

BCG-vaccination – kontrovers och kompromiss

Många oroliga föräldrar vill skydda sina barn mot tbc som figurerar på dags-tidningarnas sidor, där tbc-situationen i öster framställs som omedelbart hotande för svenskarna. Vi hade tidigare allmän BCG-vaccination, vilket skapade en känsla av trygghet att barnen inte skulle drabbas av tbc. Man frågar sig kanske varför vi inte fortfarande har allmän BCG-vaccination och ger det vaccinationskydd som finns tillgängligt, och många har en övertro på vaccinets effektivitet. Det kan då förefalla ologiskt att endast vissa riskgrupper vaccineras. Smittorisken är emellertid mycket liten för personer utanför dessa grupper.

BCG – ingen enhetlig produkt

Bacillus Calmette-Guérin, BCG, är en stam av Mycobacterium bovis, som försvagats genom att passeras 230 gånger under tretton år på potatis-gallagar, tidigt under 1900-talet [1]. Stammen spreds till olika länder och kultiverades vidare på ett icke-standardiserat sätt, så att mer eller mindre virulenta dotterstammar uppkom på flera ställen i världen. BCG är alltså idag ingen enhetlig produkt. Ingen av vaccinstammarna har emellertid reverterat till »vilda» bovina tbc-bakterier. Först 1966, efter 45 års BCG-användning, gav WHO ut rekommendationer om standardiserad framställning av frystorkat BCG-vaccin.

BCG-vaccination erbjuds barn i invandrarfamiljer

Viktiga frågor för att avgöra om allmän BCG-vaccination är berättigad är: Vilken del av befolkningen skall vaccineras? Vilken är incidensen av tbc i landet? Vilken är den förväntade skyddseffekten?

En rekommendation har varit att all-

män BCG-vaccination skall övervägas om den beräknade incidensen nyinfektion är >1 procent per år [2]. I Sverige, som har låg och sjunkande tbc-incidens, upphörde den allmänna BCG-vaccinationen 1975. Man erbjuder nu vaccination till barn i invandrarfamiljer och adopterade barn från utomnordiska länder, som har en mångdubbelt högre tbc-incidens än övriga barn i Sverige [3, 4]. För övrigt vaccineras sjukvårds- och viss laboratoriepersonal och andra individer som löper ökad risk för smitta [5]. Barn till sjukvårdspersonal löper knappast ökad smittrisk och behöver inte vaccineras. Personer med T-cellsdefekt, inklusive HIV-infekterade, bör inte vaccineras.

Av de barn som föddes under år 1996 vaccinerades inom två år 84 procent i riskgruppen, vilket motsvarar 14,4 procent av alla barn födda detta år. Barnen i riskgruppen omfattar ca 16 procent av dessa [Victoria Romanus, Smittskyddsinstitutet, Stockholm, pers medd, 2000].

BCGs skyddande effekt varierar

Skyddseffekten mot tbc av BCG-vaccination varierar mycket mellan olika studier, från noll till drygt 80 procent [6]. Det finns flera tänkbara orsaker till denna diskrepans.

Vilken BCG-stam som använts och hur den preparerats är viktiga faktorer. I fall där effekten av vaccinet ej kontrollerats i förväg med djurförsök påvisades ingen skyddseffekt på människor [6].

Urvalet av den grupp som vaccineras är väsentligt; ålder, bakgrundsincidens av asymtomatisk tbc-infektion (konstaterad genom PPD-test), exponering för icke-tuberkulösa mykobakterier, etnisk och socioekonomisk ursprung, nutritionsstatus, övriga sjukdomar, etc. Skyddseffekten när man vaccinerar oinfekterade är proportionell mot tbc-incidensen i populationen [7]. De som redan är infekterade med tbc har ingen nytta av BCG-vaccination. Tidig vaccination gör alltså störst nytta där tbc är vanligt. Allmän vaccination i industrialiserade länder med låg tbc-incidens som de nordiska ger föga utbyte [8].

