

## INFORMACE Z PRACOVIŠŤ MIMO SZÚ

### EXTRAMURAL CONTRIBUTIONS

# Vakcinační kmen *Mycobacterium bovis* BCG a očkování proti tuberkulóze

## *Mycobacterium bovis* BCG vaccine strain and vaccination against tuberculosis

Jana Svobodová

### Souhrn

*Mycobacterium bovis* BCG slouží k očkování proti tuberkulóze. BCG kmen vznikl z plně virulentního kmene *M. bovis* zásluhou Francouzů Calmetta a Guérina. Odtud synonymum „kalmetizace“ pro vakcinaci proti tuberkulóze. Poprvé byla provedena v roce 1921. K jejímu rozšíření došlo až po druhé světové válce. Na území České republiky se začali plošně očkovat novorozenci v roce 1953. Největší změna v očkování proti tuberkulóze u nás nastala 1.11.2010. Od tohoto data se povinně očkují pouze rizikovní novorozenci, jejichž vymezení udává vyhláška č. 299/2010 Sb. *M. bovis* BCG je silně imunogenní, čehož se využívá v léčbě karcinomu močového měchýře. V laboratořích vzniklo několik subtypů původního francouzského kmene *M. bovis* BCG. Zajímavé je, že ač odvozeny od *M. bovis*, morfologií se podobají *M. tuberculosis*.

*Mycobacterium bovis* BCG is used for vaccination against tuberculosis. The BCG strain was derived from a fully virulent strain of *M. bovis* by French scientists Calmette and Guérin. And the former is from where the word calmettization used as a synonym for vaccination against tuberculosis comes. The procedure was first used in 1921. It only became widespread after World War 2. In the Czech Republic, mass vaccination of newborns started in 1953. The greatest change in this regard happened on 1 November 2010 since when only at risk newborns have been vaccinated on a compulsory basis as required by Regulation No. 299/2010. *M. bovis* BCG is strongly immunogenic and thus also has potential in urinary bladder cancer treatment. Several subtypes of the original French *M. bovis* BCG strain have been derived in some laboratories. It is interesting to note that although derived from *M. bovis*, they are similar morphologically to *M. tuberculosis*.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2014; 23(5): 182–185.

**Klíčová slova:** *M. bovis* BCG, očkování proti tuberkulóze, léčba karcinomu močového měchýře  
**Keywords:** *M. bovis* BCG, vaccination against tuberculosis, urinary bladder cancer treatment

V článku věnovaném komplexu *Mycobacterium tuberculosis*, který vyšel v tomto časopise v minulém roce [Svobodová J. Případy tuberkulózy v ČR v letech 2009–2012 vyvolané neobvyklými druhy komplexu *Mycobacterium tuberculosis*. Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2013; 12(1): 12–14], jsem se nevěnovala jedinému z osmi zástupců tuberkulózního komplexu a to vakcinačnímu kmenu *Mycobacterium bovis* BCG. O něm tedy tentokrát.

***M. bovis* BCG** byl získán uměle.

Lékař Albert Calmette a veterinář Camille Guérin, oba Francouzi, se setkali v roce 1897 v Pasteurově ústavu v Lille a začali společně pracovat na vakcíně proti tuberkulóze. Zprvu bezúspěšně. Cestu vedoucí k úspěchu nastartovali teprve, když se v roce 1908 pustili do kultivace za podmínek, které byly pro bakterie nepříznivé. Nechávali je totiž vyrůstat na půdách chudých na živiny. Kmen *M. bovis*, který Edmond Nocard izoloval z vemene krávy trpící tuberkulózní mastitidou, po 13 let pěstovali na bramboru se žlučí a glycerinem. Provedli celkem 231 pasáží. V roce 1921 se jim podařilo oslabit virulenci kmene natolik, že ho bylo

možno použít jako očkovací látku. Takto získaný kmen byl k počtě jeho „vynálezců“ označen jako Bacillus Calmette-Guérin, stručně BCG [1, 2, 3, 4].

