

## Svenska barns vaccinskydd

### Dags att se över påfyllnadsdoser för difteri, stelkramp, polio och kikhosta

■ Det svenska vaccinationsprogrammet har haft hög anslutning och varit mycket framgångsrikt [1]. Många fruktade sjukdomar har bringats under kontroll med hjälp av vaccination.

#### Framgångsrika vaccinationsprogram

Difteri var en fruktad barnsjukdom fram till andra världskriget. Först i samband med att allmän vaccination infördes på 1940-talet kom sjukdomen under kontroll och dödsfall i difteri blev sällsynta.

Tetanusbacillen lever i jorden och kan förorena sår. Bacillen utsöndrar tetanustoxin, som ger upphov till stelkramp. Behandling med immunglobulin mot tetanustoxin måste sättas in mycket tidigt för att ha effekt. Förebyggande vaccination av spädbarn är därför det säkraste sättet att undvika denna fruktade sjukdom.

Den sista polioepidemin i Sverige 1953–1954 med flera tusen förslamningar drev på introduktionen av poliovaccin i stor skala från 1957. Redan 1962 fanns inte längre polio-myelit endemiskt i Sverige. Det senaste inhemska polio-fallet inträffade 1977 i ett samhälle där familjer med antroposfisk livsåskådning inte ville att barnen skulle vaccineras.

Haemophilus influenzae typ b var fram till det att vaccinationen infördes 1992 den vanligaste orsaken till svår hjärnhinneinflammation och sepsis hos barn under 2 års ålder. Nu är denna fruktade infektion sällsynt.

#### Snabb minskning av kikhosta

Vi har sett en snabb minskning av antalet fall av kikhosta efter det att acellulära kikhostevacciner infördes. Frågan är nu huruvida en senare påfyllnadsdos behövs. Acellulära kikhostevacciner ( $P_a$ ) infördes i det svenska vaccinationsprogrammet i januari 1996, 17 år efter det att kikhostevaccin av helcellstyp ( $P_{\text{helcell}}$ ) drogs in år 1979 [2]. Eftersom difteri–stelkramp–acellulärt kikhostevaccin ( $DTP_a$ ) endast ersatte difteri–stelkramp (DT) under spädbarnsåret nåddes även för kikhostevaccin redan inom några veckor en vaccinationstäckning på 98 procent bland spädbarn.

Effekten på kikhostan i landet blev dramatisk. Under tioårsperioden 1986–1995, innan de acellulära kikhostevaccinerna infördes, varierade den årliga incidensen av odlingsverifierad B pertussis mellan 100 och 150/100 000 personår

#### SAMMANFATTAT

Det svenska vaccinationsprogrammet mot difteri, stelkramp, kikhosta, polio och Haemophilus influenzae typ b kännetecknas av få doser som ges med långa intervall.

Vaccinationerna håller sjukdomarna i schack, men våra skolbarn har låga antikropps nivåer mot difteri jämfört med skolbarn i andra länder.

Sedan acellulära kikhostevacciner infördes år 1996 har incidensen kikhosta minskat kraftigt i alla åldrar utom bland skolbarn.

Det finns nu anledning att överväga om den fjärde dosen poliovaccin vid 5 års ålder och difteri–stelkrampsvaccin vid 10 års ålder skall slås samman till en kombinerad vaccination mot difteri, stelkramp, polio och kikhosta vid 5–6 års ålder.

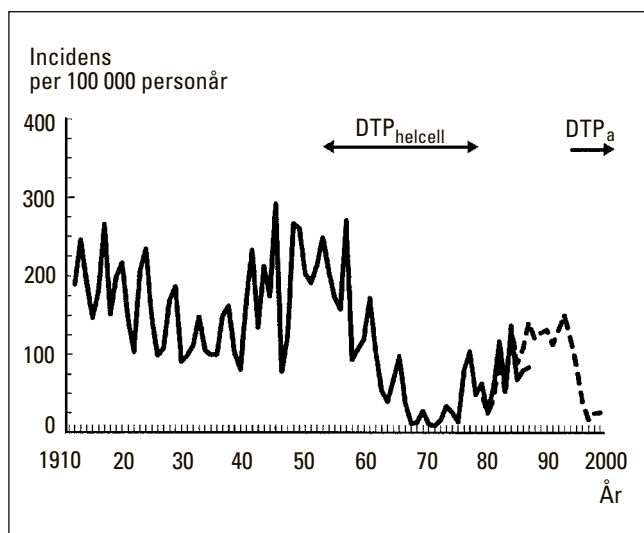
En femte dos  $DTP_a$ -polio-vaccin kan eventuellt ges vid 15 till 18 års ålder.

#### Serie: Vaccinationer – till störst gagn för individ eller för samhälle?

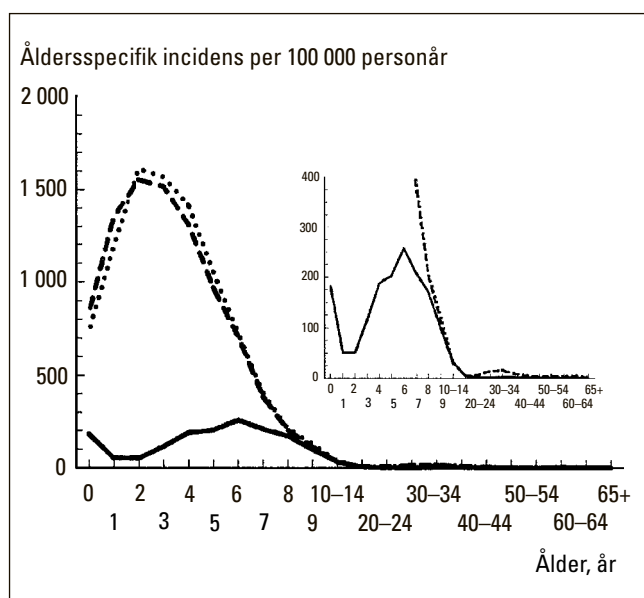
Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

med toppar vart tredje år, 1998, 1991 och 1994 (Figur 1). Efter ett snabbt fall under åren 1996–1997 har incidensen de senaste tre åren legat omkring 17–26/100 000 personår, med en liten topp under vintern 1999–2000. Så låga nivåer har vi inte sett sedan slutet av 1960-talet, då ett fungerande  $DTP_{\text{helcell}}$  användes.

I Figur 2 visas den åldersspecifika incidensen av odlingsverifierad kikhosta åren 1986–1991 och 1992–1995, före introduktionen av  $DTP_a$ , jämfört med åren 1998–2000 efter introduktionen av  $DTP_a$ . Minskningen av kikhosteincidensen är mest markant i de yngsta åldrarna, dvs bland barn föd-



**Figur 1.** Årlig incidens av kikhosta i Sverige under åren 1910–2000; enligt provinsialläkarrapporten 1910–1988. Odolingsverifierad kikhosta enligt laboratorierapporten 1980–2000. Incidensen per 100 000 personår räknad på anmälda fall per kalenderår och medelfolkmängd för respektive år. Heldragen linje = provinsialläkarrapporten. Streckad linje = laboratorierapporten.



**Figur 2.** Åldersspecifik incidens av odolingsverifierad kikhosta under åren 1986–1991 (streckad linje) och 1992–1995 (prickad linje) före introduktionen samt 1998–2000 (heldragen linje) efter introduktionen av acellulära kikhostevacciner. Åldersspecifik incidens per 100 000 personår i varje åldersgrupp är räknad på anmälda fall och summan av de årliga medelfolkmängderna i åldersgruppen under respektive period. Infällt visas i förstoring de nedre delarna av incidenskurvorna. För 1996 och 1997 saknas åldersspecifika data i samband med att rapporteringssystemet lades om när Smittskyddslagen ändrades 1996.

da 1996 eller senare, som i regel fått tre doser DTP-vaccin före 1 års ålder enligt det nya vaccinationsprogrammet (Tabell I).

Man ser också en klar minskning bland äldre förskolebarn, men ingen ändring av incidensen kikhosta bland 8–14-åringar. Vaccination av spädbarn har inte lett till något sekundärt skydd i denna åldersgrupp. Bland vuxna ses en viss minskning i åldrarna 25–39 år, vilket kan tolkas som att den reducerade spridningen av kikhosta bland förskolebarn också leder till färre kikhostefall bland föräldrarna. De allra yngsta barnen, under 1 års ålder, som antingen är ovaccinerade eller endast har ett partiellt skydd av en eller två doser kikhostevaccin har fortfarande en förhållandevis hög incidens av kikhosta (och står för merparten av sjukhusvård på grund av kikhosta).

Dessa iakttagelser har relevans för den pågående diskussionen om hur spridning av kikhosta vidmakthålls även i en vaccinerad befolkning [3]. I Holland inför man i år en påfyllnadsdos av kikhostevaccin för att komma åt kikhosta bland skolungdomar, med hänvisning till att vaccinationskyddet inte varar mer än 5–10 år. Mycket talar också för att sjukdomen i USA cirkulerar just bland ungdomar och unga vuxna [4, 5].

### Det nuvarande svenska vaccinationsprogrammet

Sedan 1988 kännetecknas det svenska vaccinationsprogrammet av få doser och gleša intervall. Då infördes ett vaccinationsschema med två doser DT och inaktiverat poliovaccin (IPV) vid 3 och 5 månaders ålder, följt av en tredje dos vid 12 månaders ålder, i stället för tre doser DT under barnets första halvår följt av två doser IPV vid 8 och 10 månaders ålder, med en tredje dos IPV minst sex månader därefter [6].

Avsikten med det nya schemat var att förstärka långtidskyddet framför allt mot difteri genom att en senarelagd tredje dos skulle fungera som en boosterdos och förstärka det immunologiska minnet [7]. En fjärde dos IPV ges vid 5–6 års ålder och en ytterligare dos DT först vid 10 års ålder. När vaccin mot *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) infördes 1992 gavs det också vid 3, 5 och 12 månaders ålder i regel blandat med IPV i samma spruta. När så de acellulära kikhostevaccinerna ( $P_a$ ) infördes 1996 i kombinationen  $DTP_a$  gällde samma schema: 3, 5, 12 månaders ålder [1] (Tabell I).

### Nya kombinationsvacciner

Under 1990-talet har nya kombinationsvacciner tagits fram under stor försiktighet [8]. Varje nytt preparat genomgår

**Tabell I.** Det svenska barnvaccinationsprogrammet 2001. Vaccination mot tuberkulos respektive mot hepatit B erbjuds endast barn som löper ökad risk för smitta.

| Ålder, månader    |             |             |             | Ålder, år           |             |             |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|-------------|
| 3                 | 5           | 12          | 18          | 5-6                 | 10          | 12          |
| Difteri           | difteri     | difteri     | mässling    |                     | difteri     | mässling    |
| Stelkramp         | stelkramp   | stelkramp   | påssjuka    |                     | stelkramp   | påssjuka    |
| Kikhosta          | kikhosta    | kikhosta    | röda hund   |                     |             | röda hund   |
| Polio             | polio       | polio       |             | polio               |             |             |
| Hib               | Hib         | Hib         |             |                     |             |             |
| i en spruta       | i en spruta | i en spruta | i en spruta | i en spruta         | i en spruta | i en spruta |
| ← barnhälsovården |             |             |             | ← skolhälsovården → |             |             |

kliniska prövningar för att säkerställa att det kombinerade vaccinet har lika god effekt som varje vaccin för sig, och att inga nya biverkningar tillkommit. Redan 1997 marknadsfördes det första femvalenta vaccinet med DTP<sub>a</sub>-Hib-IPV i en spruta. Detta innebar färre stick, var enklare att ge och paradoxalt nog billigare – en uppskattad reform i det tysta. Dessa kombinerade vacciner har kommit för att stanna.

Det är dock viktigt att det också finns möjlighet att ge DTP-, Hib- och poliovaccin var för sig om en kraftig reaktion inträffar efter en injektion med ett kombinationsvaccin. Man har då bättre möjlighet att bedöma vad som kan ha utlöst reaktionen.

## När bör den fjärde dosen DT ges?

Intervall mellan den tredje och fjärde dosen DT har bestämts efter en avvägning mellan befarade lokalreaktioner vid höga kvarstående antikropps-nivåer om tidsintervallet är för kort och otillräckligt kvarstående skydd vid ett längre intervall. Även om inga fall av svår difteri eller stelkramp har beskrivits bland vaccinerade har det funnits en oklarhet i vad som menas med tillräckligt skydd. Å ena sidan anges en skyddande antitoxinnivå enligt internationell praxis, främst baserad på Ipsens studier av en difteriepandemi i Köpenhamn under andra världskriget [9], å andra sidan anses ett snabbt antikropps-svar vid boostervaccination vara tecken på en god immunitet [8]. Den senare bedömningen är allmänt accepterad bland svensk expertis, men internationella bedömare vågar inte hävda att ett snabb ökning av antikroppar efter exponering för difteri ger ett säkert skydd mot sjukdomen [10]. Detta speglas också i det faktum att inget annat land har ett så långt uppehåll till den fjärde difterisprutan som Sverige. I flertalet länder ges minst en påfyllnadsdos DT före skolstart.

Saken ställdes på sin spets efter det att de acellulära kikhostevaccinerna infördes som DTP<sub>a</sub>. Traditionella kikhostevacciner, som utgjordes av hela avdödade bakterier (helcells-vaccin), fungerar som ett kraftigt adjuvans och ger ett förstärkt antidifteritoxinsvar. I det svenska DT-vaccinet kom-penserades avsaknaden av helcellskikhostevaccin med ett högre difteritoxoidinnehåll. De nya DTP<sub>a</sub>-vaccinerna ger alla ett lägre antikropps-svar mot difteri än både DTP<sub>helcell</sub> och DT, och antikropps-nivåerna ligger redan vid 5-6 års ålder på mycket låga nivåer [11], betydligt lägre än de nivåer som föranledde justeringarna av vaccinationsschemat 1988 [7, 8].

## Dags att ompröva tidpunkterna för påfyllnadsdoser

I ett europeiskt perspektiv kan det nu finnas anledning att justera tidpunkterna för påfyllnadsdoserna för de äldre barnen

och bättre anpassa det svenska programmet till vad som gäller i flertalet andra EU-länder. Detta kan göras genom att tidigare lägga DT-vaccinationen, som nu ges vid 10 års ålder, till 5-6 års ålder samtidigt som IPV och en ny fjärde dos acellulärt kikhostevaccin ges.

Också i Sverige finns det skäl att överväga om en fjärde dos kikhostevaccin bör införas i 5-7-årsåldern. Visserligen har vi ännu inte några klara belegg för att skyddet efter spädbarnsvaccination med acellulärt vaccin har börjat minska. För att med säkerhet visa detta skulle vi behöva vänta ytterligare cirka fem år. Det troliga scenariot är dock att kikhosta liksom i andra länder kommer att fortsätta att cirkulera bland ungdomar och unga vuxna, och att kikhosta bland spädbarn består.

Matematiska modelleringar för kikhosta är under utveckling [3, 5] och kan ge ytterligare vägledning.

Kombinationsvacciner som kan användas för påfyllnadsdoser av vaccin mot difteri, stelkramp, kikhosta och polio har tagits fram, och kliniska prövningar visar att de ger bra immunsvar och har god säkerhet jämfört med om vaccinerna skulle ges var för sig [11].

Det finns också skäl att överväga en femte dos av samtliga vacciner tio år senare. Under ungdomsåren kan en femte vaccindos mot difteri och polio behövas för att ge ett bestående skydd under vuxenåren, främst som profylax vid resor till länder med ökad risk för difteri eller polio. En femte dos kikhostevaccin skulle främst syfta till att förbättra skyddet hos unga vuxna, för att därigenom även på lång sikt minska risken för spridning av kikhosta till ännu ovaccinerade spädbarn. Nionde klass eller någon gång under gymnasieåren vore en lämplig tid för en sådan femte dos, eftersom det övervägande flertalet svenska ungdomar då fortfarande nås genom skolhälsovården.

## Referenser

1. Vaccination av barn. Vanliga frågor om säkerhet och effekter. Soci-alstyrelsen; 2001: p. 1-42.
2. Romanus V, Jonsell R, Bergquist SO. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:364-71.
3. van Boven M, de Melker HE, Schellenkens JF, Kretzschmar M. Waning immunity and sub-clinical infection in an epidemic model: implications for pertussis in the Netherlands. *Math Biosci* 2000; 164:161-82.
4. Yih WK, Lett SM, des Vignes FN, Garrison KM, Sipe PL, Marchant CD. The increasing incidence of pertussis in Massachusetts' adolescents and adults, 1989-1998. *J Infect Dis* 2000;182:1409-16.
5. Hethcote HW. Simulations of pertussis epidemiology in the United

- States: effect of adult booster vaccination. *Math Biosci* 1999; 158:47-73.
6. Socialstyrelsens allmänna råd om skyddssympning av barn. SOSFS 1988;7:1-2.
  7. Mark A. Studies on adjustments in the Swedish DTP vaccination programme [dissertation]. Göteborgs Universitet; 1993. p. 20.
  8. Combined vaccines and simultaneous administration. Williams JC, Goldenthal KL, Burns DL, Lewis BP Jr, editors. New York Academy of Science 1995; 754.
  9. Ipsen J. Circulating antitoxin at the onset of diphtheria in 425 patients. *J Immunol* 1946;54:325-7.
  10. Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, Baron S, Berbers G, Conyn-van Spaendonck MAE, et al. The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. *Epidemiol Infect* 2000; 125:113-25.
  11. Gustafsson L, Hallander HO, Netterlid E, Reizenstein E, Olin P. A booster study of TdCp+IPV, TdCp-IPV, or DT+IPV at 5 1/2 years of age after primary immunisation with DTcP at 3, 5, 12 months of age. Abstract, ESPID, Istanbul, March 29 2000.

## SUMMARY

Time for revision  
of the Swedish vaccination programme

**Patrick Olin**

*Läkartidningen 2001;98:3654-7*

The Swedish vaccination programme against diphtheria, tetanus, pertussis, polio and *Haemophilus influenzae* type b is characterized by few, widely spaced doses. Swedish schoolchildren have low diphtheria antibody levels compared to children in other countries. The introduction of acellular pertussis vaccine in 1996 has markedly cut the pertussis incidence in all ages except school-age children. There are now reasons to consider replacing the present fourth dose of inactivated polio vaccine given at 5 years of age and the diphtheria-tetanus toxoids given at 10 years of age with a combined diphtheria-tetanus-polio-acellular pertussis vaccine dose to be given at 5-6 years of age. A fifth dose of a DTP<sub>a</sub>Polio vaccine should be considered at 15-18 years of age.

Correspondence: Patrick Olin, Smittskyddsinstitutet, SE-171 82 Solna, Sweden ([patrick.olin@smi.ki.se](mailto:patrick.olin@smi.ki.se))

# Särtryck

## Läkartidningen

Vad är vetenskapsteori och vad kan medicinska forskare ha för nytta av sådan teori? Den biomedicinska forskningen vilar på en empirisk och positivistisk grund, men den kliniskt verksam läkaren ställs allt oftare inför alternativa teorbildningar främst inom allmänmedicin, samhällsmedicin och psykiatri. I ett försök att orientera om den vetenskapsteoretiska diskussionen publicerade Läkartidningen under 1999 och våren 2000 elva artiklar om olika vetenskapsteoretiska resonemang. Dessa har samlats i ett häfte som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 85 kronor.



## Vetenskapsteori

### Varför hoppar grodan?

Beställer härmed.....ex  
av "Vetenskapsteori"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

[www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)  
under särtryck, böcker