

# Förtydligande om effekterna av kikhostevaccinerna

Den medicinska kommentaren om nya kikhostevacciner i Läkartidningen 45/97 kräver några förtydliganden. Leif Gothefors och Roland Berg noterar med hänvisning till Kikhostevaccinprövning 1 »att en samtidig injektion med Hib-vaccin ökade risken för biverkningar ... utlösta av acellulära vacciner». Det prövningen visade var att vaccin mot Haemophilus influenzae typ b, Hib, (möjligen i kombination med poliovaccin) ökade frekvensen biverkningar bland de barn som fått acellulärt (difteri, stelkramp, pertussis) DTP eller enbart DT. Vår tolkning var att Hib-vaccinet utlöste de ökade biverkningarna.

## Missvisande

Referatet av den relativa effektiviteten av tre- respektive femkomponentsvaccin och det engelska helcellsvaccinet i Kikhostevaccinprövning 2 är missvisande. Man konstaterar att »Olin kunde dock rapportera två tydliga indikationer på att femkomponentsvaccinet var något bättre (Tabell I)», och att »det engelska vaccinet ... faktiskt också i vissa avseenden [är] mer effektivt än de nya acellulära vaccinererna.»

Det studien visade [1] var i ett antal analyser av den relativa effektiviteten att det fanns signifikanta skillnader mellan trekomponentsvaccinet och helcellsvaccinet. Däremot kunde vi inte i någon analys påvisa en statistiskt säkerställd skillnad mellan femkomponentsvaccinet och det engelska helcellsvaccinet. Lägst antal fall för olika falldefinitioner förekommer omväxlande i femkomponentsvaccinsgruppen och i helcellsvaccinsgruppen.

## Eniga

Hittills har internationella kommentatorer [2, 3] förefallit eniga om att

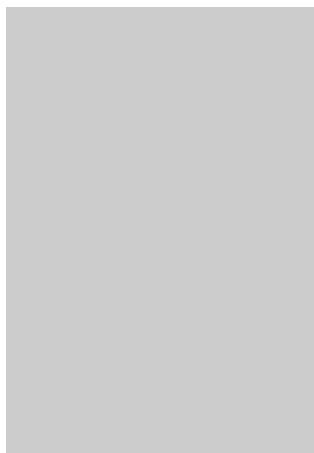
1. femkomponentsvaccinet visade bättre skydd än trekomponentsvaccinet, och att

2. femkomponentsvaccinet och helcellsvaccinet hade likartad effektivitet.

## Testade

I den serie av effektivitetsstudier som Gothefors själv medverkade i testade vi syste-

## KORRESPONDENS



matiskt en-, två-, tre- och femkomponentsvacciner för att bli besvara frågan om tillägg av flera komponenter påverkar skyddet. Resultaten motsade ingångshypotesen att enbart pertussistoxoid skulle räcka. Välfungerande helcellsvacciner gav enligt tillgänglig litteratur åtminstone 80 procents skyddseffekt. Vi var inför prövningarna ense om att ribban för ett effektivt vaccin skulle läggas vid 80-procents skydd mot typisk kikhosta med lägsta konfidensintervall >70 procent. En- och tvåkomponentsvaccinerna gav oväntat lågt skydd.

Först med trekomponentsvaccinerna i Italien och femkomponentsvaccinet i Kikhostevaccinprövning 1 fann vi vacciner som uppfyllde de uppställda kraven [4].

I prövning 2 bekräftade vi de tidigare resultaten och kunde dessutom visa att femkomponentsvaccinet var det enda som kunde mäta sig med skyddet mot mild och typisk kikhosta hos ett välfungerande helcellsvaccin.

Jag menar i likhet med Hewlett och Cherry [5] att man nu utifrån det samlade underlaget kan dra slutsatser om vilka vacciner som har visat bäst skyddseffekt.

