

NYA KIKHOSTEVACCINERNA SÄKRA OCH EFFEKTIVA

Med få undantag bör alla förskolebarn vaccineras

Sedan Socialstyrelsen i början av 1996 beslöt återinföra kikhostevaccin i det allmänna barnvaccinationsprogrammet var snart 95 procent (mot tidigare kanske 5 procent) av spädbarnen vaccinerade. Föräldrar och vaccinatorer är mycket nöjda med detta positiva resultat av de stora och långvariga vaccinprovningarna, som leddes från bl a Göteborg, Stockholm och Rom [1-3]. Nu har vi i Sverige ett praktiskt och effektivt vaccinprogram där barnen vid tre tillfällen under det första levnadsåret får två sprutor: i ena läret ges acellulärt vaccin mot kikhosta tillsammans med vaccin mot stelkramp och difteri (DTPa-vaccin); i andra läret ges en kombinationsspruta med poliovaccin som strax före injektionen blandas med vaccin mot Haemophilus influenzae typ b (Hib).

Biverkningarna mer svårtolkade än tidigare

De gamla helcells vacciner mot kikhosta orsakade som bekant smärta, skrikighet, kollapsreaktioner, feber och feberkramp. Vi som vaccinerar upplevde viss oro för allvarliga neurologiska biverkningar som på mer eller mindre lösa grunder förknippades med vaccinerna.

Vi klarar nu spädbarnsvaccineringen med färre sprutor än många andra länder, men delvis till priset av att biverkningarna blir mer svårtolkade och inte självklart kan kopplas till någon enskild produkt eller vaccinkomponent. Jämfört med tidigare praxis införde man flera olika förändringar samtidigt: dels

gick man (enligt internationell praxis) över till intramuskulär injektionsteknik, dels införde man samtidigt nya vacciner och nya kombinationer av vacciner, varav Hib-poliokombinationen var unik och inte tidigare använd utanför Sverige.

Biverkningar efter de acellulära vaccinerna är få, oftast lindriga och blir vanligare ju fler sprutor man fått. I genomförda studier uppträdde t ex feber >40°C eller långvarig gråt vid mellan tre och 20 tillfällen/10 000 doser [4], dvs ungefär lika ofta som man ser besvär efter DT-vaccination. De allvarligaste reaktionerna är kollapsreaktioner, »hypotonic hyporesponsive episodes» (HHE).

Barnen blir slappa och bleka fyra till sex timmar efter vaccinationen och föräldrarna har stora svårigheter att få kontakt med dem. Tillståndet kan vara i minuter till timmar. Även om situationen kan vara mycket skrämmande för föräldrarna är den övergående och man har aldrig påvisat några varaktiga skador på barnen.

HHE en primitiv smärtreaktion?

I Sverige har under 1996 rapporterats 18 fall av HHE och fem fall hittills under 1997. Nästan alla rapporter gäller den första (vid ca 3 månaders ålder) dosen Infanrix, det vaccin som varit allvarigt på marknaden utanför Göteborgsområdet. I Göteborg har däremot mer än 50 000 doser Amvax (ingår i DiTeKik) givits utan rapporter om kollapsstillstånd [5].

Tillståndet har traditionellt förknippats med kikhostekomponenten i de gamla trippelvaccinerna. Det finns inga vetenskapligt övertygande indikationer för att det behöver vara just denna faktor som är orsaken också i de nya acellulära vaccinerna. HHE har rapporterats endast från de svenska och italienska studierna och förekom i Italien nästan lika ofta efter enbart DT som efter DTPa. I de båda studierna gavs vaccinet intramuskulärt och samtidigt med polio-Hib; i den ursprungliga Göteborgsstudien gavs vaccinet djupt subkutant,

och polio-Hib gavs vid ett annat tillfälle. I Smittskyddsinstitutets Studie I kunde man notera att en samtidig injektion med Hib-vaccin ökade risken för biverkningar (t ex feber och långvarig gråt) utlösta av acellulära vacciner [6]. Från Göteborg har rapporterats att den danska DT-toxoid som ingick i deras studie tycks ge mindre smärtor jämfört med den DT-toxoid från Statens bakteriologiska laboratorium (SBL) som dessförinnan rutinmässigt användes [7].

Det kan vara rimligt att tro att HHE i själva verket är en primitiv smärtreaktion: den förekommer så gott som enbart hos riktigt späda barn, den är vanligare i studier där man strävat efter intramuskulär i stället för subkutan injektion och den tycks även i viss mån vara relaterad till om barnet fått en eller två sprutor vid samma tillfälle. Blir det bättre när barnen förhoppningsvis så småningom får alla vaccin i en spruta? Skall vi återgå till subkutana injektioner? Eller kan man visa att det trots allt är en komponent i flerkomponentsvaccinerna som är orsaken?

Vilka barn bör inte vaccineras?

Tyvärr har biverkningarna fått en överdrivet stor plats i medierna [8], och vi riskerar nu ett underutnyttjande av säkra och effektiva kikhostevacciner.

Det är förstås onödigt att vaccinera barn som redan haft en tydlig kikhosta, med eller utan laboratorieverifikation, speciellt då det visat sig att de får något kraftigare generella och lokala reaktioner vid vaccination. Dock kan påfyllnadsvaccinering senare i livet komma att bli aktuell.

Den samlade erfarenheten talar för att de flesta barn med allergier eller kroniska och neurologiska sjukdomar kan vaccineras med de nya acellulära kikhostevaccinerna. Till dessa sjukdomar hör många progressiva tillstånd som t ex Duchennes muskeldystrofi, spinal muskelatrofi typ I och II och mukopolysackaridoser. Barn med cerebral pares, mental retardation eller väl kontrollerad epilepsi bör också vaccineras. Däremot

Författare

LEIF GOTHEFORS

biträdande professor, verksamhetschef, barn- och ungdomskliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

ROLAND BERG

barnhälsovårdsöverläkare, barnkliniken, Centralsjukhuset, Kristianstad.

Tabell I. Antal fall av kikhosta i SMI-studie II.

	Vaccin, antal antigener		
	Biocine-3	Connaught-5	Wellcome helcell
Odlingsverifierade fall med eller utan hosta (n = ca 17 500 per grupp)	49	27	19
Föräldrarapporterad »säker kikhosta» (n = ca 16 000 per grupp)	214	164	145

finns det anledning till återhållsamhet när det gäller barn med »instabil» krampsjukdom, som t ex infantil spasm, där man kan anta att immunologiska faktorer spelar in. Där bör man avvakta det akuta skedet. Barn med immunologiska sjukdomar med neurologiska symtom, t ex Guillain-Barré-syndrom, bör inte heller vaccineras i det akuta skedet. Barn med svåra CNS-infektioner och snabbt förlöpande neurometabola sjukdomar bör över huvud taget inte vaccineras [Hans Gylje, pers medd, 1997].

Stor svensk kikhostevaccinstudie avslutad

På ett möte i Visby i år kunde Patrick Olin sammanfatta slutresultaten från Smittskyddsinstitutets senaste stora vaccinstudie (SMI II). Studien kunde genomföras tack vare storartade insatser från den ordinarie personalen på barnavårdscentraler över hela landet. I studien randomiserades över 80 000 spädbarn till ett av fyra olika vaccin mot difteri, tetanus och pertussis (DTP-vaccin). Resultaten finns ännu i augusti 1997 ej publicerade i någon vetenskaplig tidskrift, men en omfattande teknisk rapport finns att beställa från Smittskyddsinstitutet [9], och huvudresultaten har tidigare rapporterats i Läkartidningen [10].

I SMI-studien hade såväl ett italienskt trekomponentsvaccin från Bio-

cine som ett kanadensiskt femkomponentsvaccin från Connaught god effekt. Olin kunde dock rapportera två tydliga indikationer på att femkomponentsvaccinet var något bättre (Tabell I). För det första fanns det 49 fall av odlingsverifierad kikhosta i trekomponentsgruppen, mot endast 27 fall i femkomponentsgruppen och 19 fall i helcellsgruppen. Dessa siffror gällde all kikhosta oberoende av symtom. Skillnaden för »typisk kikhosta», såsom denna definierats av WHO, var mindre uttalad. För det andra fanns det en liknande tendens för föräldrarapporterad »säker» kikhosta (dvs när föräldrarna själva kände sig säkra på diagnosen) [9].

Det är värt att notera att dessa resultat kommer från ett passivt uppföljningssystem, där barnen följts i den vanliga rutinsjukvården och där odlingar inte tagits på ett systematiskt sätt. Vi tolkar resultaten så, att ingetdera av vaccinerna förefaller ge ett absolut skydd mot kikhosta, men det verkar finnas vissa fördelar med vaccin som innehåller fler antigena komponenter som på olika sätt förhindrar kikhostebakteriens vidhäftning och gifteffekt.

En del helcellsvacciner har visat sig vara mycket effektiva. Ett bra exempel är det engelska vaccinet använt i SMI-II. Det är avsevärt bättre än det amerikanska som användes i den tidigare SMI-studien, och faktiskt också i vissa avseenden mer effektivt än de nya acellulära vaccinerna.

Skall man byta den många gånger goda effekten hos ett sådant vaccin mot den klart bättre toleransen mot acellulära vaccin? Det kanske beror på var i världen man bor: i ett utland med starkt begränsade ekonomiska resurser är det förmodligen rimligt att i första hand fortsätta att använda ett bra helcellsvaccin. Ett amerikanskt bolag med såväl ett helcellsvaccin som ett acellulärt fyrtkomponentsvaccin bland sina produkter anger för det senare ett ca 2,5 gånger högre pris till distributör.

Skydd mot lindrig kikhosta

Det kan vara värt att något kommentera betydelsen av hur man i studierna beskriver ett fall av kikhosta. Följande definition, utarbetad i samråd med WHO, har varit den oftast använda i de aktuella studierna:

»En sjukdom med paroxysmal hosta >21 dagar och verifierad med odling eller serologi eller en hushållskontakt med verifierad kikhosta.»

Denna definition medför att en del laboratorieverifierade men lindriga fall inte kommer med i analyserna. Sådana fall är vanligare bland de vaccinerade än bland kontrollerna, och medför därför att vaccinets effektivitet ser bättre ut än den i verkligheten är.

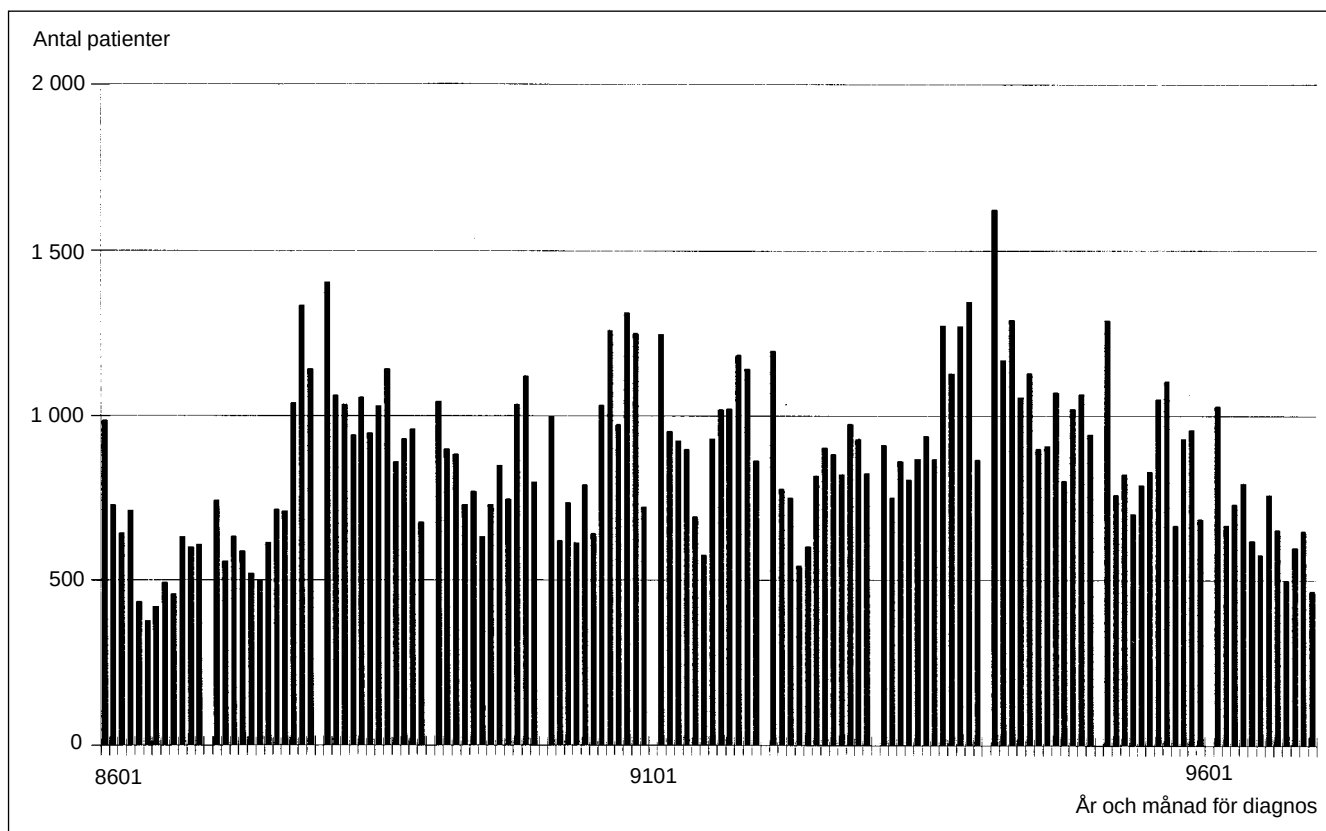
Tabell II belyser denna företeelse. Alla acellulära vacciner är mindre effektiva mot lindrig kikhosta än mot svår: för t ex SKB-2 är skyddseffekten 42 procent för »alla fall», jämfört med 59 procent mot svår kikhosta enligt WHOs definition. Det förefaller som om flerkomponentsvaccinerna ger bättre skydd mot dessa lättare infektioner [4].

Lindrig sjukdom och infektion/kolonisation/bärarskap är speciellt intressant med tanke på att dessa tillstånd är viktiga för fortsatt smittspridning, speciellt bland vuxna [6, 11]. Bland vacci-

Tabell II. Skyddseffekt (procent) i relation till typ och duration av hosta.

Plats och tid för studien	Vaccin och antal antigener	Duration, dagar				
		All slags hosta			Hosta med kikningar	
		>1	>7	>21	>1	>21
Stockholm 1986–1987	Biken-1	54				78
Göteborg 1992–1995	Amvax 1		54		63	71
Stockholm 1992–1995	SKB-2	42	44	54		59
	Connaught-5	78	78	81		85
	Connaught-helcell	41	41	45		48
Italien 1992–1995	SKB-3		71	79		84
	Biocine-3		71	77		84

ANNONS



Figur 1. Antal fall av odlingsverifierad Bordetella pertussis anmälda till epidemiologiska enheten, Smittskyddsinstitutet, under åren 1986–1996.

nerade barn är sådant asymtomatiskt bärarskap ovanligt.

Det går inte att direkt jämföra alla studier och komma till en slutsats om vilket vaccin som är bäst. Pertussistoxoiden är utan tvivel det mest betydelsefulla antigenet som ger ett 70–80-procentigt skydd under det andra levnadsåret. Men det finns bra och sämre toxoider. Läger man till ytterligare komponenter hamnar skyddet i nivån 80–90 procent, vilket kanske bara är en marginell förbättring [11]?! Viktigare från folkhälsosynpunkt blir frågor som »Hur länge varar skyddet?» och »Hur minskar man bäst spridningen i befolkningen?»

Studiebarnen följs fortfarande, nu för att konstatera vad som är lämpligaste tidpunkt för påfyllnadsdoser mot difteri, stelkramp, kikhosta och polio. Sannolikt kommer dessa att ges i en enda kombinationsspruta antingen vid 6 eller 10 års ålder, beroende på när och för vilken sjukdom det vaccinerade skyddet först avtar.

Av de tre vacciner som i de svenska och italienska prövningarna hade ungefär samma goda skyddseffekt finns i dag bara ett vaccin tillgängligt i Sverige. Bortsett från att en viss konkurrens på marknaden oftast är nyttig, känns det lite konstigt för en »vaccinprövare» att

en vaccintillverkare först lägger ned mycket pengar och energi på att fullfölja en bra studie och därefter inte kan eller vill följa upp insatsen med en registrering av sin produkt.

En, två eller tre doser?

För grundvaccinering under spädbarnsåret rekommenderas tre doser vid 3, 5 och 12 månaders ålder. Detta är så väl underbyggt i nu genomförda studier att man i andra länder kanske borde fundera på att ändra sina rekommendationer (oftast vid 2–4–6 månader plus en tidig booster, dvs fyra sprutor där vi har tre!).

I den svenska studien 1986–1987 gavs två doser en respektive tvåkomponentsvaccin vid 9 och 11 månaders ålder. De två doserna gav 80 procents skydd mot svår kikhosta. I den senaste SMI-studien visar en interimanalys att tre av de använda vaccinerna gav ett avsevärt skydd redan efter två injektioner givna före 6 månaders ålder [6]. Vi har visat att monovalent trekomponentsvaccin mot kikhosta (Vaccin mot pertussis/acellulärt/, från SBL VaccinAB) givet till barn över 2 år ger ett antikroppssvar redan efter två doser som är helt i nivå med vad samma vaccin ger efter tre doser i spädbarnsåldern.

Det är därför rimligt att grundvacci-

nering efter fyllda 2 år kan ske med endast två doser med två månaders mellanrum. Den tredje dosen, som rimligtvis ändå bör ges, kan då ges senare, t ex då barnet skrivs ut från barnavårdscentralen.

Det i Göteborg använda vaccinet tycks behöva ges i tre doser för att ge optimalt skydd.

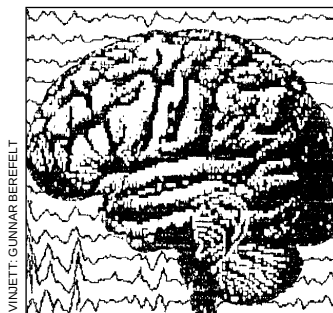
Troligen blir det aktuellt med fler påfyllnadsdoser senare i livet, även hos vuxna, analogt med förhållandet för difterivaccinet.

Ovaccinerade förskolebarn en kvarvarande reservoar för kikhostesmitta

I Läkartidningen 28–29/97 visades hur antalet positiva kikhosteodlingar minskat påtagligt som en följd av den framgångsrika massvaccinationstudien i Göteborg [5]. När man betraktar situationen i hela landet (Figur 1) slås man av tre saker:

Vi har fortfarande mycket kikhosta; den minskar, men alltför långsamt (300–500 fall per månad har rapporterats under första kvartalet 1997); vi kan

EPILEPSI



Särtryck av en serie i Läkartidningen 1996-1997

Epilepsi är en av de största grupperna av neurologiska sjukdomar. Omkring 60 000 personer i Sverige har aktiv epilepsi, och man räknar med att ca 10 procent av befolkningen någon gång får ett epileptiskt anfall.

De senaste årens utveckling har inneburit väsentliga förändringar i diagnostiken och behandlingen av epilepsi. Farmakologisk terapi gör relativt snabbt en dominerande andel patienter anfallsfria, och prognosen på längre sikt är inte heller ogynnsam.

Förändringarna i diagnostiken och tillkomsten av flera nya medel motiverar den uppdatering som Läkartidningens serie om epilepsi syftade till. Seriens artiklar har nu samlats i ett särtryck, som utöver farmakoterapi och kirurgisk behandling belyser epidemiologisk differentialdiagnostik, utredning samt rehabilitering. Även de särskilda problemen vid epilepsi och graviditet analyseras.

Häftet omfattar 9 artiklar på sammanlagt 40 sidor + omslag. Priset är 45 kronor, vid köp av 11-50 ex 40 kronor och vid större upplagor 35 kronor/ex.

Beställer härmed

..... ex Epilepsi

Namn

Adress

Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet »Epilepsi»

Telefax: 08-20 76 19

förvänta oss en ny topp denna eller nästa vinter.

Ca 45 000 barn under 6 månaders ålder är mottagliga för kikhosta, och så kommer förhållandet att vara även i ett helt vaccinerat samhälle. Många förskolebarn är immuna då de deltagit i vaccinprövningar, vaccinerats på föräldrarnas initiativ eller haft kikhosta. Av barnen som hamnade mellan kikhostestudiens slut och den allmänna vaccinationens införande (födda juni 1994 till december 1995) är dock kanske hälften fortfarande mottagliga för kikhosta. När nästa våg av kikhosta kommer får vi två problem. Det ena är naturligtvis att de oskyddade förskolebarnen kan drabbas av kikhosta. Men det som bekymrar oss i lika hög grad är spädbarnen under 5-6 månaders ålder – de som blir sjukast – som med kanske bara en första vaccindos inte hunnit få ett gott skydd. Då i princip alla icke vaccinerade barn får kikhosta är frågan bara när och i vilken omfattning de små spädbarnen smittas av sina äldre syskon.

På några få ställen i övriga Sverige har barnhälsovårdsöverläkare och andra eldsjälar organiserat vaccindagar för att nå de ovaccinerade kullarna förskolebarn. Resultaten från Göteborg, där alla barn erbjudits gratis vaccin, visar att en bred kikhostevaccinering är framgångsrik [5]. Den är också enligt tidigare beräkningar kostnadseffektiv [12].

Alla förskolebarn som inte haft kikhosta bör vaccineras. Det är möjligt att vi barnläkare har svårt att föreslå en åtgärd som ändå kostar ett par hundra kronor, vana som vi är att barnvacciner oftast är gratis!? Dagens barnfamiljer har en svag ekonomi och det är förstärkt av att de tvekar. För att snabbt få kontroll över kikhostan i hela landet bör företrädare för barnhälsovård och smittskydd på nytt försöka påverka landstingen att låta vaccinera förskolebarn till självkostnadspris – eller helst gratis!

Referenser

1. Trollfors B, Taranger J, Lagergård T, Lind L, Sundh V, Zackrisson G et al. A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine. *N Engl J Med* 1995; 333: 1045-50.
2. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996; 334: 349-55.
3. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996; 334: 341-8.

4. Cherry JD. Comparative efficacy of acellular pertussis vaccines: an analysis of recent trials. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: S90-6.
5. Taranger J, Trollfors B. Kikhostevaccin med en komponent – säkert och effektivt. *Läkartidningen* 1997; 94: 2528.
6. Olin P, Rasmussen F, Gottfarb P. Schedules and protection, simultaneous vaccination and safety: experiences from recent controlled trials. *International Journal of Infectious Diseases* 1997; 1: 143-7.
7. Taranger J, Trollfors B, Knutsson N. Adverse reactions of a pertussis toxoid vaccine in a double-blind placebo-controlled trial. *Dev Biol Stand* 1996; 89:105-8.
8. Barn föll i koma av nya vaccinet. *Aftonbladet* 1997 21 juli.
9. Olin P, Gustafsson L, Rasmussen F, Hallander H, Heijbel H, Gottfarb P. Efficacy trial of acellular pertussis vaccines. Technical report trial II with preplanned analysis of efficacy, immunogenicity and safety. Swedish Institute for Infectious Disease Control. Stockholm: SMI-tryck nr 116, 1997. (ISSN 1400-3473).
10. Epidemiologiska enheten, Smittskyddsinstitutet. Fler komponenter i vaccin skyddar bäst mot kikhosta. *Läkartidningen* 1997; 94: 2096.
11. Plotkin SA, Cadoz M. The acellular pertussis vaccine trials: an interpretation. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 508-17.
12. Nordlund A, Kornfalt R, Lithman T. Vaccination mot kikhosta. En hälsoekonomisk vinst. *Läkartidningen* 1996; 13: 1252-6.