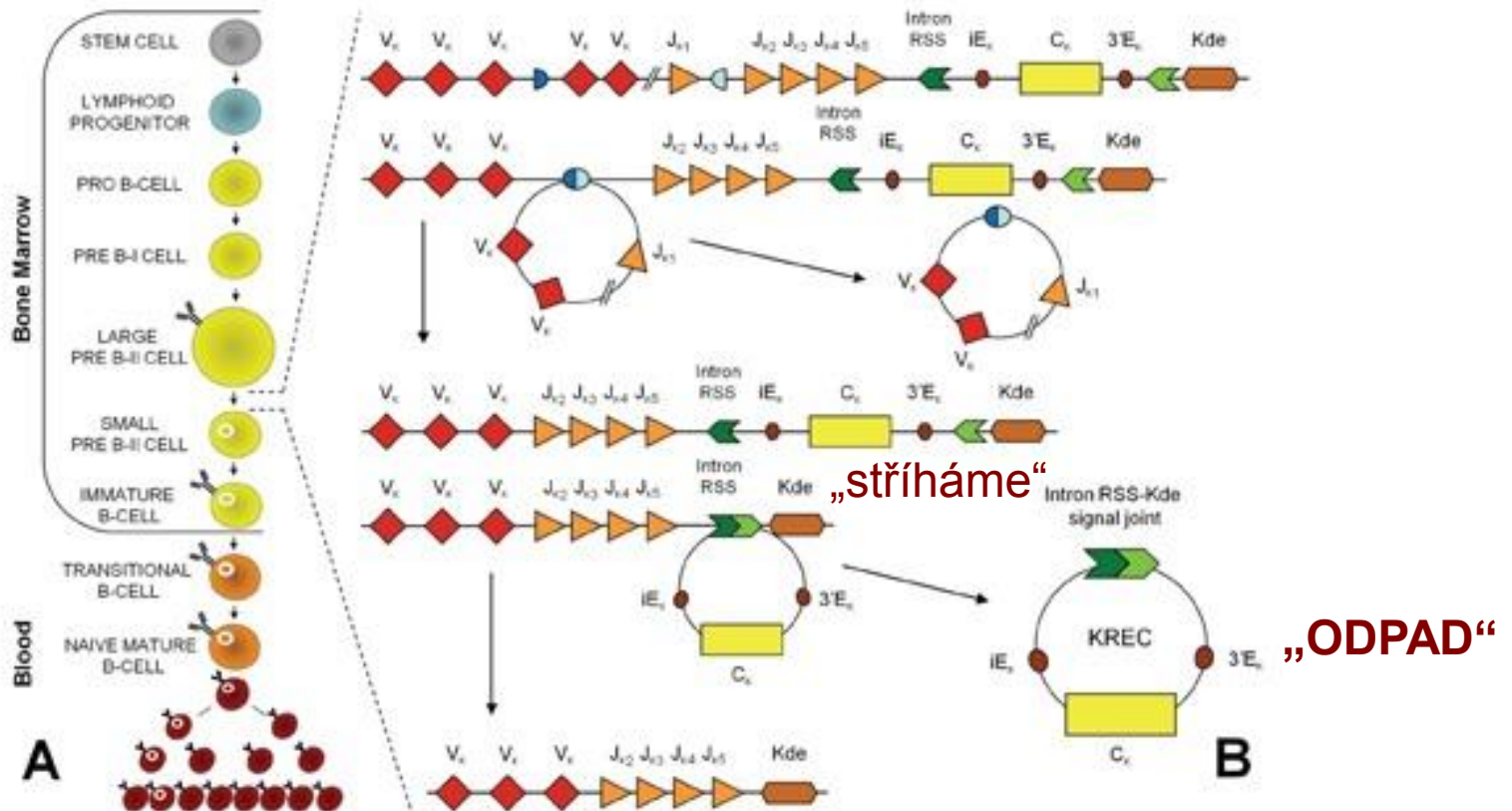
Patel NC et al. N Engl J Med 2010; 362:314-9

