

# SBU:s sammanfattning och slutsatser

---



---

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering  
*The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*

# SBU:s sammanfattning och slutsatser

---

Få förebyggande medicinska insatser har haft större betydelse för det globala hälsoläget än vaccinationer under barnaåren. Att smittkopporna utrotats och polio nu bara finns kvar i ett fåtal länder är resultat av omfattande vaccinationsprogram. Värdet av vissa vaccinationer är således uppenbart. Samtidigt är det viktigt att kritiskt granska en åtgärd som rekommenderas till alla spädbarn. Allmänna vaccinationer måste ge ett rimligt skydd mot potentiellt allvarliga sjukdomar, samtidigt som risken för allvarliga biverkningar måste vara mycket låg. Om det finns en oro för sådana allvarliga biverkningar har erfarenheten visat att vaccinations-täckningen riskerar att sjunka. Det finns därigenom ett behov av ett gediget kunskapsunderlag och SBU har därför fått uppdraget att granska den vetenskapliga litteraturen för några av de vacciner som ingår i det svenska barnvaccinationsprogrammet.

## Slutsatser

Genomförd vetenskaplig granskning i kombination med mångåriga erfarenheter av införda allmänna vaccinationsprogram har visat att:

- Nyttan med vaccinerna vida överstiger riskerna för biverkningar.
- Vaccinerna har i det närmaste eliminerat sjuklighet och dödlighet av många tidigare vanliga sjukdomar hos både barn och vuxna.

### Vaccination mot *Haemophilus influenzae* typ b (Hib)

- Vaccination med vaccin mot *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) skyddar effektivt mot Hib-infektioner, vilka kan vara allvarliga (Evidensstyrka 1). Skyddseffekten kvarstår i minst 3–5 år. Vaccination mot Hib minskar bärarskap av Hib i svalget hos barn (Evidensstyrka 3). Allmän vaccination av spädbarn med vaccinet minskar

antalet allvarliga Hib-infektioner även hos ovaccinerade individer, en så kallad flockeffekt (Evidensstyrka 3). Det finns inga data som tyder på ett orsakssamband mellan Hib-konjugatvacciner och allvarliga biverkningar som dödsfall, plötslig spädbarnsdöd, kramper, diabetes mellitus typ 1 och den neurologiska sjukdomen Guillain-Barrés syndrom.

### **Vaccination mot kikhosta**

- ❑ Vaccination med kikhostevacciner skyddar barn mot kikhosta (Evidensstyrka 1). Skyddseffekten kvarstår i minst fem år efter vaccination med tre eller fyra doser av acellulärt kikhostevaccin (Evidensstyrka 3). Allmänna vaccinationsprogram med acellulärt kikhostevaccin minskar behovet av sjukhusvård pga kikhosta hos vaccinerade barn under två års ålder (Evidensstyrka 3). Det finns inte belägg för någon ökning av insjuknande och dödlighet i allvarliga bakteriella infektioner efter vaccination med acellulärt kikhostevaccin (Evidensstyrka 1). Den vetenskapliga litteraturen ger inga säkra hållpunkter för något orsakssamband mellan vaccinet och de fåtal övriga allvarliga biverkningar som beskrivits i fallrapporter eller i nationella biverkningsrapporter. Hälsoekonomiska modellstudier visar att vaccination mot kikhosta är samhällsekonomiskt motiverad. Förhållandet mellan kostnader och nytta varierar dock kraftigt beroende på vilka antaganden som görs om hur vanligt kikhosta är, hur bra vaccinet skyddar och hur stor andel barn som vaccineras.

### **Vaccination mot mässling–påssjuka–röda hund**

- ❑ Vaccination med det kombinationsvaccin mot sjukdomarna mässling, påssjuka och röda hund (MPR-vaccin) som används idag skyddar mot dessa sjukdomar och deras komplikationer (Evidensstyrka 3).
- ❑ MPR-vaccin ökar risken för feberkramper under de två första veckorna efter vaccination då feber är vanligt förekommande, men ökar inte risken för senare epilepsi (Evidensstyrka 3). MPR-vaccin orsakar inte diabetes typ 1 eller förekomsten av allvarliga infektioner som kräver inläggning på sjukhus (Evidensstyrka 3). MPR-vaccin orsakar inte autism eller autismspektrumstörning (Evidensstyrka 3).

## Vaccination mot hepatit B

- Vaccination av barn med hepatit B-vaccin ger skydd mot hepatit B-infektion (Evidensstyrka 1). Mer än 90 procent av vaccinerade barn får skyddande antikropps nivåer efter första vaccinationstillfället (Evidensstyrka 1). Allvarlig överkänslighetsreaktion har beskrivits efter hepatit B-vaccination, men är mycket sällsynt. Det finns inte tillräckligt med vetenskapligt underlag för att utesluta eller bekräfta ett samband mellan multipel skleros (MS) och hepatit B-vaccination. De data som finns talar sammantaget mot ett orsakssamband. För övriga allvarliga biverkningar som beskrivits i fallrapporter; dödsfall, annan neurologisk sjukdom än MS, ledinflammation och kroniskt trötthetssyndrom ger den sammanlagda litteraturen inga säkra hållpunkter för ett orsakssamband. Hälsoekonomiska modellstudier talar för att hepatit B-vaccin är kostnadseffektivt i ett sjukvårdsperspektiv.

## Vaccination mot tuberkulos

- BCG-vaccination under nyföddhetsperioden eller kort därefter skyddar barn mot tuberkulos, åtminstone under de fem första levnadsåren. Skyddet mot alla former av tuberkulos är cirka 75 procent (Evidensstyrka 2). Skyddet mot spridd (miliär) tuberkulos och tuberkulös hjärnhinneinflammation är högre och ligger i storleksordningen 75–85 procent (Evidensstyrka 2). Allvarliga biverkningar med dödlig utgång (spridd BCG-infektion) efter BCG-vaccination förekommer, men är ytterst sällsynt (Evidensstyrka 1). Risken är i storleksordning 1 fall per 100 000 vaccinerade. Detta tillstånd drabbar framför allt barn med en sällsynt genetisk immunbristsjukdom, som också innebär en ökad risk för andra sjukdomar. För att ytterligare minska risken för denna allvarliga men sällsynta biverkan rekommenderas numera i Sverige att vaccination mot BCG ges först efter 6 månaders ålder (istället för under nyföddhetsperioden) för att barn med denna ovanliga immunbristsjukdom ska hinna upptäckas och BCG-vaccination undvikas.

