

kaspelendoskopi blandt EC-ASA-behandlede patienter end blandt patienter, som blev behandlet med ASA.

I ingen af studierne kunne man påvise en positiv effekt af EC-ASA i forhold til klinisk relevante endepunkter som symptomer eller alvorlige gastrointestinale komplikationer. Flere af studierne resultater skal tages med forbehold, idet en del af dem er ganske små. Desuden kan undersøgelsespopulationerne af yngre raske personer have andre farmakokinetiske egenskaber end de ældre patienter, som er i risiko for at få hjerte-kar-sygdom og er den primære målgruppe for den forebyggende behandling i den kliniske hverdag. Endelig bliver der i flere af studierne brugt væsentligt større doser ASA/EC-ASA (op til 300 mg) end den anbefalede dosering ved langvarig tromboseprofylakse (75 mg).

KONKLUSION

I den foreliggende litteratur fandt vi ikke, at EC-ASA entydigt var forbundet med en lavere forekomst af gastrointestinale bivirkninger end ASA. Der foreligger således ikke evidens for, at EC-ASA skulle være at foretrække frem for ASA. Ved bivirkninger af ASA-behandling eller høj risiko for gastrointestinale komplikationer bør EC-ASA ikke være et alternativ til den eksisterende vejledning om seponering/dosisreduktion og evt. tillæg af protonpump hæmmer [14].

KORRESPONDANCE: Peter Haastrup, Forskningsenheden for Almen Praksis, J.B. Winsløvs Vej 9A, 5000 Odense C. E-mail: phaastруп@health.sdu.dk

ANTAGET: 3. december 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 10. marts 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Statens Serum Institut. www.medstat.dk. (11. apr 2013).
2. Det Nationale Indikatorprojekt. Akut mave-tarm kirurgi. National auditrapport 2011. www.sundhed.dk/content/cms/63/4663_national-%C3%A5rsrapport-akut-mave-tarm-kirurgi-2011_161211_final.pdf (11. apr 2013).
3. Lanan A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006;55:1731-8.
4. Greenhalgh T, Peacock R. Effectiveness and efficiency of search methods in systematic reviews of complex evidence: audit of primary sources. BMJ 2005;331:1064-5.
5. Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. Clin Ther 1993;15:314-20.
6. Cole AT, Hudson N, Liew LC et al. Protection of human gastric mucosa against aspirin – enteric coating or dose reduction? Aliment Pharmacol Ther 1999;13:187-93.
7. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1109-14.
8. Blondon H, Barbier JP, Mahé I et al. Gastroduodenal tolerability of medium dose enteric-coated aspirin: a placebo controlled endoscopic study of new enteric-coated formulation versus regular formulation in healthy volunteers. Fundam Clin Pharmacol 2000;14:155-7.
9. Chowdhury A, Ganguly G, Chowdhury D et al. Gastro-duodenal mucosal changes associated with low-dose aspirin therapy: a prospective, endoscopic study. Indian J Gastroenterol 2001;20:227-9.
10. Hawthorne A, Mahida YR, Cole AT. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. Br J Clin Pharmacol 1991;32:77-83.
11. Savon JJ, Allen ML, DiMarino AJ et al. Gastrointestinal blood loss with low dose (325 mg) plain and enteric-coated aspirin administration. Am J Gastroenterol 1995;90:581-5.
12. Endo H, Sakai E, Higuraki T et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. Dig Liver Dis 2012;44:833-8.
13. Rodriguez LAG, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. Br J Clin Pharmacol 2001;52:563-71.
14. Dansk Selskab for Almen Medicin. Dyspepsi. Udredning og behandling af voksne med symptomer fra øvre mave-tarm-kanal. København: Lægeforeningens forlag, 2009.

