

# Vacciner till barn

## Skyddseffekt och biverkningar

---

En systematisk litteraturöversikt

*Februari 2009*



---

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

# SBU ger kunskap för en bättre vård

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder.

SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU ger ut flera rapportserier. I ”SBU Utvärderar” har SBU:s expertgrupper själva gjort den systematiska utvärderingen. Serien omfattar både etablerade metoder (gula rapporter) och nya metoder (Alert). ”SBU Kommenterar” sammanfattar och kommenterar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU svarar också på frågor direkt från beslutsfattare i vården via SBU:s Upplysningstjänst.

Välkommen att läsa mer om SBU:s rapporter och verksamhet på [www.sbu.se](http://www.sbu.se).

## **Denna rapport (nr 191) kan beställas från:**

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm  
Besöksadress: Tyrgatan 7  
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60  
Internet: [www.sbu.se](http://www.sbu.se) • E-post: [info@sbu.se](mailto:info@sbu.se)

Grafisk produktion av Åsa Svensson, SBU  
Rapportnr: 191 • ISBN 978-91-85413-28-7 • ISSN 1400-1403

# Vacciner till barn

## Skyddseffekt och biverkningar

---

### En systematisk litteraturöversikt

#### Projektgrupp

Margareta Blennow	Patrick Olin
Rose-Marie Carlsson	Sven-Arne Silfverdal
Lars Åke Hanson	Anneth Syversson
Anders Lindberg	(projektassistent)
Lars Lindquist	Juliette Säwe
Margaretha Magnusson	(projektledare)
Lennart Nilsson	Ann Söderström
Anders Norlund	Birger Trollfors
Olof Nyrén	Åke Örtqvist
Per-Olof Olcén	(ordförande)

#### Övriga författare

Erwin Bischofsberger	Leif Gothefors
Göran Elinder	

#### Externa granskare

Thomas Arvidsson	Bertil Kaijser
Bjarne Bjorvatn	Terhi Kilpi
Marta Granström	Lars Åke Levin
Geir Gunnlaugsson	



# Innehåll

---

<b>SBU:s sammanfattning och slutsatser</b>	<b>17</b>
<b>1. Inledning</b>	<b>47</b>
Projektets bakgrund och syfte	47
Uppdraget	49
Fokus och avgränsningar	50
1.1 Immunförsvaret och vaccinationer	51
Snälla och farliga smittämnen som människan lever med	51
<i>Infektionsförsvaret</i>	51
<i>Varför vaccinera?</i>	57
<i>Barnets infektionsförsvaret</i>	57
<i>Vilka krav bör man ställa på ett vaccin?</i>	58
<i>Att mäta vaccinsvar</i>	60
Referenser	62
1.2 Allmänt om vaccinationer och vaccin	63
Vaccin och vaccination	63
Behandlingseffekt	64
<i>Skyddseffekt</i>	64
<i>Relativ effekt</i>	65
<i>Serologiska korrelet till skydd</i>	65
<i>Serologi som mått på relativ behandlingseffekt</i>	66
Studier av skyddseffekt	66
<i>Prospektiv randomiserad placebokontrollerad studie</i>	66
<i>Fall-kontrollstudier</i>	67
<i>Studier av effektivitet</i>	68
<i>Flockeffekt – skyddseffekt på gruppnivå</i>	68
<i>(”Herd immunity”)</i>	
<i>Före-efterstudier</i>	68
Biverkningar – ogynnsamma händelser efter vaccination	69
Schema för vaccinationer	70
<i>Tre- eller fyrdosscema till småbarn</i>	71
<i>En eller två doser mot mässling, påssjuka och röda hund</i>	71

Det allmänna svenska vaccinationsprogrammet	72
<i>Vad krävs av ett allmänt program?</i>	75
<i>Det nuvarande och kommande svenska barnvaccinationsprogrammet</i>	76
Referenser	79
1.3 Etiska aspekter på vaccination av barn	81
Den etiska utgångspunkten	81
Tre berättelser med etisk analys	82
<i>Risk för svår sjukdom med potentiell dödlig utgång utan vaccination</i>	83
<i>Allvarlig åkomma utan vaccination</i>	83
<i>Lättare åkomma utan vaccination</i>	84
Avslutande diskussion	85
Referenser	87
1.4 Ekonomiska aspekter på vaccination	89
Inledning	89
<i>Olika metoder för ekonomiska beräkningar av vaccinationer</i>	89
<i>Hälsoekonomiska analyser</i>	91
<i>Jämförelser av vaccinationsstudier</i>	91
<i>Flockeffekt</i>	92
Referenser	9

