

BCG PADA KONDISI KHUSUS

Nastiti Kaswandani

Objektif:

1. Memahami besaran masalah tuberkulosis nasional dan global
2. Memahami indikasi dan kontra-indikasi BCG pada populasi khusus
3. Memahami efikasi dan keamanan BCG pada populasi khusus

Pandemi COVID-19 telah banyak memengaruhi program penanggulangan dan pemberantasan penyakit termasuk tuberkulosis (TB). Penyakit TB disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacterium complex* lain yang juga dapat menyebabkan penyakit pada manusia adalah *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. microti*, dan *M. pinnipedii*.

Penyakit tuberkulosis merupakan penyakit yang dapat dicegah dengan imunisasi. Sebelum pandemi COVID, TB masih merupakan masalah kesehatan global dan menyumbang angka kematian yang cukup tinggi. Tuberkulosis yang menular melalui droplet tidak hanya menimbulkan penyakit di organ paru, namun juga bisa menyerang berbagai organ tubuh seperti tulang, hati, selaput otak yang digolongkan sebagai TB ekstra paru bahkan dapat menyerang berbagai organ sekaligus dalam waktu bersamaan (TB diseminata). Dampak pandemi COVID terhadap penyakit TB meliputi keterlambatan diagnosis dan terapi, terganggunya keteraturan pengobatan pasien TB, dan menurunnya cakupan imunisasi BCG pada bayi yang lahir saat pandemi.

Dalam strategi global “End TB”, imunisasi *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) sampai saat ini masih merupakan salah satu pencegahan spesifik terpenting untuk TB. Negara dengan prevalens TB yang tinggi termasuk Indonesia mewajibkan pemberian BCG sebagai bagian dari program imunisasi nasional. BCG diberikan pada bayi segera setelah lahir.¹ Anak di bawah usia 5 tahun dan terutama di bawah 2 tahun memiliki risiko tertinggi tertular TB dan mengalami TB berat. Vaksin BCG merupakan vaksin hidup yang dilemahkan sehingga pemberian vaksin BCG sering menimbulkan pertanyaan atau keraguan terutama pada populasi khusus, termasuk di antaranya bayi lahir dari ibu HIV, pasien dengan imunokompromais, bayi kontak erat dengan pasien TB aktif, dan pemberian BCG pada bayi prematur. Makalah ini bertujuan untuk membahas indikasi dan kontra-indikasi pemberian vaksin BCG, serta efikasi dan keamanan BCG pada populasi khusus.

Besaran masalah tuberkulosis

World Health Organization (WHO) dalam laporannya pada tahun 2022 menyatakan bahwa kematian akibat TB meningkat pada tahun 2019 sampai 2021, hal ini bertolakbelakang dengan penurunan angka kematian TB antara 2005 sampai 2019. Pada tahun 2021, diperkirakan 1,4 juta orang meninggal karena TB dan 187.000 kematian karena TB pada HIV positif, sehingga total kematian adalah 1,6 juta. Terdapat kenaikan jumlah pasien TB sebesar 4,5% yaitu dari 10,1 juta pasien TB di tahun 2020 menjadi 10,6 juta di tahun 2021. Dari kematian akibat TB di tahun 2021, 14% di antaranya adalah anak di bawah usia 15 tahun, sedangkan pada kelompok HIV positif, kematian akibat TB pada kelompok ini pasien anak berjumlah 11%.²

Indonesia berdasarkan data terbaru masih merupakan negara penyumbang pasien TB terbanyak di dunia setelah India. Menurut WHO, pada tahun 2021 insidens tuberkulosis anak usia 0–14 tahun di Indonesia diperkirakan sebanyak 89.000 (79.000–99.000) setiap tahunnya atau sekitar 9% dari seluruh kasus tuberkulosis di Indonesia. Pada triwulan pertama tahun 2023, Program Tuberkulosis Nasional Kementerian Kesehatan RI melaporkan sejumlah 92.711 kasus tuberkulosis pada anak usia 0–14 tahun telah mendapatkan pengobatan. Berdasarkan data tersebut, capaian pengobatan tuberkulosis (jumlah kasus yang ditemukan dibandingkan dengan jumlah estimasi kasus) anak usia 0–14 tahun yaitu 133% secara nasional, angka tersebut 43% lebih tinggi dari target nasional (90%).^{1,3}

Vaksin BCG

Sejak tahun 1920-an, strain BCG orisinal telah melalui berbagai kondisi yang berbeda di berbagai laboratorium yang berbeda di seluruh dunia, yang telah menghasilkan lebih dari 10 strain. Dari negara-negara yang melapor ke WHO, substrain Rusia (Moskow-368), substrain Bulgaria (Sofia SL222), dan Tokyo 172-1 saat ini merupakan strain yang paling sering digunakan.