Den danska BCG-stam som tidigare visats ge ca 80 procents skydd kan ha

Sammanfattat

- I Sverige rekommenderas, sedan 1975, BCG-vaccination endast till vissa riskgrupper, då tbc-incidensen i landet är mycket låg. Barn från högendemiska tbc-områden och sjukvårdspersonal, särskilt de som tjänstgör i riskområden, är de viktigaste målgrupperna för BCG-vaccination.
- Vaccinets effektivitet har varierat, men tidiga nordiska studier visade ca 80 procents protektion. Vaccinationen förhindrar spridning av infektionen men inte lokal infektion i lungan. Revaccination med BCG saknar vetenskapligt underlag.
- Vaccination av svenska barn utanför riskgrupperna kan idag ske utan klar indikation på grund av allmän rädsla för tbc-smitta. Smittriskerna är dock mycket liten i Sverige utom i familjekretsen kring ett fall med öppen tuberkulos.
- Skärpt uppmärksamhet fordras på det tbc-epidemiologiska läget, särskilt om stora flyktingströmmar från högendemiska områden når Sverige.

förändrats över tiden, varför man inte vet exakt hur stor skyddseffekten är idag [4]. En tidig dansk studie visade detta BCG-vaccins goda skyddseffekt. Av 94 på 1940-talet tbc-exponerade tuberkulinnegativa skolbarn konverterade 70. Av dessa fick 41 kliniskt primärinfektion i lungan och 14 postprimär infektion. Av 106 BCG-vaccinerade tuberkulinpositiva fick ingen primärinfektion och två postprimär infektion. Av 105 naturligt PPD-positiva (dvs redan tbc-infekterade) fick nio postprimär tbc inom tolv år [9].

En metaanalys av 1 264 artiklar och

Författare

BJÖRN PETRINI

docent, överläkare, avdelningen för klinisk mikrobiologi, Karolinska institutet och Karolinska sjukhuset, Stockholm.

E-post: bjornp@ks.se

sammanfattningar visade att BCG-vaccination skyddade 50–83 procent av nyfödda och småbarn mot tuberkulos under en tioårsperiod [10].

Begränsar tbc-infektionen, men förhindrar den inte

Vid vaccination med intrakutan injektion av BCG uppkommer en lokal infektion varefter bakterierna sprids i kroppen med blod och lymfa till lokala och regionära lymfkörtlar inklusive hiluskörtlar, mjälte m m. T-cellsförmedlad immunitet uppkommer, och denna visar sig vid intrakutantestning med PPD (Purified Protein Derivative of Tuberculin) varvid en tydlig infiltration uppstår i huden.

Denna cellbundna immunitet skyddar mot insjuknande i klinisk tbc. Skyddseffekt mot postprimär lungtuberkulos kan vara 80 procent och mot tidig postprimär tbc-meningit upp till 100 procent [7]. Den senare siffran stöder hypotesen att den av BCG-vaccination framkallade immuniteten interfererar med den hematogena spridningen av tuberkelbakterier, vilket också visats i djurförsök [11]. Däremot ger inte vaccinationen skydd mot symtomlös primärinfektion i lungorna [12].

BCG-vaccinationens skyddseffekt avtar med tiden och kan vara borta efter tio år [13]. Revaccination rekommenderas dock endast vid särskilt hög exponeringsrisk [5], men det saknas vetenskapligt underlag för detta.

Import som oroar

Hotbilden med hög prevalens av tbc i Baltikum och Ryssland och importerade stammar från andra kontinenter ökar oron för spridning av tbc, särskilt multiresistent sådan, i Sverige. Hittills har ett fåtal importfall haft multiresistent tbc, men risken finns att andelen ökar. Det är mycket viktigt att smittspårning med s k fingeravtrycksteknik (RFLP) sker på alla nya tbc-stammar, särskilt de multiresistenta, för att man skall kunna följa spridningsvägarna. BCG-vaccinationen skyddar fortfarande bara mot spridning av infektionen i lungan, varför man inte genom vaccination kan skydda sig mot själva smittan med vare sig känsliga eller multiresistenta bakterier. Å andra sidan är det en vinst att infektionen begränsas i lungan, oavsett resistensförhållandena [14].

I framtiden kan nya DNA-vacciner komma att ge ett effektivt och smidigt skydd mot tbc. Flera lovande studier i djurmodell har rapporterats [15].

Fall av osteit förändrade vaccinationsrutinen

I vaccintillverkningens barndom inträffade det att virulenta humana tuberkelbakterier kontaminerade vaccinet i

FAKTARUTA

BCG-vaccination

(PPD-positiva skall inte vaccineras)

Indikationer:

Utländska adoptivbarn
Barn till invandrare
Sjuksköterskor vid:
lung-, infektions-, ÖNH-klinik
Personal vid:
obduktionslab, tbc-lab, bakt-lab
U-landsarbetare med familjer
Tåguffare i riskländer (vistelse längre än två veckor)

Komplikationer:

