

BCG VAKCINACE

Prof. MUDr. K. Křepela, CSc.
Klinika pediatrie IPVZ a 1. LF UK
Fakultní Thomayerova nemocnice
Praha - Krč

BCG VAKCÍNA

- Živá oslabená vakcína připravená z kmene *Mycobacterium bovis*, která má určitou zbytkovou virulenci.
- Po úspěšné vakcinaci vznikne mimoplicní primární komplex (drobný absces nebo ulcerace do 10 mm, zvětšení regionárních uzlin do 10 mm v axile, nad klíční kostí nebo na krku vlevo bez kolikvace nebo perforace)

VÝZNAM BCG VAKCINACE

- Nechrání bezpečně před plicním onemocněním, ale zabrání generalizaci infekce (akutní miliární tbc a tbc meningoencefalitida) a úmrtí.
- Od zavedení vakcinace se tyto formy u očkovaných dětí prakticky přestaly vyskytovat.
- Poslední dítě, které zemřelo v ČR na tbc nebylo kalmetizováno.

BCG VAKCINACE

VACCINE SSI, Kodaň, Danish strain 1331, WHO certifikát

♦ Dávka 0,05 ml i.d. u novorozenců a kojenců,

0,1 ml i.d. u starších dětí a dospělých

♦ Základní očkování nejdříve 4. den, nejpozději do konce 6. týdne po narození dítěte bez předchozího tuberkulinového testu. Očkují se novorozenci, kteří dosáhli hmotnosti 2500 g nebo více, výjimečně lze očkovat zdravé novorozence s nižší hmotností, pokud dobře prospívají.

♦ Místo očkování na rozhraní střední a horní třetiny deltového svalu levé paže po předchozím očištění kůže bezbarvým dezinfekčním roztokem.

♦ U dětí, které nebyly očkovány do věku 6. týdnů, se provede primovakcinace až po skončení základního očkování proti ostatním přenosným nemocem, s výjimkou kojenců, evidovaných v dispenzární skupině kontaktů s aktivní tbc, kteří se očkují přednostně před ostatním očkováním. U dětí starších šesti týdnů musí očkování předcházet negativní tuberkulinový test.

♦ U novorozenců HBsAg pozitivních matek, kteří jsou ve zvýšeném riziku tbc infekce, se do 12 hodin po narození aplikuje HEPATECT a BCG vakcinace se provede v normálním termínu. U ostatních se po porodu podá ENGERIX B a BCG vakcinace se provede mezi 7. a 12. měsícem věku po předchozím negativním tuberkulinovém testu.

BCG vakcinace se neprovádí u těchto stavů:

- ♦ Horečnatý stav, časná rekonvalescence, po léčbě antibiotiky vyčkat 2 - 3 týdny, 14 dní před plánovanou operací
- ♦ Těžký primární imunodeficit
- ♦ Těžký sekundární buněčný imunodeficit
- ♦ Při léčbě kortikoidy systémově, cytostatiky a ozařováním
- ♦ Hemoblastózy a jiné imunoalterující malignity
- ♦ U osob s pozitivním tuberkulinovým testem
- ♦ Tuberkulóza v anamnéze
- ♦ U osob s generalizovanými kožními exantémy
- ♦ U osob se sklonek k tvorbě keloidních jizev
- ♦ U osob s komplikací po předchozí BCG vakcinaci
- ♦ Těhotné ženy se očkují výjimečně při vysokém riziku

tbc infekce

♦ Novorozenci s rodinnou anamnézou s podezřením na těžký primární imunodeficit dokud se nevyloučí jeho přítomnost. Dále děti s nevyjasněným úmrtím sourozence v novorozeneckém a kojeneckém věku na těžkou infekci nebo hematologickou malignitu

♦ Asymptomatictí HIV infikovaní jedinci ve vysokém riziku tbc infekce se očkují po porodu, jinak se neočkují

♦ Symptomatictí HIV infikovaní jedinci se neočkují

♦ Interval od infekčních chorob:

po hepatitidě, mononukleóze a toxoplasmóze možno očkovat za 6 měsíců, po spále za 2 měsíce, po ostatních dětských infekčních chorobách za 6 týdnů, vždy na základě negativního tuberkulinového testu

BCG vakcinace u medikace v pediatrii

- ♦ Bakteriální imunomodulátory (Biostim, Bronchovaxom, Imudon, Luivac, Ribomunyl) – před BCG vakcinací není třeba léčbu přerušovat, po vakcinaci možno pokračovat
- ♦ Ostatní imunomodulátory (Immodin, Isoprinosine) – BCG vakcinaci aplikovat dle klinického stavu a uvážení lékaře
- ♦ Antihistaminika I. a II. generace včetně ketotifenu – po aplikaci BCG vakcíny možno pokračovat v terapii
- ♦ Heterologní séra s rizikem vzniku sérové nemoci – BCG vakcínu aplikovat 3-4 týdny po podání séra

