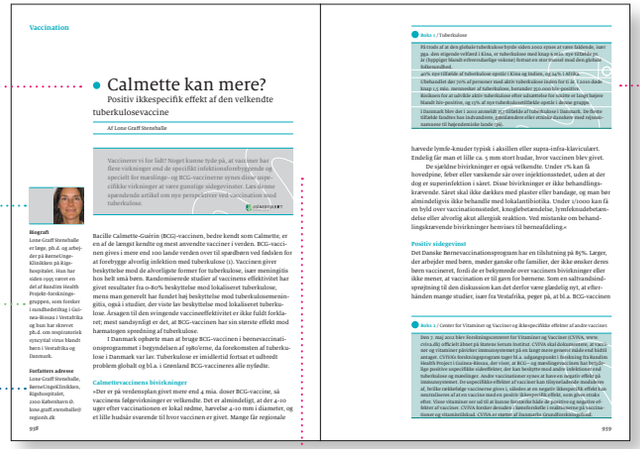
Forfattervejledning · MAP



Vaccination

Calmette kan mere?

Positiv ikkespecifik effekt af den velkendte tuberkulosevaccine

Af Lone Graff Stensballe

Vaccinerer vi for lidt? Noget kunne tyde på, at vacciner har flere virkninger end de specifikt infektionsforebyggende og specielt for mæslinge- og BCG-vaccinerne synes disse unspecifikke virkninger at være gunstige sidegevinster. Læs denne spændende artikel om nye perspektiver ved vaccination mod tuberkulose.

Biografi

Lone Graff Stensballe er læge, ph.d. og arbejder på Børne/Unge-Klinikken på Rigshospitalet. Han har siden 1995 været en del af Bandim Health Projekt-forskningsgruppen, som forsker i mundhudbetændelse i Guinea-Bissau i Vestafrika og hun har skrevet ph.d.-om respiratorisk syncytial virus blandt børn i Vestafrika og Danmark.

Forfatters adresse

Lone Graff Stensballe, Børne/Ungdomsklinikken, Rigshospitalet, 2100 København Ø. (lone.graff.stensballe@regionh.dk

Bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccinen, bedre kendt som Calmette, er en af de længst kendte og mest anvendte vacciner i verden. BCG-vaccinen gives i mere end 100 lande verden over til spædbørn ved fødslen for at forebygge alvorlig infektion med tuberkulose (1). Vaccinen giver beskyttelse mod de alvorligste former for tuberkulose, især meningitis hos helt små børn. Randomiserede studier af vaccinens effektivitet har givet resultater fra 0-80% beskyttelse mod lokaliseret tuberkulose, mens man generelt har fundet høj beskyttelse mod tuberkulosemeningitis, også i studier, der viste lav beskyttelse mod lokaliseret tuberkulose. Årsagen til den svingende vaccineeffektivitet er ikke fuldt forklaret, mest sandsynligt er det, at BCG-vaccinen har sin største effekt mod hæmatogen spredning af tuberkulose.

I Danmark ophørte man at bruge BCG-vaccinen i børnevaccinationsprogrammet i begyndelsen af 1960'erne, da forekomsten af tuberkulose i Danmark var lav. Tuberkulose er imidlertid fortsat et udbredt problem globalt og bl.a. i Grønland BCG-vaccinéres alle nyfødte.

Calmettevaccinens bivirkninger

»Der er på verdensplan givet mere end 4 mia. doser BCG-vaccine, så vaccinens følgevirkninger er velkendte. Det er almindeligt, at det 4-10 uger efter vaccinationen er lokal rødme, hævelse 4-10 mm i diameter, og et lille bradsår svarende til hvor vaccinen er givet. Mange får regionale

Boks 1 / Tuberkulose

Et studie af et dens globale tuberkulose byrde siden 2002 synes at være faldende, især nye, dets stigende velfærd i Kina, er tuberkulose med knap 6 mio. nye tilfælde pr. år (hyppiger blandt erhvervsaktive voksne) fortsat en stor trussel med den globale folkesundhed.

40% nye tilfælde af tuberkulose opstår i Kina og Indien, ca 14% i Afrika.