## Inte längre kritiskt låge

Göteborgsgruppens goda erfarenheter av »catch up»-vaccination med enkomponentsvaccinet verkar lovande – men man bör komma ihåg att facit av en vaccinationskampanj ses först efter 10–20 år. Det är inte självklart att hela landet bör följa efter med en motsvarande uppvaccinering. Kikhosteläget är inte längre kritiskt. Vaccinationen av spädbarn som inleddes i janua-

ri 1996 täcker tillsammans med tidigare prövningar snart hälften av förskolebarnen, och bland de ovaccinerade har många redan haft kikhosta. En vaccination av alla förskolebarn leder troligen inte till att cirkulationen av kikhostan upphör, eftersom reservoaren av kikhosta redan nu är förskutten uppåt skolåren. Matematiska simuleringar av effekten av vaccination med vacciner med olika effektivitet som ges enligt olika schemata kan ge vägledning för val av strategi [6].

Patrick Olin

laborator, vaccinationsforskningsenheten, Smittskyddsinstitutet, Stockholm

## Referenser

1. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. A controlled trial of a two-component, a three-component and a five-component acellular pertussis vaccine compared to a British whole-cell pertussis vaccine. *Lancet* 1997; 350: 1569-77.
2. Plotkin SA, Cadoz M. Acellular vaccine efficacy trials. *Ped Infect Dis J* 1997; 16: 913-4.
3. Cherry JD. Reply to letter by Trollfors and Taranger. *Ped Infect Dis J* 1997; 16: 914-5.
4. Olin P. The best acellular pertussis vaccines are multi-component. *Ped Infect Dis J* 1997; 16: 517-9.
5. Hewlett EL, Cherry JD. New and improved vaccines against pertussis. In: Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Cobon GS, eds. *New generation vaccines*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1997: 417-36.
6. Fine PEM. Epidemiological consideration for whooping cough eradication. In: Wardlaw AC, Parton R, eds. *Pathogenesis and immunity in pertussis*. Chichester: John Wiley & Sons, 1988: 415-67.

# Tre doser kikhostevaccin bör rekommenderas från början

I sin översiktliga kommentar om kikhostevaccinering av förskolebarn diskuterar Leif Gothefors och Roland Berg bland annat antalet doser som behövs för en »optimal» grundvaccination. Enligt vår uppfattning skall denna precis som för vaccination mot difteri och stelkramp omfatta tre injektioner oavsett ålder. Om man avstår från att ge den tredje vaccinationen »just nu», vilket är den modell som framförs i den medicinska kommentaren, måste man tydligt upplysa föräldrar och andra inblandade om att barnet inte har fått en »optimal» grundvaccination.

Den nu återupptagna kikhostevaccinationen av både spädbarn och äldre barn avser inte bara att skapa ett skydd för de närmaste tiden utan skall även grundläggande förutsättningar för ett helst livslångt skydd mot denna infektionssjukdom.

## Kraftiga reaktioner

I kommentaren anges också att barn som redan har haft tydlig kikhosta »får kraftigare generella och lokala reaktioner vid vaccination». Det står inte angivet vilket vaccin det rör sig om, men det bör ha varit det belgiska trekomponentsvaccinet mot kikhosta som tillverkas av SmithKline Beecham och som också ingår i Infanrix. Med det enkomponentsvaccin som har använts i Göteborgsområdet, har vi inte noterat något sådant samband. Kanske borde man undersöka om de två komponenter – FHA och pertaktin – som inte ingår i enkomponentvaccinet, kan ha bi-

Tabell I. Skyddseffekt (procent) mot hushållsexposition.

|                              | Skyddseffekt (procent) mot kikhosta enligt WHO-definitionen | Procent med kikhosta i kontrollgruppen (= DT-vaccinerade) |
|------------------------------|---|---|
| <i>Göteborg 1991–1995</i>    |   | 81  |
| Amvax 1-komponent            | 73  |   |
| <i>Stockholm 1992–1995</i>   |   | 66  |
| Connaught 5-komponentsvaccin | 75  |   |
| SKB 2-komponentsvaccin       | 42  |   |
| Connaught-helcellsvaccin     | 29  |   |

dragit till de iakttagna reaktionerna.