Bacille Calmette-Guérin-vaccination kan muligvis sænke den generelle sygelighed hos børn

Thomas Nørrellykke Nissen¹, Lisbeth Marianne Thøstesen², Nina Marie Birk¹, Gitte Pihl², Jesper Kjærgaard³ & Lone Graff Stensballe³

Det er historisk såvel som nu en stor udfordring at udvikle vacciner mod sygdomme med epidemisk potentiale og stor global udbredelse. Vaccination mod tuberkulose (tb) er ingen undtagelse. *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) blev første gang beskrevet af Robert Koch i 1882, og i 1921 blev *bacille Calmette-Guérin* (BCG)-vaccinen introduceret. Under 2. verdenskrig udviklede Selman Waksman og Albert Schatz streptomycin, som viste sig at være bakteriestatisk

mod Mtb. Dette gav store forhåbninger om, at man kunne udrydde tb. Dog viste det sig, at Mtb hurtigt udvikler resistens over for antibiotika.

I 1993 erklærede WHO igen tb for at være et »global emergency«. På trods af forsøg på at udvikle nye vacciner er BCG-vaccinen – nu næsten 100 år gammel – stadig en af de mest anvendte vacciner i verden og udgør den primære hjørnestein i forebyggelsen af tb [1].

STATUSARTIKEL

- 1) Børneafdelingen, Hvidovre Hospital
- 2) Børneafdelingen, Kolding Sygehus
- 3) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V12120700

Nyfødt barn
vaccineres med *bacille*
Calmette-Guérin.



BACILLE CALMETTE-GUÉRIN-VACCINATION I PRAKSIS

BCG-vaccinen gives intradermalt på overarmen, hvor musculus deltoideus insererer. Hos voksne og børn over 12 måneder injiceres 0,1 ml og hos børn under 12 måneder 0,05 ml opløsning af levende svækket vaccine. Den forventede makroskopiske reaktion efter vellykket injektion er hævelse på injektionsstedet, oftest efterfulgt af en lokal pustel, som efter nogle uger danner et mindre sår og efter et par måneder heles og efterlader et fladt 3-7 mm stort ar. Regional lymfadenitis < 1 cm kan også forekomme som en forventet reaktion på vaccinen [2]. Lokale bivirkninger i form af lokal absces og suppurativ lymfadenitis forekommer hos færre end 1/1.000 afhængigt af dosis og injektionsteknik [3]. Sjældne, men alvorlige, bivirkninger i form af systemisk sygdom pga. BCG-vaccination ses hos færre end 1/50.000 og bør altid efterfølges af udredning for immundefekt på en børneafdeling.

BACILLE CALMETTE-GUÉRIN-VACCINENS ROLLE I LANDE MED HØJ FOREKOMST AF TUBERKULOSE

WHO estimerede i 2010, at der på verdensplan var 8,5-9,2 mio. mennesker, som havde fået en Mtb-infektion, og at tb forårsagede 1,3-1,6 mio. dødsfald om året. Dermed er tb på verdensplan den næsthypigste infektiøse dødsårsag efter aids [4]. Reaktivering af latent tb sker ofte i forbindelse med immun-suppression, og i nogle tredjeverdenslande er to

tredjedele af patienterne med tb også smittet med hiv. Vaccination med BCG er på verdensplan den primære profylakse mod tb, og BCG-vaccinen gives i øjeblikket til spædbørn kort efter fødslen i mere end 100 lande verden over.

BACILLE CALMETTE-GUÉRIN-VACCINENS ROLLE I DANMARK OG ANDRE LANDE MED LAV FOREKOMST AF TUBERKULOSE

I Danmark blev børn BCG-vaccineret i førskolealderen frem til 1982, hvor vaccinen udgik af børnevaccinationsprogrammet, fordi forekomsten af tb var lav. I 2010 blev der anmeldt 357 tilfælde af tb i Danmark. De fleste tilfælde fandtes hos indvandrere, efterkommere af indvandrere, grønlandere eller etniske danskere, der tilhørte tb-risikogrupper. I alt var 147 blevet smittet i Danmark, mens resten var anført som smittet i oprindelseslandet eller under længerevarende besøg i lande med høj prævalens af tb [5]. På grund af den lave tb-prævalens i Danmark udføres der ikke rutinemæssig vaccination af risikogrupper. I Grønland bliver alle nyfødte BCG-vaccineret ved fødslen som en del af børnevaccinationsprogrammet [6].