Comeau AM et al. J Inherit Metab Dis 2010 Oct; 33(Suppl 2):S273-81

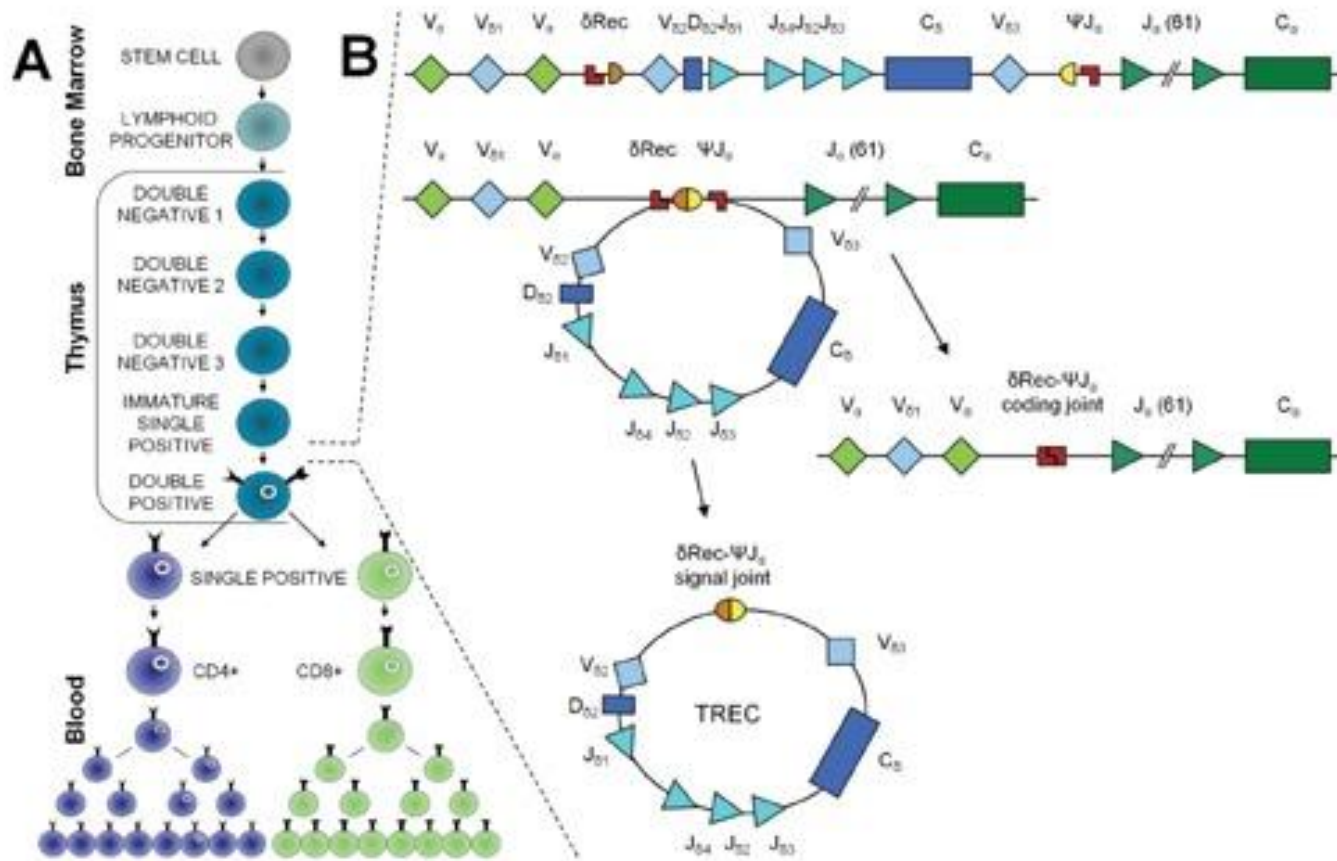
Thon V. Peditrie pro praxi 2010; 11(6):354-357

[Ward CE](#), [Baptist AP](#). [Pediatrics](#). 2013 Mar 4.

B-cell differentiation and K-deleting recombination excision circle (KREC) formation



T-cell differentiation and T-cell receptor excision circle (TREC) formation



Zapamatujme si

V(D)J rekombinace:

Vznik specifických receptorů
T-lymfocytů a B-lymfocytů

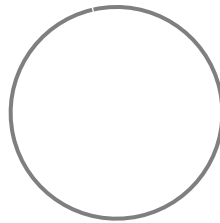
a DNA episomů (TREC a KREC).

Zůstávají v cytoplazmě.