♦ Substituční léčba imunoglobuliny a specifickými lidskými gamaglobuliny (Hepatect, Tega) – BCG vakcinaci možno provádět bez omezení

♦ Alergenová imunoterapie (injekční, sublinguální) – interval mezi podáním dílčí dávky alergenového extraktu a BCG vakcinací nesmí být kratší než jeden týden

♦ Testace alergenů – BCG vakcinaci možno provádět bez omezení, nikoli však ve stejný den jako testace alergenů

♦ Další očkování po BCG vakcinaci - po primovakcinaci za 3 měsíce, po revakcinaci za 2 měsíce, vždy ale až po

Komplikace po BCG vakcinaci

Ulcerace nebo abscesy v místě očkování 10 a více mm po očkování novorozenců, 20 a více mm po očkování starších.

Zvětšení regionálních mízních uzlin nad 10 mm s možností jejich kolikvace a provalení (vznik píštěle).

Kožní komplikace kolem místa očkování nebo na vzdáleném místě (lupoidní reakce), podkožní a svalové granulomy, keloidní jizvy.

Orgánové komplikace: osteoartikulární postižení, generalizované lymfadenitidy, hepatosplenomegalie, oční postižení, meningitidy, hilové event. mezenteriální adenopatie, postižení ledvin, generalizace BCG vakcíny

Hlášení: SÚKL, Praha 10, Šrobárova 48. (100 41) na tiskopise Hlášení podezření na nežádoucí účinek léčiva.









Ošetření lokálních BCG komplikací

- ♦ Není nutné provádět vyšetření FW, KO, snímku plic, sonografické vyšetření zvětšených uzlin nebo konzultaci na onkologii, neindikovat léčbu antibiotiky
- ♦ Punkce silnější jehlou abscesu nebo kolikvované regionální uzliny, dokonalé vyprázdnění hnisavého obsahu, krátkodobé krytí sterilním čtvercem s Framykoin mastí
- ♦ Podávání Nidrazidu jen výjimečně u rozsáhlé a dlouhodobě trvající uzlinové reakce na dobu 2-3 měsíců
- ♦ Chirurgická extirpace v mimořádné situaci, kde i podávání Nidrazidu selže
- ♦ Lupoidní reakce vyžaduje zajištění léčbou INH (Nidrazid)
- ♦ Keloidní jizvy jsou obtížně léčitelné, nutno léčit včas: předat na dermatologii k pokusu o léčbu kryokaustikou, ozáření laserem; někdy zlepšení po aplikaci Contractubex gelu; ošetření na plastické chirurgii je riskantní, keloid se může znovu vytvořit a nabýt ještě větších rozměrů

BCG KOMPLIKACE

- Specifické: způsobené přímo vakcínou
- Nespecifické: impetiginizace, ekzematizace okolí vpichu, keloidní jizvy
- Výskyt komplikací souvisí s těmito faktory:
 - s druhem a dávkou užitého kmene a s jeho zbytkovou virulencí
 - s věkem očkované osoby
 - s technikou aplikace
 - s jiným očkováním

Druh vakcíny

- Současně užívaná dánská vakcína SSI Copenhagen je připravena z dánského kmene 1331, stejně jako dříve užívaná německá vakcína Behring, také očkovací dávka je srovnatelná.
- Vakcína SSI se užívá od konce roku 2000.
- Nárůst počtu komplikací se objevil až koncem roku 2001 po zavedení tetravakcíny DiTePeHiB spolu s vakcínou proti hepatitidě B od 1.7. 2001 a nesouvisí tedy se změnou BCG vakcíny.

Věk očkovaného

BCG vakcinace 4. den života představuje velkou imunitní zátěž (4000 antigenů).

Očkování v novorozeneckém věku má sklon k většímu počtu závažných komplikací než u kojenců a starších dětí.

Doporučení WHO (1995): BCG vakcinace se má provést nejpozději v průběhu prvního roku života.

Rizikem je očkování novorozenců s vrozeným defektem imunity, který nebyl dosud diagnostikován. Vyskytlo se 12 případů generalizace BCG vakcíny u dětí s defektem imunity, pět z nich již zemřelo. Kostní komplikace vznikají jen u dětí očkovaných po porodu.

V roce 1993 publikovala Dr. Romanus ve Švédsku doporučení posunout vakcinaci proti tbc až do věku 6 měsíců, kdy je těžký defekt imunity již diagnostikován. Toto doporučení se ve Švédsku dodržuje (Acta Paediatr. 82: 1043-52, 1993).