Slutligen vill vi påpeka att det även finns skyddseffektdata för hushållsexposition av kikhosta (Tabell I) från både Göteborgsstudien [1] och Stockholmsstudien [2], men inte från den italienska studien, eftersom man där inte följde upp kikhosta hos familjemedlemmar.

*John Taranger*  
docent, barnläkare,  
*Birger Trollfors*  
docent, barnläkare,  
Kikhostestudien  
i Göteborg

## Referenser

1. Trollfors B, Taranger J, Lagergård T, Lind L, Sundh V, Zachrisson G et al. Efficacy of a monocomponent pertussis toxoid vaccine after household exposure to pertussis. *J Pediatr* 1997; 130: 532-6.
2. Storsæter J, Gustafsson L. Absolute efficacy of acellular pertussis vaccines in household settings. *Dev Biol Stand* 1997; 89: 153-9.

## Replik:

# Vi måste hitta bästa vaccinations-schemat!

Repliken avser dels Patrik Olin, dels John Tarangers och Birger Trollfors' inlägg.

När vi i en medicinsk kommentar skriver om »...nästa väg av kikhosta...» får massmedierna det strax till att en epidemi är på väg. Om smittsamma sjukdomar ger en oväntad ökning av sjukdomen ifråga talar man om en epidemi. För kikhostans del handlar det om den förväntade ökning av antalet fall man kunnat se vart 3-4 år innan vaccination infördes.

Ändrar en utbredd vaccination på detta förhållande? När man i Sverige, men också i t ex Storbritannien och Japan på 1950-talet införde helcellsvaccin förändrades inte dessa tidsintervall nämnvärt [1, 2]. I Japan började man så i början av 1980-talet ge ett acellulärt vaccin till tvååringar: möjligen är incidenstopparna inte riktigt lika tydliga därefter [2].

Ännu ej offentliggjorda data visar glädjande nog att antalet odlingsverifierade och anmälda fall av kikhosta fortsatt att minska under innevarande år.

## KORRESPONDENS

Patrik Olin har bl a därför rätt i sitt påstående att läget inte är kritiskt. Man kan också notera att de fall som anmäls i ökande omfattning drabbat skolbarn.

Det är möjligt att man med matematiska beräkningar kan komma fram till ett optimalt sätt att använda våra kikhostevacciner, ett sätt som kan komma att innefatta nya injektioner såväl i skolan som i vuxen ålder. Om »formelsamlingen» har tio år på nacken kan vi dock tycka att Smittskyddsinstitutet redan borde ha funderat i dessa banor och kommit med förslag: den nu aktuella »catch up»-vaccinationen var trots allt ett återkommande diskussionsämne under studiernas gång!

## Bra vara skyddad

I väntan på den ur ett folkhälsoperspektiv slutliga (?) strategin vill vi fortfarande hävda att det för det enskilda förskolebarnet – och dess småsyskon – är bra att vara skyddat mot kikhosta. Man tar ju med sig skyddet upp i skolåldern där reservoaren just nu tycks finnas!

Vi medger att vi missuppfattat Olin och medarbetare i vår diskussion om biverkningar. Man skriver i sin artikel »... simultaneous administration of Hib vaccine increases the rates of common systemic symptoms...». Vi uppfattade att det var de multipla injektionerna i sig som gav mer allmänsymtom medan författarna anser att det var Hib-vaccinet som var den utlösande faktorn.

## Text och tabell ej helt kongruenta

När det gäller vilka vaccin som är bättre än andra har vi också viss förståelse för Olin reaktion: text och tabell i vår kommentar är inte helt kongruenta. Vi sökte i texten beskriva att femkomponentsvaccinet var bättre än det med tre komponenter.

Detta blir tydligt om man – som i den tekniska rapporten – använder begreppet relativ risk med angivande av 95 procents konfidensintervall. För att på ett enklare sätt ge en uppfattning om studiens storlek och dess resultat valde vi att i tabellen enbart ange antalet fall av kikhosta. Just i det valda exemplet tycks siffrorna visa att helcellsvaccinet är bättre än femkomponentsvaccinet men – som Olin påpekar – nå-

gon statistiskt säkerställd skillnad i den riktningen förelåg ej.