## Biverkningar av kombinationsvacciner

- Det finns inget som talar för att det föreligger några kliniskt betydelsefulla skillnader i förekomst av rodnad eller svullnad efter vaccination med kombinationsvacciner som innehåller olika kombinationer av följande vaccin; difteri (D), tetanus (T, stelkramp), kikhosta (Pa), polio (IPV), hepatit B (HBV) och *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) (sexvalent vaccin; DTPa-IPV-HBV/Hib, femvalent vaccin; DTPa-IPV/Hib, fyrvalent vaccin; DTPa-IPV eller trevalent vaccin; DTPa) (Evidensstyrka 2). Det finns inte heller visat några kliniskt betydelsefulla skillnader mellan de olika kombinationsvaccinerna i förekomst av rodnad, svullnad eller feber (Evidensstyrka 2).

Det finns inget som talar för en ökad förekomst av så kallad hypoton hyporesponsiv episod (övergående blekhet, slapphet och nedsatt kontaktbarhet) eller av långvarig otröstlig gråt efter vaccination med kombinationsvaccin med sex, fem respektive fyra vaccin i kombination jämfört med tre vaccin (DTPa) (Evidensstyrka 3). För de enstaka allvarliga biverkningarna inklusive dödsfall som beskrivits i fallserier eller i nationella biverkningsrapporter ger den sammanlagda litteraturen inga säkra hållpunkter för ett orsakssamband (Otillräckligt vetenskapligt underlag).

## SBU:s sammanfattning

### Projektets bakgrund och syfte

Principen att vaccinera för att förebygga infektioner har en lång framgångsrik historia. Genom att på ett kontrollerat sätt tillföra kroppen ett smittämne, eller delar av ett smittämne, får personen ett skydd mot den naturliga infektionen. Vid vaccination aktiveras specifika antikroppar och minnesceller i kroppens infektionsförsvar. Om den vaccinerade senare utsätts för smitta är immunförsvaret redan förberett – och personen blir inte sjuk. Vaccinationen har alltså medfört motståndskraft mot sjukdomen, det vi kallar immunitet.

Världshälsoorganisationen WHO betecknar de globala barnvaccinationsprogrammen som mycket framgångsrika i att kontrollera och t o m utrota vissa sjukdomar. Vaccination bedöms av WHO och Världsbanken dessutom vara en av de mest kostnadseffektiva åtgärderna inom hälso- och sjukvården.

Vaccination mot smittkoppor infördes i Sverige redan under tidigt 1800-tal. På 1920-talet tillkom möjligheten att vaccinera mot tuberkulos, men det är först tillsammans med vaccination mot difteri och stelkramp på 1940-talet som man brukar tala om ett allmänt vaccinationsprogram för barn. Idag erbjuder barn- och skolhälsovården alla barn i Sverige vaccination mot åtta olika sjukdomar: difteri, stelkramp, kikhosta, polio, *Haemophilus influenzae* typ b-infektion, mässling, påssjuka och röda hund. Från och med år 2009 införs även allmän barnvaccination mot pneumokocksjukdom med konjugerat pneumokockvaccin. Vaccination mot de första fem infektionerna ges i regel i form av ett kombinationsvaccin. Även de övriga tre vaccinerna ges som en kombination, mot mässling–påssjuka–röda hund (MPR). Vissa riskutsatta barn vaccineras också mot tuberkulos respektive hepatit B (virusorsakad form av gulsot).

Liksom för andra förebyggande åtgärder måste fördelarna med allmän vaccination vägas mot nackdelarna. Ur den enskilde individens perspektiv är det huvudsakligen vaccinetts förmåga att skydda mot sjukdom som ställs mot risken för biverkningar. När det gäller smittsamma sjukdomar finns det ytterligare en viktig effekt av allmän vaccination. Det är den skyddseffekt som kan uppstå på befolkningsnivå och som beror på hur stor andel av befolkningen som vaccineras. När tillräckligt många blivit motståndskraftiga (immuna) uppstår en så kallad flockeffekt. Detta innebär att även ovaccinerade kan få ett indirekt skydd när smittan inte längre cirkulerar i samhället. Andelen av befolkningen som vaccineras kan på så sätt få stor betydelse för hur vanlig en sjukdom är. Tillräckligt hög anslutning till ett vaccinationsprogram innebär alltså minskad sjukdomsrisk även för personer som saknar ett individuellt skydd t ex de med nedsatt immunförsvar, medfött eller till följd av immunosuppressiv terapi, som inte kunnat vaccinera sig.

Att bedöma hur länge ett vaccin skyddar är komplicerat av flera skäl. Många av våra barnvacciner har inte funnits tillräckligt länge för att bedöma skyddseffektens längd. Skyddet av ett vaccin kan förstärkas när massvaccination införs pga den så kallade flockeffekten. Men det kan också i vissa fall minska pga att cirkulationen av smittämnet upphör när tillräckligt många vaccineras. Vidare kan smittämnets egenskaper till följd av vaccinationen förändras över tid varvid effekten av vaccinet minskar. Sammantaget är det därför svårt att dra säkra slutsatser beträffande ett vaccins långsiktiga skydd förrän en mycket lång tid förflutit efter införandet av ett vaccin.

Anslutningen till det svenska barnvaccinationsprogrammet är mycket hög. Detta tyder på ett gott förtroende för barn- och skolhälsovården. Att nästan alla föräldrar låter vaccinera sina barn är dock inte något givet. Under slutet av 1990-talet presenterade en engelsk forskare miss-tankar om ett samband mellan mässlingsvaccination och utveckling av autism. Den oro och osäkerhet som då uppstod hos föräldrar ledde till att andelen små barn som blev vaccinerade med MPR-vaccin sjönk i Sverige och i många andra länder. Efter flera noggranna studier kan man idag avfärda teorin att mässlingsvaccination skulle orsaka autism. Händelsen illustrerar dock hur viktigt det är att barnfamiljer har tillgång till god information och kan känna trygghet inför ett beslut om vaccination. Det finns alltså behov av ett gediget kunskapsunderlag om de vacciner som ingår i det svenska barnvaccinationsprogrammet, både när det gäller skydd mot sjukdom och biverkningar.

## **Gruppens uppdrag**

Projektgruppens uppdrag från SBU har varit att göra en systematisk kunskapsgenomgång av vacciner som ingår i det svenska barnvaccinationsprogrammet. Huvuduppgiften har varit att granska det vetenskapliga bevisvärdet för skydd respektive risker för ett flertal vaccin som ingår i vaccinationsprogrammet. Avsikten har inte varit att utforma ett nytt vaccinationsprogram, utan att värdera de enskilda vacciner som idag ingår i programmet.