Underudder der 70% af personer med aktiv tuberkulose inden for til år. Uanset dette knap 1/3 mio. mennesker af tuberkulose, hvoraf 350.000 hiv-positive.

Risikoen for at udvikle aktiv tuberkulose efter udsættelse for smitte er langt højere blandt hiv-positive, og 13% af nye tuberkulosetilfælde opstår i de to grupper.

Utrosmark blev der i 2011 anmeldt 37 tilfælde af tuberkulose i Danmark. De fleste tilfælde fandtes hos indvandrere, grønlændere eller etniske danskere med nylig ophold i udsatte lande (36).

hævede lymfe-knuder typisk i aksillen eller supra-/infra-klavikulært. Endelig får man et lille ca. 5 mm stort bradsår, hvor vaccinen blev givet.

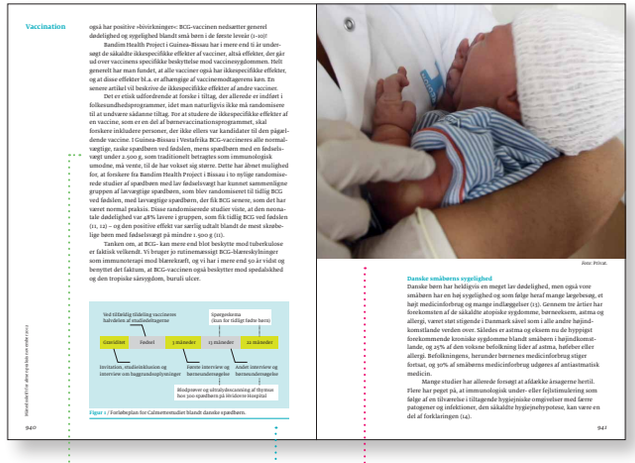
De sjældne bivirkninger er også velkendte. Under 1% kan få hovedpine, feber eller vanskende sår over injektionsstedet, uden at der dog er superinfektion i såret. Disse bivirkninger er ikke behandlingskrævende. Såret skal ikke dækkes med plaster eller bandage, og man bør almindeligvis ikke behandle med lokalantibiotika. Under 1/1000 kan få en byld over vaccinationsstedet, knoglebetændelse, lymfeknudebetændelse eller alvorlig akut allergisk reaktion. Ved mistanke om behandlingskrævende bivirkninger henvises til børneafdeling.«

Positiv sidegevinst

Det Danske Børnevaccinationsprogram har en tilslutning på 87%. Læger, der arbejder med børn, mødre gamske ofte familier, der ikke ønsker deres børn vaccineret, fordi de er bekymrede over vaccinens bivirkninger eller ikke mener, at vaccinerne er til gavn for børnene. Som en saltvandsindsprøjtning til den diskussion kan det derfor være gåndelig nyt, at efterhånden mange studier, især fra Vestafrika, peger på, at bl.a. BCG-vaccinen

Boks 2 / Center for Vitaminer og Vaccinering: ikkespecifikke effekter af andre vacciner.

Dets 7. maj 2012 blev Rendaktionscenteret for Vitaminer og Vaccinier (CVIVA, www.cviva.dk) offi.ielt åbnet på Statens Serum Institut. CVIVA skal dokumentere, at mange af vore vitaminer påvirker immunsystemet på en langt mere grundvi-dende måde end blot at forebygge vitaminmangel. Det gælder også vaccinerne. Ved siden af Bandim Health Project i Guinea-Bissau, der viser, at BCG- og mæslingevaccinen har betydelige positive ikkespecifikke sideeffekter, der kan beskytte mod andre infektioner end tuberkulose og mæslinger. Andre vaccinationer synes at have en negativ effekt på immunsystemet. De uspecifikke effekter af vacciner kan tilsyneladende modulere af, hvilke rækkefølge vaccinerne gives i, således at en negativ ikkespecifik effekt kan neutraliseres af en vaccine med en positiv ikkespecifik effekt, som gives senere efter. Visse situationer ser ud til at kunne forværre både de positive og negative effekter af vaccinier. CVIVA forsker desuden i fundamentale i realtionerne på vaccinationer og vitaminbehov. CVIVA er støttet af Danmarks Grundforskningsfond.



