

Non-specific effects of Bacillus Calmette-Guérin - a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Hintergrund: Impfungen basieren auf der Induktion eines Pathogen-spezifischen immunologischen Gedächtnisses, welches die adaptive Immunantwort bei einer nachfolgenden Infektion mit dem gleichen Erreger verstärkt. Beobachtungsstudien und klinische Studien, insbesondere aus Gebieten mit hoher Infektionsrate, zeigten, dass eine Impfung mit dem Tuberkulose-Impfstoff Bacillus Calmette-Guérin (BCG) zusätzlich eine unspezifische Immunität gegenüber vielen verschiedenen Pathogenen vermittelt. Dieser unspezifische Impfschutz verringerte die Gesamtmortalität in diesen Gebieten stärker, als allein durch den Immunschutz vor Tuberkulose zu erwarten gewesen wäre. Obwohl nicht alle Studien diese unspezifischen protektiven Effekte bestätigen konnten, wurde die Hypothese überprüft, dass eine BCG-Impfung die unspezifische Immunität gegenüber respiratorischen Pathogenen stärkt.

Methode: Wir recherchierten systematisch in verschiedenen Literaturdatenbanken und Studienregistern nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die zwischen dem Jahr 2011 und dem 24. September 2021 veröffentlicht wurden und über unspezifische Impfeffekte nach einer BCG-Impfung gegenüber Placebo oder keiner Impfung berichteten. Eingeschlossene Studien wurden auf potentiellen Bias bewertet und relevante klinische Endpunkte mittels Meta-Analyse quantifiziert.

Ergebnisse: 12 RCTs mit insgesamt 30271 Teilnehmern wurden identifiziert. Als Endpunkt, jeweils unter Ausschluss von Tuberkulose-Infektionen, berichteten sieben RCTs mit 7127 Teilnehmern über respiratorische Infektionen, vier RCTs mit 6244 Teilnehmern über Infektionen jeglichen Ursprungs, zwei RCTs mit 710 Teilnehmern über Sepsis, sieben RCTs mit 23345 Teilnehmern über Gesamtmortalität und sieben RCTs mit 12432 Teilnehmern über Hospitalisierung. Eine Impfung mit BCG verringerte das Risiko für eine respiratorische Infektion um 53% (HR 0.47, 95% CI 0.31-0.71); sofern für eingeschlossene Studien mit Neugeborenen ein längerer Follow-up berücksichtigt wurde, der Impfungen mit anderen Vakzinen einschloss, betrug die Risikoreduktion 40% (HR 0.60, 95% CI 0.42-0.87). Die Gesamtmortalität nach BCG-Impfung war nicht signifikant reduziert (HR 0.88, 95% CI 0.75-1.02); eine post-hoc Analyse zeigte jedoch eine signifikant verringerte Gesamtmortalität innerhalb eines Jahres um 21% (HR 0.79, 95% CI 0.64-0.97). Wir fanden keine Evidenz bezüglich einer statistisch signifikanten Verbesserung von Infektionen jeglichen Ursprungs (HR 0.84, 95% CI 0.71-1.00), Sepsis (HR 0.82, 95% CI 0.61-1.11) oder Hospitalisierung (HR 1.02, 95% CI 0.91-1.13).

Schlussfolgerung: Eine BCG-Impfung vermittelt einen zeitlich begrenzten teilweisen Schutz vor respiratorischen Infektionen und reduziert während eines Jahres die Gesamtmortalität. Sofern kein sicherer und wirksamer spezifischer Impfstoff gegenüber einem respiratorischen Pathogen vorhanden ist, sei es aufgrund des Auftretens neuartiger Pathogene oder potenter Immune-Escape Varianten, sollte eine BCG-Impfung als sichere präventive Massnahme erwogen und in RCTs weiter untersucht werden. Die BCG-Impfung hat damit im Pandemiefall mit einem respiratorischen Pathogen das Potential, das Infektionsgeschehen zeitlich begrenzt einzudämmen, bis ein wirksamer Pathogen-spezifischer Impfstoff verfügbar ist.