## Frågeställningar och avgränsningar

Tidigare SBU-rapporter har ofta handlat om metoder att förebygga, diagnostisera eller behandla enskilda sjukdomstillstånd. Det nu aktuella uppdraget har istället varit att värdera effekten av en allmän princip inom den förebyggande medicinen, nämligen vaccinationer under barnåren. Här strävar man efter att ge skydd mot många olika sjukdomar, med hjälp av flera olika vacciner, som i sin tur har olika verkningsmekanismer och varierande biverkningsprofil.

Mängden vetenskapliga publikationer inom hela vaccinationsområdet är mycket omfattande och projektgruppen har därför valt att koncentrera arbetet på att systematiskt studera skyddseffekter och biverkningar för följande vacciner och vaccinkombinationer:

- Vaccin mot infektion med *Haemophilus influenzae* typ b (Hib)
- Vaccin mot kikhosta (Pa)
- Vaccin mot mässling–påssjuka–röda hund (MPR)
- Vaccin mot hepatit B (HBV)
- Vaccin mot tuberkulos (BCG)

För varje vaccin har gruppen valt att försöka besvara ett antal specificerade frågeställningar som rör effekter och biverkningar. Granskningen av kombinationsvacciner omfattar enbart biverkningar. När det gäller vacciner mot kikhosta, *Haemophilus influenzae* typ b-infektion och hepatit B omfattar granskningen också hälsoekonomiska studier.

Rapporten omfattar således inte någon systematisk granskning av hela det allmänna vaccinationsprogrammet som erbjuds svenska barn. I uppdraget låg inte heller att bedöma de nya vacciner som kan vara aktuella att införliva i det svenska barnvaccinationsprogrammet. Fokus har vid denna granskning varit på vacciner som ingår i programmet där det bedömdes finnas någon aktuell frågeställning kring effekter eller biverkningar. De vacciner som ingår i det svenska vaccinationsprogrammet (år 2008) som inte omfattas av den systematiska granskningen är vacciner mot difteri, stelkramp och polio. Tillsatssämnen i vacciner har inte enskilt granskats.



På grund av ämnets breda karaktär har projektgruppen ansett det befo- gat att inleda rapporten med några allmänna kapitel som belyser princi- per som är gemensamma för alla vacciner. Dessa översikter är inte en del av den systematiska litteratursökningen. Informationen är istället tänkt att ge bakgrund och ökad förståelse inför den egentliga granskningen av vetenskaplig litteratur om enskilda vacciner.

Följande kapitel ingår i den allmänna översikten:

### **Immunförsvaret och hur vaccination kan ge skydd mot sjukdom**

Kapitlet beskriver bl a olika smittämnen, barnets infektionsförsvaret och vilka krav man kan ställa på ett vaccin.

### **En allmän översikt om vaccination och vacciner**

Här behandlas vaccinernas skyddseffekter, hur man kan mäta skydd med hjälp av blodprov, olika typer av studier, biverkningar, schema för vacci- nationer och det aktuella svenska barnvaccinationsprogrammet.

### **Etiska aspekter på vaccination av barn**

Inför en vaccination väcks frågor om för- och nackdelar, om samhällets intresse vägt mot individens, om svåra avgöranden och ytterst vad som kan vara bäst för barnet.

### **Ekonomiska aspekter på vaccination**

En kort översikt av de olika hälsoekonomiska analyser som används när man bedömer vilka vaccinationer som är rimliga att ta med i ett allmänt vaccinationsprogram.

## **Metod för den systematiska litteraturgranskningen**

För varje vaccin har projektgruppen först ställt ett antal specifika frågor för att bl a avgränsa vilken typ av vaccin och vilken typ av skyddseffekt som skulle bedömas. En systematisk litteratursökning genomfördes genom sökning i databaser som innehåller både enskilda forsknings- studier, systematiska översikter och så kallade metaanalyser, där sam- manställning av flera studier ingår. Litteratursökningen sträcker sig fram

till juni 2006. En detaljerad beskrivning av vilka databaser, tidsperioder, söktermer och frågeställningar som använts redovisas i rapportens respektive kapitel. De artiklar som hittats vid litteratursökningen har granskats av två personer, oberoende av varandra. För att göra granskningen så objektiv som möjligt har bedömningen gjorts med hjälp av specifika granskningsmallar, utformade för att bedöma artiklarnas vetenskapliga kvalitet. I granskningsmallarna poängsätts i flera led studiens tillförlitlighet och noggrannhet, för att utmytna i en samlad bedömning av studiens bevisvärde.

För att bedöma skyddseffekten av ett vaccin har man högt ställda vetenskapliga krav på bevis. När det gäller rapporter om biverkningar är situationen ofta svårare. Även i välgjorda stora vaccinstudier kan det vara svårt att säkerställa en riskökning för en mycket ovanlig biverkan. Därför kan sedvanliga krav på vetenskapligt bevisvärde inte alltid uppfyllas. Även om man således inte med statistisk säkerhet kan knyta en misstänkt biverkan till ett vaccin bör man ändå betrakta en sådan misstanke som en varningssignal. Projektgruppen har därför valt att för negativa händelser som satts i samband med vaccination också granska den typ av studier, eller rapporter om enstaka fall, som formellt inte kan ges något bevisvärde.

I rapporten ingår också bedömning av en del hälsoekonomiska studier kring vaccination. De är alla modellstudier, dvs teoretiska beräkningar av ekonomiska utfall vid olika tänkta vaccinationsprogram och har därför inte evidensgraderats.

## Faktaruta 1 Bevisvärde och evidensstyrka.

**Bevisvärde** avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

**Evidensstyrka** uttrycker det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats.

### **Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag**

En slutsats med Evidensstyrka 1 stöds av minst två oberoende studier med högt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

### **Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag**

En slutsats med Evidensstyrka 2 stöds av minst en studie med högt bevisvärde och två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

### **Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag**

En slutsats med Evidensstyrka 3 stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan det vetenskapliga underlaget anses som otillräckligt eller motsägande.

### **Otillräckligt vetenskapligt underlag**

När det saknas studier som uppfyller kraven på bevisvärde, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt för att dra slutsatser.

### **Motsägande vetenskapligt underlag**

När det finns olika studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat går isär, anges det vetenskapliga underlaget som motsägande och inga slutsatser kan dras.

