

**ANTTI KONTTURI**

LL, erikoistuva lääkäri,  
väitöskirjantutkija  
HUS, Hyvinkään sairaanhoitoalue,  
lasten ja nuorten sairauksien  
vastuualue  
Helsingin yliopisto,  
lääketieteellinen tiedekunta,  
Väestön terveyden tohtoriohjelma

**HANNA NOHYNEK**

LT, ylilääkäri  
THL, Rokotusohjelmayksikkö

**EVA SALO**

dosentti, lasten  
infektiosairauksien erikoislääkäri  
HUS Lastenlinikka

## Tuberkuloosirokote vaihtuu

Tanskalaisen valmistajan tuotanto-ongelmien takia Suomessa siirrytään käyttämään japanilaista BCG-valmistetta. Haittaseurantaa varten toivotaan, että THL:lle ilmoitetaan vakavien haittojen lisäksi myös imusolmukepaiseista ja voimakkaista paikallisreaktioista.

Maailman lapsista yli 90 % on rokotettu ja noin 120 miljoonaa rokotetaan vuosittain tuberkuloosia vastaan (1,2). Vuonna 2014 oltiin uuden tilanteen edessä: rokotetta ei ollut tarpeeksi, koska maailman tuotannossa jäätiin kymmeniä miljoonia annoksia alle tarpeen (1). Pula on tunnettu myös Suomessa.

### Rokotteen kehitys

Albert Calmette ja Camille Guérin kasvattivat 1900-luvun alun Pariisissa *Mycobacterium bovis* -bakteeria sappipitoisessa elatusaineessa, jolloin sen taudinaiheuttamiskyky heikkeni (3). Heikennetystä bakteerikannasta valmistettu rokote sai nimen BCG (*Bacille Calmette-Guérin*) ja Pariisissa rokotukset alkoivat vuonna 1921 (3).

BCG-kantaa jaettiin eri puolille maailmaa laboratorioihin kasvatettavaksi rokotetta varten (4,5). Bakteerikantojen säilyttäminen kylmäkuivatuksella eli lyofilisointi aloitettiin vuonna 1961. Siihen mennessä eri laboratorioissa jatkokasvatetut bakteerikannat olivat perimältään erkaantuneet useiksi erilaisiksi BCG-kannoiksi (kuvio 1) (4,5).

Suomessa BCG-rokotukset alkoivat 1940-luvulla, ja 2000-luvulle saakka rokotettiin lähes kaikki vastasyntyneet. Göteborgissa valmistettu

tin (SSI) rokotetta (Danish). Tämä aiheutti Glaxon kantaa enemmän rokotehaittoja, mikä siivitti keskustelua yleisen BCG-rokotuksen hyödyistä ja haitoista (6).

Tuberkuloosin vähenemisen vuoksi oli jo suunniteltu siirtymistä kaikkien lasten BCG-rokotuksesta vain riskiryhmien rokotamiseen, ja muutos toteutettiin aikaistetusti 1.9.2006 (7). Nykyisin Suomessa rokotetaan suuren altistumisriskin lapsia 6 vuoden ikään saakka (8).

### Rokotteen teho

Rokotteen suojateho on vaihdellut huomattavasti eri tutkimuksissa mm. rokotusiän, annoksen, ilmaston ja BCG-kannan mukaan (2,9). Lauhkeassa ilmastossa BCG suojaa hyvin lapsuusiän nopeasti eteneviltä vaikeilta tuberkuloosisairauksilta: aivokalvotulehdukselta ja miliairituberkuloosilta (8,9,10). Vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla rokotteen suoja ei ole yhtä hyvä (9,10).

Rokote saattaa suojata myös tartunnalta eli latentilta tuberkuloosi-infektioilta sekä ympäristömykobakteeri-infektioilta, joiden aiheuttamat kaulan imusolmuketulehdukset ovat rokotuskattavuuden heikkenemisen seurauksena lisääntyneet (11,12). Rokotus toimii myös lääkkeille vastustuskykyistä MDR-tuberkuloosia vastaan. Rokotesuojan kestoksi on arveltu 10–15 vuotta, mutta osittainen suoja kaikkia tuberkuloosimuotoja vastaan saattaa kestää jopa 50–60 vuotta (13).

