

VACCINATION GER BRA IMMUNSVAR HOS BARN

Även om immunsystemet inte är färdigutvecklat hos spädbarn ger vaccination ett gott skydd mot infektioner, också hos för tidigt födda och omogna barn.



SVEN ARNE SILFVERDAL, barnhälsovårdsöverläkare, barnhälsovården, Norrlands universitetssjukhus, Umeå; lektor, pediatrik,

Umeå universitet
sven.arne.silfverdal@
pediatri.umu.se

Det nyfödda barnet möter en hel del bakterier – de flesta beskedliga, några mer aggressiva – som inducerar utvecklingen av barnets specifika immunsystem. Det finns olika uppfattningar om hur immunförsvarets olika delar och funktioner ska delas upp och benämnas. Vissa förespråkar indelning i medfött respektive adaptivt försvar, men här indelas i icke-specifikt, grupp-specifikt och specifikt försvar [1].

Med icke-specifikt försvar menas dels mekaniska faktorer som hud och slemhinnor, mucus på slemhinnorna, flöde av saliv och urin, tarmperistaltik och cilierörelser i andningsvägarna, dels kemiska och biokemiska faktorer såsom magsäckens låga pH och fettsyror i svett.

I det grupp-specifika försvaret ingår de vita blodkropparna (neutrofiler, monocyter/makrofager), som känner igen olika smittämnen. Via »toll-likareceptorer« (TLR) och »nod-likareceptorer« (NLR) kan de känna av signaler och mönster, som är specifika för olika smittämnen. TLR2-receptorer aktiveras av framför allt grampositiva bakterier och TLR4 av gramnegativa. De är den viktigaste mekanismen i immunsystemet som inducerar inflammation.

I det specifika försvaret har vi speciella vita blodkroppar, dendritiska celler; de är antigenpresenterande celler och finns i bl a slemhinnor. De tar upp smittämnen och presenterar deras olika delar, antigenerna, för det specifika immunsystemets lymfocyter. Dessa celler bär receptorer specifika mot delar av olika smittämnen, men de kan även specifikt känna igen t ex födoämnen och egen vävnad. Immunsystemets T-lymfocyter bildar med stöd av särskilda T-hjälparceller typ 1 (Th1) specifika receptorer mot antigener på mikroorganismer, men även mot andra antigener. Dessa specifika T-celler kan döda exempelvis virusinfekterade celler, varefter neutraliserande antikroppar kan binda och oskadliggöra de frisatta viruspartiklarna. Detta försvar utlöser inflammation.

Immunförsvarets B-lymfocyter bildar specifika antikroppar mot den presenterade mikroorganismens antigener med stöd av speciella T-hjälparceller typ 2 (Th2). Detta kan resultera i antikropsmedierad immunitet förmedlad av olika typer av

antikroppar som immunglobulin G (IgG), IgA, IgD och IgM. IgE-antikroppar skyddar mot vissa parasiter, men om de är riktade mot pollen etc kan de orsaka allergisk inflammation.

Komplementsystemet består av en sekvens serumproteiner, som aktiveras av serum-IgM och IgG-antikroppar och som lyserar (dödar) vissa bakterier, virusinfekterade celler och samtidigt orsakar inflammation. På slemhinnor och i sekret som saliv och modersmjölk finns framför allt sekretions-IgA-antikroppar (SIgA). Dessa skyddar utan att inducera inflammation [1].

Det specifika immunförsvaret expanderar först efter kontakt med främmande ämnen, särskilt smittämnen. Redan vid 14 veckors ålder finns B- och T-celler med antigenspecifika receptorer utvecklade hos fostret [2]. Under graviditeten skyddas fostret från kontakt med mikroorganismer och andra främmande ämnen, och det specifika försvaret får på så sätt ringa stimulans. Under fosterlivet har Th2-cytokinerna IL-4 och IL-10 en nyckelroll i dämpningen av det ospecifika försvaret. En kraftigt interferon(IFN)-gammaproduktion skulle vara fördömande under graviditeten och ge stor risk för avstötning [3, 4]. Prostaglandin E2, IL-10 och progesteron jämte IL-4 leder till uppreglering av Th2- och nedreglering av Th1-funktioner. Cytokiner överförs från moder till foster via placentan, och de reglerar och kontrollerar balansen mellan Th1- och Th2-cellerna [3].

Denna Th2-dominans hos fostret fortsätter efter födelsen, men den kan sannolikt modifieras av modersmjölken genom dess höga innehåll av IL-2 och IFN-gamma, och möjligen även av lymfocyter i mjölken [5].