## Resultat av den systematiska litteraturgranskningen

### Skyddseffekt och biverkningar av konjugerat *Haemophilus influenzae* typ b-vaccin

*Haemophilus influenzae* (Hi) är en bakterie som normalt förekommer i luftvägarna hos barn. Flera olika typer av *Haemophilus influenzae* är kända, men det är typ b (Hib) som står för nästan alla allvarliga infektioner. Exempel på sådana livshotande *Haemophilus influenzae* typ b-infektioner är struplocksinfektion, hjärnhinneinflammation och blodförgiftning. *Haemophilus influenzae* typ b-infektioner kan förekomma i alla åldrar, men är vanligast hos barn. Innan vaccination infördes sjuknade årligen cirka 150 barn under fem års ålder i hjärnhinneinflammation orsakad av *Haemophilus influenzae* typ b. Fem till tio barn dog årligen av Hib-infektion. Ett tjugotal barn fick bestående neurologiska skador och lika många fick hörselnedsättning.

Möjligheten att vaccinera små barn mot *Haemophilus influenzae* typ b-infektion kom först med utvecklingen av så kallat konjugerat vaccin, där man kopplar ett äggviteämne till ämnen i Hib-bakteriens kapsel. Ett sådant vaccin ger upphov till antikroppar och minnesceller även hos de minsta barnen, de som löper störst risk att få svår infektion. *Haemophilus influenzae* typ b-vaccination infördes i allmänna barnvaccinationsprogrammet i Sverige år 1992.

Frågeställningar inför den systematiska genomgången av litteratur:

- Skyddar Hib-konjugatvaccin mot allvarliga Hib-infektioner hos barn?
- Hur påverkas förekomsten av allvarliga Hib-infektioner av vaccination?
- Påverkar Hib-vacciner förekomsten av Hib i svalget hos friska barn?

- Leder allmän Hib-vaccination av spädbarn till att infektionerna minskar även hos ovaccinerade (flockeffekt)?
- Har Hib-vacciner allvarliga biverkningar?

## Slutsatser

- ❑ Vaccination med konjugatvaccin mot *Haemophilus influenzae* typ b skyddar mot allvarliga Hib-infektioner, där bakterier finns i blod eller ryggmärgsvätska, t ex vid struplocksinfektion, hjärnhinneinflammation och blodförgiftning (Evidensstyrka 1). Skyddet kvarstår i minst 3–5 år. Hur mycket längre skyddet kvarstår är inte känt.
- ❑ Allmän vaccination av spädbarn med Hib-konjugatvacciner har hög effektivitet och ger 90 procent minskning av allvarliga Hib-infektioner (Evidensstyrka 3).
- ❑ Hib-konjugatvaccinationer minskar bärarskap av Hib i svalget hos barn (Evidensstyrka 3). Man kan inte uttala sig om graden av minskning, dess relation till givna doser eller hur länge effekten varar.
- ❑ Allmän vaccination av spädbarn med Hib-konjugatvacciner leder till minskning av antalet allvarliga Hib-infektioner även hos ovaccinerade individer, vilket är ett tecken på minskad spridning, en så kallad flockeffekt (Evidensstyrka 3). Man kan ännu inte uttala sig om konjugatvaccinernas effekt på spridning och flockeffekt på lång sikt.

### *Allvarliga biverkningar*

- ❑ De tänkbara allvarliga biverkningar som speciellt har studerats är dödsfall inklusive plötslig spädbarnsdöd, kramper, diabetes mellitus typ 1 och den neurologiska sjukdomen Guillain-Barrés syndrom. Det finns inga data som tyder på en relation mellan Hib-konjugatvaccinationer och något av dessa tillstånd. Det är inte möjligt att utföra vetenskapligt invändningsfria (prospektiva, randomiserade) studier av vacciner och dessa sällsynta tillstånd. Man får därför för-

lita sig på så kallade observationsstudier, med deras svårigheter att definitivt förkasta respektive bekräfta samband.

## **Skyddseffekter och biverkningar av acellulärt kikhostevaccin**

Kikhosta (pertussis) är en långdragen luftvägsinfektion med attackvis hosta orsakad av bakterien *Bordetella pertussis*. Via ett gift skadar bakterien de fina flimmerhåren i luftvägarna och resultatet blir ett tjockt segt slem, som ger hosta. Kräkning förekommer i samband med hostattackerna, liksom den typiska ljudande inandning – kikning – som givit sjukdomen dess namn. Kikhosta är mycket smittsam. Symtomen kan pågå i flera månader. Under de första levnadsmånaderna är kikhosta allvarlig och ibland livshotande. Immunitet efter genomgången kikhosta avtar med åren varför kikhosta även drabbar vuxna fast med lindrigare symtom.

Vaccination mot kikhosta infördes i Sverige på 1950-talet, tillsammans med vaccin mot difteri och stelkramp (difteri/stelkramp/pertussis, DTP, tidigare ofta kallat ”trippelvaccin”). Kikhostevaccinet var av så kallad helcellstyp, vilket innebär att vaccinet innehöll avdödade hela kikhostebakterier. År 1996 infördes i det svenska vaccinationsprogrammet vaccination mot kikhosta med så kallade acellulära vacciner, vilket innebär vacciner som bara innehåller delar från bakterien.

Frågeställningar inför den systematiska genomgången av litteratur:

- Skyddar vaccination med acellulärt kikhostevaccin barn mot typisk kikhosta?
- Finns skillnader i skyddseffekt mellan acellulära vacciner med olika sammansättning?
- Skyddar vaccination med acellulärt kikhostevaccin i mer än tre år?
- Hur är skyddet av acellulärt vaccin i en befolkning som tidigare varit ovaccinerad eller fått helcellsvaccin? Finns tecken till flockeffekt?

### *Biverkningar*

- Skiljer sig frekvensen av biverkningar efter vaccination med acellulärt jämfört med helcellsvaccin mot kikhosta, och acellulärt jämfört med DT-vaccin (eller placebo)?
- Finns skillnader beroende på antal komponenter, grundvaccinations-schema, antalet doser eller ålder hos de vaccinerade?
- Förekommer allvarliga biverkningar efter vaccination av barn med acellulärt kikhostevaccin?

### **Slutsatser**

- Alla studerade acellulära kikhostevacciner skyddar barn mot kikhosta (Evidensstyrka 1).
- Vaccination med acellulära vacciner ger ett bättre skydd än de flesta helcellsvacciner (Evidensstyrka 2). Några helcellsvacciner har bättre skyddseffekt än vissa acellulära vacciner särskilt mot lindrig kikhosta (Evidensstyrka 3).
- Vaccination med acellulärt vaccin som består av fem beståndsdelar (komponenter) har i två studier visats ge bättre skydd än vacciner med två komponenter mot både allvarlig och lindrig kikhosta (Evidensstyrka 2). Kikhostevaccin med tre komponenter har i en studie visat bättre skydd än ett med två komponenter. Det finns ingen säker skillnad mellan kikhostevacciner med tre eller fem komponenter (Motsägande vetenskapligt underlag).

