

Bra immunsvår av vaccination mot difteri, stel- kramp och kik- hosta i årskurs 4

Lokala reaktioner mycket vanliga –
och förväntade



LENNART NILSSON, docent, universitetsöverläkare, Allergicentrum, Universitetssjukhuset, Linköping
lennart.j.nilsson@lio.se
ROSE-MARIE CARLSSON, vid tiden för studien överläkare, avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet, Solna;
nu infektionsläkare, försvarshälso- och preventivmedicinavdelningen, Försvarsmedicincentrum, Västra Frölunda
HANS OLOF HALLANDER, fd laborator, konsult
MARGARETHA LJUNGMAN, bio-

medicinsk analytiker; de båda sistnämnda avdelningen för immunologi och vaccinologi, Smittskyddsinstitutet, Solna
MÄRTEN HALLBERG, klinikchef, överläkare, barn- och ungdomskliniken, Centrallasarettet, Västerås
JANN STORSAETER, vid tiden för studien rådgivande läkare, GlaxoSmithKline, Solna; nu överläkare, avdelning för vaccine, divisjon for smittevern, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo, Norge

Sedan acellulärt kikhostevaccin introducerades i Sverige 1996 har incidensen av odlingsverifierad kikhosta sjunkit från ca 900 fall/100 000 år 1995 till knappt 20 fall/100 000 år 2007 för barn i åldern 1–9 år [1]. Immuniteten mot kikhosta är dock inte livslång, varken efter kikhosteinfektion eller efter vaccination. Ungdomar och vuxna smittas de allra minsta barnen, som ännu inte fått ett fullgott vaccinationsskydd. Bland spädbarn är risken för allvarlig sjukdom störst med ca 1 dödsfall per år de senaste 10 åren och en morbiditet på 82/100 000 år 2007 [1].

Påfyllnadsvaccination mot kikhosta, stelkramp och difteri är därför viktig, framför allt för att minska frekvensen kikhosta, men också mot bakgrund av att yngre skolbarn i Sverige har haft påtagligt låga nivåer av difteriantikroppar [2, 3].

Det gamla helcellskikhostevaccinet som användes 1952 till 1979 gav alltför mycket biverkningar för att kunna ges som påfyllnadsdos till skolbarn, medan de nuvarande acellulära kikhostevaccinerna ger färre biverkningar och ges både inför skolstart och i tonåren i många länder världen över. En viss ökning av lokala rodnader och svullnader med ökande antal doser acellulärt vaccin har rapporterats [4].

Hösten 2005 påbörjades en successiv ändring av det svenska vaccinationsprogrammet genom tillägg av kikhostevaccin vid 10 års ålder. Samtidigt ökades mängden difteriantigen genom

TABELL I. Ålder, kön och tidigare kikhostevaccination hos barn i studie A (se texten). DT = difteri- och stelkrampsvaccin; Pw = kikhostevaccin av hellcellstyp; Pa = acellulärt kikhostevaccin; Pa3 = acellulärt 3-komponentskikhostevaccin; Pa5 = acellulärt 5-komponentskikhostevaccin; ATP = according-to-protocol.

Karakteristika	Totalt antal vaccinerade N = 158	ATP (serologi) N = 143
Ålder, genomsnitt ± 1 SD		10,3 ± 0,3
Pojkar, n (%)		93 (65 %)
Primärvaccination, n		
I. DTPw	18	17
II. DTPa3	23	20
III. DTPa5	27	24
IV. Kikhostevaccinerade med Pa utanför studier	15	14
V. Ingen tidigare kikhostevaccination	75	68

användande av sk fulldosvaccin mot difteri, stelkramp och kikhosta (DTP) [5] i stället för vaccin mot difteri och stelkramp med reducerad difterimängd. I nästa steg, år 2007, tidigare lades denna vaccination till 5–6 års ålder, och ytterligare en vaccination mot difteri–stelkramp–kikhosta med reducerade antigenmängder infördes vid 14–16 års ålder. Det nya schemat träder i kraft hos barn födda från 2002, medan barn födda före detta år fortsätter med vaccination vid 10 års ålder [6].

En utvärdering av immunogenitet och biverkningar inför den vaccination som numera ges i årskurs 4 gjordes under 2003–2004. En fulldos difteri-, stelkramps- och acellulärt kikhostevaccin (DTPa) gavs till friska 10-åringar, där hälften av barnen tidigare varit med i kikhostevaccinprövning 1993–1996 (studie A). Denna studie visade relativt mycket biverkningar, vilket beskrevs från ett flertal skolor.

Ytterligare en studie genomfördes därför våren 2006 för dokumentation av biverkningsförekomsten efter det att rutinmässig vaccination införts i skolans årskurs 4 vid cirka 10 års ålder (studie B).

METOD

Studiedesign och grupper. Studie A var en öppen prospektiv studie av friska 10-åringar, som tidigare fått olika vacciner vid 3, 5 och 12 månaders ålder (Tabell I). De som haft känd/diagnostiserad kikhosta exkluderades. Studien var godkänd

SAMMANFATTAT

Acellulärt kikhostevaccin, difterivaccin och stelkrampsvaccin gav bra serologiska svar vid påfyllnadsvaccination vid 10 års ålder. Även skolbarn som aldrig fått kikhostevaccin svarade med antikroppar mot kikhosta efter endast en dos acellulärt kikhostevaccin. **Lokala biverkningar** som ont i armen, rodnad/svullnad och klåda var mycket vanliga, och dessa lokalreaktioner höll i sig vanligtvis 3–4 dagar. **Större lokala reaktioner** om

minst fem centimeters rodnad eller svullnad drabbade mellan vart tredje till vart sjätte barn.

Dessa reaktioner är ofarliga, men det är viktigt att korrekt informera skolelever och föräldrar om vilka vanliga reaktioner som kan förväntas vid påfyllnadsvaccination mot difteri, stelkramp och kikhosta i denna ålder.

»Hösten 2005 påbörjades en successiv ändring av det svenska vaccinationsprogrammet genom tillägg av kikhostevaccin vid 10 års ålder.«

av forskningsetisk nämnd i Linköping (diarienummer 02-259). Studie B var också öppen och prospektiv med rekrytering av friska skolbarn i samband med ordinarie vaccination i årskurs 4. Vid vaccinationen var 152 elever 10 år gamla, 63 var 11 år och övriga 4 var antingen 9 eller 12 år. Enligt rådgivande yttrande från etikprövningsnämnden i Stockholm behövdes ingen etikprövning för denna studie.

Studievaccin och administration. I båda studierna gavs 0,5 ml av ett vaccin innehållande difteri-, stelkramps- och kikhostevaccin (Infanrix) intramuskulärt i överarmen (deltamuskeln). Varje dos innehöll 30 IE difteritoxoid, 40 IE tetanustoxoid, 25 µg pertussistoxoid, 25 µg filamentöst hemagglutinin och 8 µg pertaktin. En tillverkningsats användes för studie A och fem olika för studie B. Skolsköterskan bokförde i studie B typ av intramuskulär injektionsteknik (s.k. WHO-teknik med sträckt hud eller »lyft-knip«-teknik), tillverkningsats och om vaccinet gavs i höger eller vänster arm.

Immunogenitet. I studie A togs serumprov direkt innan påfyllnadsdosen gavs samt 1 månad senare. Proven analyserades vid Smittskyddsinstitutet. Difteri- och stelkrampsantikroppar mättes med ELISA-metod och uttrycktes som ELISA-enheter(EU)/ml.

- Difteri: Koncentrationer av antikroppar mot difteritoxin $\geq 0,1$ EU/ml definierades som skyddande. Vaccinsvar definierades som konversion från icke-skyddande till skyddande.
- Stelkramp: Koncentrationer av antikroppar mot tetanustoxoid $\geq 0,1$ EU/ml definierades som skyddande. Vaccinsvar definierades som konversion från icke-skyddande till skyddande nivåer.
- Kikhosta: Antikropps-nivåer ≥ 4 EU/ml för pertussistoxin (anti-PT) och filamentöst hemagglutinin (anti-FHA) och ≥ 8 EU/ml för antipertaktin (anti-PRN) och antifimbrier 2/3 (anti-fim) definierades som seropositivt.

Vaccinsvar mot pertussisantigener definierades som konversion av seronegativa till seropositiva eller 2-faldig ökning av koncentrationen hos seropositiva.

Biverkningar. För studie A använde familjerna särskilda dagböcker under de första 4 dagarna för att dokumentera lokala besvär (smärta, rodnad och svullnad på insticksstället) och allmänna symtom (feber $\geq 38,5$ °C, trötthet, huvudvärk och illamående). Besvärsgraden bedömdes enligt en skala 0–3. För grad 3-symtom krävdes svullnad eller rodnad med en diameter om >5 cm, feber axillärt $\geq 38,5$ °C eller andra biverkningar med besvär som förhindrade normal daglig aktivitet. Spontan rapportering av symtom och allvarliga ogynnsamma händelser (severe adverse events) bedömdes de 31 första dagarna efter vaccination.

För studie B monitorerades biverkningar under 14 dagar i en elevdagbok med dagliga frågor angående smärta, klåda, storlek för rodnad och svullnad och för feber (gradtal). Dessutom efterfrågades intag av smärtstillande medel. Smärta bedömdes enligt en skala 0–3, där grad 2 påverkade och grad 3 förhindrade normal aktivitet. Allvarliga ogynnsamma händelser bedömdes under 2 veckor efter vaccinationen.

Inga allvarliga biverkningar inträffade i någon av studierna.

Statistik. I studie A beskrivs andel barn med definierade antikropps-nivåer över vissa värden (se nedan) samt geometriska medelvärden av koncentrationerna för alla antikroppar beräknade med 95 procents konfidensintervall före och 1 månad efter vaccination. I båda studierna beräknades andelen barn som rapporterade lokala och generella symtom (med 95 procents konfidensintervall). För att med 95-procentig sannolikhet påvisa eller utesluta en reaktion som förekommer i en frekvens överstigande 1 procent behövs ca 300 observationer, beräknat enligt formeln $n = \log 0,05 / \log (1-p)$.

RESULTAT

Immunogenitet. Blodprov före och efter vaccination togs på 143/158 barn i studie A (Tabell I). Före vaccination hade alla skyddande antikroppar mot stelkramp, men för difteri var andelen med skyddande antikroppar lägre, 96 procent (137/143) (Tabell II). Efter påfyllnadsvaccination hade alla antikropps-nivå $\geq 0,1$ EU/ml. Totalt hade enbart 34 procent (49/143) värden ≥ 4 EU/ml för anti-PT före påfyllnadsdosen. I stort sett alla barn svarade på påfyllnadsdosen med anti-PT, anti-FHA och anti-PRN. Dessutom fick man hos många barn ett mode-

TABELL II. Andel barn i studie A (se texten) med serologiska vaccinsvar samt geometriskt medelvärde av koncentrationen (GMC) för dessa antikropps-nivåer, före och efter påfyllnadsvaccination. KI = konfidensintervall.

Antikroppar	Före/efter, n (n=143)	Andel med definierade antikropps-nivåer		Geometriskt medelvärde av koncentrationen (GMC)	
		%	95 % KI	EU/ml	95 % KI
Difteritoxinantikroppar	Före 137	96	91–99	0,04	0,03–0,05
$\geq 0,01$ EU/ml	Efter 143	100	97–100	5,08	4,29–6,1
Tetanustoxoidantikroppar	Före 143	100	97–100	0,33	0,29–0,37
$\geq 0,03$ EU/ml	Efter 143	100	97–100	14,09	12,06–16,47
Pertussistoxinantikroppar	Före 49	34	26–43	4,4	3,5–5,4
≥ 4 EU/ml	Efter 141	99	95–100	107	85–134
FHA-antikroppar	Före 127	89	82–94	20	15–26
≥ 4 EU/ml	Efter 143	100	97–100	870	749–1 011
Pertaktinantikroppar	Före 91	63	55–72	14	11–18
≥ 8 EU/ml	Efter 142	99	96–100	885	711–1 102
Fimbrieantikroppar	Före 49	34	26–43	7,9	6,5–9,5
≥ 8 EU/ml	Efter 69	48	39–57	11	9,0–14

TABELL III. Andel barn i studie A (se texten) med förhöjda antikropps nivåer mot pertussistoxin (anti-PT) före och 1 månad efter påfyllnadsvaccination samt geometriskt medelvärde av koncentrationen (GMC), i relation till tidigare vaccinationsstatus. KI = konfidensintervall; Pw = kikhostevaccin av hellcellstyp; Pa = acellulärt kikhostevaccin; Pa₃ = acellulärt 3-komponentskikhostevaccin; Pa₅ = acellulärt 5-komponentskikhostevaccin.

Vaccination vid 3, 5 och 12 månaders ålder	Antal	Tid	Anti-PT ≥4 EU/ml		Anti-PT – geometriskt medelvärde av koncentrationen (GMC)	
			Andel barn, %	95 % KI	EU/ml	95 % KI
I. DTPw	17	Före	5,9	0,1–29	2,5	1,6–3,9
		Efter	100	80–100	51	27–94
II. DTPa ₃	20	Före	35	15–60	4,8	2,3–9,9
		Efter	100	83–100	129	87–190
III. DTPa ₅	24	Före	33	15–56	3,8	2,4–5,8
		Efter	100	85–100	63	45–88
IV. Pa utanför studien	14	Före	21	4–51	2,9	1,8–4,7
		Efter	100	76–100	77,7	47–129
V. Ingen Pa	68	Före	44	32–57	5,6	4,0–7,9
		Efter	97	89–100	155,9	105–231

TABELL IV. Biverkningar i form av rodnad, svullnad och hög feber under 4 dagars uppföljning efter påfyllnadsvaccination av 158 barn (studie A, totalt för hela studiegruppen). KI = konfidensintervall.

	N = 158		95 % KI	
	n	%	Nedre	Övre
Rodnad på injektionsstället				
>5 cm (grad 3)	42	27	19	35
Svullnad på injektionsstället				
>5 cm (grad 3)	27	17	11	24
Feber >38,5 °C	0	0	0	2,3

rat antikropps svar mot fimbrier. Tabell III visar anti-PT i relation till tidigare vaccination.

Biverkningar. Det vanligaste lokala symtomet i studie A var rodnad, som var av grad 3 (>5 cm i diameter) hos 27 procent (Tabell IV). Svullnad av grad 3 (>5 cm i diameter) sågs hos 17 procent av de 158 barnen och smärta av grad 3 (förhindrar normal aktivitet) hos 11 procent. Inget av barnen blev akut bedömt av läkare på grund av lokal svullnad; svullnaden var övergående på 1–4 dagar.

Trötthet och huvudvärk var de vanligaste rapporterade allmänna symtomen, vilka båda noterades av 46 procent av barnen inom 4 dagar efter vaccination. Dessa symtom förhindrade normal aktivitet i 4–6 procent av fallen (=grad 3). Inget barn fick feber ≥38,5 °C.

Spontant rapporterade symtom av grad 3 inom 31 dagar efter vaccination bedömdes som orsakade av vaccinet i 20 procent av fallen. Klåda på injektionsstället och ledsmärta var de vanligaste rapporterade besvären (6 procent i båda fallen).

Ingen allvarlig bieffekt förelåg under studiens gång.

I studie A är grupperna som fått DTPa-vacciner tidigare (grupp II och III från Tabell I) med totalt 44 barn möjliga att lägga ihop. Vi får då rodnad i ungefär 30 procent av fallen och svullnad i ungefär 20 procent för både DT-vaccin och DTPa-vaccinerna. Även om svullnaden är mindre efter vaccination med helcellsvaccinet (6 procent), ger detta vaccin smärta i paritet med smärtan efter de acellulära vaccinerna.

I studie B tillfrågades cirka 350 elever från 17 skolor under läsåret 2005–2006. Totalt inkom föräldraenkät och sköterskerapport gällande 219 skolelever (63 procent), varav 99 pojkar och 120 flickor. Av dessa var 171 vaccinerade med två eller tre doser acellulärt kikhostevaccin tidigare i livet. Skolhälsovårdsjournalen saknade uppgifter om tidigare kikhostevaccination för 3 barn, medan 3 barn fått endast en dos. Övriga 84 barn var vaccinerade utomlands med helcellsvaccin, och 34 uppgavs vara tidigare ovaccinerade mot kikhosta. Endast 6 föräldrar uppgav att barnet sannolikt haft kikhosta.

Totalt rapporterades rodnad av 144 (84 procent) och svullnad av 142 (83 procent) skolelever. Totalt hade 108 barn (49 procent) en rodnad och/eller svullnad överstigande 2 cm i diameter. Dessa lokalreaktioner kvarstod i 3–4 dagar. Smärta angavs av 183 barn, varav 120 (55 procent) av reaktionerna klassades som grad 1. Av resterande 63 barn med smärta angav 54 (25 procent) att de inte kunde använda armen som vanligt och

TABELL V. Biverkningar efter vaccination av 219 elever i årskurs 4 (studie B, se texten) uttryckt i procent för hela gruppen samt uppdelat på kön och tidigare kikhostevaccination. Pa = acellulärt kikhostevaccin.

	Alla (N = 219)	Flickor (n = 120)	Pojkar (n = 99)	2–3 doser Pa (n = 171)	Ej tidigare vaccination mot kikhosta (n = 34)
Rodnad 5–<10 cm	32 (26–39)	37 (28–46)	26 (18–36)	34 (27–42)	21 (9,0–36)
Rodnad ≥10 cm	9,1 (5,7–14)	9,2 (4,7–15)	9,1 (4,3–16)	9,4 (5,5–15)	8,8 (1,9–21)
Svullnad 5–<10 cm	21 (15–27)	23 (16–32)	18 (11,3–26,3)	22 (15–29)	21 (9,0–36)
Svullnad ≥10 cm	3,6 (1,6–6,5)	4,2 (1,4–8,4)	3,0 (0,6–7,2)	3,5 (1,3–6,7)	2,9 (0,1–11)
Klåda	42 (36–49)	46 (37–55)	38 (29–49)	42 (34–49)	47 (30–64)
Smärta grad 1	55 (48–62)	58 (48–67)	52 (41–62)	57 (49–65)	56 (39–72)
Smärta grad 2	25 (19–31)	29 (21–38)	19 (12–28)	23 (16–30)	21 (9,0–36)
Smärta grad 3	4,1 (1,9–7,1)	2,5 (0,5–5,9)	6,0 (2,3–12)	3,5 (1,3–6,7)	5,9 (0,7–16)
Temp 38–38,9 °C	8,7 (5,3–13)	12,5 (7,2–19)	4,0 (1,1–8,7)	6,4 (3,3–11)	18 (7,0–32)
Temp ≥39 °C	1,8 (0,5–4,0)	0 (0–2,5)	4,0 (1,1–8,7)	2,3 (0,6–5,1)	0 (0–8,5)

»En möjlig förklaring till den med åldern ökande förekomsten av lokala reaktioner är att fler barn hunnit ha kontakt med kikhosta.«

9 (4 procent) att de hade så ont att de stannat hemma från skolan minst en dag. Totalt intog 21 barn analgetika under åtminstone en dag.

Frekvens av större lokalreaktioner presenteras i Tabell V, tillsammans med frekvenserna av klåda, smärta och feber. Ingen av de större lokalreaktionerna sträckte sig över angränsande led. Några signifikanta skillnader relaterade till kön, typ av intramuskulär injektionsteknik, tillverkningssats eller tidigare vaccination mot kikhosta noterades inte.

Övriga reaktioner som rapporterades var illamående hos 5 barn, och 6 barn angav huvudvärk under någon eller några dagar; 1 barn angavs ha varit hängigt och allmänpåverkat vaccinationsdagen.

DISKUSSION

I studie A, där tre av grupperna hade fått primärvaccinationer vid 3, 5 och 12 månaders ålder, erhöles tillfredsställande serologisvar för både difteri- och stelkramp. Barnen svarade tillfredsställande även mot pertussistoxin, pertaktin och FHA.

Hälften svarade också med moderat stegring av antikroppar mot fimbrier, trots att vaccinet inte innehöll fimbrier; 41 av de 69 som svarade med fimbriantikroppar hade dock tidigare vaccinerats med helcellskikhostevaccin eller acellulärt 5-komponentskikhostevaccin, som båda innehåller fimbrier.

En möjlig förklaring är att påfyllningsdosen med acellulärt kikhostevaccin med pertussistoxin, pertaktin och FHA stimulerar minnes-B-celler från tidigare vaccinationer som initialt aktiverats mot fimbrier [7]. En del har säkert också fått fimbriantikroppar genom att de utsatts för naturlig kikhostesmitta i samhället.

Intressant är att störst andel barn med anti-PT ≥ 4 EU/ml före vaccination sågs i gruppen som inte tidigare fått kikhostevaccin. Detta toxin är specifikt för kikhostebakterien [8, 9], medan antikroppar mot FHA är mer ospecifikt för kikhosta. Det talar för att barnen med anti-PT ≥ 4 EU/ml haft en subklinisk infektion eller en infektion med hosta som familjen inte tolkat som kikhosta. Nivån 4 EU/ml är en arbiträr nivå; den används för att definiera ett svar på påfyllningsvaccinationen och inte en skyddseffekt.

Resultaten tyder på att det kan räcka med en dos acellulärt vaccin vid primärimmunisering av skolbarn som tidigare inte vaccinerats, vilket också rekommenderats för barn som tidigare vaccinerats mot difteri-stelkramp men inte kikhosta [5]. Liknande resultat har uppnåtts i en tysk studie [10]. Detta gäller åtminstone så länge vi i samhället har en ungdoms- och vuxenpopulation som utsatts för naturlig kikhostesmitta.

De lokala biverkningarna var frekventa i båda studierna men stämmer väl överens med den prognos som gjordes inför vaccinationsändringen [5]. En svaghet med studie A är det låga antalet barn i de olika delgrupperna. En svaghet med studie B är att bortfallet var relativt stort; en styrka är att den genomfördes inom ordinarie skolhälsovårdsverksamhet med de verkliga förhållanden som gäller vid vaccination.

Vi bedömer att biverkningsresultaten bör kunna användas som grund för information. Förväntade lokalreaktioner är visserligen ofarliga men kan vara nog så besvärande under några dagar, varför såväl elever som föräldrar och skolhälso-

vårdspersonal bör vara informerade om förekomst och typ av reaktioner som kan uppträda efter vaccinationen.

Förekomsten av stora lokala biverkningar verkar inte helt kunna förklaras av mängden pertussistoxin i vaccinet, även om man sett färre lokala biverkningar av lägre nivåer [11]. Det kan inte heller helt förklaras med dosen av difteri- [12] eller tetanustoxin, av kombinationen difteri och tetanus [13] eller av dosen aluminiumhydroxid.

Frekvensen lokalreaktioner om minst 5 cm i diameter förefaller högre än när den fjärde dosen ges vid 4–6 år [14], men den är däremot jämförbar med 24–41 procent rodnad och 14–28 procent svullnad om minst 5 cm när difteri-, stelkramps- och kikhostevaccinet Infanrix givits som femte dos vid 4–6 års ålder [15, 16]. Motsvarande frekvenser är dokumenterade även när andra närbesläktade vacciner mot difteri-stelkramp-kikhosta givits som femte dos vid 4–6 års ålder [17, 18]. Bekymren med de stora lokala svullnaderna ses än mer i bl a USA där man vaccinerar vid ytterligare ett tillfälle i tidig barndom (2, 4 och 6 månaders ålder samt vid 12–15 månader och därefter inför skolstart) [19]. En rimlig slutsats är att både antalet doser och ålder spelar roll för reaktionsbenägenheten.

En möjlig förklaring till den med åldern ökande förekomsten av lokala reaktioner är att fler barn hunnit ha kontakt med kikhosta. Barn med tidigare klinisk eller subklinisk kikhosta har i andra studier visat en något förhöjd frekvens av lokala biverkningar [20].

Om knappt fyra läsår upphör vaccinationerna med fulldosvaccin mot difteri-stelkramp-kikhosta i skolans årskurs fyra, dvs när alla barn födda till och med 2001 är vaccinerade. Först några år senare blir det dags för skolhälsovården att vid 14–16 års ålder erbjuda barn födda från och med 2002 vaccin med reducerad antigenmängd mot de tre sjukdomarna. Inför denna för skolhälsovården nya situation i årskurs 8–9 är det önskvärt med nya studier som dokumenterar vaccinationseffekter i det nya vaccinationsprogrammet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Lennart Nilsson har utfört flera vaccinstudier med GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur, MSD och Wyeth; de senaste åren har han varit med i barnvaccinprojekt via SBU. Rose-Marie Carlsson har varit vetenskaplig sekreterare i Smittskyddsinstitutets referensgrupp för vacciner (Refvac) samt deltagit i två av Socialstyrelsens expertgrupper inför ändringar i vaccinationsprogrammet; 2003–2008 var hon projektledare för Smittskyddsinstitutets kikhosteuppföljningsprojekt, vilket är externfinansierat av vaccinproducenterna GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur och Sanofi Pasteur MSD.*

■ *Studie A gjordes med stöd av GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgien. Studie B hade inget externt finansiellt stöd.*

■ *Lennart Nilsson, Margaretha Ljungman, Hans Olof Hallander och Jann Storsaeter har utfört studie A. Rose-Marie Carlsson och Mårten Hallberg har utfört studie B.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

1. Carlsson RM, Gustafsson L. Ten year report – Pertussis surveillance in Sweden. Progress Report October 1, 1997 – December 31, 2007 with an executive summary. Stockholm: Smittskyddsinstitutet; 2008. Smittskyddsinstitutets rapportserie. 4:2008.
2. Olin P, Carlsson RM, Johansen K, Hallander H, Ljungman M, Svensson Å, et al. Vaccinationsuppfölj-

- ning. Seroepidemiologisk tvärsnittsstudie 1997, slutrapport. Stockholm: Smittskyddsinstitutet; 2006. Smittskyddsinstitutets rapportserie 3:2004. Reviderad 2006.
3. Trollfors B, Knutsson N, Taranger J, Mark A, Bergfors E, Sundh V, et al. Diphtheria, tetanus and pertussis antibodies in 10-year-old children before and after a booster dose of three toxoids: implications for the timing of a booster dose. *Eur J Pediatr*. 2006;165(1):14-8.
 4. Halperin SA, Scheifele D, Barreto L, Pim C, Guasparini R, Medd L, et al. Comparison of a fifth dose of a five-component acellular or a whole cell pertussis vaccine in children four to six years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(9):772-9.
 5. Carlsson R, Ekholm L, Gothefors L, Granström M, Trolin I, Tegnell A. Dags att ge förnyelsedos mot kikhosta till 10-åringarna. *Läkartidningen*. 2005;102:2394-8.
 6. Socialstyrelsens föreskrifter om vaccination av barn. SOSFS 2006:22.
 7. Bernasconi NL, Onai N, Lanzavecchia A. A role for Toll-like receptors in acquired immunity: up-regulation of TLR9 by BCR triggering in naive B cells and constitutive expression in memory B cells. *Blood*. 2003;101(11):4500-4.
 8. Olin P, Hallander HO, Gustafsson L, Reizenstein E, Storsaeter J. How to make sense of pertussis immunogenicity data. *Clin Infect Dis*. 2001;33 Suppl 4:S288-91.
 9. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Low levels of antipertussis antibodies plus lack of history of pertussis correlate with susceptibility after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine*. 2003;21(25-26):3542-9.
 10. Knuf M, Zepp F, Meyer C, Grzegowski E, Wolter J, Riffelmann M, et al. Immunogenicity of a single dose of reduced-antigen acellular pertussis vaccine in a non-vaccinated adolescent population. *Vaccine*. 2006;24:2043-8.
 11. Scheifele DW, Halperin SA, Ochnio JJ, Ferguson AC, Skowronski DM. A modified vaccine reduces the rate of large injection site reactions to the preschool booster dose of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine: results of a randomized, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(12):1059-66.
 12. Pappenheimer AM Jr, Edsall G, Lawrence HS, Banton HJ. A study of reactions following administration of crude and purified diphtheria toxoid in an adult population. *Am J Hyg*. 1950;52(3):357-70.
 13. Björkholm B, Wahl M, Granström M, Hagberg L. Immune status and booster effects of low doses of diphtheria toxoid in Swedish medical personnel. *Scand J Infect Dis*. 1989;21(4):429-34.
 14. Nilsson L, Faldella G, Jacquet JM, Storsaeter J, Silfverdal SA, Ekholm L. A fourth dose of DTPa-IPV vaccine given to 4-6 year old children in Italy and Sweden following primary vaccination at 3, 5 and 11-12 months of age. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(3):221-9.
 15. Scheifele DW, Halperin SA, Ferguson AC. Assessment of injection site reactions to an acellular pertussis-based combination vaccine, including novel use of skin tests with vaccine antigens. *Vaccine*. 2001;19(32):4720-6.
 16. Marshall H, Nolan T, Robertson D, Richmond P, Lambert S, Jacquet JM, et al. A comparison of booster immunisation with a combination DTPa-IPV vaccine or DTPa plus IPV in separate injections when co-administered with MMR, at age 4-6 years. *Vaccine*. 2006;24(35-36):6120-8.
 17. Halperin SA, Scheifele D, Mills E, Guasparini R, Humphreys G, Barreto L, et al. Nature, evolution, and appraisal of adverse events and antibody response associated with the fifth consecutive dose of a five-component acellular pertussis-based combination vaccine. *Vaccine*. 2003;21(19-20):2298-306.
 18. Liese JG, Stojanov S, Zink TH, Froeschle J, Klepadlo R, Kronwitzer A, et al. Safety and immunogenicity of Biken acellular pertussis vaccine in combination with diphtheria and tetanus toxoid as a fifth dose at four to six years of age. *Munich Vaccine Study Group. Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(10):981-8.
 19. Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, Losonsky GA, Englund JA, Meade BD, et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics*. 2000;105(1):e12.
 20. Wärngård O, Nilsson L, Fåhræus C, Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, et al. Catch-up primary vaccination with acellular pertussis vaccines in 3-4-year-old children - reactogenicity and serological response. *Vaccine*. 1998;16(5):480-4.