Stor ulceration (>10 mm)
Lokal nekros
Regional lymfadenit
Osteomyelit (ovanligt)
Meningit (mycket ovanligt)
Generaliserad infektion (mycket ovanligt)

samband med tillverkningen, den s k Lübeck-katastrofen, där 72 av 251 vaccinerade barn dog i iatrogen tbc [6]. Med dagens kontroll är riskerna för skada på grund av vaccinet små. Dock förändrades under början av 1970-talet det svenska vaccinet, som tillverkats i Göteborg av en svensk BCG-stam, när produktionen flyttades till Köpenhamn. Till synes obetydliga skillnader i tillverkningsprocesserna medförde att vaccinet blev något mer virulent. BCG-osteomyeliter började uppträda hos 1/3 000–4 000 av de vaccinerade barnen [16]. Denna komplikation var tidigare mer sällsynt, ca 1/100 000 [17]. I detta sammanhang stoppades användningen av det svensk-danska vaccinet. En senare finsk studie visade att BCG-osteit var associerad till vilken vaccinpreparation som använts [18]. BCG-stammarnas produktion av proteinet MPB70 visades ha betydelse för deras benägenhet att orsaka osteit [19].

Ett danskstillverkat vaccin (framställt av den danska BCG-stammen 1331) började användas i Sverige på individer utsatta för stor smittrisk. Tidpunkten för vaccination av barn flyttades från nyföddhetsperioden till sex månaders ålder med tanke på eventuellt medfödda T-cellsdefekter. Barn med T-cellsdefekter riskerar generaliserad BCG. Enstaka till synes helt friska barn vaccinerade efter nyföddhetsperioden kan dock också få generaliserad BCG-infektion [20].

En nationell arbetsgrupp fann 1986 att allmän vaccination inte skulle påverka tuberkulosincidensen i Sverige och att vaccinationen inte längre var befogad [4], vilket med tiden visat sig vara helt riktigt [21].

Bland unga kan test med PPD ofta ge svar om infektion

En lyckad BCG-vaccination bör resultera i positivt PPD-test (0,1 ml av 2 TU, >6 mm infiltration) om inte individen är areaktiv (t ex vid graviditet, vissa virus, immunsuppression). Tuberkulinprovning efter vaccination är dock inte nödvändig. Personer som är hud-

testnegativa efter BCG-vaccination har ofta positiv lymfocytstimulation för PPD in vitro [22], vilket tyder på blockerad antigenpresentation till T-cellerna i huden. En nackdel med BCG-vaccination är att man mister möjligheten att via PPD-test konstatera om en individ är infekterad med tbc, som t ex vid smittspårning eller inför BCG-vaccination av barn äldre än tre år. PPD-testning kan nu alltså användas på majoriteten svenskar födda efter 1975. För att bedöma eventuell korsreaktion med icke-tuberkulösa mykobakterier kan samtidigt hudtest med *Mycobacterium avium-sensitum* behöva utföras. *Mycobacterium avium* är den vanligaste arten, och symtomlös infektion med denna och närliggande, immunologiskt korsreagerande mykobakterier är vanlig [23].

Konklusion

Kontroversen och kompromissen vid BCG-vaccination ligger i att subgrupper väljs ut för vaccination samtidigt som vaccinets effekt inte är helt säkerställd.

BCG-vaccination bör användas med urskiljning i dagens Sverige, där risken för smitta med tbc är liten. Utsatta individer, särskilt barn, har nytta av vaccination, som sannolikt ger ett gott skydd mot extrapulmonell tuberkulos, men inte skyddar mot asymtomatisk infektion i lungan.

Indikationen för vaccination kan komma att ändras om det epidemiologiska läget ändras radikalt, t ex genom stora flyktingströmmar från länder med hög prevalens av tbc.

Referenser

1. Calmette A. L'infection Bacillaire et la Tuberculose. Paris: Masson et Cie, 1936: 909.
2. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommendations of the Public Health Service. BCG vaccines. Morbidity and Mortality Weekly Report 1979; 28: 241-52.
3. Romanus V. Tuberculosis in BCG-immunized and unimmunized children in Swe-

den. A ten year evaluation following the cessation of general BCG-immunization of the newborn in 1975. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 272-80.

4. Böttiger M, Dahlström G, Gerden B, Lind A, Romanus V, Sjögren I et al. Tuberkulosekontrollen i Sverige – ett förslag. *Läkartidningen* 1986; 83: 1593-600.
5. Tull P, Giesecke J, Alsterlund R. Tuberkulos, Strategidokument. Stockholm: Socialstyrelsen, 1998: 39.
6. Smith DW. BCG. In: Kubica GP, Wayne LG, eds. *The Mycobacteria, a sourcebook, part B. Microbiology Series*. New York: Marcel Dekker, 1984.
7. Sutherland I. Future policy for BCG vaccination in Britain. *Postgrad Med J* 1971; 47: 756-8.
8. Tala-Heukala MM, Tuominen JE, Tala EO. Bacillus Calmette-Guerin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1324-7.
9. Hyge TV. The efficacy of BCG vaccination. Epidemic of tuberculosis in a state school, with an observation period of 12 years. *Acta Tuberculosis Scandinavia* 1957; 32: 89-107.
10. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in prevention of tuberculosis: metaanalysis of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.
11. Smith DW, Hardin G, Chan J, Edwards M, Hank J, Muller D et al. Potency of 10 BCG vaccines as evaluated by their influence on the bacillemic phase of airborne experimental tuberculosis in guinea pigs. *Journal of Biological Standardisation* 1979; 7: 179-97.
12. Sutherland I, Lindgren I. The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. *Tubercle* 1979; 60: 225-31.
13. Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1998; 2: 200-7.
14. Petrini B, Hoffner S. Drug-resistant and multidrug-resistant tubercle bacilli. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1999; 13: 93-7.
15. Huygen K. DNA vaccines: application to tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1998; 2: 971-8.
16. Böttiger M, Romanus V, de Verdier C, Boman G. Osteitis and other complications caused by generalized BCG-itis. Experiences from Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 471-8.
17. Dahlström G, Sjögren I. Side effects of BCG vaccination. *Journal of Biological Standardisation* 1977; 5: 147-8.
18. Kroger L, Korppi M, Brander E, Wasz-Hockert O, Backman A, Rapola J et al. Osteitis caused by bacille Calmette-Guerin vaccination: a retrospective analysis of 222 cases. *J Infect Dis* 1995; 172: 574-6.
19. Ulstrup JC, Jeansson S, Wiker H, Harboe M. Relationship of secretion pattern and MBP70 homology with osteoblast-specific factor 2 to osteitis following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination. *Infect Immun* 1995; 63: 672-5.
20. Jeppsson O, Petrini B, Andersson U, Heurlin N, Malm G. Defective handling of mycobacteria. *Lancet* 1988; 2: 570.
21. Romanus V. Tuberkulos i Sverige. Stockholm: Smittskyddsinstitutet och Hjärt-Lungfonden, 1998.
22. Nilsson BS. In vitro lymphocyte reactivity to PPD an phytohaemagglutinin in relation to PPD skin reactivity and age. *Scandinavian*

Journal of Respiratory Diseases 1971; 52: 39-47.

23. Larsson LO, Bentzon MW, Lind A, Magnusson M, Sandegard G, Skoogh BE et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. Part 5. A study of school-children in an inland rural area. *Tubercle and Lung Disease* 1993; 74: 371-6.

Summary

BCG – controversy and compromise

Björn Petrini

Läkartidningen 2000; 97: 5618-20.

In Sweden, BCG-vaccination is recommended to certain risk groups only, as the incidence of TB is very low. Children from high-endemic areas, as well as health care personnel, especially those working in risk areas, are the most important target groups.

The efficacy of BCG vaccination has varied in different investigations, but early Nordic studies have shown approximately 80 percent protection. Vaccination prevents disseminated but not localized pulmonary disease. There are no data supporting revaccination.

Today some Swedish children are vaccinated without a clear indication, due to caretakers' fear of TB. The risk of new infection is very low in Sweden today, and is for all practical purposes limited to the closest family members of affected individuals.

If large numbers of refugees from high-endemic countries arrive in Sweden, the epidemiological situation must be closely monitored.

Correspondence: Björn Petrini, Department of Clinical Microbiology, Karolinska Institute and Hospital, SE-17176 Stockholm, Sweden.

E-mail: Bjorn.petrini@ks.se

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen, ämnen som styr deras fundamentala livsprocesser.

Dessa ämnen kallas kollektivt tillväxtfaktorer. En serie i *Läkartidningen* 1995 om dem speglar tendenser i dagens medicinska forskning och pekar på några tillämpningsområden.

Området är i början av en snabb utveckling och många produkter är under utprovning för klinisk användning.

Häftet omfattar 12 artiklar på sammanlagt 56 sidor + färgomslag. Priset är 90 kronor.



Tillväxtfaktorer

Beställer härmed.....ex av "Tillväxtfaktorer"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till **LÄKARTIDNINGEN**
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker