

# Gegenwart und Zukunft der BCG-Schutzimpfung

Von

Z. ERDŐS

I. Kinderklinik der Medizinischen Semmelweis Universität Budapest

(Eingegangen am 27. Juli 1971)

Nach den Angaben der WHO muß selbst im Jahre 1971 mit 1500 Millionen mit Tuberkulose infizierten Personen und jährlich mit 2-3 Millionen Neuerkrankten gerechnet werden. Dies allein indiziert es, daß die Vorteile der BCG-Vakzine nicht nur in den hygienisch unentwickelten, sondern auch in den in dieser Beziehung hochentwickelten Ländern ausgenützt werden. In den letzterwähnten Ländern sind selbstverständlich andere Anwendungsweisen erforderlich, als in den unentwickelten Staaten; die Durchführung der gezielten Schutzimpfungen (gefährdete Personen, Ärzte, Pflegeschwestern) wird sich aller Wahrscheinlichkeit nach auch in der nahen Zukunft als erforderlich erweisen. Der auf die Schutzimpfung folgende tödliche Ausgang war in keinem Fall mit der Vakzine im Zusammenhang, sondern entweder die Folge einer in der präallergischen Phase stattgefundenen Infektion oder die Begleiterscheinung eines immundefizienten Zustandes. Die BCG-Vakzine ist nicht nur in der Herabsetzung der Zahl der tuberkulotischen Krankheiten von Bedeutung, sie sichert vielmehr bei den sog. postprimären Formen einen mitigierten Verlauf.

Zur weitläufigeren Anwendung der bereits in den zwanziger Jahren zur Verfügung stehenden BCG-Vakzine kam es nur nach dem zweiten Weltkrieg. Auch ohne ausführliche Erläuterung der statistischen Angaben liegt es auf der Hand, daß in den auf dem Gebiet der Tuberkulosebekämpfung erzielten Ergebnissen nebst anderen Faktoren auch die BCG-Schutzimpfung eine wesentliche Rolle spielte.

Nach den Angaben des Welt-Gesundheitsdienstes (WHO) muß auch heute, 1971, mit 1 500 Millionen mit Tuberkulose infizierten Personen sowie jährlich mit 2-3 Millionen neuen Kranken gerechnet werden; 90% dieser Fälle stammt aus unentwickelten Ländern [6].

Obwohl in einem bedeutenden Teil der Länder die Vorteile der BCG-Vakzine gebührend geschätzt und die Schutzimpfung allgemein durchgeführt wird, lehnen einige Länder die Anwendung der Vakzine dennoch ab. Das erste Argument ist, daß sich die Bedeutung der Tuberkulose wesentlich vermindert hat, so daß die Anwendung nennenswerter Maßnahmen nicht mehr erforderlich ist. Obschon die statistischen Angaben tatsächlich imposante Ergebnisse widerspiegeln, sind wir davon noch weit entfernt, die Krankheit als sporadisch qualifizieren zu können: die Tuberkulose zählt noch überall zu den epidemischen oder endemischen Krankheiten, welche beim heutigen Verkehr auch den entwickelten Ländern eine ständige Gefahr be-

deutet. So viel muß anerkannt werden, daß sich bei einer negative Population — insofern mit keiner Infektionsquelle gerechnet werden muß — die Impfung erübrigt. Auch bei über eine spontane positive Tuberkulinreaktion verfügenden homogenen Gruppen ist die Anwendung der Schutzimpfung überflüssig, da ja die durch Vakzination gesicherte Immunität nicht mehr Schutz bietet als die erworbene. Als befolgenswertes Beispiel sei Schweden erwähnt, wo nebst den äußerst günstigen Verhältnissen — auch die Dichte des Fremdenverkehrs und die Reiselust der Einwohner berücksichtigend — praktisch jedes Neugeborene die Schutzimpfung erhält und zwar ohne jeglichem Impfungszwang [4].

Welche Ergebnisse können mit der BCG-Vakzine erreicht werden?

Unter den zur Verfügung stehenden mehreren tausend Angaben sollen die Angaben des Medical Research Council [5] hervorgehoben werden, nach denen sich die Prozentzahl der Verminderung der tuberkulin-negativen Erkrankungen auf 79% beläuft; dies stimmt ansonsten mit der Beobachtung der meisten Verfasser überein. Gleichzeitig zeigten die in der USA durchgeführten Untersuchungen eine nur 31 bzw. 36%ige Verminderung. Da es sich aber um verschiedene Populationen, Vakzinen, Altersgruppen, unterschiedliche Methoden und Kontrollgruppen handelt, lassen sich die angeführten Angaben nur schwierig vergleichen. In Ungarn betrug die sich auf die Altersklassen zwischen 0 und 14 Jahren beziehende Morbidi-

tät im Jahre 1960 : 3419, und im Jahre 1969 : 218.

