

Nežádoucí reakce po BCG vakcíně (Kapitola 6: Adverse events following BCG vaccine)

Supplementary information on vaccine safety
Part 2: Background rates of adverse events following immunization
Department of vaccines and biologicals. World Health Organization
Geneva 2000

Volně přeložil bez citací literatury MUDr. Vladimír Plesník

Původní BCG vakcína obsahuje živý kmen *Mycobacterium bovis*, atenuovaný pasážováním na půdě obsahující glycerin, plátky brambor a hovězí žluč. Originální kmen byl dodán do několika laboratoří na světě, které z něj připravovaly vlastní BCG vakcínu a udržovaly kmen sériovým pasážováním. K vakcíně je přidán stabilizátor – glutamát sodný nebo albumin, není v ní však žádné adjuvans, nebo preservans. Ředidlem je buď fyziologický roztok, nebo destilovaná voda.

Více než 90 % BCG vakcín, užívaných dnes ve světě, je založeno na čtyřech hlavních kmenech: francouzský Pasteurův kmen 1173 P2 používá k výrobě domácí vakcíny 14 zemí. K dalším patří dánský kmen 1331, od něj odvozený kmen Glaxo 1077 a kmen Tokyo 172. Přes snahy SZO standardizovat výrobu vakcíny a její vlastnosti pomocí stabilizace a lyofilizace, liší se počet živých zárodků v jedné dávce od 50 000 do 3 milionů v závislosti na použitém kmenu. Podle imunogenity hodnocené na modelových zvířatech jsou vakcíny Pasteur 1173 P2 a dánská vakcína 1331 považovány za silně potentní, kdežto kmeny Glaxo 1077 a Tokyo 172 za slaběji potentní. Je však obtížné říci, že některá z vakcín je k ochraně lidí zřetelně lepší než jiné. Silně potentní od slaběji potentních vakcín se liší incidencí nežádoucích postvakcinačních reakcí.

Ty především souvisí s infekcí působenou živou, byť atenuovanou bakterií, a s chybnou nitrokožní aplikací vakcíny, která je technicky obtížná.

Lehké nežádoucí reakce :

Řada zemí ve světě po léta hlásí nežádoucí reakce po podání BCG vakcín. V roce 1984 sestavil Lotte a spol. přehled těchto reakcí, vycházející z více než tisíce publikovaných prací. Od té doby přibyla jen jedna nová reakce, související s infekcí HIV.

U 90-95 % očkovaných vyvolává BCG za dva a více týdnů po očkování specifickou lézi, mající na počátku vzhled papule. Ta se pak mění ve vřidek, po několika měsících se zhojí a zanechává charakteristickou jizvu. Trvání vřídka se může prodloužit po očkování dítěte dalšími antigeny. Byly však popsány i závažnější reakce: ohraničená lupoidní reakce, trvající několik měsíců, vznik keloidů a lupus vulgaris (1 případ na 200 000 očkování).

Lehké reakce jsou převážně lokální, někdy je provází také regionální reakce. Reaktogenita jednotlivých vakcín se liší v závislosti jak na vakcinálním kmenu, tak na množství živých bakterií v jedné dávce. Kmeny Pasteurův a Copenhagen bývají zpravidla reaktogenější než kmeny Tokyo, Glaxo a brazilský Moreau. Koncem osmdesátých let bylo referováno o hromadném výskytu reakcí po BCG, manifestujících se v podobě velkých vředů s lokální lymfadenopatií, nebo hnisavou lymfadenitidou. V té době pro nedostatek méně reaktogenní

vakcíny Glaxo byl častěji užíván reaktogenější kmen Pasteur 1173P2 a očkovací lékaři nebyli upozorněni na nutnost z toho vyplývající změny dávky vakcíny.

Záněty mízních uzlin na krku, nebo v podpaží, se obvykle hojí spontánně a dokud zánět nepostihuje také kůži je lepší zdržet se jejich léčby. Přejde-li zánět na kůži, či objeví-li se píštěl, může být uzlina drénována a lze do ní instilovat antituberkulotikum. Někteří autoři doporučují léčit závažné přetrvávající léze antibiotickou kúrou s erytromycinem, jiní zkouší systémovou terapii isoniazidem, nebo aspirací hnisavého obsahu a lokálním podáním streptomycinu. Ale při kterémkoli léčebném postupu mohou léze přetrvávat i měsíc. Stále chybí studie efektivnosti léčby, kontrolované podáváním placeba.

Lokální a regionální hnisavá lymfadenitída se dnes objevuje vzácně, zvláště očkuje-li dobře vycvičený pracovník, používající standardní lyofilizovanou vakcínu v dávce odpovídající věku očkovance.

Závažné nežádoucí reakce :

Osteitis může být komplikací očkování BCG vakcínou. Jinou vzácnou a závažnou komplikací je BCG osteitis/osteomyelitis, která byla hlášena hlavně ze skandinávských zemí a z východní Evropy. Typicky bývá spojena se změnami vakcinálních kmenů BCG. Byl například hlášen vzestup případů osteitid na 35/milion očkovaných v Československu po té, co místo pražského kmene BCG začali očkovat ruským kmenem. Také Finsko a Švédsko pozorovalo nárůst osteitid po roce 1971, kdy začali očkovat dánským kmenem Gothenburg. Švédsko hlásilo incidenci až 1 případu na 3000 očkovaných. Incidence rychle klesla, když začali očkovat dánským vakcinálním kmenem Copenhagen 1331.