## **2. Metod för den systematiska litteraturgranskningen** **99**

Specifika frågeställningar	99
Systematisk litteratursökning	99
Urval av studier	100
<i>Relevans för frågeställningen</i>	100
<i>Metodologisk kvalitet (bevisvärde)</i>	100
Redovisning	101
Principer för bevisvärde	101
Syntes och styrkegradering av slutsats	102
Specifika metodproblem	105
<i>Kvalitetsvärdering av studier med biverkan som utfall</i>	105
Hälsoekonomiska studier	108
Litteratursökning och granskning	108
Modellstudier	108
Referenser	109

<b>3. Systematisk litteraturgenomgång</b>	<b>111</b>
Slutsatser	111
Skyddseffekt, biverkningar och påverkan på bärarskap vid vaccination med konjugerat <i>Haemophilus influenzae</i> typ b(Hib)-vaccin	111
Skyddseffekter och biverkningar av acellulärt kikhostevaccin	112
Skyddseffekt och biverkningar av vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR)	114
Skyddseffekt och biverkningar av hepatit B-vaccin	115
Skyddseffekter och biverkningar av BCG-vaccin	116
Biverkningar av kombinationsvacciner baserade på DTPa	116
Ekonomiska aspekter på vaccination	117
3.1 Skyddeffekt, biverkningar och påverkan på bärarskap vid vaccination med konjugerat <i>Haemophilus influenzae</i> typ b(Hib)-vaccin	119
Slutsatser	119
Inledning	120
<i>Bakteriologi</i>	120
<i>Incidens och klinik</i>	120
<i>Vaccin</i>	121
Systematisk litteraturgenomgång	124
Frågeställningar	124
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	124
Beskrivning av studier och resultat	126
Skyddseffekt	126
Bärarskap	134
Flockeffekt ("Herd immunity")	136
Hib i kombinationsvacciner	137
Biverkningar	138
<i>Dödsfall</i>	139
<i>Sjukhusvård och akutbesök</i>	140
<i>Kramper</i>	140
<i>Insulinberoende diabetes mellitus (diabetes mellitus typ 1 juvenil diabetes)</i>	142
<i>Guillain-Barré syndrom</i>	144
Sammanfattning – biverkningar	144
Referenser	162

3.2 Skyddseffekter och biverkningar av acellulärt kikhostevaccin	169
Slutsatser	169
Inledning	171
<i>Epidemiologi och klinik</i>	171
<i>Vacciner mot kikhosta</i>	173
Systematisk litteraturgenomgång	177
Kapitlets avgränsningar	177
Skyddseffekt	178
Frågeställningar	178
Inklusionskriterier och begränsningar	179
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	180
Beskrivning av studier och resultat	182
<i>Studier av acellulära vacciner</i>	182
Sammanfattning effekt/effektivitet för acellulära kikhostevacciner	187
<i>Effekt</i>	187
Effektivitet	191
Biverkningar	192
Frågeställningar	192
Inklusionskriterier och begränsningar	192
1. För icke-allvarliga ogynnsamma händelser	192
2. För allvarliga, ogynnsamma händelser efter vaccination med acellulärt kikhostevaccin till barn (<18 år)	194
3. För tidigare okänd ogynnsam händelse efter vaccination med acellulärt kikhostevaccin till barn (<18 år)	194
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	195
Beskrivning av studier och resultat	197
Sammanfattning, biverkningar	202
<i>Icke-allvarliga ogynnsamma händelser efter vaccination</i>	202
<i>Sällsynta men ofarliga reaktioner</i>	204
<i>Allvarliga reaktioner</i>	205
<i>Dödsfall</i>	205
<i>Allvarlig (så kallad invasiv) bakteriell infektion</i>	206