Saat memulai standarisasi vaksin BCG, sistem *lyophilized seed lot* diperkenalkan oleh WHO pada tahun 1956. Vaksin yang dilarutkan mengandung basil hidup dan mati. Jumlah basil yang dapat dibudidayakan per dosis dan komposisi biokimia vaksin dapat bervariasi tergantung pada strain dan metode produksi vaksin. WHO telah menerbitkan rekomendasi untuk memastikan kualitas, keamanan, dan efikasi vaksin BCG.

Jadwal, Dosis, dan Kontra-indikasi

Dosis standar vaksin yang dilarutkan adalah 0,05 mL untuk bayi berusia <1 tahun dan 0,1 mL untuk bayi berusia >1 tahun. Vaksin BCG tidak tersedia dalam kombinasi dengan vaksin lain. Vaksin tidak boleh terkena

sinar matahari langsung atau panas dan harus disimpan pada suhu antara 2^o C dan 8^o C. Dalam leaflet vaksin BCG dari SII tertulis bahwa kontra-indikasi pemberian vaksin BCG adalah individu dengan imunodefisiensi selular. Dalam kalimat selanjutnya juga dinyatakan bahwa individu dengan HIV seharusnya tidak mendapat BCG. Meskipun demikian penelitian-penelitian yang baru melahirkan perubahan rekomendasi terhadap pemberian BCG terutama pada pasien HIV, seperti yang akan dibahas pada alinea selanjutnya.⁴

Efikasi, efektivitas, dan keamanan BCG pada populasi khusus

Efikasi dan efektivitas vaksin BCG pada anak sudah banyak diteliti. Meta-analisis dan *systematic review* melaporkan bahwa vaksin BCG efektif dalam melindungi anak dari manifestasi TB yang berat seperti meningitis TB, TB milier dan TB ekstraparu berat lainnya, namun BCG tidak sepenuhnya melindungi anak dari TB paru. Data dari studi efikasi mendapatkan bahwa imunisasi BCG pada neonatus memberikan perlindungan 82% terhadap tuberkulosis paru (RR 0,18, IK 95%: 0,15-0,21) dan menurunkan tuberkulosis berat sebanyak 90%. Anak usia sekolah yang mendapat BCG mendapat 64% perlindungan terhadap TB paru (RR 0,36, 95% CI: 0,30–0,42).^{5,6}

du Preez menuliskan dalam korespondensinya pada jurnal *The Lancet Global Health* bahwa ketika terjadi *shortage* atau kekurangan vaksin BCG pada tahun 2014 sampai 2016 di Afrika Selatan, terjadi penurunan cakupan BCG dari sekitar 95% menjadi 89%. Pada tahun 2017 didapati kenaikan jumlah kasus meningitis TB dari rerata 39 per tahun menjadi 70 kasus. Dalam tulisan tersebut dinyatakan bahwa tidak ada hal lain yang menerangkan terjadinya kenaikan jumlah kasus meningitis selain terjadinya kekurangan vaksin BCG. Isi korespondensi ini menyokong *systematic review*/meta-analisis bahwa imunisasi BCG terkait dengan proteksi terhadap TB berat seperti TB milier, meningitis TB atau TB diseminata.⁷