SPECIFIKKE EFFEKTER AF BACILLE CALMETTE-GUÉRIN-VACCINATION

Det primære formål med BCG-vaccinationen er at forebygge alvorlig infektion med tb. Vaccinen giver ca. 80% beskyttelse mod de alvorligste former for ekstrapulmonal tb [7, 8], dvs. især miliær tb og tb-meningitis hos helt små børn. Vaccinen har aftagende beskyttende effekt mod tb med stigende alder ved vaccination [9].

USPECIFIKKE EFFEKTER AF BACILLE CALMETTE-GUÉRIN-VACCINATION

Tidligere blev det antaget, at vacciner udelukkende virker mod den specifikke agens, de er udviklet til at beskytte imod. I flere nyere studier indikeres det, at BCG-vaccination ud over at give specifik beskyttelse mod tb medfører uspecifikke effekter på immunsystemet. De uspecifikke effekter menes at afhænge af bl.a. alder ved vaccination, køn, tidligere vaccinationer og andre immunmodulerende præparater, herunder tilskud af A-vitamin [10, 11].

Cancer

Den primære udnyttelse af BCG-vaccinens uspecifikke effekter i højindkomstlande findes i dag inden for urologien. Siden *Morales* i 1976 første gang beskrev brugen af BCG-vaccinen i behandlingen af blærecancer, har denne vaccine udviklet sig til at være den primære adjuverende behandling af nonmuskelinvasiv blærecancer. Viden om mekanismen bag

virksomheden af intravesikal behandling med BCG-vaccine er endnu ufuldstændig, men det menes, at der indgår et T-hjælpercelle type-1 (Th-1)-immunmodulatorisk respons, som også ses ved vaccination med BCG [12].

Infektioner

Man har i årevis kendt til og udnyttet, at BCG-vaccinen også beskytter mod andre alvorlige mykobakterielle infektionssygdomme, herunder spedalskhed og den tropiske sår sygdom *Buruli ulcer*. I løbet af de seneste 10-15 år har resultaterne af flere observationelle studier fra Vestafrika yderligere tydet på, at BCG-vaccinen har en signifikant ikkespecifik positiv effekt, der nedsætter både dødelighed og sygelighed målt som neonatal sepsis, feber og luftvejsinfektion hos børn i de første leveår [13-17].

I to nyligt publicerede studier med mortalitet som primært *outcome*, randomiseredes vestafrikanske børn, der havde lav fødselsvægt (< 2.500 g) og normalt ikke fik BCG-vaccination ved fødslen, til at modtage vaccinen ved fødslen eller senere ifølge normal praksis. Studierne viste en signifikant lavere dødelighed i de to første levemåneder i gruppen, som fik BCG-vaccination ved fødslen, end i gruppen, der fik BCG-vaccination senere [18]. Denne positive effekt var særlig udtalt blandt de mest skrøbelige børn, der havde en fødselsvægt på < 1.500 g [19].

Atopiske sygdomme

I højindkomstlande, hvor spædbarnsdødeligheden er lav, vil samme fald i mortaliteten naturligvis ikke kunne genfindes. Hvad der i en vestlig kontekst er mere interessant, er, at man i nogle studier også har fundet en invers sammenhæng mellem BCG-vaccination og de atopiske sygdomme eksem, astma og allergi [20], hvis forekomst gennem tre årtier har været støt stigende i højindkomstlande verden over. Således er astma og eksem nu de hyppigst forekommende kroniske sygdomme blandt børn i disse lande, og 25% af den voksne befolkning lider af eksem, astma eller allergi. Danske børns medicinforbrug er stigende, og astmamedicin udgør 30% af forbruget. Man har forsøgt at afdække årsagerne til stigningen i mange studier. I hygiejnehypotesen antager man, at immunologisk under- eller fejlstimulering som følge af en tilværelse i tiltagende hygiejniske omgivelser med færre infektioner kan være en del af forklaringen [21]. På den baggrund er der gennem de seneste 15 år lavet en række mindre studier både i høj- og lavindkomstlande, hvor man har undersøgt, om personer, der var blevet BCG-vaccineret, havde nedsat forekomst af de atopiske sygdomme [22, 23]. Studierne har primært været observationelle samt af varie-



FAKTABOKS

Bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccinen, også kaldet Calmette, er yderst velafprøvet globalt gennem snart 100 år og udgør fortsat den primære forebyggelse af tuberkulose.

BCG-vaccination har dokumenteret ikkespecifik effekt mod blærecancer.

BCG-vaccination har dokumenteret ikkespecifik effekt mod spædbørnssygelighed og spædbørnsdødelighed i lavindkomstlande.

Vi undersøger nu for første gang, i et dansk randomiseret forsøg, om BCG-vaccination også har ikkespecifik positiv effekt på danske spæd- og småbørns trivsel og sundhed.

rende størrelse og kvalitet, og resultaterne har været divergerende (**Tabel 1**). Så vidt vi ved, har man kun i et mindre, hollandsk studie undersøgt BCG-vaccinens effekt i et højindkomstland i et randomiseret design. Man fandt, at børn, som blev BCG-vaccineret, når de var seks uger gamle, viste en tendens til at have reduceret forekomst af atopisk dermatitis og signifikant lavere forbrug af binyrebarkhormoncreme [24].

BACILLE CALMETTE-GUÉRIN-IMMUNOLOGI

Det adaptive immunforsvar drives primært af T-lymfocytter og B-lymfocytter og adskiller sig fra det innate immunsystem ved at lagre hukommelse mod specifikke antigener. T-hjælpercellerne kan inddeles i to store hovedgrupper: Th-1, som primært virker i samspil med makrofager på det cellulære plan, og Th-2, som primært virker sammen med B-celler i det humorale respons. Vaccination med BCG virker primært stimulerende på immunsystemets Th-1-celler, hvilket medfører en stærk påvirkning af immunforsvaret og bl.a. resulterer i et kraftigt interferon (IFN)-gamma-respons. Dette har medvirket til, at IFN-gamma i mange år har haft en fremtrædende rolle inden for påvisning af Mtb-infektion. Man har dog i studier påvist, at også andre type-1-cytokiner som interleukin (IL)-2 og tumornekrosefaktor-alfa spiller en væsentlig rolle. *Soares et al* har endvidere påvist, at T-celler, som ikke har et højt type 1-cytokinrespons, har en cytokinprofil, som primært indeholder type 2-cytokiner i form af IL-4 og IL-10. De fandt, at BCG-vaccination ved fødslen medførte et lavt respons af type 2-cytokiner [25].

Marchant et al har i et randomiseret studie fundet, at det kraftige INF-gamma-respons, som ses som en del af cytokinprofilen ved et Th 1-respons, også ses, når nyfødte bliver BCG-vaccineret [26]. Dette respons vides at balancere det såkaldte Th 2-respons, der ses blandt personer, der har tendens til atopiske sygdomme [27]. En forskydning af T-cellecytokinprofilen over mod et Th 1-respons, som ses ved BCG-

TABEL 1

Tidligere studiers konklusioner om *bacille Calmette-Guérin* (BCG)-vaccination og atopi.