Th1-funktionen är kraftigt nedreglerad under fosterlivet och spädbarnstiden, och IFN-gammabildningen är 5–10 gånger lägre i CD4-positiva T-celler i navelsträngsblod än i den vuxnes blod [3], detta trots att den nyfödde har högre antal T-celler än den vuxne. Denna snedbalans blir påtaglig under övergångsfasen från intra- till extrauterint liv.

Infektionsbenägenhet vid födelsen

Vid födelsen är det cellulära försvaret både omoget och otränat, med reducerad aktivitet i t ex de naturliga mördarcellerna. De har sämre celldödande förmåga och dåligt reglerad cytokinproduktion [4]. Den nyföddes fagocyter och monocyter saknar förmåga att svara på ett antal patogener, och barnets makrofager reagerar annorlunda än den vuxnes på olika cytokiner. Faktorer som reglerar det försvaret och dess polarisering skiljer sig hos nyfödda och vuxna. Th1-svaret hos den nyfödde är nedsatt på grund av bristande bildning av Th1-cytokiner och nedsatt svar på IFN-gamma. Detta kan förklara varför det medfödda

SAMMANFATTAT

Nyfödda barn, särskilt omogna och för tidigt födda barn, är mycket infektionskänsliga. **Den postnatala** mognaden av immunsystemet hos spädbarn är dock snabb. **Även omogna** och för tidigt födda barn svarar bra på vaccinationerna i barnvaccinationsprogrammet. De bör vaccineras efter kronologisk ålder. **Ju yngre barnet** är, desto fler doser behövs, framför allt mot pneumokocker och Hib. Överväger man tidigareläggning av

vaccination till prematura barn från 3 till 2 månaders ålder kräver det fyra doser i stället för normala tre. **Olika smittämnen** kräver olika form av skydd via neutraliserande antikroppar mot bakterier, toxiner och virus och/eller via cellföremadad immunitet mot virus. **Barnets immunsystem** har god kapacitet att ta hand om de vacciner det får; någon risk för »överdosering« föreligger inte.

försvaret är nedsatt hos den nyfödde och styrt mot en Th2-dominans.

Brister i det gruppsspecifika såväl som det specifika försvaret bidrar till nedsatt infektionsförsvar, och den nyfödde är därför särskilt känslig för infektioner med bakterier, svamp och virus [6]. Hos omogna och extremt för tidigt födda barn är denna infektionskänslighet både förlängd och mer uttalad. Mot denna infektionsrisk har barnet ett visst skydd från mamman, dels från IgG-antikroppar som överförs via placenta, dels via IgA och en rad andra faktorer i modersmjölken (Figur 1) [8].

T-cells- och antikroppsformad svar på vacciner

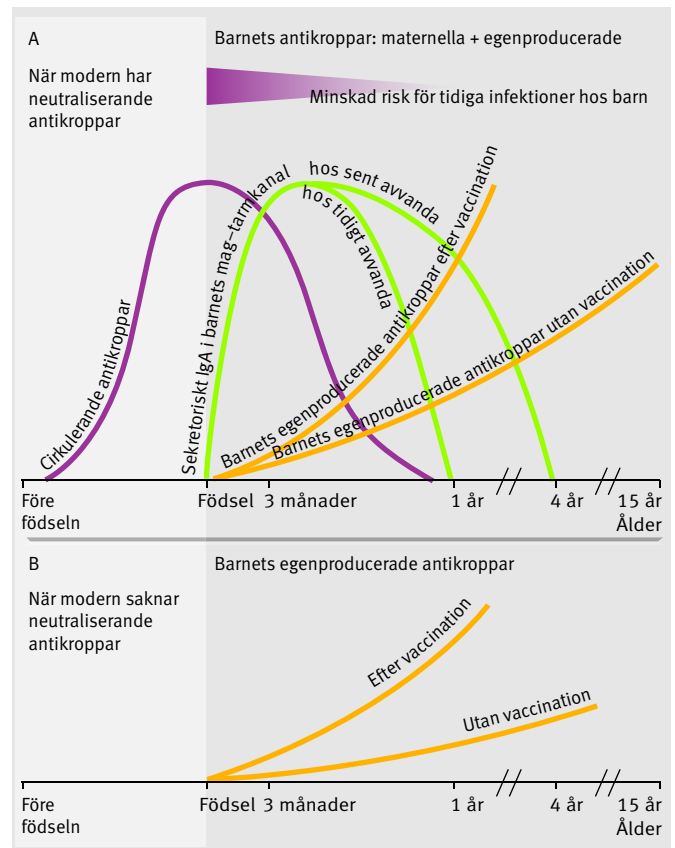
Ett nyfött barn kan svara med en kraftig IFN-gamma-produktion efter BCG-vaccination. Det ger skydd mot tuberkulos meningit men inte fullständigt skydd mot t ex lungtuberkulos, varför det finns ett stort behov av ett nytt och bättre vaccin. Mot andra antigener, t ex mässlingvirus, räknar man med att det är först efter 9–12 månaders ålder som svaret är tillfredsställande och först efter 12–18 månader som det liknar den vuxnes [9–11]. Moderns antikroppar överförs via placentan och hämmar under första levnadsåret antikroppsvar, men inte det cellförmedlade immunsvaret [12].

Spädbarn kan inte i tillräcklig mängd bilda antikroppar mot polysackaridantigener, och de löper därför ökad risk för infektionssjukdomar orsakade av kapselbärande bakterier såsom pneumokocker och Haemophilus influenzae. Hos barn under 2 års ålder är lymfkörtlarnas germinalcentra omogna, de saknar B-celler, och T-cellsberoende antikroppsproduktion kan då inte äga rum där.

Polysackarider är s k tumsberoende antigener, för vilka ett antikroppsvar kräver Th1-cytokiner från makrofager och Th-hjälparceller. Den nyföddes makrofager är kvalitativt sett anordnada än den vuxnes genom att de inte kan bilda olika Th1-cytokiner. Den nyfödde har alltså en inbyggd oförmåga att främja ett B-cellsformad antikroppsvar på polysackaridantigener. Däremot kan de bilda antikroppar mot proteinantigener och vacciner där polysackarider konjugerats med proteiner (Figur 2), och detta gäller även nyfödda.

En i sammanhanget intressant immundefekt är s k IRAK-4-brist, en immunbrist orsakad av en mutation i interleukinreceptoraktiverande kinas-4 (IRAK-4), som är ett viktigt steg från de toll-liknande receptorerna i aktiveringen av den proinflammatoriska transkriptionsfaktorn NF-kappaB till cytokinproduktion. Dessa patienter har nedsatt produktion av IL-1-beta, IL-6, IL-12, TNF-alfa (tumörnekrosfaktor alfa) och IFN-gamma vid stimulering med TLR-agonister, samtidigt med nedsatt förmåga till antikroppsproduktion mot polysackarider [14]. Den gemensamma immunologiska fenotypen för nyfödda och patienter med IRAK-4-brist avseende cytokinprofil, antikroppsvar och benägenhet för infektioner med kapselbärande bakterier som pneumokocker är slående. Dessa patienter har, liksom nyfödda, kraftigt ökad risk för invasiva infektioner med framför allt pneumokocker.

I Storbritannien har man undersökt barn som trots vaccination mot Haemophilus influenzae typ b (Hib) fått invasiv Hib-



Figur 1. Antikroppar som barnet självt producerat och antikroppar som överförs via amning och placenta. Efter Zinkernagel RM [7]: N Engl J Med. 2001;345(18):1331-5. Publiceras med tillstånd.

sjukdom, och man fann att de hade en defekt immunologisk priming med en kvalitativ skillnad i de Hib-specifika B-minnescellerna. Barnen hade antikroppar mot Hib med låg bindningskraft och dålig funktionell aktivitet [15].

Efter införandet av allmän Hib-vaccination har vi i Sverige inte haft något problem med invasiv Hib-sjukdom såsom i Storbritannien, och det kan hänga samman med att vaccinationsintervallen i Norden är bättre anpassade. Vi påbörjar grundvaccinationerna 1 månad senare (vid 3 månaders ålder mot 2 månader i Storbritannien), och vi har ett längre intervall mellan doserna. I Storbritannien ges tre doser på 2 månader, medan vi ger tre doser på 9 månader, vilket kan göra att vår tredje dos fungerar som en påfyllnadsdos (boosterdos), med bättre bindningskraft hos antikropparna och minnesfunktion hos B-minnescellerna som följd.

Det faktum att kvinnor ammar betydligt längre i Sverige än i Storbritannien kan också spela roll för skyddet mot Hib, eftersom amning tycks ge såväl direkt skydd via mjölkens antikroppar som indirekt skydd genom att stimulera barnets vaccinsvar mot bl a Hib [16].

Faktorer för vaccinsvar och skydd

Vaccinernas effekt begränsas av den bristande mognaden hos barnet, vilket gör att man får lägre antikroppshalter och lägre bindningskraft (aviditet) ju yngre barnen är. Bildandet av IgG- och IgA-antikroppar mot virala och bakteriella agens är begränsat under det första levnadsåret. Ett IgG-antikroppsformad skydd mot infektion kan induceras med vacciner, och då uppkommer ett IgG-svar som stegvis ökar med åldern, vil-

»Brister i det gruppsspecifika såväl som det specifika försvaret bidrar till nedsatt infektionsförsvar, och den nyfödde är därför särskilt känslig för infektioner med bakterier, svamp och virus ...«

ket visar sig tydligt i immunsvaren mot Hib- och mässlingsvaccinerna.

Mässlingsvaccination före 6 månaders ålder ger ett synnerligen dåligt immunsvår, medan det från 9 månader och uppåt är tillfredsställande. Sannolikt beror detta på svag IFN-gamma-produktion [17], utöver den hämning som IgG-antikropparna från modern via placentan utövar på antikroppssvaret.

Storleken på antikroppssvaret är åldersberoende, med lägre IgG-, IgM- och framför allt IgG2-nivåer ju yngre barnet är. Antikroppssvaret mot rena polysackaridantigener är synnerligen lågt, och det är dessutom kortvarigt före 18–24 månaders ålder. Immunsvaret beror förutom på barnets ålder även på molekylens uppbyggnad, dess proteininnehåll, storlek, löslighet och antigenmängd [8-10]. Låg dos ger hög aviditet och specificitet, medan hög dos riskerar att orsaka toleransutveckling, vilket misstänks ske vid upprepade och tätt givna doser av rent polysackaridvaccin mot pneumokocker och meningokocker [18].

Det vaccininducerade skyddet mot bakterier och toxiner, t ex mot Hib, pneumokocker och kikhosta, består av neutraliserande antikroppar som dels cirkulerar i serum, dels lägger sig på slemhinnor, där de fäster på bakterier och toxiner. Skydd mot virus och intracellulära patogener får man genom neutraliserande antikroppar såväl som med cellföremad immunitet, via direkta cytotoxiska och indirekta cytokineffekter.

Immunsystemets kapacitet hos spädbarn

Spädbarnet har i stort sett alla viktiga komponenter i sitt immunsystem, men i små mängder jämfört med den vuxne [8]. Immunsystemet expanderar snabbt efter födelsen, framför allt på grund av stimulans från tarmfloras alla mikroorganismer. Förlossningskanalen mynnar nära anus där den nyfödde plockar upp mammans tarmflora. Barnet får samtidigt del av mammans immunologiska erfarenhet via transplacentärt överförda IgG-antikroppar och via sekretions-IgA i modersmjölken [8]. En alltför nitisk tvättning kring anus i anslutning till förlossningen kan göra att tarmkoloniseringen av gramnegativa bakterier fördröjs och att andra bakterier från bl a för-

lossningspersonal främjas med risk för att mammans specifika skyddsmekanismer till barnet via placenta och mjölk, som ju är riktade mot hennes egen bakterieflora, blir mindre effektiva [8].

Hos barnet är immunsystemets kapacitet begränsad beroende på en långsam mognad av den nyföddes dendritiska celler i lymfkörtlarnas folliklar, vilken kan ta flera månader. En fördröjd reaktion där gör att vaccinets komponenter inte omhändertas optimalt, vilket leder till fördröjt och begränsat antikroppssvar. Med en begränsad vandring till benmärg av plasmaceller och minnesceller blir antikroppssvaret kortvarigt. Det immunologiska minnet är effektivt redan under spädbarnsåret, vilket visar sig i ett bra immunsvår efter en förnyelsesdos (boostervaccination) [9-11].

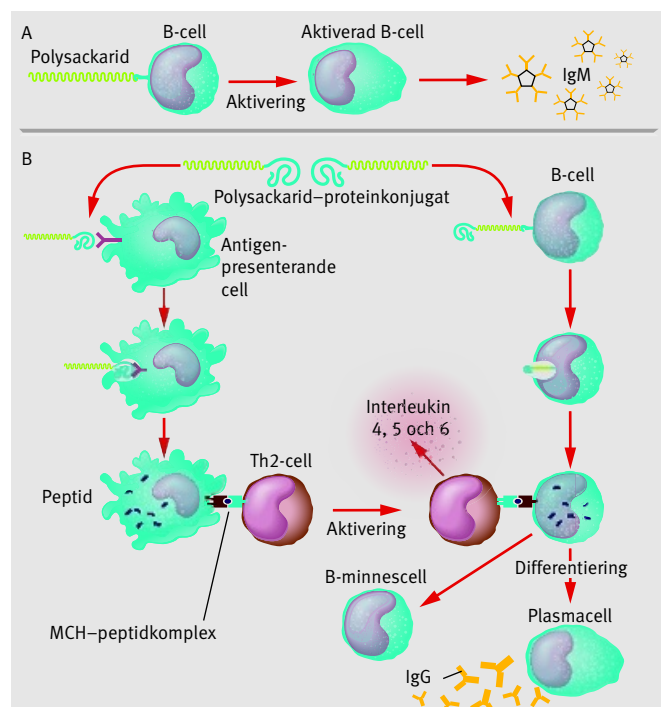
Ökad infektionsbenägenhet hos prematura barn