<i>Encefalit/encefalopati</i>	207
<i>Anafylaxi</i>	207
<i>Andra sällsynta samt tidigare ej beaktade tillstånd</i>	208
Referenser	312
3.3 Skyddseffekter och biverkningar av vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR)	319
Slutsatser	319
Inledning	320
<i>Mässling</i>	320
<i>Påssjuka</i>	323
<i>Röda hund</i>	324
<i>Mässling–påssjuka–röda hundvaccin (MPR-vaccin)</i>	326
Systematisk litteraturgenomgång	327
Frågeställningar	327
<i>Skyddseffekt</i>	327
<i>Biverkningar</i>	327
Inklusions- och exklusionskriterier	327
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	328
<i>Sökstrategier</i>	328
Beskrivning av studier och resultat	330
Skyddseffekt	330
<i>Separat mässlingsvaccin (ej tabellerade)</i>	330
<i>Separat påssjukevaccin (ej tabellerade)</i>	331
<i>Separat röda hundvaccin (ej tabellerade)</i>	332
<i>Kombinationsvaccin mot mässling–påssjuka–         röda hund</i>	333
Biverkningar	335
<i>Separat mässlingsvaccin (ej registrerat i Sverige,         ej tabellerade)</i>	335
<i>Separat påssjukevaccin (ej registrerat i Sverige,         ej tabellerade)</i>	336
<i>Separat röda hundvaccin (ej registrerat i Sverige,         ej tabellerade)</i>	337
<i>Kombinationsvaccin mot mässling–påssjuka–         röda hund (Tabell 3.3.3). Studerade biverkningar         har kursiverats</i>	337
Referenser	362

3.4 Skyddseffekter och biverkningar av hepatit B-vaccin	369
Slutsatser	369
Inledning	369
<i>Epidemiologi och klinik</i>	369
<i>Vaccin</i>	371
<i>Skyddseffekt och serologiskt svar</i>	371
<i>Effektstudier och studier av serologiskt svar</i>	372
Systematisk litteraturgenomgång	374
Skyddseffekt	374
Frågeställningar	374
Inklusionskriterier	374
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	375
Beskrivning av studier och resultat	375
<i>Långtidsskydd hos barn</i>	378
Biverkningar	380
Frågeställningar	380
Litteratursökning och urval av studier	380
<i>Demyeliniserande sjukdom –multipel skleros</i>	380
Resultat av litteratursökning	381
Beskrivning av studier och resultat	381
<i>Demyeliserande sjukdom</i>	381
<i>Dödsfall</i>	391
<i>Anafylaxi</i>	392
<i>Ledvärk och/eller ledinflammation</i>	393
<i>Kroniskt trötthetssyndrom</i>	393
<i>Övriga studier av biverkningar hos barn</i>	394
<i>Andra rapporterade symtom efter vaccination</i>	395
Referenser	420
3.5 Skyddseffekter och biverkningar av BCG-vaccin	429
Slutsatser	429
Inledning	429
<i>Tuberkulos och BCG-vaccination</i>	429
<i>Vaccin</i>	431
<i>Aktuell utveckling</i>	433
Systematisk litteraturgenomgång	434
Frågeställningar	434

Resultat av litteratursökningen och urval av studier	435
<i>Effektstudier</i>	435
<i>Biverkningar</i>	437
<i>Studier av biverkningar, allmänna synpunkter</i>	440
Beskrivning av studier och resultat	441
Skyddseffekt	441
Biverkningar	445
<i>IUAT-studien [22] – sammanfattande litteraturen 1921–1982</i>	445
<i>Studier rapporterade 1982 och senare</i>	449
Referenser	482
3.6 Biverkningar av kombinationsvacciner	489
Slutsatser	489
Inledning	489
<i>Aktuella vacciner i Sverige</i>	490
Systematisk litteraturgenomgång	491
Kapitlets avgränsningar	491
Biverkningar efter vaccination till barn (<18 år)	491
Frågeställningar	491
Inklusionskriterier och begränsningar	492
1. <i>För icke-allvarliga ogynnsamma händelser efter grundvaccination eller påfyllnadsdoser</i>	493
2. <i>För allvarliga, ogynnsamma händelser efter vaccination med polyvalent vaccin till barn (&lt;18 år)</i>	493
3. <i>För tidigare okänd ogynnsam händelse efter vaccination med polyvalent vaccin enligt ovan till barn (&lt;18 år)</i>	493
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	494
Beskrivning av studier och resultat	496
<i>Tetravalenta vacciner med och utan IPV</i>	496
<i>Polyvalent vaccin med och utan Hib</i>	497
<i>Polyvalent vaccin med och utan HBV och Hib</i>	499
<i>Hexavalent vaccin med HBV och Hib</i>	499
Sammanfattning, biverkningar	500
<i>Icke-allvarliga ogynnsamma händelser efter vaccination efter grundvaccination och/eller påfyllnadsdoser</i>	500