Reference	Studiedesign	Studie-population	Eksposition	Udfald	Konklusion
Li J CHEST 2008	Case-kontrol	Voksne kinesere	TST, anamnestic BCG-vaccination, BCG-ar	Specifik IgE, priktest, bronkial provokation	Ingen association mellem TST og udviklingen af astma, allergisk rinitis og atopi
da Cunha SS [23] Allergy 2004	Tværsnitsstudie	Skolebørn i Brasilien	BCG-ar	Selvrapporteret eksem, astma, allergisk rinitis	Beskyttende effekt i subgruppe med nuværende allergisk rinitis
Obihara CC Clin Exp Allergy 2006	Tværsnitsstudie	Skolebørn i Sydafrika	TST	Selvrapporteret eksem, astma, allergisk rinitis	Association mellem positiv TST og færre allergiske symptomer, især allergisk rinitis
Aaby P Clin Exp Allergy 2000	Retrospektivt kohortestudie	Børn i Guinea-Bissau	Dokumenteret BCG-vaccination, BCG-ar	Priktest	Association mellem tidlig BCG-vaccination og reduceret atopi
Bager K Clin Exp Allergy 2003	Tværsnitsstudie	Danske mødre	Dokumenteret BCG-vaccination	Specifik IgE, selvrapporteret astma eller allergi	Ingen association mellem alder ved BCG-vaccination og atopi
Annus T Allergy 2004	Tværsnitsstudie	Skolebørn i Estland	Dokumenteret BCG-vaccination, TST	Priktest, selvrapporteret eksem, astma, allergisk rinitis	Ingen association mellem alder ved BCG-vaccination og atopi. Positiv TST associeret med mindre astma og eksem
Krause TG JAMA 2003	Tværsnitsstudie	Skolebørn i Grønland	Dokumenteret BCG-vaccination	Specifik IgE	Ingen association mellem BCG-vaccination og atopi
Eifan AO Ped All and Imm 2008	Prospektivt kohortestudie	Førskolebørn i Tyrkiet	TST	Priktest, selvrapporterede atopiske symptomer	Ingen association mellem TST og atopiske symptomer
Jang AS Allergy 2002	Tværsnitsstudie	Skolebørn i Korea	TST	Priktest, hyperresponsive luftveje (metakolin)	Ingen association mellem TST og priktest/hyperresponsive luftveje
Yilmaz M Allergy 2000	Retrospektivt kohortestudie	Skolebørn i Tyrkiet	TST	Specifik IgE, selvrapporteret eksem, astma, allergisk rinitis	Ingen association mellem TST og atopi (specifik IgE og atopiske symptomer)
Wong GWK Thorax 2001	Tværsnitsstudie	Skolebørn i Hong Kong	TST	Priktest, selvrapporteret eksem, astma, allergisk rinitis	Ingen association mellem TST og atopi
Shirakawa T [22] Science 1997	Tværsnitsstudie	Skolebørn i Japan	TST	Total og specifik IgE, cytokinprofiler, selvrapporterede atopiske symptomer	Positiv TST associeret med mindre astma, lavere IgE og flere Th1-cytokiner
Steeinhuis T [24] Clin Exp Allergy 2007	Randomiseret, enkeltblindet klinisk undersøgelse	Spædbørn i Holland (fulgt i 18 måneder)	BCG-vaccination eller placebo i 6-ugersalderen	Specifik IgE, undersøgelse af hud og lungfunktion; selvrapporterede atopiske symptomer	BCG-vaccinerede bruger mindre medicin mod eksem, trend mod mindre børneeksem

BCG = *bacille Calmette-Guérin*; IgE = immunoglobulin E; TST = *tuberculin skin test*

vaccination, anses derfor teoretisk for at være en mulighed for immunologisk at forebygge atopisk sygdom.

De immunologiske mekanismer bag T-celle-responset efter BCG-vaccination er meget komplekse. Det ses både i forhold til cytokinresponset og på kroppens reaktioner på vaccinen.

I studier har man påvist, at størrelsen på arret samt både det specifikke og det uspecifikke cytokinrespons er afhængigt af, hvilken BCG-stamme der bliver brugt i vaccinen [28]. I et nyligt publiceret studie har man kunnet påvise ændringer af både de innate og de adaptive cytokiner efter BCG-vaccination, og videre har man kunnet påvise hukommelse i monocytens cytokinrespons, når den stimuleres med uspecifikke antigener [29].