Den nyss publicerade Senegal-studien [3] har visat att ett franskt helcellsvaccin (=Vaxicoq som under några år använts till våra svenska riskbarn) snarast var något bättre – även statistiskt sett – än det tvåkomponentsvaccin man prövade. Vi tycker därför fortfarande det är viktigt att i ett globalt perspektiv peka på att det finns helcellsvaccin som är lika effektiva som de acellulära vaccinererna – men med fler biverkningar!

När vi skriver att ytterligare komponenter – utöver pertussistoxoiden – kanske bara innebär marginella vinster ser vi det ur ett något vidare perspektiv än den enskilda studiens. En väl genomförd fas III-studie kan bara ge ett mått på det kortvariga skydd (1-3 år?) mot kliniskt verifierad kikhosta som ett vaccin kan ge under förhållanden där incidensen kikhosta är hög. Ett vaccin som framgångsrikt skall kontrollera sjukdomen i en population måste kunna ge långvarigt skydd mot såväl klinisk kikhosta som infektion (bärarskap) när incidensen sjunkit till lågendemisk nivå. Ur den aspekten är det förmodligen viktigare hur vi använder de nya vaccinererna [4] (jfr diskussionen ovan om vaccination av äldre barn och vuxna) än att ett vaccin har något bättre skyddseffekt än ett annat!

De vacciner som noterats ge kraftigare reaktioner hos barn som redan haft kikhosta är Connaughts fem- respektive Biocines trekomponentsvacciner [5]. Enligt Taranger och Trollfors händer tydligen inte detta med enkomponentsvaccinet i Göteborg: har man serologiska bevis för detta i de aktuella åldersgrupperna?

## Tre injektioner för optimal effekt

Det tycks för närvarande råda en enad uppfattning om att tre injektioner behövs för att erhålla en optimal grundvaccination mot kikhosta – parallellt dras till difteri och stelkramp. Vi delar fortfarande den åsikten, men anger en möjlighet att senarelägga spruta nr 3. Taranger och Trollfors understryker vikten av att denna tredje injektion inte glöms bort när det är aktuellt ett par år (?)

senare. Vi förstår också barnvårdscentraler som inser problemerna med att komma ihåg detta utan därför väljer att ge de tre sprutorna »nu».

Primärimmuniseringens viktigaste funktion är att inducera ett immunologiskt minne, »priming». Antalet doser som behövs för detta beror bl a på mottagarens immunologiska mognad samt vaccinets immunogenicitet. Sekundär- eller boostersvar (oftast >6 månader efter priming) skall etablera och upprätthålla ett långvarigt skydd.

## Vi få inte överimmunisera!

De antikropps nivåer (t ex mot pertussistoxin) som hos äldre barn uppnås med två doser av det monovalenta trekomponentsvaccinet är dock så höga att vi uppfattar dem som både skyddande och medförande »priming». Den tredje injektionen gav »skyhöga» värden: vi vill ju inte »överimmunisera» våra barn eller ge dem ett stick i onödan!?! Är det kanske så att de kraftigare – och ibland störande – lokalreaktioner vi noterade beror på en kraftigare inflammatorisk reaktion, vilken drar till sig fler (minneskompetenta) celler? Under spädbarnsåret behövs definitivt 2+1 sprutor: den här förda diskussionen gäller enbart icke vaccinerade äldre barn och vuxna.

Återigen understryks behovet av att med nyvunnen kunskap hitta det bästa schemat för våra olika vacciner. Vad säger Socialstyrelsen?