Außer der die Zahl der Tuberkulosefälle herabsetzenden Wirkung sichert die BCG-Vakzine auch einen anderen Vorteil: damit meinen wir die Fälle, in denen ungünstigen Verhältnissen zufolge (massive, sich wiederholende virulente Infektionen) auch die geimpften Personen erkranken; insofern der betreffende Patient eine erfolgreiche Schutzimpfung erhalten hat, spielen sich sowohl die primären, als auch die postprimären Veränderungen unvergleichbar milder und in kürzerer Zeit ab [2, 4, 7].

Da die auf die primäre Infektion folgenden Veränderungen häufig auch bei ungeimpften Patienten einen leichten Verlauf zeigen, ist ihre Bewertung bei geimpften Personen nicht immer einfach. Bei den geimpften läßt sich die Tatsache der Superinfektion nur anhand der in intensiverer Form erscheinenden Tuberkulinreaktionen erkennen, die Vergrößerung der tracheobronchialen Lymphknoten kann nur in einer verschwindend geringen Anzahl der Fälle beobachtet werden. In mehr als der Hälfte der ungeimpften Fälle vermochten wir das Auftreten verschiedener Komplikationen — Primärkomplex, Pleuritis exsudativa, pulmonale Infiltration, miliare Tuberkulose, Meningitis — zu registrieren.

Der dank der BCG-Impfung milderere Verlauf der postprimären Veränderungen kann am anschaulichsten am Beispiel der miliaren Tuberkulose demonstriert werden.

R. K. 11jähriges Mädchen. Nach der Geburt BCG-Vakzination, im Alter von 7 Jahren Revakzination. 1 Jahr vor der klinischen Aufnahme zog der Großvater, der Dauerausscheider war, zur Familie ein. Klinische Aufnahme (25. 7. 1955); mit der Diagnose Meningitis tuberculosa, tuberculosis miliaris acuta. Röntgen-Thoraxaufnahme (27. 7. 1955): In beiden Lungenfeldern sind zahlreiche nadelknopf- bzw. farbige stecknadelknopfgroße Herde zerstreut.

Therapie: Streptomycin, INH, Para-Aminosalizylsäure. Röntgen-Thoraxaufnahme (19. 8. 1955): Kleinere, blässere Herde in verminderter Zahl. Röntgen-Thoraxaufnahme (27. 8. 1955): Normalbefund.

Zur Regression der miliaren Tuberkulose sind bei entsprechender Behandlung mindestens 2—3 Monate erforderlich; in unserem obenstehenden Fall war nach einem knappen Monat bereits das vollkommene Verschwinden der morphologischen Veränderungen zu registrieren.

Die mitigierende Wirkung der BCG-Schutzimpfung hat sich auch im Laufe unserer nächststehenden Beobachtungen deutlich manifestiert.

In den Jahren 1952 und 1953 standen an unserer Klinik 62, an einem tuberkulotischen Oberschenkelabszeß leidende Säuglinge unter Behandlung: Laut anamnestischer Daten handelte es sich in jedem Fall um eine, an der Stelle des Abszesses vorangehend verabreichte intramuskuläre Penicillininjektion. Während klinische Symptome, lange Behandlungsdauer, Koch-Positivität, verzögerte Heilung und die zahlreichen Komplikationen (Dissemination) des spezifischen Abszesses der ungeimpf-

ten Säuglinge viele Probleme verursachten, erwies sich die Krankheit der beiden geimpften Säuglinge als eine kurze, vorübergehende Episode.

T. K. 18 monatiger Knabe. Im Neugeborenenalter BCG-Schutzimpfung; 3 Monate vor der Klinikaufnahme, anlässlich stationärer Behandlung wegen Mittelohrentzündung Penicillin-Injektionen in den Schenkel. Am rechten Schenkel, der Injektionsstelle entsprechend aprikosenkerngroßes infiltrierte Gebiet. Auf Wirkung von 0,001 mg Tuberkulin änderte sich die bei der stationären Behandlung beobachtete Impfungsallergie, indem sie allmählich einen Infektionscharakter aufwies (30 × 25 mm). Das mittels Punktion gewonnene seröse Sekret war Koch-negativ, das Infiltrat wurde im Verlauf einer Woche resorbiert; keine Vergrößerung der inguinalen bzw. iliakalen Lymphknoten. Bei der Kontrolluntersuchung 1960 waren Normalverhältnisse vorzufinden.

Gibt es irgendwelche Gefahren der BCG-Vakzine?

Die sich über die Gefahren der BCG-Vakzine verbreiteten Gerüchte entstammen aus zwei Quellen. 1) Die Folgen der in der antiallergischen Phase entstandenen Infektion werden zu Lasten der BCG-Schutzimpfung geschrieben und ebenso betrifft die nach der stufenweise abklingenden BCG-Impfung auftretende Infektion einen ungeschützten Organismus. 2) Die zweite Quelle ist der auf die Impfung folgende tödliche Ausgang, dessen Möglichkeiten in der Literatur im Zusammenhang mit den veröffentlichten 13 Fällen einer eingehenden Analyse unterworfen werden. Anhand klinischer, bakteriologischer, histologischer und Laboratoriumsuntersuchungen stellte es sich heraus,

daß es sich in der Mehrzahl der Fälle um eine, einen immundefizienten Organismus getroffene Vakzination handelte.