Imunisasi BCG pada HIV

Efikasi dan efektivitas BCG pada populasi lain yang lebih spesifik banyak diteliti seiring meningkatnya jumlah bayi dan anak dengan HIV atau berbagai penyakit imunodefisiensi primer dan lainnya. Bukti terdahulu menunjukkan bahwa anak-anak yang terinfeksi HIV dan divaksinasi dengan BCG saat lahir, dan yang kemudian mengalami AIDS, memiliki peningkatan risiko penyakit BCG diseminata. Meskipun BCG adalah vaksin yang aman pada bayi imunokompeten, KIPI berat dapat terjadi pada bayi yang terinfeksi HIV. Inisiasi dini terapi anti-retroviral (ART), sebelum imunologi dan/atau progresivitas klinis HIV terbukti secara signifikan mengurangi risiko BCG-IRIS adenitis regional.¹

Penelitian-penelitian terbaru mengubah pendapat tentang penundaan BCG pada bayi yang lahir dari Ibu HIV. Penundaan pemberian BCG dapat memaparkan bayi pada risiko tertular TB, di lain pihak program PMT-CT mengurangi insidens infeksi vertikal HIV dari ibu ke bayi. Rekomendasi yang dikeluarkan oleh WHO adalah pada bayi lahir dari ibu HIV, jika tidak memungkinkan dilakukan pemeriksaan virologi dalam waktu cepat, BCG dapat diberikan segera setelah lahir selama bayi dalam kondisi sehat baik ibu menerima ataupun belum menerima ARV.

Jika dapat dilakukan pemeriksaan virologi pada usia 6 minggu, maka pemberian BCG jika hasil negatif. Jika hasilnya positif, imunisasi BCG ditunda sampai terapi antiretroviral diberikan dan bayi dalam kondisi imunologi stabil ($CD4 > 25\%$). Anak dengan imunokompromais (defisiensi imun primer) atau sedang mendapat terapi immunosupresi jangka panjang tidak boleh diimunisasi BCG. Anak dengan defisiensi imun sekunder ditunggu sampai sistem imunnya kembali normal secara klinis dan laboratoris.¹

Komplikasi BCG pada Bayi dengan Imunokompromais

Komplikasi yang paling berat dan yang mengancam jiwa adalah infeksi BCG diseminata (BCG-osis), dengan perkiraan kejadian 1 hingga 3,4 per juta dosis, dan dikaitkan dengan rasio fatalitas kasus yang tinggi. Jika terjadi infeksi BCG diseminata maka kejadian tersebut harus dianggap sebagai indikator adanya imunodefisiensi yang mendasari sampai terbukti lain, dan pasien yang mengalaminya harus segera dievaluasi lebih lanjut status imunologinya.

Primary immunodeficiency disorders (PIDs) atau gangguan imunodefisiensi primer adalah gangguan sistem imunitas bawaan yang mengakibatkan berbagai manifestasi klinis, termasuk infeksi berulang, autoimunitas, dan keganasan, dan mungkin dapat mengalami *under-diagnosis* sampai munculnya komplikasi yang khas, seperti BCG-itis diseminata atau BCG-osis. Sebuah studi pada PID melaporkan 910 kasus komplikasi BCG dari 46 jenis kasus PID. Dari PID yang dilaporkan, *severe combined immunodeficiency* (SCID) merupakan kasus yang tersering (466 kasus), dan juga menunjukkan kematian tertinggi yang terkait BCG. Program skrining PID pada neonatus dinyatakan dapat mencegah terjadinya komplikasi imunisasi BCG yang fatal.⁸

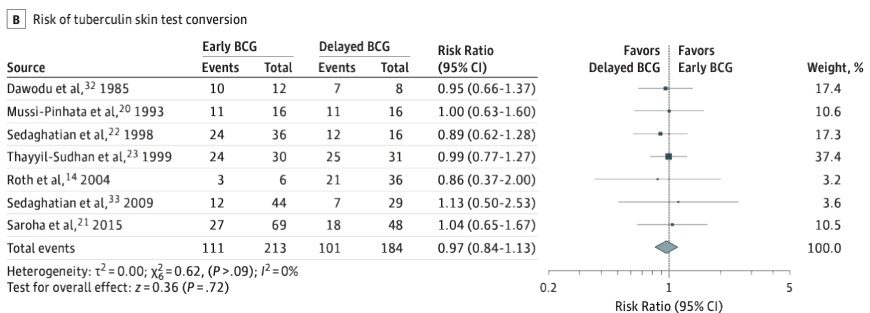
Studi retrospektif yang dilakukan di KK *Women's and Children's Hospital* di Singapura melaporkan pengamatan terhadap pasien yang mengalami komplikasi BCG selama 15 tahun, sejak Januari 2003 sampai Oktober 2017. Artikel tersebut melaporkan 10 pasien yang mengalami infeksi BCG diseminata. Keseluruhan pasien merupakan pasien PID, mayoritas yang mengalami infeksi BCG diseminata adalah pasien *severe combined immunodeficiency* (SCID). Angka mortalitas pasien PID yang mengalami infeksi BCG diseminata sangat tinggi yaitu 50%.⁹