CALMETTESTUDIET

Størstedelen af de hidtidige studier, hvor man har undersøgt uspecifikke effekter af BCG-vaccinen, har været observationelle. Der mangler endnu at blive lavet et stort prospektivt kohortestudie med styrke til endeligt at kunne undersøge en mulig positiv ikkespecifik effekt af BCG-vaccination på sygelighed, herunder atopisk sygdom, blandt små børn i højindkomstlande. For at undersøge de uspecifikke effekter af BCG-vaccinen i et højindkomstland med lav prævalens af tb og uden BCG-vaccination som en del af vaccinationsprogrammet har vi fra september 2012 etableret en kohorte, hvor 4.300 børn bliver randomiserede til ± BCG-vaccination ved fødslen. Børn, som bliver født på Rigshospitalet, Hvidovre Hospital eller Kolding Sygehus, bliver tilbudt at medvirke i studiet. Opfølgning

sker ved telefoninterview med forældrene om barnets symptomer og ved klinisk undersøgelse i tremåneders- og 13-månedersalderen. Desuden vil børnenes immunologiske respons blive evalueret [30].

Studiets primære *outcome* er spædbarnets morbiditet målt som antal hospitalsindlæggelser. På hvert af de tre hospitaler vil i alt fem ph.d.-studerende have forskelligt videnskabeligt fokus. På Kolding Sygehus er der i det ene ph.d.-studium fokus på udvikling af astmatisk bronkitis og børneeksem i barnets første leveår målt via forælderapporerede symptomer og medicinforbrug samt klinisk undersøgelse af barnet. I det andet ph.d.-studium på Kolding Sygehus undersøges forældrenes holdning til BCG-vaccination, oplevelse af bivirkninger, informationsbehov og evt. påvirkning af tilslutningen til Di-Te-Ki-Pol-Hib-vaccinationerne. På Rigshospitalet er fokus på børnenes vækst, forælderapporerede infektionssygdomme, indlæggelser og besøg hos egen læge i det første leveår samt, for de præmature, psykomotorisk udvikling. På Hvidovre Hospital undersøger to ph.d.-studerende en undergruppe på 300 børn for at se på forandringer i børnenes immunsystem. Ultralydskanning af børnenes thymus vil blive brugt som mål for styrken af immunsystemet, og der vil blive foretaget immunologiske analyser af blodprøver fra barnet. Specifikt vil man her se på ændringer i cytokinresponsen fra både den innate og den adaptive del af immunsystemet samt på ændringer i T-celle-subpopulationer og epigenetiske forandringer i monocytten. Endelig vil man ved 13-månedersalderen undersøge effekten på antistofresponsen fra Di-Te-Ki-Pol-Hib-vaccinen, der blev givet ved tre-, fem- og 12-månedersalderen.

Calmettestudiet udføres i samarbejde med det nyetablerede Center for Vitaminer og Vaccinationer, der finansieret af Grundforskningsfonden har som formål at dokumentere, at vacciner og vitaminer påvirker immunsystemet på en langt mere generel måde end hidtil antaget.

Tb er en trussel mod den globale folkesundhed, og BCG-vaccinen udgør i øjeblikket hjørnesteinen i forebyggelsen af tb. I studier fra Vestafrika har man påvist, at BCG-vaccinen sænker børnedødeligheden betydeligt mere, end der kan forklares ved vaccinenes specifikke beskyttelse mod tuberkulose. Vi udfører nu i Danmark et stort randomiseret studie for at undersøge, om BCG-vaccinen også kan styrke danske småbørns sundhed.