Eri BCG-kantojen tehoa on mitattu eläinkokein, seuranta tutkimuksin ja solutason vastetta mittaamalla, mutta korkeatasoista vertailevaa tutkimusta ei ole tehty. Nykyään maailmalla yleisimmin käytetyt BCG-kannat ovat Danish (Copenhagen 1331), Japan (Tokyo 172-1) ja Russia (BCG-I) (13,14). Vuonna 2012 julkaisussa tutkimuksessa Danish- ja Japan-kantojen solutason vaste todettiin paremmaksi kuin Russia-kannan (15).

### *Haittailmoituslomake löytyy THL:n verkkosivuilta.*

rokote (Sweden) oli käytössä 1970-luvulle saakka, jonka jälkeen sen valmistus siirtyi Kööpenhaminaan. Tällöin BCG-luutulehdukset lisääntyivät selvästi. Rokotehaitat saatiin kuriin pienentämällä rokoteannosta ja vaihtamalla rokote Glaxon valmistamaan rokotteeseen (Glaxo). Tämän valmistus loppui vuonna 2002, jolloin tilalle hankittiin tanskalaista Staten Serum Institu-

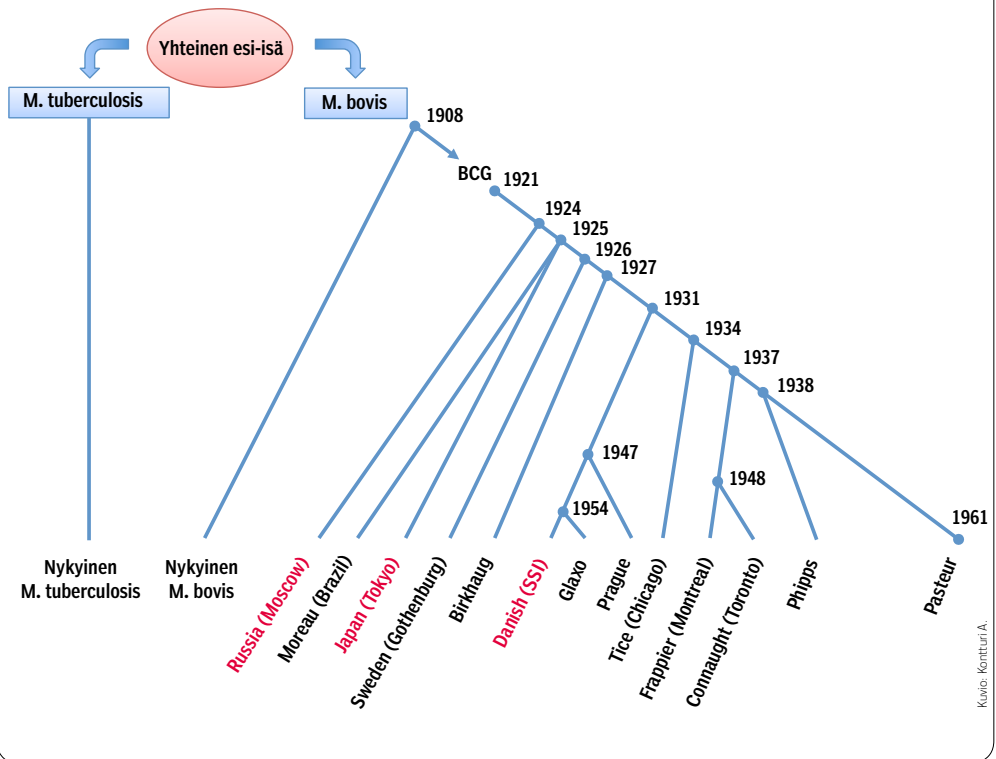
## KIRJALLISUUTTA

- United Nations Children's Fund. BCG Vaccine: Current Supply & Demand Outlook. 2014 UNICEF Supply Division.
- Ritz N, Hanekom WA, Robins-Browne R, Britton WJ, Curtis N. Influence of BCG vaccine strain on the immune response and protection against tuberculosis. *FEMS Microbiol Rev* 2008;32:821-41.
- Calmette A. Preventive vaccination against tuberculosis with BCG. *Proc R Soc Med* 1931;24:1481-90.
- Behr M. BCG - different strains, different vaccines? *Lancet Inf Dis* 2002;2:86-92.
- Behr M, Small P. A historical and molecular phylogeny of BCG strains. *Vaccine* 1999;17:915-22.
- Kilpi T, Luhtala M. BCG-rokotteen haitat lisääntyneet valmisteen vaihtumisen myötä. *Kansanterveys* 2006;5-6:26-7.
- Kansanterveyslaitoksen rokotussuositus 2006. BCG-rokotteen käyttö. Kansanterveyslaitos, Raportti 5/2006.
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos kotisivut. BCG-rokote (päivitetty 4.11.2015, luettu 17.12.2015). <https://www.thl.fi/fi/web/rokottaminen/rokotteet/bcg-rokote>
- Trunz BB, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and military tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367:1173-80.
- Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med* 2012;367:348-61.
- Salo E, Renko M, Koivunen P ym. Lasten atyyppiset mykobakteeri-infektioit lisääntyvät. *Duodecim* 2011;127:979-86.