Nízké reziduální virulence *M. bovis* BCG se od počátku 20. let 20. století začalo využívat při tzv. **kalmetizaci**, tj. **očkování proti tuberkulóze**. Dodnes je BCG vakcína jedinou dostupnou vakcínou sloužící k prevenci tuberkulózy u lidí [1].

První, kdo byl BCG kmenem očkován, byl v roce 1921 novorozenec, kterému hrozilo onemocnění tuberkulózou. Měl totiž žít v domě své tuberkulózní babičky. Očkování, původně třemi dávkami podávanými per os, nevyvolalo žádné komplikace a dítě vyrostlo u své babičky v plném zdraví.

Přesto se vakcína prosazovala špatně a Calmette za ni musel až do své smrti (1933) bojovat.

Na přelomu let 1929 a 1930 se totiž v německém Luebecku stala nešťastná událost, při které z 251 očkovanych novorozenců jich 72 zemřelo. Úmrtí, jak se později ukázalo, byla způsobena špatnými výrobními procesy – záměnou kultur *M. bovis* BCG a *M. tuberculosis* kultivovaných ve stejném termostatu. Tím se vytvořil veřejný odpor k BCG a hromadné očkování bylo odloženo. Po druhé světové válce, v souvislosti s podvýživou, přesuny obyvatelstva a jejími celkově těžkými důsledky na životní úroveň, vzrostlo nebezpečí masového šíření tuberkulózy a Světová

zdravotnická organizace ve spolupráci s dalšími institucemi zorganizovala poválečnou očkovací kampaň. V období 1. 7. 1948 – 1. 7. 1951 bylo tuberkulinovým testem na celém světě vyšetřeno téměř 30 miliónů osob a takřka 14 miliónů bylo očkováno [3, 4].

Začátky kalmetizace u nás spadají do let 1948–1949, kdy se uskutečnila celostátní akce UNICEF, při níž byly očkovány tuberkulin negativní děti a mladiství ve věku 1–18 let.

V této akci se užívala dánská BCG vakcína 725, která byla velmi účinná, ale provázal ji vysoký počet komplikací. Plošné očkování novorozenců proti tuberkulóze bylo v tehdejší Československu zahájeno v roce 1953. Zásahu na tom měla pražská BCG laboratoř Státního zdravotního ústavu v době, kdy ji vedl doc. Ladislav Šula. Pracovnímu týmu se změnou kultivační půdy podařilo snížit zbytkovou virulenci dánského kmene BCG. Vznikl tzv. *pražský* podkmen BCG 725 používaný u nás bezmála 30 let až do roku 1980, kdy byl nahrazen sovětskou BCG vakcínou, odvozenou z původního francouzského BCG kmene. (Vedle BCG vakcíny připravil Šula také účinnou M-vakcínu z *M. microti* získaného z Anglie) [5]. V době zavedené sovětské vakcíny se začaly významnou měrou objevovat kostní komplikace (incidence 3,7/100 000 očkovaných), proto se od poloviny roku 1985 ředila na polovinu. Počet lokálních komplikací se nezměnil a kostní komplikace poklesly jen mírně, proto se od roku 1994 začala používat německá vakcína Behring 500, připravená z dánského kmene 1331. V polovině roku 2000 se přestala vyrábět. Od října 2000 se začala dovážet vakcína SSI Copenhagen, připravená shodně z dánského kmene 1331 a vyráběná ve Státním sérovém institutu (SSI) v Kodani [2, 6].

Na území České republiky se plošně očkovali novorozenci od roku 1953 až téměř do konce roku 2010, tedy po dobu 57 let. Pouze v období 1986–1993 byla ve třech krajích (Středočeském, Jihočeském a Východočeském) dočasně zrušena kalmetizace u nerizikových dětí. Následkem byl zvýšený výskyt tuberkulózy a objevení se aviární mykobakterií, která se u očkovaných nevyskytuje. Proto byl tento experiment zrušen a neočkované děti byly doočkovány [2, 6].