### *Långtidseffekt*

- Det finns stöd för en kvarstående skyddseffekt vid uppföljning i minst fem år efter vaccination med tre eller fyra doser av acellulärt kikhostevaccin (Evidensstyrka 3).
- Allmänna vaccinationsprogram med acellulärt vaccin minskar sjukhusvård pga kikhosta för vaccinerade barn under två års ålder (Evidensstyrka 3).

- ❑ En studie med medelhögt och två med lågt bevisvärde visar oförändrad åldersspecifik incidens bland ovaccinerade spädbarn, talande för otillräcklig flockimmunitet.

### *Biverkningar*

- ❑ Vid grundvaccination med DTP (difteri, stelkramp och kikhosta) ger acellulära kikhostevacciner färre lokala reaktioner och mindre feber än helcellsvacciner. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader har påvisats mellan acellulära kikhostevacciner med olika antal komponenter (Evidensstyrka 1 för grundvaccination; Evidensstyrka 2 för påfyllnadsdoser).
- ❑ En påfyllnadsdos med acellulära kikhostevaccin hos barn som tidigare vaccinerats med acellulära vaccin ger högre frekvens rodnad och svullnad (>5 cm) jämfört med barn som tidigare vaccinerats med helcellsvaccin (Evidensstyrka 2).
- ❑ Ökande förekomst av lokalreaktioner har rapporterats vid sen påfyllnadsdos av acellulära kikhostevaccin, vid 5–6 års ålder, jämfört med före 3 års ålder (Evidensstyrka 2).
- ❑ En tidig påfyllnadsdos av acellulära kikhostevaccin ger i sin tur oftare lokalreaktioner än vad som ses vid grundvaccinering under spädbarnsåret (Evidensstyrka 2).
- ❑ Det finns inte belägg för ökad frekvens av insjuknande och dödlighet i invasiva bakteriella infektioner efter acellulärt vaccin (Evidensstyrka 1).
- ❑ För det fåtal övriga allvarliga biverkningar efter vaccination mot kikhosta som beskrivits i fallrapporter eller i nationella biverkningsrapporter ger den sammanlagda litteraturen inga säkra hållpunkter för ett orsakssamband (Otillräckligt vetenskapligt underlag).



## **Skyddseffekt och biverkningar av vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR)**

Mässling (morbilli) orsakas av ett mycket smittsamt virus. I en ovaccinerad befolkning blir därför nästan alla smittade redan som barn. Sjukdomen kännetecknas av hög feber, ögoninflammation, snuva och hosta. Efter ett par dagar uppstår ett fläckigt hudutslag som sprider sig över kroppen. Mässling leder ofta till komplikationer, främst öroninflammation, lunginflammation och diarré. Mer sällsynt är mässlingsorsakad hjärninflammation (cirka 1 fall per 1 000) och en dödlig form kallad SSPE (subakut skleroserande panencefalit) (cirka 1 fall per 100 000). Internationellt uppskattas dödligheten i mässling till 1–3 dödsfall per 1 000 sjuka.

Vaccination mot mässling rekommenderas i Sverige sedan 1971 och ges sedan 1982 som ett kombinationsvaccin tillsammans med vaccin mot påssjuka och röda hund (MPR).

Påssjuka (parotit) är en virussjukdom som är smittsam, om än inte i samma utsträckning som mässling. Symtomen kan vara diffusa med feber, huvudvärk och olustkänsla. Sjukdomen har fått sitt namn av den typiska spottkörtelvullnaden som ger en ökad rundning av kinder och käke. Även om många fall är lindriga ses också komplikationer av påssjuka, däribland inflammation av bukspottkörteln, hjärnhinneinflammation, dövhet och testikelinflammation. Dödsfall är mycket ovanliga.

Röda hund (rubella) är en smittsam men oftast lindrig virussjukdom. Infektionen ger ibland knappt märkbara symtom. Sjukdomskänsla, måttlig feber och ett finprickigt utslag hör till bilden. Skälet att ändå vaccinera mot röda hund är de allvarliga följderna som ses vid infektion under graviditet. Svåra fosterskador som hjärtmissbildning, dövhet, blindhet, hjärnskador och fosterdöd är väldokumenterade konsekvenser av röda hund hos gravida kvinnor. Allmän vaccination mot röda hund av 12-åriga flickor infördes i Sverige 1974. Trots hög vaccinationstäckning sågs återkommande utbrott eftersom smittan fortsatt cirkulerade i befolkningen. När kombinationsvaccinet MPR från 1982 började ges till såväl pojkar som flickor upphörde spridningen och röda hund är idag en raritet hos oss. Sedan 1985 har inga fall av fosterskada orsakad av röda hund rapporterats i Sverige.

Frågeställningar inför den systematiska genomgången av litteratur:

- Skyddar vaccination med kombinationsvaccinet mot mässling–påssjuka–röda hund (MPR) barn mot insjuknande i dessa sjukdomar och mot komplikationer av respektive sjukdom, inklusive fosterskador av röda hund?
- Ger MPR-vaccination livslångt skydd mot sjukdomarna och deras komplikationer?
- Ger MPR-vaccination allvarliga biverkningar, dvs sådana som riskerar att ge bestående men eller död?

## Slutsatser

- ❑ Det kombinationsvaccin mot sjukdomarna mässling–påssjuka–röda hund (MPR-vaccin) som används idag skyddar mot mässling, påssjuka och röda hund (Evidensstyrka 3).
- ❑ MPR-vaccin ger ett mångårigt skydd men det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma om det är livslångt.
- ❑ För vaccinerna givna var för sig finns följande dokumentation:
  - Separat mässlingsvaccin (ej tillgängligt i Sverige) skyddar mot mässling och dess komplikationer (Evidensstyrka 3).
  - Separat påssjukevaccin (ej tillgängligt i Sverige) skyddar mot påssjuka och dess komplikationer, men de enskilda studiernas bevisvärde är begränsat (Evidensstyrka 3).
  - Skyddseffekt av det separata vaccinet mot röda hund (ej tillgängligt i Sverige) har inte studerats i randomiserade kontrollerade studier. Efter införande av MPR-vaccin i vaccinationsprogrammet för barn har antalet fall av röda hund reducerats kraftigt; numera registreras endast enstaka ströfall varje år och inga fosterskador orsakade av röda hundvirus har rapporterats sedan 1985. Det belyser att frånvaro av vetenskaplig evidens inte kan likställas med avsaknad av effekt.