Případy osteitid ve skandinávských zemích asi souvisí s očkováním kmenem Göteborg. Podle Krögera a spol. (1994) pohybovala se incidence těchto reakcí od 15 do 73 na sto tisíc očkovaných v letech 1971 a 1978. Dittmann (1992) uvádí frekvenci osteitid od <0,1 do 30 na 100 000 očkovanců. Řidčeji byl vznik osteitidy hlášen po očkování kmenem Pasteur, nebo japonskými kmeny.

Tuberkulózní meningitída

Tato komplikace je po očkování BCG popisována rovněž jen výjimečně.

Generalizace infekce BCG po očkování, někdy i smrtelná, byla také popsána. Jde však o ojedinělé případy, obvykle pozorované u dětí s těžkým imunodeficitem. Současná studie na několika pracovištích ukázala, že vzniká u dětí trpících těžkým, kombinovaným imunodeficitem, chronickou granulomatózní nemocí, syndromem Di George a úplným, či částečným homozygotním deficitem gamma receptoru interferonu. Vyskytuje se u méně než pěti z milionu očkovaných dětí, což odpovídá vzácnosti výskytu výše uvedených stavů imunodeficitu. Pokud není generalizovaná infekce BCG včas rozpoznána a řádně léčena, může být její průběh smrtelný.

Podle Mande-ho (1980) byl první případ hlášen roku 1953, za 30 let po prvním očkování lidí BCG vakcínou. Mezi roky 1954 a 1980 bylo ve světě publikováno 34 případů a jejich incidence se odhaduje ve výši 2,19/milion očkovaných. Ale v roce 1998 byly hlášeny tři případy z Kanady. Těžké a generalizované BCG infekce, které se mohou u očkovaných objevit, mají být léčeny antituberkulotiky, včetně isoniazidu a rifampicinu.

BCG u HIV-infikovaných kojenců

Krátce po hlášení prvních případů systémové BCG-itidy u osob s AIDS narostly obavy z toho, zda infekce HIV nezvyšuje riziko z podání BCG-vakcíny. V Africe se uskutečnilo několik studií, porovnávajících reaktogenitu BCG u kojenců HIV- pozitivních a HIV- negativních matek. Pouze v jedné studii našli významný exces reakcí mezi HIV- exponovanými infikovanými kojenci. Byl to následek mylné aplikace více jak dvojnásobné dávky, než jaká je doporučena pro vakcínu BCG Pasteur. Čtyři ze 13 HIV-infikovaných kojenců měli „lehkou“ reakci (tj. u tří vznikla lymfadenitída), nebo „středně závažnou reakci“ (absces nebo píštěl u jednoho kojence), na rozdíl od 16 ze 166 očkovaných kojenců HIV- negativních matek ($p = 0.04$). Souhrnem lze říci, že dostupné údaje svědčí pro doporučení SZO, že při rutinním očkování novorozenců má být od aplikace BCG-vakcíny upuštěno jen u dětí s projevy AIDS.

Současné nejčastější obavy se týkají očkování u HIV infikovaných osob. Nedávná studie (O'Brien et al., 1995) potvrdila, že u asymptomaticky HIV infikovaných dětí, očkovaných po porodu, nedochází k těžkým, nežádoucím reakcím. Znamky imunodeficitu se u kojenců infikovaných při porodu zřídka projeví dříve, než za několik měsíců. V přehledu literatury z let 1980 až 1996 našel Talbot et al. (1997) 28 případů generalizace BCG infekce. Z nich 24 vzniklo u imunokompromitovaných dětí, z toho 9 mělo AIDS. Úmrtnost činila 78 %, ale nebylo možné zjistit jaký podíl na ní měl AIDS. Navíc, Talbot také ukázal, že generalizované infekce se mohou objevit i po revakcinaci a že nereagují na standardní léčebný postup.

K vyloučení jakéhokoliv rizika generalizace infekce BCG u očkovaných s imunodeficitem doporučila SZO očkovat v zemích, kde je TBC častá, kojence co nejdříve po narození, vyjma dětí, které mají klinické známky AIDS. Toto doporučení také odpovídá výsledkům několika dalších studií, např. ve Rwandě.

Je také několik případů nežádoucích reakcí po terapeutické aplikaci BCG při rakovině močového měchýře. Vakcína je v této situaci vpravována přímo do měchýře, v dávkách, které jsou mnohem vyšší, než jaké se užívají k očkování kojenců. Nejčastěji se objevují komplikace v důsledku infekce plic, jater, kostní dřeně a kloubů, byl však hlášen i nádor hlitanu. Běžně vznikají horečky a projevy zánětu.

Než byla zahájena v roce 1974 akce rozšířeného očkování (EPI), bylo již vakcínou BCG naočkováno asi 1,5 miliardy osob. Od té doby je ročně očkováno BCG vakcínami zhruba 100 milionů novorozenců. S ohledem na tyto počty očkovaných je výskyt nežádoucích reakcí velmi malý.