Italian Network for Primary Immunodeficiencies (IPINET) menuliskan rekomendasi pemberian berbagai vaksin pada berbagai kasus PID. Dalam rekomendasinya, BCG tidak diberikan pada sebagian besar kasus PID kecuali pada *minor antibody deficiencies (selective IgA deficiency, isolated IgG subclass deficiency, specific antibody deficiency)* yang kondisi klinisnya stabil. Untuk imunodefisiensi sindromik, BCG dapat diberikan pada Sindrom Di George, Sindrom Hyper-IgE jika limfosit T CD4+ \geq 500/ul, limfosit T CD8 + \geq 200 /ul dan respons mitogen limfosit T normal.¹⁰

BCG pada Bayi Prematur

Meta-analisis yang dipublikasi pada tahun 2019 melaporkan hasil sintesis 40 studi dengan subyek bayi lahir prematur dengan usia gestasi 26 sampai 37 minggu dan/atau BBLR bayi berat lahir rendah (0.69–2.5 kg). Vaksin BCG diberikan pada atau sebelum 7 hari kepada 10.568 bayi prematur dan/atau BBLR yang stabil secara klinis. Vaksinasi diberikan kepada 4.310 bayi pada waktu yang bervariasi antara 8 hari dan 12 bulan setelah kelahiran. Dua puluh satu studi yang meneliti keamanan vaksin BCG tidak menemukan kasus kematian terkait BCG atau penyakit sistemik akibat BCG pada 8.243 bayi.

Empat studi melaporkan tidak ada peningkatan kematian oleh karena sebab apa pun pada bayi BBLR yang menerima vaksinasi BCG awal dibanding dengan bayi BBLR dengan vaksinasi kemudian/ditunda, atau bayi berat lahir normal yang divaksinasi BCG. Meta-analisis dari 7 studi menunjukkan tidak ada perbedaan antara vaksinasi BCG awal dan yang ditunda dalam hal pembentukan jaringan parut (*scar*) atau konversi uji tuberkulin.



Gambar 1. Risiko konversi uji tuberkulin bayi prematur BCG dini versus BCG tunda¹¹

Gambar 1 memperlihatkan *forrest plot* risiko konversi uji tuberkulin pada bayi prematur yang diberikan secara dini dibandingkan yang ditunda pemberiannya, menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna. Kesimpulan yang dituliskan oleh meta-analisis ini adalah bahwa vaksinasi BCG dini pada bayi prematur yang sehat dan/atau BBLR memiliki profil keamanan, reaktogenisitas,

dan tingkat konversi uji tuberkulin yang serupa dengan vaksinasi yang ditunda. *Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology* bersama dengan *the Italian Society of Neonatology* juga menyatakan bahwa bayi prematur dapat diberikan vaksin sesuai jadwal bayi normal. Rekomendasi ini dikeluarkan melalui penelaahan secara sistematis terhadap studi-studi yang meneliti imunogenisitas dan reaktogenisitas berbagai vaksin pada bayi prematur.¹²

Bayi Kontak Erat dengan Pasien TB Aktif

Sebagai negara dengan prevalens TB yang tinggi, dalam praktik klinik banyak dijumpai bayi baru lahir yang kontak serumah dengan pasien TB aktif yang infeksius atau terkonfirmasi secara bakteriologis, termasuk jika bayi lahir dari ibu TB aktif. Neonatus yang lahir dari ibu dengan TB paru atau yang kontak erat/serumah dengan pasien TB terkonfirmasi secara bakteriologis namun neonatus/bayi tersebut tidak memiliki gejala TB, tidak boleh mendapat BCG tetapi harus mendapatkan terapi pencegahan TB (TPT). Bayi harus secara teratur dimonitor dan dipantau untuk mendeteksi munculnya gejala dan tanda-tanda sugestif TB. Jika bayi tetap tanpa gejala dan HIV-negatif, vaksinasi BCG harus diberikan menggunakan dosis bayi normal 2 minggu setelah selesainya TPT.¹³