*Leif Gothefors*  
biträdande professor,  
Norrlands Universitets-  
sjukhus, Umeå  
*Roland Berg*  
barnhälsovårdsöverläkare,  
Centralsjukhuset,  
Kristianstad

## Referenser

1. Miller E, Gay NJ. Epidemiological determinants of pertussis. In: Brown F, Greco D, Mastrantonio P, Salmaso S, Wassilak S, eds. Pertussis vaccine trials (Developments in Biological Standardization no 89). Basel: Karger 1997: 15-23.
2. Sato H. Japanese experience with 60 million doses of acellular pertussis vaccines. In: Brown F, Greco D, Mastrantonio P, Salmaso S, Wassilak S, eds. Pertussis vaccine trials (Developments in Biological Standardization no 89). Basel: Karger 1997: 327-9.
3. Simondon F, Preziosi MP, Yam A, Kane CT, Chabirand L et al. A randomized double-blind trial comparing a two-

component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine* 1997; 15: 1605-12.

4. Cherry JD. The role of Bordetella pertussis infections in adults in the epidemiology of pertussis. In: Brown F, Greco D, Mastrantonio P, Salmasso S, Wassilak S, eds. *Pertussis vaccine trials (Developments in biological standardization no 89)*. Basel: Karger 1997: 181-6.
5. Wäringård O, Nilsson L, Fährerus C, Gustafsson L, Hallander HO et al. Catch-up primary vaccination with acellular pertussis vaccines in 3-4 year-old children—reactogenicity and serological response. *Vaccine* (in press 1997).

## Fel om lobotomier i ledare

Enligt ledaren i *Läkartidningen* 44/97 har runt 1 500 personer genomgått lobotomi i Sverige. Denna siffra är tyvärr sannolikt alldeles för låg. Joar Tranöy vid kriminologiska situationen vid Oslo universitet har utrett omfattningen av lobotomi i Norge, Sverige och Danmark. Under perioden 1944–1959 har enligt hans beräkningar minst 3 300 personer lobotomerats i Sverige, dvs mer än dubbelt så många som påstås i ledaren. Därefter har ytterligare lobotomier utförts. (Joar Tranöy: Lobotomi i skandinavisk psykiatri, KS-serien nr 1-92, Institut för kriminologi och straffrätt).

### Ingreppen fortsätter

Jag beklagar också att Uno Käärrik i sin ledare inte kan erkänna att lobotomierna fortsätter i Sverige, om än under annat namn. I övriga nordiska länder har hjärnoperationer på psykiatriska indikationer upphört, men inte hos oss. Dagens ingrepp är visserligen betydligt mindre än 1950-talets svepande ingrepp, men den teoretiska grunden har bara förändrats marginellt sedan dess. Dessutom är biverkningarna av dagens psykokirurgi av samma art som 1950-talets, även om skalan är en annan.

Jag har själv haft ingående samtal med en man som opererades 1991. Han berättade bl a att han »förlorat stinet», blivit okoncentrerad, personlighetsförändrad, förlorat driftslivet, passiviserats, förlorat sociala förmågor som att åka kollektivt osv.

Läser man vad Per Mindus själv skriver om biverkningar (*Läkartidningen* 44/97) visar det sig att patienter förlorar mental kapacitet genom ingreppet.

Att påstå att dagens lobotomier är en »mytbildning» och en »grov felaktighet» är därför i bästa fall oinformerat eller ett terminologiskt hårklyveri. Möjligen är lobotomi numera ett folkligt uttryck, men ordet beskriver väl vad operationen handlar om. Jag hade önskat mig en större uppriktighet i *Läkartidningens* ledare.

*Christer Blomgren*  
tidningen *Mänskliga Rättigheter*,  
Solna

### Kommentar:

## Knappast hårklyveri

Vad gäller antalet lobotomier grundar sig siffran på den norska offentliga utredning (NOU 1992:25) som nämns i Per Mindus artikel. Det framhålls dock både i ledaren och nämnda artikel att siffran är osäker.

Vilket underlag Joar Tranöy haft för sin bedömning är inte känt för *Läkartidningen*.

Kritiken om mytbildning riktade sig mot uppgiften i en motion att det alltså vid Karolinska sjukhuset utförs ca 50 lobotomier årligen. Av socialutskottets utredning framgår sammanfattningsvis följande:

Vad som sannolikt åsyftas är att ett 50-tal patienter per år remitteras till KS för utredning om eventuell kapsulotomi. Av dessa har ca fem per år efter ingående undersökningar bedömts som lämpliga för ingreppet.