Vaccination

også har positive »bivirkninger«: BCG-vaccinen nedsætter generel dødelighed og sygelighed blandt små børn i de første leveår (1-10)!

Bandim Health Project i Guinea-Bissau har i mere end 15 år undersøgt de såkaldte ikkespecifikke effekter af vacciner, altså effekter, der går ud over vaccinens specifikke beskyttelse mod vaccinesygdommen. Helt generelt har man fundet, at alle vacciner også har ikkespecifikke effekter, og at disse effekter bl.a. er afhængige af vaccinemodtagerens køn. En senere artikel vil beskrive de ikkespecifikke effekter af andre vacciner.

Det er etisk udfordrende at foreke i tilfælde, der allerede er indført i folkevandhedsprogrammer, idet man naturligvis ikke må randomisere til at undvære sådanne tilbud. For at studere de ikkespecifikke effekter af en vaccine, som er en del af børnevaccinationsprogrammet, skal forskere inkludere personer, der ikke ellers var kandidater til den pågældende vaccine. I Guinea-Bissau i Vestafrika BCG-vaccinéres alle normalvægtige, raske spædbørn ved fødslen, mens spædbørn med en fødselsvægt under 2.500 g, som traditionelt betragtes som immunologisk umodne, må vente, til de har vokset sig større. Dette har åbnet mulighed for, at forskere fra Bandim Health Project i Bissau i to nylige randomiserede studier af spædbørn med lav fødselsvægt har kunnet sammenligne grupper af lavvægtige spædbørn, som blev randomiseret til tidlig BCG ved fødslen, med lavvægtige spædbørn, der fik BCG senere, som det har været normal praksis. Disse randomiserede studier viste, at den neonatale dødelighed var 48% lavere i gruppen, som fik tidlig BCG ved fødslen (11, 12) – og den positive effekt var særlig udtalt blandt de mest skrøbelige børn med fødselsvægt på mindre end 1.500 g (11).

Tanken om, at BCG- kan mere end blot beskytte mod tuberkulose er faktisk velkendt. Vi bruger jo rutinemæssigt BCG-blæreskylninger som immunstimulerende med blærekræft, og vi har i mere end 50 år vidst og benyttet det faktum, at BCG-vaccinen også beskytter mod spedalskhed og dem tropiske sårsygdom, buruli ulcer.

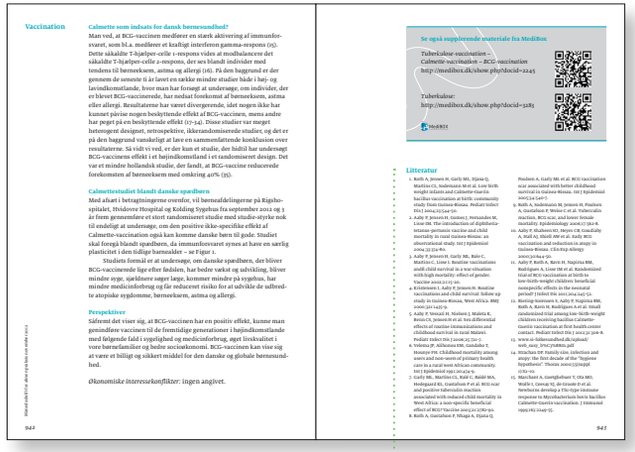
Figur 1 / Forløbsplan for Calmettestudiet blandt danske spædbørn.

Anne Pihlet.

Danske småbørns sygelighed

Danske børn har heldigvis en meget lav dødelighed, men også vore småbørn har en høj sygelighed og som følge heraf mange lægebesøg, et høj medicinforbrug og mange indlæggelser (13). Gennem tre årtier har forekomsten af de såkaldte atopiske sygdomme, børneeksem, astma og allergi, været stigende i Danmark såvel som i alle andre højindkomstlande verden over. Således er astma og eksem nu de hyppigst forekommende kroniske sygdomme blandt småbørn i højindkomstlande, og 25% af den voksne befolkning lider af astma, høfeber eller allergi. Befolkningens, herunder børnenes medicinforbrug stiger fortsat, og 30% af småbørns medicinforbrug udgøres af antiastmatisk medicin.