Spädbarn har ökad sjuklighet och dödlighet i sjukdomar som kikhosta, pneumokocker och Haemophilus influenzae, sjukdomar som går att förebygga med vaccination.

Komplikationerna hos spädbarn vid dessa infektioner är särskilt svåra, ibland leder de till dödsfall. Mellan 1997 och 2004 avled i Sverige 7 spädbarn i kikhosta; alla var ovaccinerade <<http://www.smittskyddsinstutet.se/sjukdomar/kikhosta>>.

Behovet av sjukhusvård är flerfaldigt ökat om barnet insjuknar i kikhosta och inte är kikhostevaccinerat före 6 månaders ålder. Uppföljningsstudier har visat att en dos kikhostevaccin skyddar mot död och att två doser skyddar mot svår sjukdom [9-11, 19].

Prematura barn löper större risk för infektioner än fullgångna barn på grund av mindre effektivt immunförsvar. Men det sker en snabb postnatal mognad av immunsystemet, och redan efter 8 veckor kan även prematura barn vaccineras, och man behöver alltså inte korrigera för gestationsålder [20]. Vid vaccination av barn födda före 32 veckor och/eller födelsevikt <1 500 gram finns ökad risk för livlöshetsattacker, apnéer och vasovagala reaktioner [11]. Detta är en generellt ökad stress, som inte är specifik för vaccinationer. Dessa reaktioner är mest uttalade hos barn som är vaccinerade vid 6–8 veckors ålder.



Figur 2. Polysackaridantigenets väg vid vaccination med rent polysackaridvaccin respektive med konjugerat vaccin. Efter Ada G [13]: Vaccines and vaccination. N Engl J Med. 2001;345(14):1042-53. Publiceras med tillstånd.

A. Polysackaridantigen binder till IgM-receptor på B-cellens yta. När B-cellen aktiverats producerar den IgM-antikroppar med låg affinitet, men eftersom en IgM-antikropp har många bindningsställen blir aviditeten (bindningskraften) ändå relativt hög.

B. Polysackaridantigen bundet (konjugerat) till ett protein tas upp av dendritiska celler, som presenterar peptider från konjugatets proteindel till T-hjälparceller typ 2 (Th2). Andra konjugatmolekyler binder till B-cellernas IgM-receptorer, vilka är specifika för kolhydratmolekylen; de tas upp via endocytos och bearbetas av B-cellen, varefter peptider uttrycks på klass II-molekyler på B-cellens yta. Detta komplex känns igen av den aktiverade Th2-cellen, som sedan utsöndrar cytokiner, vilket leder till att B-cellen bildar IgG-antikroppar med hög specificitet. B-cellerna mognar i lymfkörtlarnas folliklar, och endast de med mycket hög bindningskraft blir plasmaceller som bildar IgG-antikroppar med mycket hög bindningskraft till bl a kapslade bakterier.

»Många frågor är ännu obesvarade, men det är viktigt att komma ihåg att skyddet är patogen-specifikt och att olika smittämnen kräver olika former av skydd ...«

Om vaccination sker i så tidig ålder behöver de övervakas 48 timmar efter vaccinationen.

Med tanke på prematura barns ökade infektionsbenägenhet bör man överväga att vaccinera dessa barn vid 2 månaders ålder, med primärt tre doser med 1 eller 2 månaders intervall och en fjärde dos vid 12 månaders ålder. Det är alltså en annan vaccinationskalender än den vi normalt använder i de nordiska länderna där vi vid 3, 5 och 12 månaders ålder vaccinerar mot difteri, stelkramp, kikhosta, polio och Hib, för riskbarn även mot hepatit B. Snart blir det dessutom allmän vaccination mot pneumokocker vid samma tidpunkt.

Man har prövat att ge vaccin till nyfödda, och det är möjligt att inducera ett tidigt skydd mot vissa smittämnen, trots att det ger lägre antikroppssvar vid den åldern. Mot polio och hepatit B fungerar neonatalt given vaccination tillfredsställande [9-11]. Antikroppssvaret hämmas i någon mån av de transplacentärt överförda antikropparna från modern, framför allt mot extracellulära patogener, men denna hämning påverkar inte den cellförmedlade immuniteten.

Rowe och medarbetare har visat att de maternella antikropparna har en övergående negativ inverkan på antikroppssvaret mot tetanus men att de är starkt positivt associerade till den cellulära immuniteten mot tetanus med ökat svar av IL-4, IL-5 och IL-13 [12].

Patogenspecifikt skydd

Mot de flesta smittämnen behövs antikroppar för skydd, och för en del smittämnen, t ex Hib, pneumokocker och hepatit B, kan vi ange skyddsnivåer, men inte för andra, t ex Bordetella pertussis.

Vaccinationerna inducerar bildning av specifika antikroppar, men mängd, effektivitet och hur länge de kvarstår varierar. Antalet B- och T-celler samt dendritiska celler som aktiveras av vaccinet har betydelse för hur immunsvaret ser ut.

Många frågor är ännu obesvarade, men det är viktigt att komma ihåg att skyddet är patogenspecifikt och att olika smittämnen kräver olika former av skydd, via neutralisation av bakterier, toxiner eller virus och/eller via cellförmedlad immunitet.

Antal vaccindoser och intervall

För vaccination mot tuberkulos räcker det sannolikt med en dos BCG. I Sverige ges den oftast kring 6 månaders ålder eller senare, men när det föreligger hög risk för tuberkulos ges den under första levnadsveckan.

Övriga vacciner kräver i regel fler doser, och ju yngre barnet är, desto fler doser behövs för att få ett effektivt antikroppssvar med hög bindningsförmåga och bestående immunologiskt minne.

Studier från Sverige visar att vaccination vid 3, 5 och 12 månaders ålder är bättre från immunologisk synpunkt än vid 2, 4 och 6 månaders ålder om det inte kompletteras med en fjärde dos vid 12-15 månader för flera vacciner [21]. För hepatit B har man noterat att vaccination vid 0, 1 och 6 månaders ålder ger bättre svar än om den ges vid 0, 1 och 2 månader. Vaccination före 12 månaders ålder ger ofta ett kortvarigt antikroppssvar och kräver en förnyelsedos för att svaret ska bli bestående [9].

Ett barn skulle teoretiskt sett kunna svara på 10 000 vacciner givna på en och samma gång, detta har Offit och medar-

betare beräknat utifrån antalet B-celler och antalet antigener i vaccinererna [22]. Dagens renare vacciner innehåller dessutom betydligt färre antigener än förr. Om man gav 11 vacciner på en gång, t ex Prevenar (pneumokockvaccin) och DTP-polio-Hib (vaccin mot difteri, stelkramp, kikhosta, polio och Haemophilus influenzae typ b), skulle endast 0,1 procent av immunsystemets kapacitet tas i bruk [22].

Bästa skydd mot mässling och kikhosta

Bästa sättet att skydda ett nyfött barn mot mässling är att vaccinera föräldrarna. Men det passiva skyddet via de antikroppar som överförs från mamman faller snabbt, och endast cirka 30 procent av barnen har tillräckligt skydd vid 6 månaders ålder, vilket gör barnen infektionskänsliga fram till dess att de själva vaccineras.

Bästa sättet att skydda det nyfödda barnet mot kikhosta är att grundvaccinera båda föräldrarna eller att ge en förnyelsedos om de redan är grundvaccinerade. Om båda föräldrarna och eventuella syskon är vaccinerade mot kikhosta minskar smittrisen för det ovaccinerade spädbarnet.

Flockimmunitet ger skydd på samhällsnivå

När ett polysackaridvaccin är kopplat till ett bärarprotein kan T-cellerna aktiveras till att understödja B-cellerna att bilda effektivt skyddande antikroppar, inducera immunologiskt minne och ge bra boostersvar. Konjugerat polysackaridvaccin kan därför ges till små barn, och det kan dessutom påverka bärarskap genom att IgG-antikroppar bildas i höga koncentrationer som diffunderar ut på slemhinnor och på så vis blockerar bakteriers vidhäftning och spridning, vilket även sekretions-IgA-antikroppar gör. Detta leder till så kallad flockimmunitet, dvs ett indirekt skydd för ovaccinerade genom minskad smittspridning av bakterier.

I USA har man sett minskad sjuklighet i pneumokocksjukdomar hos spädbarn <3 månaders ålder och vuxna, främst i föräldra- och mor-/farföräldragenerationerna till spädbarn som vaccinerats med pneumokockvaccin, dvs i befolkningsgrupper som själva inte vaccinerats [23]. Dessa grupper har alltså fått ett indirekt skydd genom minskad smitta från sina barn och barnbarn tack vare spädbarnsvaccinationerna.

På liknande sätt kan man uppnå flockimmunitet mot andra sjukdomar, t ex mässling. Det krävs ett effektivt vaccin och hög vaccinationstäckning för att uppnå flockimmunitet. Därför behövs en hög vaccinationstäckning mot mässling i befolkningen för att inte någon epidemi ska bryta ut.

Passiv rökning och anestesi/operation – och vaccinsvaret

I en studie från Australien har man undersökt immunsvaret mot tetanus och funnit att passiv rökning interagerar med gener som är associerade till atopi och att passiv rökning leder till sämre vaccinsvar avseende både antikroppsnivåer och cellförmedlad immunitet [24].

Sövning kan ge upphov till en mindre övergående lymfopeni. Man behöver egentligen inte senarelägga en anestesi/operation efter vaccination, men för att undvika möjlig felbedömning av vaccinbiverkning som operationskomplikation rekommenderas ett intervall på 2 dagar för avdödat vaccin och 21 dagar för levande vaccin. Det finns inga belägg för ökade risker eller komplikationer vid anestesi hos nyvaccinerad jämfört med ovaccinerad [25].

Tillsatser och spårämnen i dagens vacciner

Vacciner innehöll tidigare konserveringsmedel, t ex kvicksilver, för att förhindra växt av bakterier och svamp i vaccinförpackningen. De vacciner vi använder i Sverige i dag innehåller

»Även om risk för biverkningar efter vaccination aldrig kan uteslutas uppväger nyttan av vaccinationerna vida riskerna ...«

inget kvicksilver, men det förekommer som tillsats i flerdosförpackningar av vacciner i t ex u-länder. Det har diskuterats om kvicksilver är neuro- och/eller nefrotiskt i de doser som varit aktuella i vaccinationsmanus, men det finns inga bevis för detta. Etylkvicksilver som använts i vacciner har kortare halveringstid i blodet och högre utsöndring i gastrointestinalkanalen än metylkvicksilver från t ex fisk [26].

Adjuvans såsom aluminiumsalter finns tillsatta för att ge ett starkare immunsvaret; de har använts i vacciner i mer än 70 år och betraktas som ofarliga. Biverkningar i form av erytem, kontaktexem och noduli kan förekomma, men är ovanliga. I de fall aluminiumallergi föreligger finns det i dag inga aluminiumfria vacciner mot stelkramp, difteri, kikhosta, Hib eller pneumokocker.

Gelatin och serumalbumin tillsätts för att stabilisera levande försvagade virusvacciner, t ex vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR). Anafylaxi mot gelatin förekommer, men är ytterst sällsynt, cirka 1 fall per 2 miljoner givna vaccindoser.

Vacciner kan även innehålla spårämnen av antibiotika, äggprotein, jästprotein och formaldehyd, men det finns inga belägg för att det skulle vara skadligt i de mängder som är aktuella.

Biverkningar av vacciner

Biverkningar kan vara relaterade till själva smittämnet, såsom vid BCG, men även till andra komponenter i vaccinerna, t ex stabiliserare eller förstärkare. Biverkningar kan också vara relaterade till individens eget infektionsförsvar med lokala reaktioner i form av ömhet, rodnad och svullnad eller generella reaktioner med feber, irritabilitet, illamående, trötthet och muskelsmärta. För avdödade vacciner kommer symtomen inom några dygn, för levande vacciner efter 2–3 veckor.

Ålder vid vaccination spelar stor roll. Biverkningarna blir vanligare och starkare med ökad ålder beroende på starkare infektionsförsvar. Inflammatoriska reaktioner är vanligare hos flickor och hos genetiskt predisponerade personer. Närvaro av antikroppar kan neutralisera vaccinets effekt och ge mindre bi-

verkningar, t ex vid användning av levande vaccin. Upprepade doser ger ibland mer biverkningar på grund av anamnestic svar med ökad cytokinproduktion [27].

Allergiska biverkningar av typ I med IgE-förmedlat svar kan ge urtikaria, angioödem och anafylaxi; de är ovanliga och beräknas förekomma i 2 fall per 3 miljoner givna doser (0,65/1 000 000 doser). Typ IV-reaktioner har rapporterats, men de är i allmänhet ofarliga, och de har blivit allt ovanligare sedan kvicksilver tagits bort från vaccinerna [27].

Idiopatisk trombocytopen purpura kan förekomma efter MPR-vaccination, men är mindre vanligt efter MPR än efter naturlig sjukdom.

Även om risk för biverkningar efter vaccination aldrig kan uteslutas uppväger nyttan av vaccinationerna vida riskerna [27].

Förväntade sjukdomsfall då nya allmänna vaccinationer införs

Kan vi beräkna antal biverkningar i form av nya sjukdomsfall som kan förväntas bli förknippade med nya vaccinationer?

Det är lätt att tro att två händelser som ligger nära i tiden har ett orsakssamband, särskilt vid oväntade och svåra händelser där patofysiologiska förklaringsmodeller saknas och där tidigare helt friska personer drabbas. Ju mer ett vaccin används, desto större är sannolikheten för att ett tidssamband ska föreligga, särskilt om sjukdomen är vanlig. Autoimmuna sjukdomar är relativt vanliga hos ungdomar och kvinnor, vilket kan vara värt att betänka inför nya stora befolkningsinriktade vaccinationskampanjer till dessa grupper. Några forskare har utifrån en känd kohort beräknat antal nya fall av autoimmuna sjukdomar hos unga kvinnor, som skulle kunna sättas i samband med HPV-vaccination utifrån ett tidssamband mellan vaccination och sjukdomsfall [28]. Sådana data för respektive målgrupp är viktiga att känna till inför införandet av nya befolkningsinriktade vaccinationsprogram.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har deltagit i kliniska vaccinprövningar åt GlaxoSmithKline, Wyeth och Sanofi Pasteur MSD samt erhållit föreläsningens arvoden från GlaxoSmithKline och Wyeth.*

■ *Professor emeritus Lars Å Hanson, Göteborg, har läst och kommenterat manuskriptet.*

REFERENSER

- Hanson LÅ, Silfverdal SA. Fostrets och den nyföddes immunsystem. Lagercranz H, redaktör. Neonatologi. Lund: Studentlitteratur. p. 289-310. Under tryckning.
- West LJ. Defining critical windows in the development of the human immune system. Hum Exp Toxicol. 2002;21(9-10):499-505.
- Maródi L. Innate cellular immune responses in newborns. Clin Immunol. 2006;118:137-44.
- Gasparoni A, Ciardelli L, Avanzini A, Castellazzi AM, Carini R, Rondini G, et al. Age-related changes in intracellular TH1/TH2 cytokine production, immunoproliferative T lymphocyte response and natural killer cell activity in newborns, children and adults. Biol Neonate. 2003;84(4):297-303.
- Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. Nat Rev Immunol. 2007;7(5):379-90.
- Zinkernagel RM. Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. N Engl J Med. 2001;345(18):1331-5.
- Hanson LÅ. Immunobiology of human milk. How breastfeeding protects babies. Amarillo, TX, USA: Pharmasoft Publ; 2004.
- Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. Vaccine. 2001;19(25-26):3331-46.
- Siegrist CA. Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. Vaccine. 2003;21(24):3406-12.
- Siegrist CA. The challenges of vaccine responses in early life: selected examples. J Comp Pathol. 2007;137 Suppl 1:S4-9.
- Ada G. Vaccines and vaccination. N Engl J Med. 2001;345(14):1042-53.
- Ku CL, von Bernuth H, Picard C, Zhang SY, Chang HH, Yang K, et al. Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. J Exp Med. 2007; 204(10):2407-22.
- Lee YC, Kelly DF, Yu LM, Slack MP, Booy R, Heath PT, et al. Haemophilus influenzae type b vaccine failure in children is associated with inadequate production of high-quality antibody. Clin Infect Dis. 2008;46(2):186-92.
- Upham JW, Rate A, Rowe J, Kusel M, Sly PD, Holt PG. Dendritic cell immaturity during infancy restricts the capacity to express vaccine-specific T-cell memory. Infect Immun. 2006;74:1106-12.
- Briand V, Bonmarin I, Lévy-Bruhl D. Study of the risk factors for severe childhood pertussis based on hospital surveillance data. Vaccine. 2007;25(41):7224-32.
- D'Angio CT. Active immunization of premature and low birth-weight infants: a review of immunogenicity, efficacy, and tolerability. Paediatr Drugs. 2007;9(1):17-32.
- Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? Pediatrics. 2002;109: 124-9.
- Haber M, Barskey A, Baughman W, Barker L, Whitney CG, Shaw KM, et al. Herd immunity and pneumococcal conjugate vaccine: a quantitative model. Vaccine. 2007;25(29): 5390-8.
- Siegrist CA. Mechanisms underlying adverse reactions to vaccines. J Comp Pathol. 2007;137:S46-50.
- Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(11): 979-84.