Obdobně vakcína proti hepatitidě B je vysoce imunogenní, proto od roku 1994, kdy se děti HBsAg pozitivních matek očkují po porodu proti hepatitidě B, mají posun BCG vakcinace mezi 7.-12. měsíc života.

(Věstník MZ č. 8-9/1994 a č. 12/2000)

Děti očkované v tomto věku mají minimální počet postvakcinačních komplikací.

Technika aplikace

Aplikace přísně intradermálně na rozhraní horní a střední třetiny deltového svalu levé paže, dávka 0,05 ml.

Očkování má provádět lékař, který ovládá techniku aplikace a je k tomu určen.

Nedodržení dávky vakcíny a techniky očkování se podílí na počtu prvotních komplikací.

Koincidence s jiným očkováním

Dle vyjádření výrobce vakcíny SSI Kodaň je možné prolongované hojení reakce po BCG vakcinaci vlivem interference jiných vakcín s imunitním systémem.

Nárůst druhotných komplikací po aplikaci jiných vakcín nesouvisí viditelně s jejich druhem, ale s nedostatečným intervalem mezi BCG vakcinací a dalším očkováním.

Interval by měl být 4 lépe 6 měsíců. Dnes se další očkování podává od 12 týdnů věku.

Koincidence s jiným očkováním

Výrazný vzestup komplikací po BCG vakcinaci nastal po zavedení tetravakcíny spolu s vakcínou proti hepatitidě B v roce 2001. Zhojené očkování proti tbc se nejčastěji po 1-3 týdnech po aplikaci další vakcíny znovu zaktivuje (abscesy, kolikvované uzliny). Tím se blokuje další očkování, které lze provést až po zhojení BCG komplikace, které trvá i několik měsíců.

Imunologické hledisko (Dr. Škovránková):

Podstatou komplikací po dalším očkování je interference buněčné a protilátkové imunitní odpovědi:

Na BCG vakcínu vzniká buněčná odpověď

Th1 lymfocytů v kůži a spádových lymfatických uzlinách.

Očkování ve 3 měs. navozuje protilátkovou

Th2 imunitu. Vznikající cytokiny působí

antagonisticky na cytokiny, vzniklé po

BCG vakcinaci.

V místech, kde přetrvávají živé bakterie, dojde k utlumení buněčné imunitní reakce a v důsledku této interference znovu vzplane postvakcinační reakce, hlavně v podobě kolikvativní lymfadenitidy.

Určitou roli hraje i přetrvávání preference Th2 odpovědi na antigeny obecně z fetálního věku nějakou dobu po porodu, kdy není buněčná imunita ještě dosti vyzrálá. Kalmetizace se proto lépe snáší v pozdějším věku.

Dělení BCG komplikací

Prvotní: v přímé souvislosti s BCG vakcinací s vrcholem 6-8 týdnů po vakcinaci.

Druhotné: vznikají po zhojení postvakcinační BCG reakce nejčastěji 1-3 týdny po aplikaci dalšího očkování. Častěji kolikvace uzlin než reaktivace jizev. Dnes se podává Hexavakcína ve věku 3, 4 a 5 měsíců.

Hexavakcína:117(m 73, ž 44)(07-8)

Interval BCG – hexavakcína

měsíce 2 3 4 5 6 více

3 **71** **31** 5 4 3

Interval hexavakcína-vznik druh. komplikace

1 tý. 2 tý. 3 tý. delší ?

po 1. dávce 54 **18** **11** **16** 8 1

po 2. dávce 28 **6** **10** **6** 5 1

po 3. dávce 35 3 2 8 21 1

Lokalizace: uzlina: axila 83, nad klíč. kostí 11
absces v místě očkování 23

Osteoartikulární komplikace po BCG vakcinaci

- Hematogenní diseminace zárodků kmene BCG z místa aplikace a pomnožení v kostní dřeni
- Časový interval 4 – 144 měsíců, nejčastěji 7 – 24 měsíců
- Histologické vyšetření: specifická tkáň jako při přirozené tbc infekci
- Bakteriologický průkaz: izolace BCG kmene pozitivní u poloviny případů
- Výskyt jen u dětí BCG hned po porodu!!!

Výskyt

1980 - 1993	ruská vakcína BCG 1	51 případů
1994 - 2000	BCG Behring	5 případů
od 2001	- vakcína SSI Copenhagen	3 případy

Lokalizace:

- 1/ dlouhé kosti / femur, tibia, humerus /
- 2/ klouby / coxitis, gonitis /
- 3/ páteř, sternum, žebra
- 4/ drobné kosti končetin
- 5/ nejméně často ploché kosti pánve a lebky