Auch wir haben einen ähnlichen Fall beobachtet, der als 14. Fall hiermit dargestellt wird:

K. Cs. 7wöchiges Mädchen, mit BCG geimpft. Klinikaufnahme wegen häufiger Entleerung dünnflüssigen, wässrigen Stuhles, katarrhalischer Symptome, unzureichender Gewichtszunahme und Soor. Wichtigere Laboratoriumsbefunde: Erythrozytenzahl: 3 800 000, Hämoglobin: 13,5g%, Leukozytenzahl: 6200, Thrombozytenzahl: 300 000; 33%ige Eosinophilie, 1,1% Lymphozyten, Plasmazellen:  $\emptyset$ . Sternumpunktion: normale Zellzahl, Eosinophilie, äußerst wenig Lymphozyten, keine Plasmazellen.

Serum-Gesamteiweiß: 6 g%, Immunelektrophorese: ausgeprägte Verminderung von IgG, mit IgM und IgA-Mangel. MANTOUXsche Probe: bis 1 mg negativ. Thoraxröntgenaufnahme: reiche Lungenzeichnung. Krankheitsverlauf: Die ersten drei Wochen des klinischen Aufenthalts verliefen fieberlos, die letzten vier Wochen im fiebrigen Zustand. Die Lungenzeichnung wurde ausgeprägter und wies auf einen interstitiellen Prozeß. Soor und katarrhalische Symptome wurden intensiver. Die Therapie blieb erfolglos (Gamma-Globulin, Transfusion, antifungöse und antiseptische Therapie). Zur Thymusimplantation kam es wegen technischer Ursachen nicht; im Alter von dreieinhalb Monaten Tod.

Klinische Diagnose: Alympozytäre Agamma-Globulinämie, Moniliase, Soor-Sepsis, bakterielle Sepsis, Atrophie.

Sektionsbefund: Lungen, Milz, Lymphknoten, Nieren, Nebennieren und Knochen-

mark sind mit Herden überstreut; in der Umgebung der Herde epitheloide Zellen sowie extra- und intrazellulär massenhaft, sich nach Ziehl-Neelsen färbende säurebeständige Bakterien; die Struktur des atrophisierten Thymus läßt sich kaum erkennen, keine Hassalschen Körperchen.

Aufgrund von Anamnese, klinischen Verlaufs, makroskopischen und mikroskopischen Bildes war festzustellen, daß es sich um eine nach BCG-Impfung entstandene tuberkulotische Sepsis handelte, welche der Immundefizienz des Säuglings zufolge, zum Tode führte.

Ihre die Vakzination ablehnende Auffassung begründen manche Forscher auch heute noch damit, daß durch die Schutzimpfung der diagnostische Wert der Tuberkulinproben aufgehoben wird. Es ist nicht zu leugnen, daß die Anwendung der Schutzimpfung uns einer wesentlichen diagnostischen Methode beraubt hat, bekanntlich steht aber eine Reihe klinischer und Laboratoriumsverfahren zur Verfügung, welche sich unbedingt zur Diagnostizierung der Tuberkulose eignen [8].

Offensichtlich kann die BCG-Vakzination als Präventionsmaßnahme noch lange Zeit weder in den unentwickelten, noch in den hochentwickelten Ländern entbehrt werden; gleichzeitig hat auch die Periode begonnen, in der die BCG-Vakzine als spezifisches immuntherapeutisches Agens zur Heilung maligner Tumoren und Leukämien eine stets erfolgreichere Anwendung findet. [9]

#### LITERATUR

1. COMSTOCK, C. W., PALMER, C. E.: Long-term results of BCG vaccination

in the southern part of U.S. Amer. Rev. Resp. Dis. **93**, 171 (1966).

2. ERDŐS, Z.: A BCG védoltás mitigáló hatásáról. Gyermekgyógyászat **21**, 459 (1970).

3. ERDŐS, Z., GEFFERTH, K.: The clinical course of acute miliary tuberculosis in BCG vaccinated children. *Acta med. Acad. Sci. hung.* **15**, 117 (1960).
4. LIND, J.: Persönliche Mitteilung.
5. Medical Research Council Report. *Brit. med. J.* **1**, 973 (1963).
6. SMITH, W. D.: Why not vaccinate against tuberculosis. *Ann. intern. Med.* **72**, 418 (1970).
7. VOGT, O.: in: HERRLICH, A.: *Handbuch der Schutzimpfungen*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York. 1965.
8. WALLGREN, A.: Einige Probleme der Calmetteschen Impfung. *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 105 (1961).
9. WEISS, D. W.: Immunological parameters of host-tumor relationships. *Israel J. med. Sci.* **7**, 1 (1971).

DR. Z. ERDŐS

Bókay J. u. 53

Budapest VIII., Ungarn