Pilihan TPT untuk bayi saat ini tidak hanya pemberian isoniazid (INH) selama 6 bulan (6H), tetapi dapat diberikan isoniazid dan rifampicin selama 3 bulan (3RH).^{13,14} Pasca TPT selama 3 bulan jika tidak ada bukti infeksi TB (uji tuberkulin atau IGRA negatif) maka vaksin BCG dapat diberikan. Bila uji tuberkulin atau IGRA tidak tersedia, BCG tetap dapat diberikan namun bila timbul reaksi lokal cepat pada minggu pertama harus dilakukan pemeriksaan lanjutan untuk diagnosis TB.

Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi BCG

Bayi yang diimunisasi BCG sebagian besar mengalami reaksi lokal bercirikan papul yang kemudian mengalami ulserasi dan menyembuh dalam 2 sampai 5 bulan dengan meninggalkan jaringan parut. Hal ini merupakan kondisi yang normal. KIPi berat meliputi abses atau ulkus besar atau limfadenitis supuratif. BCG diseminata terjadi pada 1,6 sampai 4,3 kasus per 1 juta dosis dan merupakan kasus yang memiliki angka fatalitas tinggi.¹³

Simpulan

Imunisasi BCG yang berisi vaksin hidup yang dilemahkan merupakan prosedur pencegahan spesifik yang berperan mencegah penyakit TB terutama TB berat. Bayi dengan PID memiliki kontra-indikasi terhadap pemberian vaksin TB karena dapat mengalami infeksi BCG diseminata yang mengancam jiwa. Bayi lahir dari Ibu HIV dapat diberikan BCG selama kondisinya sehat, demikian juga dengan bayi prematur atau BBLR yang sehat dapat diberikan tanpa penundaan.

Daftar pustaka

1. World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper - February 2018. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018;8:73–96.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health organization; 2022.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi terkini tuberkulosis di Indonesia. 2022.
4. WHO. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of BCG vaccines. Tersedia di http://who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_979_Annex_3.pdf?ua=1, Diakses pada April 2023.
5. Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, Beynon R, Mangtani P, Sterne JA. Systematic review and metaanalysis of the current evidence on the duration of protection by Bacillus Calmette–Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess.* 2013;17:1–372.
6. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PE. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;58:470–80.
7. du Preez K, Seddon JA, Schaaf HS, Hesselning AC, Starke JR, Osman M, C J Lombard, et al. Global shortages of BCG vaccine and tuberculous meningitis in children. *Lancet Glob Health.* 2019;7:e28–9.
8. Fekrvand S, Yazdani R, Olbrich P, Gennery A, Rosenzweig SD, Condino-Neto A, et al. Primary immunodeficiency diseases and bacillus calmette-guérin (BCG)-vaccine-derived complications: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1371–86.
9. Ong RYL, Chan SB, Chew SJ, Liew WK, Thoon KC, Chong CY, et al. Disseminated bacillus-calmette-guérin infections and primary immunodeficiency disorders in Singapore: A single center 15-year retrospective review. *Int J Infect Dis.* 2020;97:117–25.
10. Martire B, Azzari C, Badolato R, Canessa C, Cirillo E, Gallo V, et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian primary immunodeficiency network centers (IPINET). *Vaccine.* 2018;36:3541–54.
11. Badurdeen S, Marshall A, Daish H, Hatherill M, Berkley JA. Safety and immunogenicity of early bacillus calmette-guérin vaccination in infants who are preterm and/or have low birth weights: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019;173:75–85.
12. Chiappini E, Petrolini C, Sandini E, Licari A, Pugin L, Mosca FA, et al. Update on vaccination of preterm infants: A systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian society of pediatric allergology and immunology jointly with the Italian society of neonatology. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18:523–45.
13. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022.
14. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022.