Neinvazivní vyšetření

Změřím: PCR

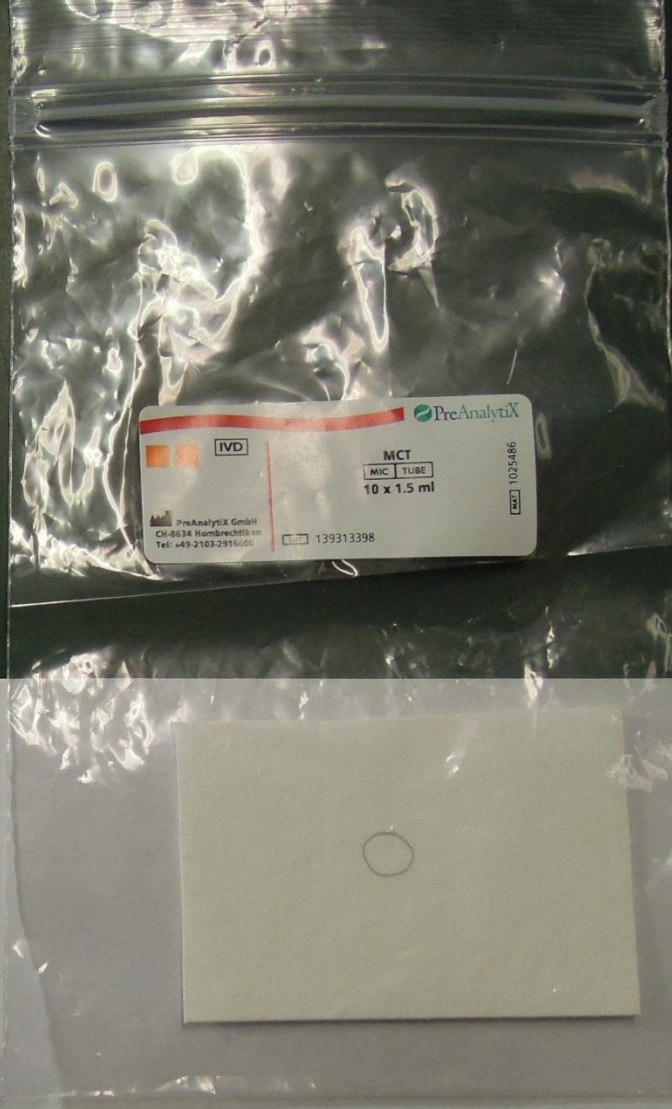


DNA episom

TREC/KREC.

Vývoj T a B-lymfocytů:

TREC – KREC plasmid



SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA

U.O. LABORATORIO ANALISI CHIMICO-CLINICHE 3
Direttore f.f.: Prof. LUIGI CAIMI

Vojtech Thon

TREC a KREC v praxi v ČR

2014

Dítě s imunodeficientním stavem, možnosti řešení ***2. část: Léčba a novorozenecký screening***

doc. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Časná diagnostika vrozených poruch imunity umožňuje adekvátní cílenou léčbu a zabránění infekčním komplikacím. Buněčné poruchy specifické imunity se projeví jako kombinované T a B buněčné imunodeficiency. Z těchto důvodů neinvazivní vyšetření TREC a KREC z krevní kapky novorozenců zvýší včasný záchyt imunodeficiency. Děti, které jsou transplantovány do 3 měsíců věku, mají mnohem větší šanci na přežití, než děti transplantované později.

Klíčová slova: imunodeficiency, IVIG, SCIG, TREC, KREC, transplantace, krevní kapka, screening.

Child with immunodeficiency – possibilities of solution

2nd part: Treatment and newborn screening

Early diagnosis of immunodeficiency makes possible early definitive therapy and avoids the complications of pretreatment infections. T-cell immunodeficiency defects become apparent as combined T- and B-cell deficiencies. Therefore, implementation of TRECs and KRECs into the newborn screening from dried blood spot will increase the preventive approach to early immunodeficiency diagnostics. Infants undergoing transplantation in the first 3 months of life have a much higher rate of survival than those undergoing transplantation later.

Key words: immunodeficiency, IVIG, SCIG, TREC, KREC, transplantation, dried blood spot, screening.

2018

AeskuLab

TÝM PRO ŽIVOT

Včasné odhalení vrozených poruch imunity u dětí – základ bezpečného očkování

Závažné vrozené poruchy imunity se ve středo-evropské populaci vyskytují se srovnatelnou nebo vyšší četností, než běžně vyšetřované vrozené metabolické vady. Bez screeningového vyšetření se však vrozená porucha imunity u dítěte, které je v prvních měsících života chráněno také protilátkami od matky, nemusí hned projevit.



Kontraindikace očkování

U dětí s poruchou buněčné imunity je kontraindikováno podávání živých vakcín, neboť u nich místo ochrany mohou způsobit onemocnění s fatálními důsledky. Toto se týká jak vakcín proti rotavirům, tak vakcíny proti tuberkulóze (BCG), případně vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR).



Vyšetření TREC a KREC v České republice

Ve spolupráci se společností AeskuLab, zabývající se laboratorní diagnostikou, jsme proto také v České republice připravili vyšetření vrozených poruch buněčné a protilátkové imunity TREC a KREC (T-cell receptor excision circles; Kappa-deleting recombination excision circles). Jedná se o neinvazivní moderní RT-PCR vyšetření prováděné ze suché krevní kapky (Guthrieho karta). Toto vyšetření se plošně provádí ve vyspělých zemích světa, jako jsou Spojené státy nebo Izrael, a v roce 2013 bylo doporučeno mezinárodní Berlínskou deklarací odborníků k zásadnímu rozšíření i v dalších zemích. Vláda ČR vyšetření poruch imunity podpořila a schválila na svém jednání v roce 2015 jako součást Akčního plánu č. 7 Národní strategie ochrany a podpory zdraví – Zdraví 2020.