- Soysal A, Millington KA, Bakir M ym. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 2005;366:1443-51.
- Moliva JI, Turner J, Torrelles JB. Prospects in Mycobacterium bovis Bacille Calmette et Guerin (BCG) vaccine diversity and delivery: why does BCG fail to protect against tuberculosis? *Vaccine* 2015;33:5035-41.
- Venkataraman A, Yusuff M, Liebeschuetz S, Riddell A, Prendergast AJ. Management and outcome of Bacille Calmette-Guerin vaccine adverse reactions. *Vaccine* 2015;33:5470-4.
- Ritz N, Dutta B, Donath S ym. The influence of bacille Calmette-Guerin vaccine strain on the immune response against tuberculosis: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:213-22.

KUVIO 1.

### BCG-kantojen sukupuu.

Nykyisin bakteerikantojen käyttö maailmalla vaihtelee (maakohtaiset tiedot [www.bcgatlas.org](http://www.bcgatlas.org)). Yleisimpien käytössä olevien bakteerikantojen (Danish, Japan ja Russia) lisäksi Brasiliassa käytetään Moreau- ja Kanadassa Connaught-bakteerikannan rokotetta (21). Joidenkin kantojen käyttö rokotevalmistuksessa on kokonaan loppunut. Tiedot pohjautuvat lähteeseen Behr 2002 (4).



Tehokkaampaa tuberkuloosirokotetta on yritetty kehittää jo vuosia. Kehitteillä olevilla rokotteilla on saatu aikaan jonkin verran suojaa joko yksin tai BCG:hen yhdistettynä, mutta uutta rokotetta ei vielä lähivuosina ole odotettavissa yleiseen käyttöön.

### Haitat

Tavallisesti rokotuksesta seuraa parin viikon kuluessa paikallinen reaktio, punoittava paukama, joka puhkeaa ja märkii muutamien viikkojen ajan (14,16). Paukaman muodostuminen on merkki rajoittuneesta infektiosta ja elimistön immuunivasteesta. Seurauksena on rokotusarpi, jota pidetään osoituksena onnistuneesta rokotuksesta. Paukaman tai rokotusarven puut-

tuminen ei kuitenkaan suoraan merkitse rokotuksen epäonnistumista tai rokottamattomuutta (2,12). Paikallinen imusolmukesuurentuma, yleensä kainalossa, on myös normaali rokotuksesta aiheutuva reaktio (14,16). Näistä hyvälaatuisista reaktioista on syytä keskustella vanhempien kanssa jo ennen lapsen rokottamista, sillä ne saattavat aiheuttaa huolta ja väärinkäsityksiä. Erityistä hoitoa ei tarvita, ja ne paranevat itsestään.

Varsinaiset rokotehaitat ovat huomattavasti harvinaisempia. Eri BCG-kantojen taipumus aiheuttaa rokotehaittoja vaihtelee (14), eikä tiedetä, ovatko enemmän haittoja aiheuttavat BCG-kannat suojateholtaan parempia. Rokotehaitat ilmenevät yleensä alle 6 kuukauden, mutta jos-

16. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Mitä haittaa BCG-rokotteesta voi olla? (päivitetty 9.9.2014, luettu 17.12.2015). <https://www.thl.fi/fi/web/rokottaminen/rokotteet/bcg-rokote/>
17. Hawkrigde A, Hatherill M, Little F ym. Efficacy of percutaneous versus intradermal BCG in the prevention of tuberculosis in South African infants: randomised trial. *BMJ* 2008;337:a2052.
18. Mahomed H, Kibel M, Hawkrigde T ym. The impact of a change in bacille Calmette-Guerin vaccine policy on tuberculosis incidence in children in Cape Town, South Africa. *Pediatr Inf Dis J* 2006;25:1167–72.
19. Favorov M, Ali M, Tursunbayeva A ym. Comparative tuberculosis (TB) prevention effectiveness in children of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccines from different sources, Kazakhstan. *PloS One* 2012;7:e32567.
20. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Haitoista ilmoittaminen (päivitetty 2.10.2015, luettu 17.12.2015). <https://www.thl.fi/fi/web/rokottaminen/hyodyt-ja-haitat/haittavaikutukset/haitoista-ilmoittaminen>
21. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas. <http://www.bcgatlas.org/> (luettu 21.1.2016).

kus vasta yli vuoden kuluttua rokotuksesta (14,16). Yleisimpiä haittoja ovat pistokohdan pitkittynyt märkiminen tai paise sekä imusolmuketulehdus tai -paise (14,16).

Vakavampia rokotehaittoja ovat hitaasti kehittyvät etäinfektiot. Kives-, luu- tai nivelulehdus ja ihonalainen paise ovat harvinaisia rokotehaittoja (noin 1/7 000), ja yleistynyt BCG-infektio on erittäin harvinainen (noin 1/100 000) (16). Yleistyneen BCG-infektion taustalla on yleensä vaikea immuunipuolustusta heikentävä sairaus, jolloin lapsi saattaa menehtyä yleistyneeseen BCG-infektioon tai perussairauteensa. Suomessa etäinfektioiden itämisaika on keskimäärin ollut 14 kuukautta (16).

### Saatavuus

THL hankkii ja jakaa BCG-rokotteet tarpeen mukaan synnytysairaaloihin sekä muihin rokotuspisteisiin. Kun SSI:n toimitusvaikeudet Suomeen alkoivat lokakuussa 2014, rokotuskäytäntöjä tehostettiin. Yhdestä 1 ml:n rokoteampullasta on mahdollista saada noin kahdeksan 0,05 ml:n annosta, kun neulahuikka otetaan huomioon. Rokote on käytettävä neljän tunnin kuluessa ampullan avaamisesta (8). Synnytysairaaloille tiedotettiin pulasta, ja niissä reagoitiin nopeasti. Rokotehukkaa vähennettiin keskittämällä rokotuspäiviä. Fimea myönsi rokotteelle pidennetyn käyttöajan sekä THL:lle luvan käyttää myös kansallista BCG-varmuusvarastoa. Näillä toimilla rokotteiden kokonaiskulutus puolitui ja rokotuksia onnistuttiin jatkamaan keskeytyksettä, vaikka monissa muissa Euroopan maissa ne jouduttiin tauottamaan.

Varmuusvarastoa on täydennetty hankkimalla japanilaista rokotetta (BCG Japan), ja SSI:n toimitusvaikeuksien vuoksi Suomessa siirrytään maaliskuun alussa käyttämään sitä. Fimea on myöntänyt valmistelle määräämisen erityislupaa, eikä erillistä potilaskohtaista erityislupaa tarvita. Japanilainen rokote aiheuttaa melko vähän haittoja (14), ja sitä on käytetty menestyksellisesti Kazakstanissa ja Etelä-Afrikassa (17,18,19).

Uuteen valmisteseen siirryttäessä on tärkeää seurata sen turvallisuutta. THL ohjeistaa, että rokotteiden aiheuttamien vakavien haittojen lisäksi ilmoitetaan imusolmukepaiseista ja voimakkaista paikallisreaktioista. Haittailmoituslomake löytyy THL:n verkkosivuilta, ja se toimitetaan postitse THL:n rokotusten haittavaikutusrekisteriin (20). ●