Kostní BCG komplikace ČR 1980-2008

Lokalizace	Hoši	Dívky	Celkem	Histologie		Kultivace BCG		
				poz.	nepr.	poz.	neg.	neprov.
Femur	11	4	15	12	3	4	7	4
Tibia	9	1	10	10	0	4	3	3
Humerus	5	4	9	8	1	6	1	2
Fibula	1	0	1	1	0	0	1	0
Radius	1	0	1	1	0	1	0	0
Gonitis	2	2	4	3	1	2	0	2
Coxitis	1	1	2	1	1	1	1	0
Spondylitis	2	4	6	2	4	0	2	4
Costa	1	2	3	3	0	0	1	2
Sternum	1	3	4	4	0	1	3	0
Drobné kosti končetin	2	2	4	4	0	3	1	0
Celkem	36	23	59	49	10	22	20	17

Klinické příznaky

Začátek plíživý

- Omezení hybnosti, bolestivost při palpaci, otok
- Subfebrilie až horečky
- Zvýšení FW, leukocytóza: zánětlivá aktivita není tak výrazná jako u hnisavých osteomyelitid
- Charakteristické – vznik píštělí, sběhlých abscesů v oblasti postižené kosti

- Tuberkulinová reakce: většinou slabší pozitivita až negativita – odpovídá nálezům u mimoplicní formy TBC
- Imunologické vyšetření: nebývá souvislost s defektem humorální či celulární imunity
- Předpokládá se lokální těžko prokazatelný defekt imunitní obrany v bezprostředním okolí aplikace vakciny (u postiž. pacientů nebyla výrazná reakce v místě očkování ani reakce uzlin, tedy nebyla tendence omezení průniku BCG kmene lymf. či krevní cestou do organismu)

- RTG nálezy: neliší se od tbc ostitis
- Osteopenie v metafyze – lakunární ložisko (dutina)
- Periostální reakce
- Diagnostika:
 - histologická : granulomatózní tkáň, epiteloidní buňky, obrovské Langhansovy buňky, centrální kazeifikační nekróza
 - bakteriologická: Mycobacterium bovis BCG kmen

Terapie

- Nejčastěji INH, RMP 12 měs.
- Event.přidat STM prvé 3 měs.
- Následky: možná porucha růstu – zkrácení končetiny, omezení hybnosti

ČPFŠ doporučuje již od r. 2002 změnu očkovacího kalendáře s přesunem BCG primovakcinace mezi 7. -12. měsíc života:

- Vymizí chyby při technice očkování v porodnicích.
- Vymizí riziko očkování dětí s vrozeným defektem imunity.
- Vymizí kostní komplikace.
- Zcela vymizí druhotné komplikace.
- Očkování zajistí kvalifikovaní pracovníci kalmetizačních oddělení.
- Po porodu BCG jen rizikové případy.

Návrh očkovacího kalendáře (Pneumolog. a imunolog. spol.)

- 1. dávku hexavakcíny posunout zpět do věku 9. týdnů, kdy možno podat současně nově zaváděnou pneumokokovou a rotavirovou vakcínu. 2. a 3. dávku podat v intervalu 1 měsíce jako dosud
- BCG primovakcinaci posunout do druhého pololetí prvního roku života
- Po porodu očkovat jen rizikové skupiny
- Děti HBsAg + matek očkovat jako dosud

ZRUŠENÍ BCG VAKCINACE

- 1986-1993 se neočkovali novorozenci nerizikových skupin ve 3 krajích (StČ, VýČ, JiČ).
- Incidence tbc v nich stoupla šestinásobně ve srovnání s kraji, kde se očkovalo, 80% dětí bylo do věku 4 let.
- Výskyt aviární mykobakteriémie (AV) 81 případů.
- Od 1994 obnova plošné kalmetizace, AV se přestala vyskytovat.
- BCG vakcína díky zkřížené imunitě chrání i proti AV (po zrušení BCG ve Švédsku stoupl výskyt AV třicetinásobně).

REVAKCINACE

- Účinek BCG vakcinace trvá 10-12 let, v prepubertě a pubertě ochrana již není.
- V tomto věku se vyskytují již nakažlivé postprimární formy, proto revakcinace se před lety posunula ze 14 do 11 let.

Revakcinace zrušena

- Nová vyhláška o očkování proti infekčním nemocem zrušila s platností od 12.3.2009 povinnou revakcinaci proti tbc ve věku 11 let.
- Revakcinace se nadále provádí na přání rodičů proti úhradě.

Revakcinace má stále svůj význam

- Doposud až 90 % nemocných mezi 10-19 r. nebylo revakcinováno
- Incidence ve věku 15-19 let je ve srovnání se státy kde se revakcinace neprovádí nejnižší v Evropě

v České republice 2,3/100 000

Německo 3,4/100 000

Nizozemí 5,3/100 000

Belgie 8,6/100 000

V. Británie 10,8/100 000

Rakousko 11,2/100 000

Kubín M.: Stud. Pneumol. Phthiseol. 69, 2009, 1, 29-32.