2018



Hlavní přínos a zjištění tohoto neinvazivního vyšetření

Díky klinickým a laboratorním vyšetřením, včetně neinvazivního vyšetření TREC a KREC ze suché krevní kapky, která se automaticky odebírá každému novorozenci, jsme nyní schopni včas odhalit, zda se jedná o některou ze závažných poruch imunitního systému, a pokud ano, dle diagnózy zahájit včasnou léčbu a nenechat rozvinout infekce.

Metoda TREC/KREC zachytí veškeré formy poruch specifické imunity nezávisle na genové mutaci. U malých pacientů by proto měla být vždy využita jako vyšetření/odhalení poruch buněčné imunity pro vyloučení případné kontraindikace živých vakcín ještě před jejich aplikací (rotaviry, tuberkulóza, a případně trojvaccína spalničky, příušnice a zarděnky). Což je v souladu i se zajištěním zvýšené bezpečnosti očkování a prohloubením odpovědné spolupráce s rodiči.

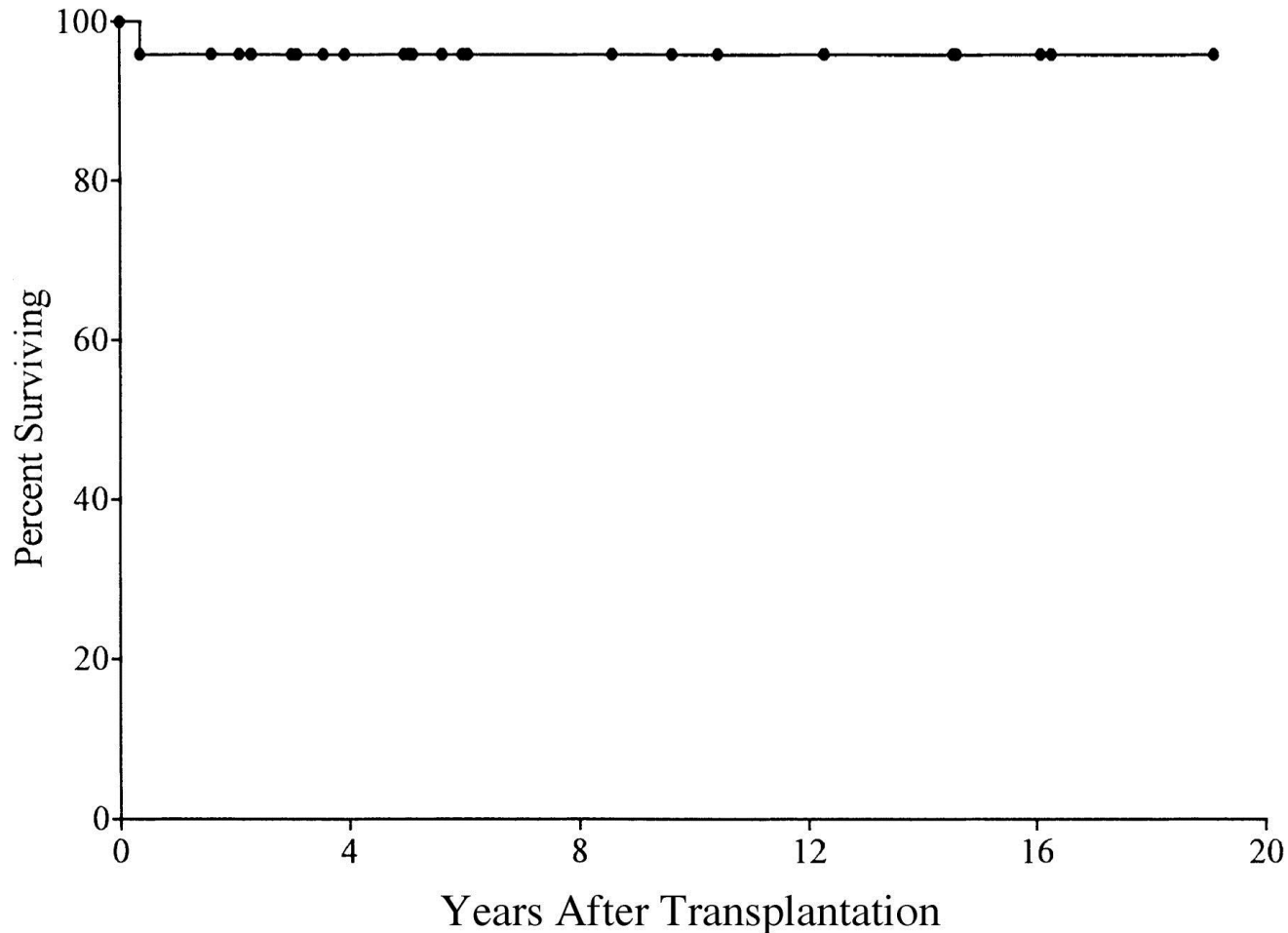
Autor textu: Prof. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.

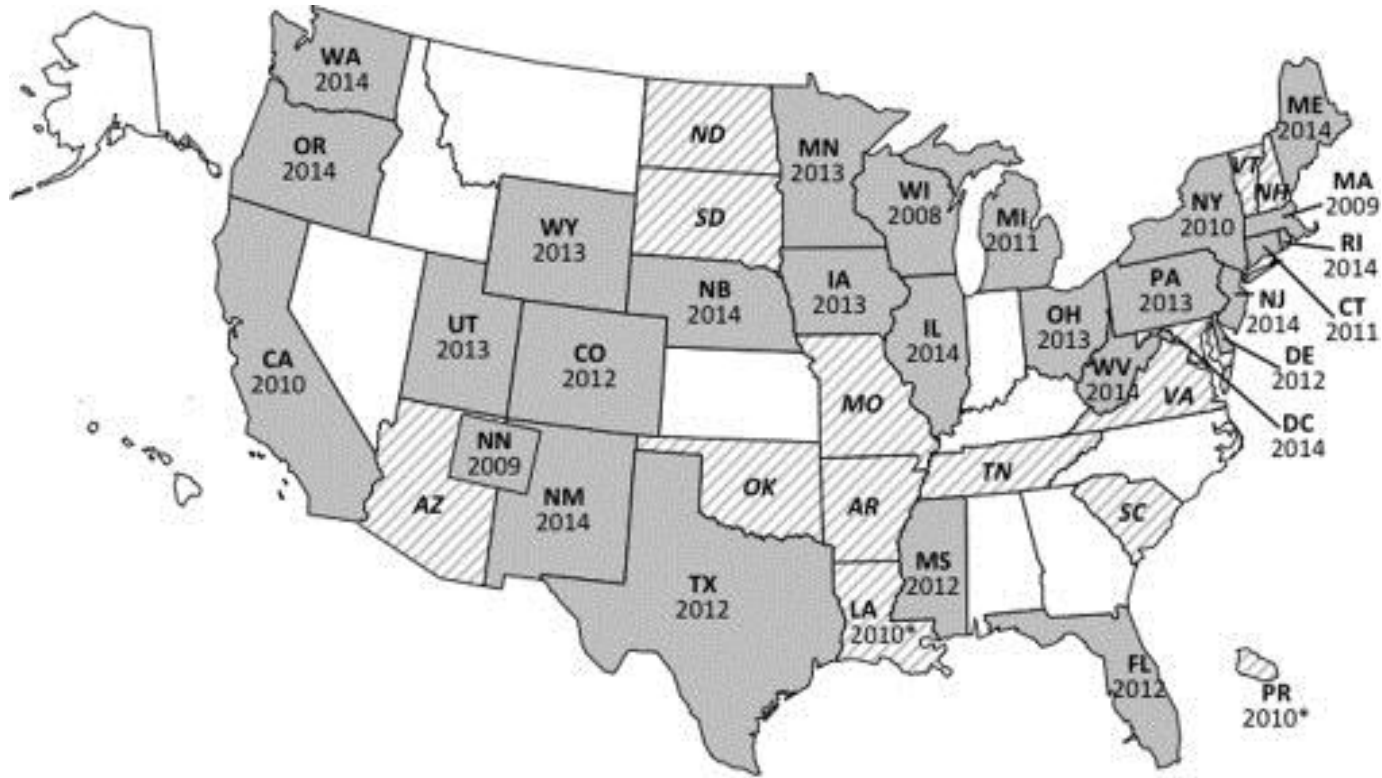
V případě zájmu o více informací nebo o zaslání Guthrieho karet kontaktujte prosím:

Mgr. Zuzana Belušová
Account Manager – genetika
tel.: 735 718 579
e-mail: belusova.zuzana@aeskulab.cz

Klientské centrum: 800 737 383
e-mail: podpora@aeskulab.cz

Kaplan-Meier survival curve for 21 patients with SCID who received stem cell transplants in the first 28 days of life.





Map of the U.S. showing states that have implemented SCID NBS (with year in which this commenced, solid gray) and states that have plans to start NBS for SCID (hatched gray).