Vášnivě se diskutovalo jak s kalmetizací dále. V plánu byl časový posun očkování do druhé poloviny prvního roku. Tím by se předešlo nejzávažnějším komplikacím vyplývajícím z neznalosti imunologického statusu dítěte a tak porušení absolutní kontraindikace očkování živými vakcínami, kterou je očkování dětí s vrozenou imunodeficiencí. Nejednotnost odborníků v postoji k očkování proti tuberkulóze vyplývala také ze skutečnosti, že BCG je jednou z nejvíce kontroverzních vakcín, pokud se jedná o její účinnost. Nejúčinnější je v prevenci hematogenního šíření *M. tuberculosis*, naopak má zřejmě jen minimální protektivní efekt na uchycení *M. tuberculosis* v plicích. Délka doby ochrany vakcinace také není jasná, zpravidla se udává 10–20 let. Největším přínosem zůstává zamezení nejtěžším formám dětské tuberkulózy, kterými jsou tuberkulózní meningitida a miliární tuberkulóza. Opomenout nelze zvláštní vlastnost vakcíny, kterou je významná ochrana před onemocněním netuberkulózními mykobakteriemi, zejména

na komplexem *M. avium*. Aviární mykobakterií je závažné onemocnění předškolních dětí, před kterým BCG aplikace bezpečně chrání [2, 7].

Nakonec převládly argumenty odpůrců BCG vakcinace podpořené dlouhodobě klesající incidencí tuberkulózy v České republice (r. 1992 19,2/100 000 obyvatel, r. 2002 11,8/100 000, r. 2012 5,8/100 000, r. 2013 4,8/100 000) a došlo k nejzásadnější změně v systému kalmetizace u nás. Dnem 1. listopadu 2010 byla zrušena plošná vakcinace novorozenců proti tuberkulóze a byla zavedena vakcinace selektivní týkající se pouze rizikových skupin nově narozených dětí. Indikace vymezuje vyhláška č. 299/2010 Sb. Po překonání problémů s dostupností BCG vakcíny, které nastaly při poklesu její spotřeby zrušením registrace výrobcem, je možné očkovat na žádost (za úhradu). Je však velmi žádoucí a etické, aby očkující lékař důrazně upozornil zákonné zástupce dítěte na rizika, která mohou toto očkování provázet a žadatele směřovat k uvážlivému jednání, nejlépe podle platné vyhlášky [8, 9]. V roce 2012 bylo u nás očkováno BCG vakcínou 4 146 dětí z rizikových skupin a 9 969 ostatních dětí (ročně se u nás rodí kolem 100 000 dětí). Polovina vakcinovaných dětí z rizikových skupin byla očkována do 6 týdnů. Komplikace po očkování byly zjištěny u 68 (necelých 0,5 %) vakcinovaných bez rozdílu věku [10].

BCG vakcína se musí aplikovat přísně intradermálně v odpovídající dávce na rozhraní horní a střední třetiny levé paže. Po úspěšném očkování se, v místě vpravení vakcíny, většinou za 6–8 týdnů, objeví drobný absces nebo ulcerace velikosti do 10 mm. Běžná je regionální lymfadenitida v axile, nad klíčkem či na krku nepřesahující 10 mm a nejevící známky kolikvace.

Již zmíněný problém komplikací provází BCG vakcinaci od jejich prvopočátků, kdy byla podávána orálně a kdy byly pozorovány hnisavé otitidy, retrofaryngeální abscesy a krční lymfadenitidy. Od zavedení intradermálního podání jsou jako komplikace popisovány nejčastěji ulcerace a abscesy nad 10 mm, ale i takto zvětšené uzliny, někdy kolikvující či tvořící píštěle. Nežádoucí jsou také reakce kožní (např. lupoidní), podkožní a svalové granulomy, tvorba keloidních jizev nebo nejrůznější komplikace orgánové (např. osteoartikulární, oční, ledvinné). U dětí se vzácnými vrozenými defekty buněčné imunity se BCG infekce může generalizovat za vzniku BCG meningitidy nebo dokonce celkové granulomatózní reakce – disseminované BCGitidy fatální i non-fatální [2, 6].

Bacillus Calmette-Guérin, tedy oslabený kmen *M. bovis*, vyvolává silnou imunitní odpověď jak humorální, tak buněčnou. Této imunostimulace se využívá v **léčbě karcinomu močového měchýře** [1], kdy roztok s BCG je, za účelem maximálního lokálního účinku vakcíny, podáván močovým katétrem.

O antitumorózním efektu této intravezikální imunoterapie bylo poprvé referováno ve 30. letech minulého století, avšak první klinické použití oznámil teprve v roce 1976 Alvaro Morales. Předpokládá se imunomodulační efekt vakcíny (mykobakterií) na buňky stěny močového měchýře. Podobně jako má očkování vedlejší účinky, mohou se

tyto objevit i v případě protinádorové léčby BCG kmenem. Pomineme-li většinou iritativní BCG cystitidu, hematúrii a zvýšenou teplotu, může dojít na febrilní stavy a mohou se rozvinout systémové reakce (BCG hepatitida, nefritida, osteomyelitida, artritida a další), kdy je třeba zahájit léčbu antituberkulotiky, stejně jako v případě pozdních komplikací typu granulomatózní prostatitidy, epididymitidy, svráštělého močového měchýře, obstrukce ureterů, renálních abscesů. Nejzávažnější, naštěstí i velmi vzácnou, komplikací, je BCG sepse [11, 12, 13, 14].

**V mikrobiologické laboratoři** *M. bovis* BCG na první pohled připomíná *M. tuberculosis*. Morfologií suchých, drsných kolonií na vaječných půdách, ale i mikroskopickým obrazem provazcovitých útvarů v preparátu zhotoveném z tekutého média. Biochemickými vlastnostmi se naopak podobá *M. bovis*, z něhož byl uměle vytvořen. Typickou vlastností druhu *M. bovis* BCG je primární rezistence na pyrazinamid [14]. S *M. bovis* BCG se můžeme v laboratoři setkat vzácně, ale jak vyplývá z možných komplikací kalmetizace a léčby nebo profylaxe rakoviny močového měchýře, prakticky z jakéhokoli biologického materiálu.

Zpočátku byly kultury *M. bovis* BCG uchovávané v Paříži. Později byly subkultivovány a distribuovány do několika laboratoří po celém světě, kde dalším pasážováním a vlivem ne zcela identických kultivačních technik a různě modifikovaných živných půd vznikly BCG subtypy, např. *Pasteur* (Francie), *Copenhagen* (Dánsko), *Moscow* (Rusko), *Tokyo* (Japonsko), *Connaught* (Kanada), *Frappier* (Kanada), *Tice* (USA), *Moreau* (Brazílie), *Praha* (Česká republika). Mapovat postupné odvozování jednotlivých subtypů od původního BCG kmene, stejně jako sledovat jejich genetické změny, umožnil teprve rozvoj molekulární biologie. Ucelené výsledky tohoto pozorování sepsal Behr a Small v roce 1999 [15].

Nyní jsou BCG vakcíny vyráběny na několika místech na světě z různých BCG podtypů a nejsou tudíž identické. Míra protektivní imunity dosažená BCG vakcinací výrazně kolísá od 0 do 80 % v závislosti na geografických podmínkách (čím dále od rovníku, tím účinnější), různé míře expozice environmentálním mykobakteriím (více exponováni jsou lidé v tropických oblastech, méně v urbanizovaném světě), věku očkovaného (ochrana je nejvyšší u dětí očkovaných po narození, později se účinek snižuje), druhu BCG vakcíny, metodologických rozdílech jednotlivých studií a dalších, dosud neznámých proměnných [1].

Současná vakcína proti tuberkulóze obsahující *Bacillus Calmette-Guérin* se užívá od počátku dvacátých let 20. století a i na začátku 21. století zůstává jedinou dostupnou vakcínou sloužící k prevenci tuberkulózy u lidí. Vzhledem k tomu, že poskytuje pouze nekompletní a vysoce variabilní ochranu proti tuberkulóze a navíc má závažné nežádoucí účinky, je snaha o konstrukci vakcíny nové. Pracuje se na vývoji vakcín nové generace vycházejících z genovým inženýrstvím upraveného BCG [1, 7].

#### LITERATURA

1. Carlos M. Vakcíny proti tuberkulóze: minulost, přítomnost a budoucnost. *Curr Opin Pulm Med/CS*, 2006, 3, s. 49–53.
2. Očkování proti TBC u dětí. *Farmakoterapeutické informace*, 2010, 11, s. 1–4. [sukl.cz/file/8664\\_1\\_1/download/](http://www.sukl.cz/file/8664_1_1/download/)
3. [http://www.zdrava-rodina.cz/med/med0300/med300\\_3.html](http://www.zdrava-rodina.cz/med/med0300/med300_3.html)
4. [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/tb/vaccine\\_development/bcg/en/#](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/tb/vaccine_development/bcg/en/#)
5. Kubín M. Odborná skupina mykobakteriálních infekcí CEM-SZÚ. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 2004; 53(4):165.
6. <http://www.emimino.cz/diskuse/problematika-bcg-vakcinace-v-ceske-republice-104127/>
7. Thon V. Imunologické principy bezpečného očkování dětí. *Pediatric pro praxi*. 2010; 11(6): 354–357.
8. <http://www.pneumologie.cz/novinka/532/tiskova-zprava-ceske-pneumologicke-a-ftizeologicke-spolecnosti-k-poradu-ct-1/>
9. Vašáková M. Tuberkulóza v České republice. Současný stav. Diagnóza, léčba, prevence. *Vnitřní lékařství*. 2013; 59(4): 284–289. [http://www.vnitrnilekarstvi.cz/vnitri-lekarstvi-clanek/tuberkuloza-v-ceske-republice-soucasny-stav-diagnoza-lecba-prevence-40578?confirm\\_rules=1](http://www.vnitrnilekarstvi.cz/vnitri-lekarstvi-clanek/tuberkuloza-v-ceske-republice-soucasny-stav-diagnoza-lecba-prevence-40578?confirm_rules=1)
10. <http://www.uzis.cz/publikace/tuberkuloza-respiracni-nemoci-2012>
11. Král M, Mucha Z, Študent V. Imunoterapie karcinomu močového měchýře. *Onkologie*. 2013; 7(1): 30–34.
12. Fogl J, Šámal V, Paldus V, Mečl J. Granulomatózní prostatitida u pacienta po aplikaci BCG vakcíny pro povrchový karcinom močového měchýře. *Urologie pro praxi*. 2012; 13(5): 218–219.
13. Dvořák T, Schraml J, Hynek V a kol. Oboustranná granulomatózní orchiepididymitis jako komplikace BCG léčby povrchového karcinomu močového měchýře. *Urologie pro praxi*. 2007; 8(4): 180–181.
14. Havelková M a kol. Doporučené standardní metody v mikrobiologii mykobakteriálních infekcí, SZÚ a Trios, 1998, s. 24.
15. Behr M A, Small P M. A historical and molecular phylogeny of BCG strains. *Vaccine*. 1999; 17: 915–922.

Jana Svobodová  
IFCOR-99, Brno  
svobodova@ifcor.cz