Kapsulotomi utförs med hög precision med hjälp av stereotaktiska styrinstrument och magnetkamera och innebär att ett tunt knippe nervtrådar mellan pannloberna och djupare delar av hjärnan avskärs. Ingreppet är millimeterstort och görs i lokalbedövning.

### Inget tvång

Operationerna görs endast vid svåra ångest- och tvångssjukdomar med lång sjukdomshistoria med oerhört invalidiserande symtom som

motstått andra försök till behandling. Ofta finns stark självmordsproblematik. Tvångsvårdade patienter kan ej komma in fråga.

En liten risk för viss personlighetsförändring finns, men sådana har iakttagits endast i några enstaka fall, och särskilda test krävs för att iaktta förändringen. I förhållande till de problem som patienten haft före ingreppet är nackdelarna mycket små.

Till saken hör att urvalet av detta fåtal patienter sker efter enhälligt beslut av en tvärvetenskaplig kommitté och att samtycket inhämtas från patienten, närmast anhörig och patientens egen läkare. Socialstyrelsen anser behandlingen som vetenskapligt grundad och följer verksamheten fortlöpande i sin tillsyn.

Om skillnaden mellan lobotomi och kapsulotomi mot bakgrund av detta är en fråga om hårklyveri överlåter jag åt läsarna att avgöra. Att Per Mindus i sin artikel skulle kommentera biverkningar efter kapsulotomi måste vara en missuppfattning av Blomgren.

*Uno Käärrik*  
redaktör

## Amningsvänliga sjukhus omevalueras

År 1991 initierade Unicef i en global skala det s k Baby Friendly Hospitals Initiative (BFHI). Avsikten var att »skydda, främja och stödja amning». Kampanjen var inriktad på BB-avdelningar i världens alla 185 länder. Omkring 3 000 sjukhus är för närvarande förklarade »Baby friendly» varav dock inte fler än 250 i Europa.

Sverige har deltagit mycket framgångsrikt och för närvarande är 62 av de 64 BB-avdelningarna i landet formellt utnämnda till »amningsvänliga» efter en process som omfattat först en självvärdering, följd av en intensifierad utbildningsperiod och slutligen en extern utvärdering enligt kriterier som Unicef ursprungligen ställt upp. Amningsfrekvensen, hel och delvis, vid 6 månader har nu gått upp från omkring 50 procent under senare delen av 1980-talet till nära 70 procent.

Den nationella kommittén under f d statsrådet Karin Söder, föreslog redan från början att kvalitetssäkrande omevalueringar skulle göras med ett par års intervall. Behovet av sådana har också framhållits bl a från många BB-avdelningar liksom från Unicef. Rutiner, kunskaper och attityder har en tendens att slappna och ny personal anställs.

Folkhälsoinstitutet har åtagit sig ansvaret för genomförandet av amningsvänliga sjukhus och har tillsatt en referensgrupp med representation från mödravårdscentraler, BB, neonatalavdelningar, barnavårdscentraler och Amningshjälpen. Referensgruppen har nu dragit upp riktlinjerna för en omevaluering som beräknas kunna starta på nyåret 1998. Den kvalitetssäkring som denna process innebär torde kunna stå som modell för andra liknande insatser.

Evalueringen kommer att genomföras av ett team som leds av respektive läns barnhälsovårdsöverläkare. I teamet ingår också den samordnande barnsjuksköterskan, en barnmorska och en representant från Amningshjälpen.

I framtiden räknar man med att BB-avdelningarna själva ska genomföra dessa kvalitetssäkringar enligt de kriterier som nu gäller.

Referensgruppen avser att utarbeta motsvarande program för mödravårdscentraler och barnavårdscentraler.

*Yngve Hofvander*  
professor,  
Akademiska sjukhuset,  
Uppsala  
*Ulla Idenstedt*  
avdelningsdirektör,  
Folkhälsoinstitutet

Läkartidningens författar-  
anvisningar publicerades  
senast i nr 42/96. De  
kan även beställas från  
sekretariatet.