Antonia Kwan, Jennifer M. Puck

History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency

Seminars in Perinatology, 2015, 194–205

ŽÁDANKA NA VYŠETŘENÍ GENETIKA

AeskuLab

AeskuLab k.s.

Laboratoř forenzní a lékařské genetiky

Pracoviště:
Škrobárenská 502/1, 617 00 Brno
tel.: 515 511 460
Budova Mephacentrum a.s.
Opravská 962/39, 708 00 Ostrava-Poruba
tel.: 597 437 921
www.aeskulab.cz

Pacient:	Pohlaví: M <input type="radio"/> Ž <input type="radio"/>	STATIM <input type="radio"/>
Číslo pojistěnce:	Zdrav. poj.:	Správně: <input checked="" type="radio"/> Chybně: <input checked="" type="checkbox"/>
Datum narození:	Diagnózy:	
Samoplátce: <input type="radio"/>	Výkon osvobozený od DPH*: <input type="radio"/>	
Bydliště pacienta:		
Razítko / Jméno a podpis lékaře / Odbornost / IČP:		
Odběr provedl:	Datum:	Čas:

Typ vzorku:	VYPLŇUJE LABORATOŘ
<input type="radio"/> nesrážlivá krev (EDTA) <input type="radio"/> izolovaná DNA/RNA <input type="radio"/> plodová voda <input type="radio"/> stěr/výtěr <input type="radio"/> tkáň <input type="radio"/> tkáň z parafinových bločků (FFPE)	Kód vzorku: Datum a čas přijetí vzorku: Podpis:
<input type="radio"/> krevní skvrna <input type="radio"/> jiný biologický materiál	<input type="radio"/> Hemochromatóza – porucha metabolismu železa (mutace C282Y, H63D, S65C v genu HFE) <input type="radio"/> Gilbertův syndrom – chronická nekonjugovaná hyperbilirubinémie (inzerce nukleotidu TA v promotoru genu UGT1A1; detekce alely UGT1A1*28) <input type="radio"/> α-1 antitrypsin (mutace P1*S = E264V a P1*Z = E342K v genu SERPINA1) <input type="radio"/> Predispozice k ateroskleróze (β-fibrinogen -455G-A, HPA1 a/b=GPIIIa L33P, ACE Ins/Del, ApoB R3500Q, ApoE E2/E3/E4, LTA C804A) <input type="radio"/> Glykoprotein GPIa (C807T) <input type="radio"/> Glykoprotein GPIIa (L33P) <input type="radio"/> ApoB – familiární defekt apolipoproteinu B-100 (mutace R3500Q) <input type="radio"/> JAK2 – polycytemia vera (mutace V617F v genu Janus tyrozin kináza 2) <i>Odebrat min. 4 ml krve. Krev uložit při teplotě do 8 °C bezprostředně po odběru. Krev doručit do laboratoře v den odběru.</i> <input type="radio"/> Stanovení fúzního genu BCR-ABL – Ph1 chromozom (přestavby M bcr, m bcr a μ bcr) <i>Odebrat min. 4 ml krve. Krev uložit při teplotě do 8 °C bezprostředně po odběru. Krev doručit do laboratoře v den odběru.</i> <input type="radio"/> Calreticulin – myeloproliferativní neoplazie (indel mutace v exonu 9 v genu CALR) <i>Odebrat min. 4 ml krve. Krev uložit při teplotě do 8 °C bezprostředně po odběru. Krev doručit do laboratoře v den odběru.</i> <input type="radio"/> MPL – myeloproliferativní neoplazie (mutace W515K a W515L v exonu 10 genu MPL) <i>Odebrat min. 4 ml krve. Krev uložit při teplotě do 8 °C bezprostředně po odběru. Krev doručit do laboratoře v den odběru.