Mange studier har allerede forsøgt at afdække årsagerne hertil. Flere har peget på, at immunologisk under- eller fejlstimulering som følge af en tilvarestue i tilbagende hygiejnisske omgivelser med færre patogener og infektioner, den såkaldte hygiejnehypotese, kan være en del af forklaringen (14).



Vaccination

Calmette som indsats for dansk børnesundhed?

Man ved, at BCG-vaccinen medfører en stærk aktivering af immunforsvaret, som bl.a. medfører et kraftigt interferon gamma-respons (15). Dette såkaldte T-hjælper-celle 1-respons vides at modhalancere det såkaldte T-hjælper-celle 2-respons, der ses blandt individer med tendens til børneeksem, astma og allergi (16). På den baggrund er der gennem de seneste ti år taget en særlig mindre studier både i høj- og lavindkomstlande, hvor man har forsøgt at undersøge, om udbredt vaccination med BCG-vaccinerede, har nedsat forekomst af børneeksem, astma eller allergi. Resultaterne har været divergerende, idet nogen ikke har kunnet påvise nogen beskyttende effekt af BCG-vaccinen, mens andre har peget på en beskyttende effekt (17-24). Disse studier var meget heterogent designet, retrospektive, ikkerandomiserede studier, og det er på den baggrund vanskeligt at lave en sammenfattende konklusion over resultaterne. Så vidt vi ved, er der kun et studie, der hidtil har undersøgt BCG-vaccinens effekt i et højindkomstland i et randomiseret design. Det var et mindre hollandsk studie, der fandt, at BCG-vaccine reducerede forekomsten af børneeksem med omkring 40% (25).

Calmettestudiet blandt danske spædbørn

Med afsæt i betragtningerne ovenfor, vil børneafdelingerne på Rigshospitalet, Hvidovre Hospital og Kolding Sygehus fra september 2012 og 3 år frem gennemføre et stort randomiseret studie med studie-styrke nok til endeligt at undersøge, om den positive ikke-specifike effekt af Calmette-vaccination også kan komme danske børn til gode. Studiet skal foregå blandt spædbørn, da immunforsvaret synes at have en særlig plasticitet i den tidlige barnealder – se figur 1.

Studiets formål er at undersøge, om danske spædbørn, der bliver BCG-vaccinerede lige efter fødslen, har bedre vækst og udvikling, bliver mindre syge, sjældnere søger læge, kommer mindre på sygehus, har mindre medicinforbrug og får reduceret risiko for at udvikle de udbredte atopiske sygdomme, børneeksem, astma og allergi.

Perspektiver

Såfremt det viser sig, at BCG-vaccinen har en positiv effekt, kunne man gennemføre vaccinen til de fremtidige generationer i højindkomstlande med følgende fald i sygelighed og medicinforbrug, øget livskvalitet i vore børnefamilier og bedre socioøkonomi. BCG-vaccinen kan vise sig at være et billigt og sikkert middel for den danske og globale børnesundhed.

Økonomiske interessekonflikter: ingen angivet.

Se også supplerende materiale fra MediBox

Tuberkulose-vaccinestien – Calmette-vaccination – BCG-vaccination http://medibox.dk/show.php?docid=2245

Tuberkulose: http://medibox.dk/show.php?docid=3283

MEDIBOX

Litteratur

1. Roth A, Jensen H, Garly ML, Djana-Q, Martins CL, Sodemann M et al. Low birth weight infants and Calmette-Guérin bacillus vaccination at birth: community study from Guinea-Bissau. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:544-50.
2. Aaby P, Jensen H, Gomes J, Perlmann M, Lisse IM. The introduction of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and unexplained differences in child mortality: is total mortality lowered? Int J Epidemiol. 2004;33:374-80.
3. Aaby P, Jensen H, Gomes J, Whittle H, Lisse IM. Is there an association between exposure to measles, diphtheria-tetanus-pertussis and oral polio vaccines and female child survival in rural Guinea-Bissau? An observational study. Int J Epidemiol. 2004;33:374-85.
4. Aaby P, Jensen H, Garly ML, Balé C, Martins C, Lisse I. Routine vaccinations and childhood survival: is it war-situation with high mortality: effect of gender. Vaccine 2004;22:77-90.
5. Kristensen I, Aaby P, Jensen H. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. BMJ 2000;321:1435-8.
6. Aaby P, Veirum JE, Jensen J, Sodemann M, Knudsen K, Jensen H et al. Non-differential effects of routine immunizations and contact: Pediatr Infect Dis J 2011;30:566-71.
7. Veirum JE, Silkeborg BM, Gundelev T, Hoseyni FH. Childhood mortality among users and non-users of primary health care in a rural west African community. Int J Epidemiol 1991;20:474-9.
8. Garly ML, Martins CL, Balé C, Baldé MA, Hedegaard KL, Gustafson P et al. BCG scar and positive tuberculin reaction associated with reduced child mortality in West Africa. a non-specific beneficial effect of BCG? Vaccine 2003;21:2782-90.
9. Roth A, Gustafson P, Nhaga A, Djana-Q, Poulsen A, Garly ML et al. BCG vaccination scar associated with better childhood survival in Guinea-Bissau. Int J Epidemiol 2005;34:540-7.
10. Roth A, Sodemann M, Jensen H, Poulsen A, Gustafson P, Weise C et al. Tuberculin reaction, BCG scar, and lower female mortality. Epidemiology 2006;17:342-8.
11. Aaby P, Roth A, Ravn H, Napirna BM, Rodrigues A, Lisse IM et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? J Infect Dis 2011;204:245-52.
12. Biering-Sørensen S, Aaby P, Napirna BM, Roth A, Ravn H, Rodrigues A et al. Small randomized trial among low-birth-weight children receiving bacillus Calmette-Guérin vaccination at first health center contact. Pediatr Infect Dis J 2012;31:306-8.
13. www.si-folkesundhed.dk/upload/web_astp_2007%20fhbm.pdf
14. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". Thorax 2000;55(suppl 1):S2-10.
15. Marchant A, Goetghebuer T, Ota MO, Wolfe I, Ceesay SJ, De Groote D et al. Newborns develop a Th1-type immune response to Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin vaccination. J Immunol 1999;163:2249-55.

- Overskriften skal være på max 25 tegn. Underoverskriften må max være 40 tegn.
- Der vedhæftes et billede af førsteforfatter i 300 dpi.
- Der ønskes et forslag til en kort biografi på 35 antal ord.
- Forfatterarket skal indeholde forfatternavn, titel, arbejdsplads, privat adresse, mobilnummer og email. Det bør oplyses hvilken email adresse der ønskes anført ved artiklen.
- Artiklerne i Måneds-skriftet har ikke abstract, men bliver forsynes med en »appetizer« som er forfattet af redaktøren. Til gengæld ønskes en konklusion sidst i artiklen, og budskaber undervejs må gerne resumeres i små tabeller, evt. med »bullets«.
- På første side anføres 5 søgeord (keywords) der dækker artiklens indhold.
- Teksten bør normalt ikke samlet overstige 2.200 ord.
- Artiklen skal have et godt og levende sprog og være nem at læse. Som forfatter må du gerne præge artiklen med personlige erfaringer og vurderinger og det letter ofte forståelsen med sygehistorier, fotos og kurver.
- Grafer, tabeller osv skal være oversat til dansk og indsendt i et redigerbart format som fx Word, Excel osv.
- Illustrationer, figurer og tabeller skal fremsendes elektronisk som separate billedfiler i høj opløsning ca. 300 dpi. Der skal henvises til samtlige illustrationer, tabeller og figurer i teksten.
- Litteraturlisten må maksimalt omfatte 15 henvisninger. Yderligere referencer kan evt. oplægges på netudgaven.
- Referencerne skal opbygges efter Vancouver-reglerne,
- Manuskriptet sendes til hra@mpl.dk og du vil modtage en email med besked om at artiklen er modtaget og hvornår du kan forvente at få besked om, hvorvidt din artikel er accepteret.
- Copyright tilhører Måneds-skrift for Almen Praksis.