Sällsynta med ofarliga reaktioner	504
Allvarliga händelser	504
<i>Dödsfall</i>	504
<i>Encefalit/encefalopati och övriga allvarliga händelser</i>	505
Referenser	534
<b>4. Hälsoekonomiska aspekter på vaccination</b>	<b>537</b>
Slutsatser	537
Systematisk litteraturgranskning	538
Frågeställningar	538
<i>Haemophilus influenzae typ b</i>	538
<i>Kikhosta</i>	538
<i>Hepatit B</i>	538
Resultat av litteratursökning och urval av studier	538
Beskrivning av studier och resultat	539
<i>Haemophilus influenzae typ b</i>	539
<i>Kombinationsvacciner</i>	542
<i>Kikhosta</i>	542
<i>Hepatit B</i>	546
Diskussion	551
<i>Haemophilus influenzae typ b</i>	551
<i>Kikhosta</i>	553
<i>Hepatit B</i>	554
Referenser	576
<b>5. Kvarstående problem – skäl för fortsatt forskning</b>	<b>579</b>
<b>6. Ord- och förkortningslista</b>	<b>583</b>
<b>7. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv</b>	<b>587</b>

**Bilaga 1. Sökstrategier**

**595**

**Bilaga 2. Mallar etc för bedömning  
av studiernas kvalitet**

Publicerad på [www.sbu.se/barnvaccination](http://www.sbu.se/barnvaccination)

**Bilaga 3. Exkluderade studier**

Publicerad på [www.sbu.se/barnvaccination](http://www.sbu.se/barnvaccination)



# 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.



Frageställningar 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 feberkrampar 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 smittorisik 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 vaccin 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 vaccin 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.



# 1. Inledning

---

## Projektets bakgrund och syfte

Immunisering mot olika infektioner har praktiserats i olika kulturer sedan mycket lång tid tillbaka, men det var först efter att Edward Jenner år 1796 visat att vaccination med kokoppor skyddade mot smittkoppor som principerna vann ett mer allmänt gehör. Smittkoppor var vid den tiden den vanligaste dödsorsaken hos små barn och redan år 1816 infördes obligatorisk vaccinering mot smittkoppor i Sverige. Vaccinationen gjorde att smittkoppssjukdomen försvann från många länder, men så länge smittan fanns kvar någonstans i världen kvarstod behovet att fortsätta vaccinera hela befolkningen. Detta illustrerades så sent som i början av 1960-talet när en svensk sjöman tog med sig smittan hem och gav upphov till den sista smittkoppsepidemin i vårt land. Världshälsoorganisationen (WHO) inledde år 1967 en lyckosam global vaccinationskampanj mot smittkoppor, vilket ledde till att sjukdomen helt försvann inom en 10-årsperiod. I Sverige kunde vi därför sluta att vaccinera mot smittkoppor år 1976.

Elimineringen av smittkoppor är det första exemplet på att vaccinationer kan bidra till att helt utrota en allvarlig sjukdom. Det finns gott hopp om att också polio snart ska vara utrotat och stora framsteg har gjorts globalt när det gäller att begränsa sjukligheten av mässling och även stelkramp. På sin hemsida skriver WHO att ”vaccinering är ett redskap med bevisad effekt för kontroll och till och med utrotning av sjukdomar”. Vidare konstaterar man att vaccinationer tillhör de mest kostnadseffektiva insatser man kan göra inom hälso- och sjukvård.

Det svenska barnvaccinationsprogrammet introducerades liksom i många andra länder under 1940-talet. Först ut var vaccination mot tuberkulos (som sedan år 1976 enbart erbjuds vissa riskgrupper), difteri och stelkramp, följt av kikhosta och polio cirka 10 år senare. På 1970-talet introducerades mässlingvaccin strax därefter även vaccin mot röda hund

och dessa ges sedan början av 1980-talet tillsammans med vaccin mot påssjuka i det så kallade MPR-vaccinet. De senaste tillskotten till programmet är vaccin mot *Haemophilus influenzae* typ b (1992) och hepatit B (1996), där det senare rekommenderas till vissa riskgrupper. En mer detaljerad beskrivning av det allmänna svenska vaccinationsprogrammet ges i Kapitel 1.2 "Allmänt om vaccinationer och vaccin".

I Sverige, liksom i många länder med hög vaccinationstäckning, har de sjukdomar som ingår i vaccinationsprogrammet minskat kraftigt, ofta med 98–99 procent. Det är därför ovanligt att barnfamiljer har personlig erfarenhet av någon som sjuknat i t ex en av de klassiska barnsjukdomarna, eller ännu mindre drabbats av en komplikation till dessa. Eftersom dessutom risken för det enskilda barnet att insjukna är så låg är det naturligt att föräldrar kan komma att ifrågasätta om det verkligen är nödvändigt att vaccinera sitt barn.

Inom all hälso- och sjukvårdsverksamhet måste värdet av en åtgärd (diagnostisk undersökning, operation, läkemedelsbehandling etc) vägas mot de eventuella risker (strålning, vårdrelaterad infektion, läkemedelsbiverkan etc) som åtgärden kan medföra. Detta blir än viktigare när det gäller preventiva insatser, såsom vaccinationer, eftersom dessa ges till friska individer i syfte att skydda mot eventuell sjukdom senare i livet. För barnfamiljen är det naturligt att skyddseffekten för det egna barnet upplevs som det primära. Mot skyddseffekten ställs sedan risken för att barnet ska insjukna om det inte vaccineras, samt risken för eventuella biverkningar av vaccinet. Det hela kompliceras av att risken för att insjukna i flertalet av de sjukdomar som ingår i barnvaccinationsprogrammet också beror på hur stor del av befolkningen som har skydd (efter vaccination eller naturlig infektion) mot den aktuella infektionen, så kallad flockimmunitet. Redan när andelen vaccinerade i en åldersgrupp sjunker under 90 procent ökar risken för t ex mässlingepidemier.

En vaccination innebär att man tillför en person hela eller delar av ett smittämne som på olika sätt gjorts "ofarligt" för att stimulera immunförsvaret att bilda antikroppar och skyddande vita blodkroppar, samt minnesceller för båda dessa kategorier, för att förhindra personen från att drabbas av en naturlig infektion med samma smittämne (se vidare Kapitel 1.1 "Immunförsvaret och vaccinationer"). Vaccinationen syftar

alltså till att aktivera immunförsvaret och därför är det vanligt med lokala reaktioner, som rodnad, svullnad och ömhet på platsen för injektionen och ibland också en mer generell reaktion i form av feber. Typen och frekvensen av dessa ”naturliga” reaktioner är i regel snabbt övergående och väl kända inom vården, men de är naturligtvis oerhört viktiga att informera barnfamiljer om innan vaccination. För vissa vacciner finns också ovanliga, men mer allvarliga biverkningar påvisade, t ex överkänslighetsreaktioner och påverkan på centrala nervsystemet. När det gäller ovanliga biverkningar kan sambandet mellan vaccinationen och biverkan vara svårt att fastställa, speciellt om biverkan uppträder en längre tid efter vaccinationstillfället. Eftersom nästan alla barn deltar i vaccinationsprogrammet kommer också allvarliga sjukdomar av olika slag, men som inte har samband med vaccinationen, av en ren slump kunna drabba barn i nära anslutning till ett vaccinationstillfälle.

Under slutet av 1990-talet rapporterades ett misstänkt samband mellan mässling–påssjuka–röda hundvaccin (MPR) och autism. Efter detta sjönk vaccinationstäckningen av MPR hos 2-åringar generellt i Sverige och mycket kraftigt i vissa områden. Efter att flera noggranna och stora studier har fastslagit att något sådant samband inte finns har vaccinationstäckningen i det närmaste återgått till tidigare nivåer. Detta illustrerar att allmänhetens tilltro till de olika vaccinerna är nyckeln till att uppnå målen för vaccinationsprogrammen, dvs att nå en hög vaccinationstäckning för att kontrollera och på sikt eventuellt kunna utrota smittämnet. *För att kunna ge objektiv information till barnfamiljer finns därför ett behov av att ta fram ett gediget kunskapsunderlag, grundat på bästa möjliga bevis avseende såväl skyddseffekter som biverkningar hos de vacciner som ingår i det nuvarande barnvaccinationsprogrammet.*

## Uppdraget

Uppdraget från SBU, år 2003, till expertgruppen var att göra en systematisk kunskapsgenomgång av de vacciner som ingår i det svenska barnvaccinationsprogrammet. Huvudfrågeställningen var att på ett systematiskt sätt bestämma evidensen för skyddseffekt för respektive vaccin och beskriva hur stora riskerna är med att vaccinera. Arbetet har lagts upp så att ett antal specificerade frågeställningar för varje studerat vaccin besvarats.

## Fokus och avgränsningar

För att möjliggöra att gruppen skulle kunna slutföra projektet inom rimlig tid var det nödvändigt att begränsa antalet studerade vacciner. Vi har därför fokuserat på att systematiskt studera skyddseffekter och bieffekter för tuberkulosvaccin (BCG), mässling–påssjuka–röda hundvaccin (MPR), vaccin mot kikhosta, *Haemophilus influenzae* typ b och hepatit B. Vi har också systematiskt studerat bieffekter när det gäller de idag använda kombinationsvaccinerna innehållande stelkramp, difteri, polio, kikhosta, *Haemophilus influenzae* typ b, *med eller utan* hepatit B. Det bör i detta sammanhang påpekas att det är svårt att få in frågeställningar om biverkningar i de systematiska modeller för granskning av vetenskapliga studier som finns tillgängliga. Det finns i princip inga tillräckligt stora prospektiva randomiserade studier för att med högt bevisvärde kunna utesluta eller bekräfta sambandet mellan vaccination och en ovanlig, men farlig biverkning. Trots tidsmässiga samband mellan vaccination och biverkningar är också det kausala sambandet ofta mycket svårvärderat.

Arbetet har också inkluderat hälsoekonomiska analyser för de tre vacciner där sådana fanns tillgängliga, vaccin mot kikhosta, *Haemophilus influenzae* typ b och hepatit B. Vidare ingår också en kort beskrivning av de ingående sjukdomarnas naturalförlopp och ett avsnitt med etiska överväganden med avseende på risker och nytta för individen respektive samhället.

I rapporten ingår inte systematisk granskning av skyddseffekter av vaccin mot difteri, stelkramp och polio. Inte heller har vi granskat tillsatserna, t ex tiomersal eller aluminium, eller nya vacciner som är på väg in i det svenska barnvaccinationsprogrammet, som t ex de konjugerade pneumokockvaccinet. Slutligen så har vi inte gjort någon bedömning av hur väl det svenska barnvaccinationsschemat fungerar, dvs med hur många doser, vid vilken tidpunkt och i vilka kombinationer med andra vacciner de enskilda vaccinerna ges, eftersom en sådan inte är möjlig med den systematiska metodik som använts. Rapporten ska därför varken ses som en heltäckande översikt av det svenska barnvaccinationsprogrammet eller som en manual för hur de olika vaccinerna ska användas.



## 1.1 Immunförsvaret och vaccinationer

### Snälla och farliga smittämnen som människan lever med

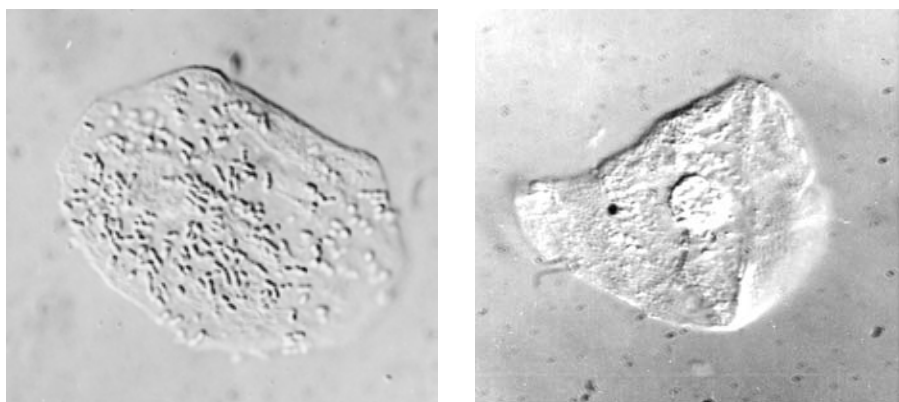
Människan är värd för många mikroorganismer, såsom bakterier och virus. De lever med eller av oss. Flertalet bakterier orsakar inga problem. De allra flesta av de bakterier vi normalt har i tarmen är ofarliga och många är livsnödvändiga bl a genom att konkurrera med andra farligare bakterier om utrymme och näring i tarmen. Därför är det svårt för en nyttillkommen bakterie att hålla sig kvar. Skyddande effekter av den normala bakterieflora, som finns både i tarm, munhåla, svalg, nedersta delen av urinvägarna och i slidan, kan dock skadas av exempelvis antibiotikabehandling eller andra bakteriehämmande medel.

Smittämnen som virus och bakterier, liksom vissa parasiter, kan emellertid orsaka infektioner men kroppen har ett väl utvecklat immunsystem som försvar mot infektioner. Ett mycket komplicerat immunförsvaret som kan möta attacker av många olika smittämnen. Smittämnen har under årtusenden tillsammans med människan utvecklat mekanismer för att kunna hålla sig kvar hos oss. Några kan finnas hos oss utan att skada, men andra har förmåga att invadera våra slemhinnor och vävnader. När vävnaderna invaderas får vi vanligen symtom på en infektion. Dessa symtom kan orsakas av att smittämnet frisätter skadliga ämnen, som lösliga toxiner. Stelkrampstoxinet är ett dramatiskt exempel på ett sådant ämne som kan ge svåra symtom. På senare år har man visat att symtomen vid de flesta infektioner oftast beror på aktivering av vårt eget infektionsförsvar: lokal smärta, ömhet, värmekänsla, rodnad, trötthet, feber, aptitlöshet, som alla är tecken på *inflammation*. Detta visar att infektionsskyddet helst ska kunna stoppa smittämnet redan på slemhinnorna. Så fort slemhinnornas celler och djupare vävnader blir indragna i infektionen kommer alltid symtom på inflammation att uppträda. Vårt infektionsförsvar har aktiverats.

### Infektionsförsvaret

Enstaka smittämnen kan tränga igenom oskadad hud. Andra smittämnen har utvecklat speciella mekanismer för att fästa vid slemhinnor och sedan tränga igenom dem (Figur 1.1.1). Flödet av saliv och tarmsaft,

liksom hosta, tarmrörelser och surt pH i magsäcken är exempel på *ospecifika försvarsmekanismer* som fungerar redan på slemhinnorna. I vävnaderna möter invaderande smittämnen de vita blodkropparna som finns i både blod och vävnader, neutrofiler, makrofager och monocyter. De har förmåga att äta upp, *fagocytera* och döda inträngande smittämnen och därmed skydda vävnaderna. Fagocyterna har särskilda ytstrukturer på cellytan, *receptorer*, som specifikt känner igen grupper av besläktade mikroorganismer; detta fungerar som *gruppsspecifikt infektionsförsvar*.



**Figur 1.1.1** Den vänstra bilden visar hur pneumokockbakterier, som kan ge olika typer av luftvägsinfektioner med inflammation i lungor, bihålor eller öron, effektivt fäster sig vid en cell från svalget från människa. Den vänstra bilden visar som jämförelse svalgceller utan bakterier (Bilder från docent Bengt Andersson, Göteborg).