</i> <input type="radio"/> BRAF (detekce 9 somatických mutací v kodonech 600/601 genu B-raf) <input type="radio"/> KRAS (detekce 29 somatických mutací v exonech 2, 3 a 4 genu K-raf) <input type="radio"/> NRAS (detekce 22 somatických mutací v exonech 2, 3 a 4 genu N-raf) <input type="radio"/> EGFR (detekce 30 somatických mutací v exonech 18, 19, 20 a 21 genu EGFR) <input type="radio"/> Toxicita Irinotecan (gen UGT1A1) <input type="radio"/> Dědičný karcinom prsu a vaječníků (kompletní sekvenční vyšetření a vyšetření velkých přestavb genů BRCA1 a BRCA2) <input type="radio"/> Karcinom děložního čípku (vyšetření úrovně metylace tumorsupresorových genů MAL, CADM1 a miR124-2) <i>Požadovaný materiál: stěr z děložního čípku, cervikovaginální laváž</i> <input type="radio"/> Další požadavky:
<input type="radio"/> Faktor II (G20210A) <input type="radio"/> Faktor V Leiden (G1691A) <input type="radio"/> PAI-1 (4G/5G) <input type="radio"/> Faktor V R2 (H1299R) <input type="radio"/> MTHFR (C677T, A1298C) <input type="radio"/> Faktor XIII (V34L) <input type="radio"/> EPCR (A4600G, G4678C) <input type="radio"/> Cystická fibróza (37 nejčastějších mutací včetně polyT a polyTG) <input type="radio"/> Delece AZF na chromozómu Y (AZFa,b,c) <input type="radio"/> Spinální muskulární atrofie (delece/duplikace exonů 7 a 8 v genech SMN1 a SMN2) <input type="radio"/> Fragilní X (stanovení počtu CGG repetit v genu FMR1) <input type="radio"/> Narkolepsie (haplotyp DRB1*1501 – DQA1*0102 – DQB1*0602) <input type="radio"/> Metabolismus Warfarinu – stanovení genotypu ovlivňujícího dávkování warfarinu (polymorfismy v cytochromu P450 CYP2C9 a VKORC1) <input type="radio"/> Metabolismus Thiopurinů – stanovení genotypu ovlivňujícího metabolismus thiopurinů (mutace G238C, G460A, A719G v genu TPMT) <input type="radio"/> IL28B (určení variant genu IL28B ovlivňující léčbu hepatitidy interferonem) <input type="radio"/> Prelinguální hluchota – vrozená nesyndromová ztráta sluchu (všechny mutace v kódující sekvenci a intronová mutace c.IVS1+1G>A genu Connexin 26) <input type="radio"/> Crohnova choroba (mutace R702W, G908R, 3020insC v genu NOD2/CARD15) <input type="radio"/> Bechtěrevova nemoc – ankylozující spondylitida (přítomnost alely HLA-B27) <input type="radio"/> Osteoporóza (přítomnost predispozičních alel v genech VDR a COL1A1) <input type="radio"/> Revmatoidní artritida (průkaz sdíleného epitopu OKRAA/QRRAA/RRRAAA u všech známých HLA-DRB1 alel a rozlišení homozygotů a heterozygotů) <input type="radio"/> Celiakie – predispozice k abnormální imunitní odpovědi na lepek (DQA1, DQB1, serologické ekvivalenty DQ2 a DQ8) <input type="radio"/> Laktózová intolerance (mutace -13910C/T, -22018G/A v genu LCT) <input type="radio"/> Fruktózová intolerance (mutace A149P, A174D, N334K a delece del4E4 v genu pro aldolasu B) <input type="radio"/> KREC / TREC (vyšetření primárních imunodeficiencí - SCID a XLA u novorozenců) <i>Požadovaný materiál: nesrážlivá krev nebo terčík z Guthrieho karty</i> <input type="radio"/> Wilsonova choroba – porucha metabolismu mědi (mutace v exonech 8, 14 a 15 v genu ATP7B)	