LITTERATUR

- Ottenhoff TH, Kaufmann SH. Vaccines against tuberculosis: where are we and where do we need to go? *PLoS Pathog* 2012;8:e1002607.
- SSI. Produktresumé for BCG Vaccine »SSI«. 2008. www.produkteresume.dk/docushare/dsweb/GetRendition/Document-13163/html (14. dec 2012).
- Grange JM. Complications of bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination and immunotherapy and their management. *Commun Dis Public Health* 1998;1:84-8.
- WHO. WHO report 2011 – Global tuberculosis control. 2011. www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf (26. jun 2012).
- SSI. Tuberkulose 2010, del I. *EPI-NYT* uge 49, 2011.
- Børnevaccinationsprogrammet i Grønland. Nuuk: Departementet for Sundhed, Landslægeembedet, Styrelsen for Sundhed og Forebyggelse, 2010.
- Trunz BB, Fine P, 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.
- Bonifachich E, Chort M, Astigarraga A et al. Protective effect of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination in children with extra-pulmonary tuberculosis, but not the pulmonary disease. *Vaccine* 2006;24:2894-9.
- Pereira SM, Dantas OM, Ximenes R et al. BCG vaccine against tuberculosis: its protective effect and vaccination policies. *Rev Saude Publica* 2007;41(suppl 1):59-66.
- Aaby P, Jensen H, Garly ML et al. Routine vaccinations and child survival in a war situation with high mortality: effect of gender. *Vaccine* 2002;21:15-20.
- Aaby P, Vessari H, Nielsen J et al. Sex differential effects of routine immunizations and childhood survival in rural Malawi. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:721-7.
- Askeland EJ, Newton MR, O'Donnell MA et al. Bladder cancer immunotherapy: BCG and beyond. *Adv Urol* 2012;2012:181987.
- Roth A, Jensen H, Garly ML et al. Low birth weight infants and Calmette-Guerin bacillus vaccination at birth: community study from Guinea-Bissau. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:544-50.
- Aaby P, Jensen H, Gomes J et al. The introduction of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and child mortality in rural Guinea-Bissau: an observational study. *Int J Epidemiol* 2004;33:374-80.
- Kristensen I, Aaby P, Jensen H. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *BMJ* 2000;321:1435-8.
- Roth A, Gustafson P, Nhaga A et al. BCG vaccination scar associated with better childhood survival in Guinea-Bissau. *Int J Epidemiol* 2005;34:540-7.
- Garly ML, Martins CL, Bale C et al. BCG scar and positive tuberculin reaction associated with reduced child mortality in West Africa. *Vaccine* 2003;21:2782-90.
- Biering-Sorensen S, Aaby P, Napirna BM et al. Small randomized trial among low-birth-weight children receiving bacillus Calmette-Guerin vaccination at first health center contact. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:306-8.
- Aaby P, Roth A, Ravn H et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *J Infect Dis* 2011;204:245-52.
- Marks GB, Ng K, Zhou J et al. The effect of neonatal BCG vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: an historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:541-9.
- Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55(suppl 1):S2-S10.
- Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S et al. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.
- da Cunha SS, Cruz AA, Dourado I et al. Lower prevalence of reported asthma in adolescents with symptoms of rhinitis that received neonatal BCG. *Allergy* 2004;59:857-62.
- Steenhuis TJ, van Aalderen WM, Bloksma N et al. Bacille-Calmette-Guerin vaccination and the development of allergic disease in children: a randomized, prospective, single-blind study. *Clin Exp Allergy* 2008;38:79-85.
- Soares AP, Scriba TJ, Joseph S et al. Bacillus Calmette-Guerin vaccination of human newborns induces T cells with complex cytokine and phenotypic profiles. *J Immunol* 2008;180:3569-77.
- Marchant A, Goetghebuer T, Ota MO et al. Newborns develop a Th1-type immune response to *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin vaccination. *J Immunol* 1999;163:2249-55.
- Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T et al. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999;353:196-200.
- Anderson EJ, Webb EL, Mawa PA et al. The influence of BCG vaccine strain on mycobacteria-specific and non-specific immune responses in a prospective cohort of infants in Uganda. *Vaccine* 2012;30:2083-9.
- Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:17537-42.
- CVIVA. www.calmette-studiet.dk. 2012 (13. feb 2013).

KORRESPONDANCE: Thomas Nørrelykke Nissen, Børneafdelingen, Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30, 2650 Hvidovre. E-mail: tnnissen@gmail.com

ANTAGET: 22. februar 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. juli 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk