Debatt om kikhostevacciner

ENKOMPONENTVACCIN HAR MÅNGA FÖRDELAR

Inom kort erbjuds tre olika kikhostevacciner. Vilket skall man välja? Trots att sju stora effektstudier av acellulära pertussisvacciner har gjorts har ingen kunnat besvara frågan om skyddseffekten av inaktiverat pertussistoxin kan förstärkas av ytterligare antigener.

Till stor glädje för föräldrar och personal inom barnhälsovård och sjukvård återinförs den allmänna kikhostevaccinationen för spädbarn. Läkemedelsverket godkände i mitten av januari två olika kombinationsvacciner mot difteri, tetanus och pertussis (DTP) och angav i ett pressmeddelande att ytterligare vacciner skulle kunna komma att godkännas inom kort. Barnhälsovården kommer alltså för första gången sedan ett allmänt vaccinationsprogram infördes på 1950-talet att ha flera principiellt olika vacciner mot samma sjukdom att välja bland. Leif Gothefors och Roland Berg har i en medicinsk kommentar i Läkartidningen 3/96 gjort en översikt av likheter och skillnader mellan olika acellulära kikhostevacciner. På en del punkter skiljer sig vår uppfattning från deras, varför vi vill göra några påpekanden, som är viktiga för valet av vaccin.

Olika antal komponenter från kikhostebakterien

De olika acellulära kikhostevaccinerna skiljer sig framför allt avseende antalet komponenter från kikhostebakterien, Bordetella pertussis. Samtliga vacciner innehåller kemiskt eller genetiskt inaktiverat pertussistoxin (PT), pertussistoxoid, vilket till sin struktur och funktion har stora likheter med difteri- och tetanustoxoider, som ingår i DT-vacciner. I vaccinet som testats i Göteborgsområdet ingår enbart pertussistoxoid. I alla andra acellulära kikhostevacciner ingår förutom toxoiden ett eller flera andra proteiner: filamentöst hemagglutinin (FHA), pertaktin och fimbrier.

Trots att sju stora effektstudier av acellulära pertussisvacciner nyligen avslutats har ingen haft en sådan uppläggning att den kan besvara frågan om något eller några av de övriga proteinantigenerna från Bordetella pertussis förstärker den skyddseffekt man får av enbart pertussistoxoid.

För att besvara den frågan hade man behövt göra en studie där samma pertussistoxoid med och utan tillägg av andra komponenter hade jämförts sida vid sida. Någon sådan studie har inte utförts.

Överskattad skyddseffekt av flerkomponentvaccin

Gothefors och Berg anger att det enkomponentvaccin som testats i Göteborg har en något lägre skyddseffekt än flerkomponentvacciner, som testats i andra studier. Innan sådana jämförelser görs måste man beakta följande:

1. Kikhosta diagnostiseras serologiskt med antikroppar mot PT och/eller FHA. Göteborgsstudien av enkomponentvaccinet är den enda studie som har kunnat använda ett serologiskt test som inte bygger på ett vaccinantigen, eftersom alla andra vacciner innehåller både PT och FHA.

Vi visade i vår studie en signifikant lägre diagnostisk sensitivitet av PT-antikroppar hos vaccinerade än hos ovaccinerade barn, eftersom de vaccinerade som fick kikhosta hade hög halt av PT-antikroppar redan i akutprovet [1]. FHA-serologin var lika känslig hos vaccinerade som hos ovaccinerade, eftersom FHA inte ingår i vaccinet. Utan tillgång till denna av vaccinet oberoende FHA-serologi, skulle den beräknade vaccineffekten ha blivit 78 procent i stället för 71 procent. Eftersom alla flerkomponentvacciner innehåller både PT och FHA, finns risk att skyddseffekten

DEBATT

”Hur angeläget ett nytt vaccin än må vara får dess införande inte äventyra effekten av andra samtidigt givna vacciner.”

överskattas med den använda serologiska diagnostiken.

2. I den italienska studien, där två tre-komponentvacciner har testats, har kikhosta inte diagnostiserats hos familjemedlemmar, varför hushållskontakt, ett av WHO rekommenderat diagnostiskt kriterium [2], inte kunde användas. Om så inte sker kan skyddseffekten av ett vaccin överskattas.

3. Gothefors och Berg påpekar att »skyddseffekten blir bättre när incidensen av kikhosta i den icke vaccinerade populationen är låg». Incidensen av kikhosta hos de ovaccinerade i Göteborgsstudien var 10,3, i Smittskyddsinstitutets studie 7,7 och i den italienska studien 3,5 fall/100 barnår. Den trefaldiga skillnaden i incidens hos ovaccinerade i studierna i Göteborg respektive Italien måste beaktas vid jämförelser av skyddseffekt.

Inga kollapstillstånd med enkomponentvaccin

Samtliga acellulära kikhostevacciner, som innehåller FHA, har associerats till hypotont kollapstillstånd. I ett föredrag från Smittskyddsinstitutet på »International Symposium on Pertussis Vaccine Trials» i Rom 30 oktober–1 november 1995 rapporterades att frekvensen sjukhusvårdade kollapstillstånd var ca 1/3 000 vaccinerade barn i 3-månadersåldern i den studie av fyra vacciner som Smittskyddsinsitutet genomförde på 86 000 svenska barn. Det enkomponentvaccin som använts i Göteborgsstudien har nu givits till mer än 8 000 2–3 månader gamla spädbarn i USA och Sverige utan att något kollapstillstånd har rapporterats.

Även om sådana tillstånd är övergående och inte leder till några bestående sequlae delar vi inte Gothefors och ▶

Författare

JOHN TARANGER
docent, barnläkare

BIRGER TROLLFORS
docent, barnläkare

ELISABETH BERGFORS
distriktsläkare; projektansvariga i Kikhostestudien i Göteborg

ANNONS

Bergs uppfattning att »ur medicinsk synpunkt synes således dessa otrevliga händelser sakna betydelse». Det räcker med att påpeka att en del av dessa barn kom till sjukhus med ambulans och att en del av dem fortfarande var allmänpåverkade vid ankomsten till sjukhus.

Äventyras effekten av andra vacciner?

Hur angeläget ett nytt kikhostevaccin än må vara får dess införande inte äventyra effekten av andra samtidigt givna vacciner. Vi finner det därför oroande att Gothefors och Berg rapporterar att det tyska difteri–stelkrampsvaccin som kombineras med tvåkomponentvaccinet mot kikhosta från SmithKline Beecham, givit ett lägre antikroppssvar mot difteri och stelkramp än övriga vaccin i Smittskyddsinstitutets prövning. Dessutom fann man i den italienska studien av samma difteri–stelkrampsvaccin, då kombinerat med SmithKlin Beechams trekomponentvaccin mot kikhosta, att 6,3 procent av barnen inte uppnådde den lägsta skyddande antikroppsnivån mot difteri (= 0,01 IE/ml) efter tre doser. Det är detta trekomponentvaccin mot kikhosta med tyskt DT-vaccin (Infanrix) som nu har blivit godkänt i Sverige. I Göteborgsstudien, där enkomponentvaccinet mot kikhosta kombinerats med DT-vaccin från Statens Seruminstitut i Köpenhamn, var den lägsta nivån av difteriantkroppar bland DTP-vaccinerade 0,2 IE/ml, dvs 20 gånger högre än den lägsta skyddande nivån [3].

I två särskilda studier på mer än 300 svenska barn har det DTP-vaccin med ett enkomponentvaccin mot kikhosta som testats i Göteborgsregionen givits samtidigt som det i Sverige rutinmässigt använda poliovaccinet och vaccinet mot Haemophilus influenzae typ b (ACT-HIB). Tillfredsställande antikroppsnivåer mot samtliga fem vacciner har uppnåtts. Med tanke på olika rapporter om interferens i antikroppsbildning vid olika kombinationer av vacciner, givna i samma spruta eller på olika ställen [4], är det väsentligt att det finns data om detta för de vacciner och för det vaccinationsschema som är rekommenderat i Sverige. Det är viktigt att detta beaktas vid val mellan olika vacciner.

Litteratur

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. WHO Meeting on Case Definition of Pertussis, Geneva, 10-11 January 1991. MIM/EPI/PERT/91.1.
3. Taranger J, Trollfors B, Lagergård T. Clinical trials of a monocomponent pertussis toxoid vaccine (NICHD-Ptxd) – a technical report. Göteborg University. Graphic Systems AB, Göteborg, 1995.
4. Eskola J, Ölander RM, Litmanen L, Saarinen L, Bogaerts H, Käyhty H. Hib antibody response after two doses of combined DTPa-Hib conjugate vaccine as compared to separate injections. Abstract G11. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 1995.

Jämför kikhostevacciner – men gör det rätt(vist)

Fyra placebokontrollerade studier visar att kikhostevaccin med flera komponenter ger bättre skydd än vaccin med få komponenter. Säkerheten hos vaccinerna är god, men behöver följas noga.

Gothefors och Bergs medicinska kommentar i Läkartidningen 3/96 ger en balanserad översikt av resultaten från det senaste årets kikhostevaccinprövningar. Ett varningens ord bör dock ges mot att tolka deras tabell över vaccinernas effektivitet utan att gå tillbaka till originalpublikationerna. Absolut vaccineffektivitet bör endast jämföras i de studier som är randomiserade med en blind placebogrupp. För närvarande gäller det tre svenska studier och en italiensk [1-4]. Andra studier tillåter inte direkt jämförelse på grund av annorlunda design [5] eller bör användas främst för värdering av relativ effektivitet jämfört med helcellsvaccin [6, 7] eller starkt ifrågasättas på grund av tvivelaktig design; t ex en icke blindad fall–kontroll-studie med odling som enda laboratoriekriterium [8].

Taranger, Trollfors och Bergfors pläderar för ett monokomponentvaccin. De beklagar att ingen studie kunnat besvara frågan om skyddseffekten av pertussistoxin kan förstärkas av ytterligare antigener. De gör sig egendomligt historielösa, eftersom Gothefors och Berg nämner att ett tvåkomponentvaccin hade bättre skyddseffekt än ett monokomponentvaccin i den svenska prövningen av vacciner från en tillverkare, Biken [1, 9]. Denna första studie är av särskilt intresse också därför att den har många gemensamma drag med Göteborgsstudien [2]. Skyddseffekten för Bikens monokomponentvaccin var minst lika god som för Göteborgsvaccinet, trots att det i Biken-studien gavs endast två doser med två månaders intervall mellan 6 och 12 månaders ålder. I Göteborg gavs tre doser vid 3, 5 och 12 månaders ålder. I alla andra redovisade prövningar har man gett tre doser före 6–7 månaders ålder. Det är fullt möjligt att en andra eller tredje dos kring ettårsåldern ger ett betydligt förstärkt skydd jämfört med tre doser före halvårsåldern. Det är därför tveksamt att t ex jämföra skyddseffekten av monokomponentvaccinet i Göteborgsstudien med den lägre skyddseffekten av ett tvåkomponentvaccin i vår prövning.

Diagnostisk FHA-serologi minskar bias

Göteborgsgruppen menar att endast en av vaccinet oberoende (filamentöst hemagglutinin)FHA-serologi ger samma diagnostiska känslighet bland vaccinerade och ovaccinerade. Baserat på våra tidigare erfarenheter [10] inkluderades FHA-serologi i den s k WHO-definitionen av kikhosta just för att undvika en överskattning av skyddseffekten oavsett vilket vaccin som testas. Andelen fall som var enbart odlingsverifierade var faktiskt lägre i femkomponentvaccingruppen i Smittskyddsinstitutets studie [3], än i monokomponentvaccingruppen i Göteborg [2]. Vi hävdar att skyddseffekten av flerkomponentvaccinerna inte har överskattats jämfört med monokomponentvaccinet. Om alla vaccin getts vid 3, 5, och 12 månaders ålder är det möjligt att skillnaden skulle bli ännu mer markant till fördel för flerkomponentvaccinerna.

Kikhosteincidens och skydd

Underlaget för Gothefors och Bergs påstående om samband mellan effekti-

Författare

PATRICK OLIN
laborator, epidemiologiska enheten

HANS OLOF HALLANDER
laborator, kvalitetssäkringsenheten; båda vid Smittskyddsinstitutet, Stockholm

vitet och omgivande incidens är osäkert. Den jämförelse som Taranger och medarbetare gör mellan incidenssiffror i olika studier är missvisande. I Smittskyddsinstitutets studie och i den italienska studien beräknades incidensen från 6 respektive 7 månaders ålder, medan den i Göteborgsstudien beräknades från 13 månaders ålder. Skillnaden i incidenstalen för barn över ett års ålder var marginell.

I Italien förekom till en början ganska litet kikhosta, men under den senare delen av studien kom en kraftig kikhostetopp, utan att någon påtaglig skillnad i skyddseffekt vid låg och hög incidens kunde observeras [Wassilak pers medd, Rom, 1995].

Flera komponenter bättre än få

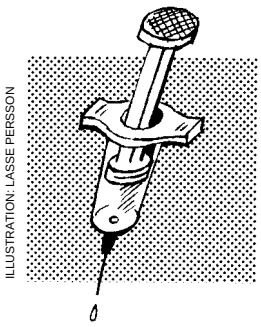
De fyra placebokontrollerade prövningarna av olika kikhostevacciner talar entydigt för att flerkomponentvacciner har väsentligt bättre skyddseffekt mot såväl mild som typisk kikhosta än en- och tvåkomponentvacciner. Det är troligt att en senareläggning av den tredje dosen kan optimera skyddet mot kikhosta.

Antikroppssvaret mot difteri påverkas också av intervallen mellan doserna. Det belgiska trekomponentvaccinet, injicerat som DTP vid 3, 5, 11 månaders ålder, ger 100 procent serokonversion av difteriantikroppar.

Följ vaccinsäkerheten!

Förekomsten av hypotona kollapstillstånd och andra allvarliga händelser behöver följas när de nya vaccinerna introduceras. På kikhostevaccinmötet i Rom rapporterades att hypotona kollapstillstånd och kramper var vanligare efter injektion av helcellsvaccin, men att de förekommer också efter andra vacciner, inklusive DT. Walter Orenstein, Centres for Disease Control, Atlanta, sammanfattade mötet och konstaterade att tillgängliga data inte tyder på att ett ökat antal komponenter leder till fler eller allvarliga biverkningar.

I Sverige finns det goda skäl att upprätthålla den rapportering från landets barnkliniker av bl a hypotona kollapstillstånd som sedan 1993 pågår under ledning av Harald Heijbel, Lund.



Säkerheten hos vaccinerna är god, men behöver följas noga.

Litteratur

1. Ad hoc group for the study of pertussis vaccines. Placebo-controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden – protective efficacy and adverse events. Lancet 1988; 1: 955-60.
2. Trollfors B, Taranger 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.
3. 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. New Engl J Med 1996; 334; 349-55.
4. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A et al. Clinical efficacy, immunogenicity and safety of two acellular and one whole-cell pertussis vaccines: Results from the Italian Trial. N Engl J Med 1996 in press.
5. Schmitt HJ, Wirsing von König CH, Neiss A, Bogaerts H, Bock HL, Schultze-Wissermann H et al. Efficacy of acellular pertussis vaccine in infants after household exposure. JAMA 1996; 275: 37-41.
6. Simondon F. Sénégal Pertussis Trial. Trial Synopsis. International Symposium on pertussis vaccine trials. Rome: Istituto Superiore di Sanità, 1995
7. Heininger U. A comparative efficacy trial in Germany in which children received either the Lederle/Takeda acellular component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP (DTP) vaccine or DT vaccine. Trial Synopsis. International Symposium on pertussis vaccine trials. Rome: Istituto Superiore di Sanità, 1995
8. Liese JG, Harzer E, Meschievitz CK, Froeschle J, Hosbach P, Porter F et al. Case-control study to evaluate the efficacy of Biken acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids (DTacP) in infants. Abstract. First International Pediatric Infectious Disease Conference, Monterey Ca. 1995
9. Storsaeter J, Olin P. Efficacy of two acellular pertussis vaccines during three years of passive surveillance. Vaccine 1992; 10: 142-44.
10. Hallander HO, Storsaeter J, Möllby R. Evaluation of serology and nasopharyngeal cultures for diagnosis of pertussis in a vaccine efficacy trial. J Infect Dis 1991; 163: 1046-54.

Kommentar:

Viktigast att vi snarast börjar vaccinera

Kollegerna bakom de båda kommentarerna tycks i allt väsentligt dela vår uppfattning om de aktuella kikhostevaccinerna. Vi pekade i vår artikel på en del praktiska konsekvenser av att vi nu äntligen har ett antal effektiva och föga reaktogena kikhostevaccin. Vi diskuterade inte val av vaccin, men det är naturligt att den frågan nu kommer upp även om det viktigaste är att vi snarast börjar vaccinera.

Bara ett par kommentarer:

1. I vår översikt pekade vi på ett antal faktorer som försvårar jämförelse av skyddseffekt mellan de olika vaccinerna. Taranger och medarbetare anger ytterligare ett problem: beroende på vilka antigener som kunnat användas i den serologiska diagnostiken kan skyddseffekten över- eller underskattas. Det är förmodligen mest korrekt att hävda att samtliga tre vacciner som för närvarande är aktuella för vår del har en god – men kanske ej likvärdig – skyddseffekt.

2. Ett vaccin som inte ger upphov till kollapstillstånd – även om dessa inte ger bestående men – bör naturligtvis föredras om skyddseffekt på kort och lång sikt är jämförbar med övriga vacciner.

3. Man får förutsätta att Läkemedelsverket vid sitt godkännande av vacciner haft tillgång till data som visar att även skyddet mot difteri och tetanus är adekvat.

4. Det är också korrekt att man vid val av kikhostevaccin bör veta om samtidig administration av andra vaccin påverkat antikroppssvaren i någon riktning. Framför allt tycker vi att detta pekar på att drömmen om ett multivalent vaccin – som innehåller alla »nyttiga» antigener och som helst bara behöver ges vid ett enda tillfälle tidigt i livet – kanske ska förbli en dröm . . .

Roland Berg
barnhälsovårdsöverläkare,
barnkliniken, Centralsjukhuset,
Kristianstad
Leif Gothefors
universitetslektor, chefsöverläkare
barn- och ungdomskliniken
Norrlands Universitetssjukhus,
Umeå