Odběr vzorku k vyšetření lidské DNA byl proveden s informovaným souhlasem pacienta. Souhlas je založen v lékařské dokumentaci pacienta.

Pacient souhlasí: s uložením vzorku pro další analýzy s anonymním využitím DNA k lékařskému výzkumu

Poznámka:

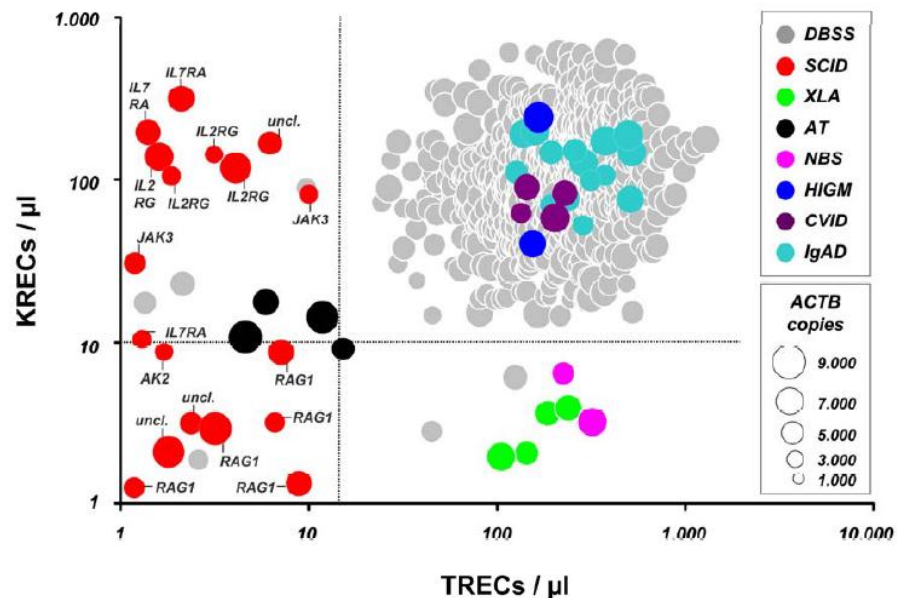


ŽÁDANKA NA VYŠETŘENÍ GENETIKA			
<p>AeskuLab</p> <p>AeskuLab k.s.</p> <p>Laboratoř forenzní a lékařské genetiky</p> <p>Pracoviště: Škrobárenská 502/1, 617 00 Brno tel.: 515 511 460</p> <p>Budova Mephacentrum a.s. Opavská 962/39, 708 00 Ostrava-Poruba tel.: 597 437 921</p> <p>www.aeskulab.cz</p>	Pacient: _____	Pohlaví: M <input type="radio"/> Ž <input type="radio"/> STATIM <input type="radio"/>	
	Číslo pojištěnce: [][][][][][] / [][][][]	Zdrav. poj.: [][][]	Správně: ● Chybně: ✕ ✓
	Datum narození: [][][] . [][][] . [][][][]	Diagnózy: _____	
	Samoplátce: <input type="radio"/> Výkon osvobozený od DPH*: <input type="radio"/>	Bydliště pacienta: _____	
	Razítko / Jméno a podpis lékaře / Odbornost / IČP: _____		
Odběr provedl: _____		Datum: _____	
Čas: _____			
Typ vzorku:		VYPLŇUJE LABORATOŘ	
<input type="radio"/> nesrážlivá krev (EDTA)	<input type="radio"/> krevní skvrna	Kód vzorku: _____	
<input type="radio"/> izolovaná DNA/RNA	<input type="radio"/> jiný biologický materiál	Datum a čas přijetí vzorku: _____	
<input type="radio"/> plodová voda	Podpis: _____	
<input type="radio"/> stěr/výtěr		
<input type="radio"/> tkáň		
<input type="radio"/> tkáň z parafinových bločků (FFPE)		

KREC / TREC (vyšetření primárních imunodeficiencí - SCID a XLA u novorozenců)
 Požadovaný materiál: nesrážlivá krev nebo terčik z Guthrieho karty

TREC - KREC: Krevní skvrna

DNA episomy - stoprocentní záchyt T a B-buněčných imunodeficiencí



TREC and KREC copy numbers in dried blood spot samples (DBSS) from anonymized Guthrie cards, re-tested samples and in patients diagnosed with SCID, XLA, AT, NBS, X-HIGM, CVID or IgAD. Dot size correlates with the amount of ACTB per sample. Dashed lines represent cutoff values for TRECs/ μl and KRECs/ μl , respectively. Proven molecular defects in the shown SCID patients are depicted as follows: *RAG1* = recombination activating gene 1, *IL2RG* = interleukin 2 receptor gamma chain (X-SCID), *AK2* = adenylate kinase 2, *IL7RA* = interleukin 7 receptor subunit alpha, *JAK3* = Janus kinase 3, uncl. = unclassified defect.

C. John, F. Houdek - Vivisectio mundi, 2011

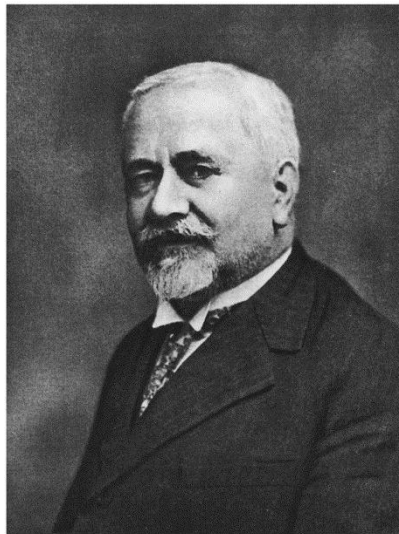
*„Pocit podivnosti přírody a nevysvětlitelných věcí
by měl být částí intelektuální výbavy
vzdělané osoby,
at' už svůj čas života tráví jakkoli.“*

APPARTEMENT
DE
MONSIEUR PASTEUR



C. John, F. Houdek - Vivisectio mundi, 2011

*„Pocit podivnosti přírody a nevysvětlitelných věcí
by měl být částí intelektuální výbavy
vzdělané osoby,
at' už svůj čas života tráví jakkoli.*



Dr. Albert Calmette

*„.....,avec la conscience d'avoir
fait ce que j'ai pu”.*

Albert Calmette



Aktuální problematika současného očkování

*Děkuji
za pozornost.*

Auguste Rodin
Der Denker, 1881-83
Berlin



daroval
Oskar Huldchinsky
1905