### *Biverkningar*

- ❑ MPR-vaccination ger ofta feber och ökar risken för feberkramper under de två första veckorna efter vaccination, men ökar inte risken för senare epilepsi (Evidensstyrka 3).
- ❑ MPR-vaccination orsakar inte diabetes typ 1 (Evidensstyrka 3).
- ❑ MPR-vaccination orsakar inte allvarliga infektioner som kräver inläggning på sjukhus (Evidensstyrka 3).
- ❑ MPR-vaccination orsakar inte autism eller autismspektrumstörning (Evidensstyrka 3).

### **Skyddseffekter och biverkningar av hepatit B-vaccin**

Hepatit B är en form av gulsot. Sjukdomen orsakas av ett virus som kan överföras via blod och slemhinnekontakt. I västvärlden sker den mesta smittan i samband med intravenöst missbruk och genom sexuell kontakt. I övriga delar av världen dominerar smitta från mor till barn vid förlossningen och smitta via sår och slemhinnekontakt under barnåren. Tiden från smitta till sjukdomstecken är lång; två till sex månader. Hepatit B-virus kan ge upphov till en akut infektion i levern. Symtomen är illamående, trötthet och en gulfärgning av hud och ögonvitor. Ibland ses led- och muskelvärk eller hudutslag. De flesta vuxna som får hepatit B läker ut infektionen och är då inte längre smittsamma. Ju yngre man är desto större är risken för ett kroniskt förlopp. Nyfödda som smittas vid förlossningen får i allmänhet inga symtom, men cirka 90 procent får en mycket långdragen infektion och kvarstående smittsamhet. Sådan kronisk infektion innebär också en risk att utveckla skrumplever och levercancer.

Man beräknar att det finns mer än 350 miljoner människor i världen med kronisk hepatit B-infektion, de flesta i Asien.

De första vaccinerna mot hepatit B kom under början av 1980-talet och framställdes ur blodplasma från smittade patienter. Idag används endast vacciner som framställts med hjälp av så kallad DNA-teknik.

Frågeställningar inför den systematiska genomgången av litteratur:

- Ger vaccination mot hepatit B skydd mot sjukdom och bärarskap?
- Om halten antikroppar i blod som uppstår efter vaccination mot hepatit B uppskattas till en skyddande nivå (anti-HBs >10 IU/L), hur stor andel av barn som vaccineras uppnår då denna nivå efter grundvaccination?
- Förekommer allvarliga sjukdomssymtom oftare hos vaccinerade med hepatit B-vaccin, jämfört med ovaccinerade?

## Slutsatser

- Vaccination med hepatit B-vaccin till barn i åldern 0–15 år har en god skyddseffekt (Evidensstyrka 1).
- Mer än 90 procent av barn som vaccineras med hepatit B-vaccin uppnår skyddande antikropps nivåer efter grundvaccination (Evidensstyrka 1).
- Hur länge skyddet mot infektion med hepatit B varar är ofullständigt känt (Otillräckligt vetenskapligt underlag).

### *Allvarliga biverkningar*

- Allvarlig överkänslighetsreaktion har beskrivits efter hepatit B-vaccination men är mycket sällsynt (Otillräckligt vetenskapligt underlag).
- Det finns inte tillräckligt med vetenskapligt underlag för att utesluta eller bekräfta ett samband mellan sjukdomen multipel skleros (MS) och hepatit B-vaccination. De data som finns talar sammantaget mot ett samband.
- För övriga allvarliga biverkningar efter vaccination mot hepatit B som beskrivits i fallrapporter; dödsfall, annan neurologisk sjukdom än MS, ledinflammation och kroniskt trötthetssyndrom ger den sammanlagda litteraturen inga säkra hållpunkter för ett orsakssamband.

## Skyddseffekter och biverkningar av BCG-vaccin

Tuberkulos är en allvarlig sjukdom orsakad av bakterier inom det så kallade *Mycobacterium tuberculosis*-komplexet. Infektionen kan drabba många olika organ i kroppen, men lungtuberkulos är den helt dominerande formen. I praktiken är det bara lungtuberkulos som innebär smitt-risk för omgivningen. Sjukdomen har global utbredning. Man beräknar att en tredjedel av världens befolkning är infekterad, men endast en mindre del utvecklar sjukdom och blir därigenom smittsamma. Tuberkulos är särskilt allvarlig hos barn, som lättare utvecklar spridd (miliär) sjukdom eller tuberkulös hjärnhinneinflammation. I Sverige upptäcks årligen omkring 500 nya fall av tuberkulos. En majoritet av fallen de senaste åren har gällt personer som är födda utomlands, men smittspridning inom landet förekommer också.

BCG-vaccin mot tuberkulos har använts sedan 1920-talet. Namnet kommer från de två franska forskare som utvecklade vaccinet (BCG = Bacille Calmette-Guérin). Vaccinet innehåller levande försvagade bakterier som är nära släkt med tuberkulosbakterier. Vaccinationen introducerades i Sverige redan år 1928 och på 1940-talet infördes allmänna vaccinationsprogram för nyfödda, skolbarn och värnpliktiga. Idag rekommenderas endast barn med förhöjd risk att vaccineras, t ex barn med känd tuberkulos i omgivningen eller ökad kontakt med länder där sjukdomen är vanlig.

Vaccinets skyddseffekt är omstridd och varierar bl a med geografiska, sociala och hygieniska förhållanden. Skyddseffekten för alla åldersgrupper sammantaget varierar i olika studier från inget påvisbart skydd, upp till 80 procents skydd.

Litteratursökningen har avgränsats till att gälla BCG-vaccination utförd under det första levnadsåret och vilket skydd mot tuberkulos detta kan ge under de första fem levnadsåren. Det är de små barnens känslighet för allvarlig tuberkulos som ligger bakom denna avgränsning. När det gäller rapporter om biverkningar har ingen begränsning i ålder gjorts, dels för

att inte underskatta förekomsten av allvarliga sällsynta biverkningar, dels för att biverkningar av vaccination i spädbarnsåldern skulle kunna visa sig långt senare.

Frågeställningar inför den systematiska genomgången av litteratur:

- Ger BCG-vaccination under det första levnadsåret skydd mot allvarlig tuberkulos under barnets fem första levnadsår?
- Förekommer allvarliga biverkningar av BCG-vaccin givet under det första levnadsåret, dvs sådana biverkningar som ger bestående men eller död?

## Slutsatser

- BCG-vaccination givet under nyföddhetsperioden eller kort därefter skyddar barn mot tuberkulos under de fem första levnadsåren.
  - Skyddet mot alla former av tuberkulos är cirka 75 procent (Evidensstyrka 2).
  - Skyddet mot spridd (miliär) tuberkulos och tuberkulös hjärnhinneinflammation är högre och ligger i storleksordningen 75–85 procent (Evidensstyrka 2).

### *Allvarliga biverkningar*

- Allvarliga biverkningar med dödlig utgång (spridd dödlig BCG-infektion) efter BCG-vaccination förekommer, men är ytterst sällsynt (Evidensstyrka 1). Risken är i storleksordning 1 fall per 100 000 vaccinerade men kan inte anges exakt. Detta tillstånd drabbar personer med en sällsynt genetisk immunbristsjukdom, som också innebär en ökad risk för andra sjukdomar. För att ytterligare minska risken för denna allvarliga men sällsynta biverkan rekommenderas numera i Sverige att vaccination mot BCG ges först efter 6 månaders ålder (istället för under nyföddhetsperioden) för att barn med denna ovanliga immunbristsjukdom ska hinna upptäckas och BCG-vaccination undvikas.

## Biverkningar av kombinationsvacciner

Kombinationsvaccin eller polyvalent vaccin består av antigen från flera mikroorganismer och erbjuder därmed samtidig vaccination i samma injektion mot flera sjukdomar. I Sverige började vi använda kombinationsvacciner redan i slutet av 1940-talet då difteri- och tetanusvaccin (DT) infördes. Under femtiotalet lade man till kikhostevaccin av helcellstyp (Pw) i ett trivalent DTPw-vaccin. Från 1960-talet kombinerades i flera länder, som Frankrike och Holland, DTPw med inaktiverat poliovaccin (IPV). Under 1990-talet ledde tillkomsten av nya vacciner mot *Haemophilus influenzae* typ b (Hib), hepatit B (HBV) och acellulära vacciner mot kikhosta (Pa) till ett ökat intresse för och utveckling av kombinationsvacciner baserade på DTPa. I detta avsnitt diskuteras sådana vacciner med särskild inriktning på biverkningar.

### *Aktuella vacciner i Sverige*

Inom barnhälsovården används idag i regel femvalent kombinationsvaccin som innehåller vacciner mot difteri-stelkramp-kikhosta-polio-*Haemophilus influenzae* typ b (DTPa-IPV/Hib). Det finns två sådana preparat (vacciner) tillgängliga i Sverige, varav det ena (Pentavac<sup>®</sup>, tillverkas av Sanofi Pasteur MSD) innehåller ett tvåkomponents acellulärt kikhostevaccin, Pa2, medan det andra (Infanrix<sup>®</sup>-Polio+Hib, tillverkas av GlaxoSmithKline) innehåller ett trekomponents kikhostevaccin, Pa3. Det finns även ett hexavalent vaccin som dessutom innehåller hepatit B-vaccin (HBV, DTPa-IPV-HBV/Hib; Infanrix<sup>®</sup>-Polio-Hepatit B+Hib). Detta vaccin används framför allt till barn med ökad risk för hepatit B-smitta.

Frågeställningar inför den systematiska genomgången av litteratur:

- Skiljer sig frekvensen av biverkningar efter vaccination med ett kombinationsvaccin som innehåller följande fyra vacciner (tetravalent); inaktiverat poliovaccin (IPV), difteri (D), stelkrampsvaccin (T) och acellulärt vaccin mot kikhosta (Pa) (DTPa) jämfört med enbart DTPa (trivalent)?

- Skiljer sig frekvensen av biverkningar efter vaccination med ett kombinationsvaccin som innehåller följande fem vaccin (pentavalent); *Haemophilus influenzae* typ b-vaccin (Hib) utöver DTPa-IPV jämfört med enbart DTPa eller DTPa-IPV?
- Skiljer sig frekvensen av biverkningar efter vaccination med ett kombinationsvaccin som innehåller följande sex vaccin (hexavalent); hepatit B-vaccin (HBV), DTPa-IPV/Hib jämfört med enbart DTPa, DTPa-IPV eller DTPa-IPV/Hib?
  - För *icke-allvarliga ogynnsamma händelser*
- Förekommer *allvarliga, ogynnsamma händelser*?
- Förekommer *tidigare okänd ogynnsam händelse* efter sådan vaccination till barn (<18 år)?

## Slutsatser

- Det finns inte visat några kliniskt betydelsefulla skillnader i förekomst av rodnad, svullnad eller feber efter grundvaccination eller påfyllnadsdoser med hexavalent DTPa-IPV-HBV/Hib, pentavalent DTPa-IPV/Hib eller DTPa-HBV/Hib, tetravalent DTPa-IPV eller trivalent DTPa (Evidensstyrka 2).
- Det finns inte hållpunkter för en ökad förekomst av blekhet, slapphet och nedsatt kontaktbarhet så kallad hypoton hyporesponsiv episod eller av långvarig otröstlig gråt efter vaccination med hexa-, penta- eller tetravalenta vaccin jämfört med trivalent DTPa (Evidens styrka 3).
- För de enstaka allvarliga biverkningarna inklusive dödsfall som beskrivits i fallserier eller i nationella biverkningsrapporter, efter vaccination med kombinationsvaccin, ger den sammanlagda litteraturen inga säkra hållpunkter för ett orsakssamband (Otillräckligt vetenskapligt underlag).



## Ekonomiska aspekter på vaccination

Olika former av hälsoekonomiska analyser används för att väga nytta av vaccinationer mot kostnader. Vanligast är kostnadsnytto- och kostnads-effektanalyser. Beräkningarna grundas på många olika faktorer:

- hur vanlig sjukdomen är
- risken för smitta
- andel av målgruppen som blir vaccinerad
- vaccinets skyddseffekt
- skyddets varaktighet
- kostnad för vaccination (vaccin och administrering av vaccin)
- direkta sjukvårdskostnader (för vaccinerade respektive ovaccinerade)
- produktionsförlust vid insjuknande (för vaccinerade respektive ovaccinerade; föräldrars frånvaro från arbetet vid barns sjukdom; förtida dödsfall)
- diskonteringsränta.

Beräkningarna är ofta specifika för ett enskilt land, vilket kan göra det svårt att jämföra beräkningar från olika länder. Analyser av vaccinationsprogrammets ekonomiska konsekvenser baseras i de flesta fall på att följa de vaccinerade över tiden. Man kan dessutom behöva ta hänsyn till den dynamiska effekt som uppstår genom en så kallad flockeffekt, det indirekta skydd som ovaccinerade får när tillräckligt många vaccinerats. Med hög anslutning till ett vaccinationsprogram finns inte längre förutsättningen för smittspridning och sjukdomen ”försvinner”.

Vid den systematiska litteraturgranskningen av hälsoekonomiska studier av vaccin mot *Haemophilus influenzae* typ b, kikhosta respektive hepatit B kunde 36 studier inkluderas, samtliga så kallade modellstudier. Bara två av dem baseras på svensk epidemiologi och kostnader hämtade från svensk sjukvård. Med tanke på att beräkningen av kostnadseffektivitet i hög grad beror på landets specifika förutsättningar finns därför inte förutsättningar att göra en sedvanlig evidensgradering. Resultaten redovisas därför bara som allmänna observationer. De ekonomiska analyserna har gjorts från olika perspektiv. Med sjukvårdsperspektiv menas att en avgränsning gjorts till sjukvårdens kostnader och intäkter (minskat insjuknande), medan samhällsperspektiv innebär att även kostnader för sjukfrånvaro, ibland även förtida död, kan ha inkluderats i analysen.

## ***Haemophilus influenzae* typ b**

Den samhällsekonomiska nyttan av vaccinering mot *Haemophilus influenzae* typ b kan, beroende på tillämpad princip för värdering av liv, enligt modellstudier förväntas överstiga vaccinationskostnaden.

## **Kikhosta**

Vaccination mot kikhosta är belyst i flertalet modellstudier med samhällsperspektiv och har visats vara kostnadseffektivt. Modellstudier visar att påfyllnadsdos kan ges till en rimlig kostnad per förhindrat fall av kikhosta.

## **Hepatit B**

Vaccination mot hepatit B är dåligt belyst från samhällsperspektiv i publicerade modellstudier. Modellstudier med sjukvårdsperspektiv visar, förutom till riskgrupper, att multivalent vaccin (här avses vaccin mot hepatit B och *Haemophilus influenzae* typ b) är mest kostnadseffektivt att ge till spädbarn. Kostnaden per förväntat överlevnadsår blir emellertid hög.

## **Kvarstående problem – skäl för fortsatt forskning**

Projektgruppens uppdrag har varit att granska effekt och biverkningar av enskilda vacciner eller kombinationer av vacciner inom ramen för ett vaccinationsprogram. Det gäller således både resultat av kliniska prövningar och uppföljning av vaccinationer som ges till barn i ett allmänt program. Detta dubbla perspektiv kräver olika forskningsansatser.

Enskilda vaccinernas skyddande effekt kan bäst bedömas genom randomiserade kontrollerade prövningar där vaccinerade jämförs med o vaccinerade. Sådana studier ger möjlighet att påvisa skyddseffekt och ofta förekommande biverkningar.

Däremot kan inte ett vaccins effekt på befolkningsnivå i ett allmänt vaccinationsprogram avläsas i kontrollerade experiment. Effektiviteten studeras istället huvudsakligen i samband med att ett nytt vaccin introduceras, då sjukdomens förekomst kan observeras före och efter introduktionen. Sådana studier tillmäts lägre bevisvärde jämfört med

kontrollerade randomiserade studier och får därför lägre evidensstyrka i SBU:s nuvarande system för gradering av evidens. Erfarenhet från flera länder visar dock övertygande att sjukdomen har kontrollerats eller t o m utrotats med vaccination.

Även i fall där ett vaccinationsprogram avbryts (t ex vaccination mot kikhosta i Sverige) eller där vaccinationstäckningen minskar (t ex vaccination mot mässling efter autismlarm i Storbritannien) och sjukdomen då återkommer, kan bekräfta ett vaccins effektivitet även om detta inte i strikt vetenskaplig mening kan tillmätas ett högt bevisvärde.

För bedömning av biverkningar, särskilt av sällsynta allvarliga tillstånd, finns motsvarande metodsvårigheter:

- Kontrollerade studier kan aldrig göras så stora att även mycket små risker kan uteslutas.
- Misstanken om ett samband mellan vaccination och autism kunde avskrivs framför allt genom danska studier som utnyttjade ett nationellt vaccinationsregister och sjukvårdens diagnosregister i en jämförelse mellan vaccinerade och ovaccinerade barn i landet, en metodik som inte kan ges högsta bevisvärde för frågeställningen.
- Vissa metoder där individerna används som sina egna kontroller i så kallade "time-series"-studier kan inte heller tillmätas högt bevisvärde trots att de på ett elegant sätt analyserar risken för en biverkan inom det tidsintervall efter vaccination då en biverkan är förväntad (t ex feber och kramper inom 48 timmar efter kikhostevaccination eller hjärninflammation 7–14 dagar efter mässlingsvaccination).

För att få säkrare data och bättre kvalitet på övervakningen av vaccinationsprogram, både när det gäller skyddseffekt och biverkningsrapportering, finns flera möjligheter. Bland önskvärda förändringar kan nämnas inrättandet av ett svenskt vaccinationsregister, en skärpt rapportering av sjukdomar man vaccinerar mot och en förbättrad biverkningsrapportering, med möjlighet att koppla biverkningsdata till ett vaccinationsregister.

Eftersom det för flertalet vacciner inte är känt hur länge skyddseffekten kvarstår är det viktigt med regelbundna sero-epidemiologiska undersökningar i befolkningen. Genom att i olika åldersgrupper mäta antikroppshalterna mot de smittämnen som vi vaccinerar för i det svenska vaccinationsprogrammet kan man få en uppfattning om hur bra det kvarstående skyddet är olika lång tid efter genomgången vaccination.

Vidare är det angeläget att bevaka den epidemiologiska utvecklingen av olika smittämnen efter införandet av en allmän vaccination för att tidigt upptäcka om det finns behov av att modifiera ett vaccins sammansättning. Som exempel kan nämnas pneumokockvaccinet, vilket införs i barnprogrammet från 1 januari 2009. Detta vaccin ger ett gott skydd hos små barn mot sju av de vanligaste pneumokocktyperna. Totalt finns det dock mer än 90 pneumokocktyper och i vissa populationer har man efter flera års vaccination sett att några av de typer som inte ingår i vaccinet blivit en allt vanligare orsak till pneumokockinfektion.