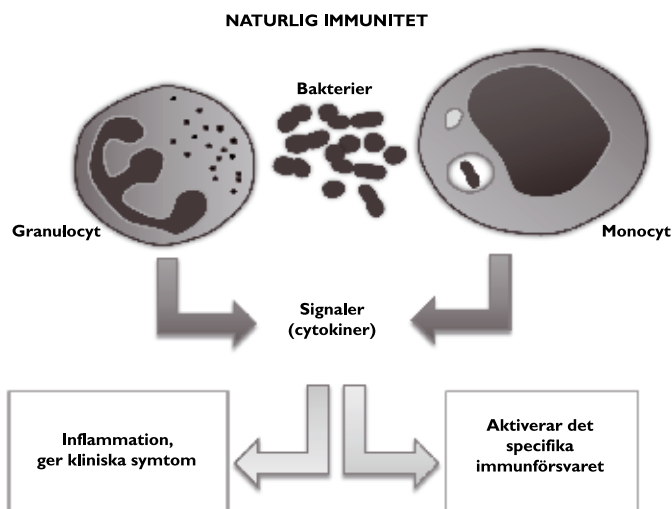
Kroppen har ännu ett avancerat försvarssystem, *det specifika immunförsvaret*, som är riktat specifikt mot vart och ett av alla smittämnen. Det specifika immunförsvaret har förmågan att vid behov snabbt öka både antal och effekt av de vita blodkropparna. Värde av detta system är att kunna utveckla ett kvarstående försvar mot de farliga bakterier och virus som lyckats nå in i vävnaderna. De farliga sjukdomsframkallande smittämnen har ofta många olika egenskaper, *virulensfaktorer*, som gör att de kan etablera sig i vävnaderna och där snabbt växa till i antal, snabbare än

försvaret kan eliminera dem. En virulensfaktor kan vara att bakteriens kolhydratkapsel gör det svårt för de vita blodkropparna, *fagocyterna*, att få grepp om bakterierna när de försöker ta upp dem för att döda dem. Bakterier kan också bilda giftiga ämnen som skadar fagocyternas förmåga att döda bakterier; en del riktigt virulenta bakterier som vissa *Salmonella* och tuberkelbakterier kan t o m överleva och föröka sig inne i fagocyter, skyddade mot andra försvarsmekanismer.

Frågan är hur det specifika immunförsvaret kan känna igen de smittämnen som är farliga och som det är viktigt att bygga upp ett tillräckligt starkt immunförsvaret mot. Senare års forskning har avsevärt ökat kunskaperna om immunförsvaret [1]. Receptorerna på ytan av fagocyterna, tycks kunna känna igen alla potentiellt farliga smittämnen. Det medför att så snart ett smittämne kommit in i vävnaderna så binds det till sådana receptorer. Därvid aktiveras de vita blodkropparna som tar upp och dödar det invaderande smittämnet.

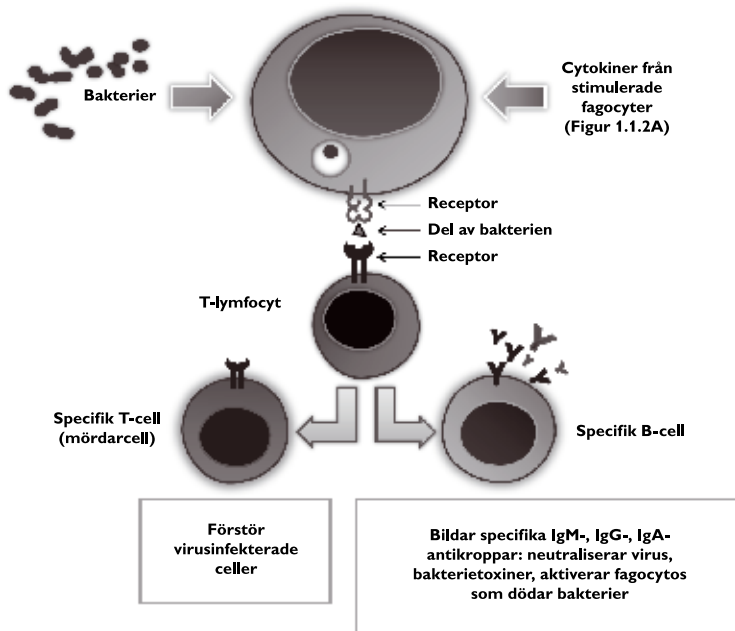
Dessa aktiverade celler bildar därtill en rad signaler med många följdeffekter:

1. De stimulerar ytterligare vita blodkroppar till att försöka äta upp och döda smittämnet genom fagocytos (Figur 1.1.2a).
2. Särskilda ämnen, *cytokiner*, bildas av de aktiverade fagocyterna vilka stimulerar till bildning av bl a en speciell sorts celler som presenterar delar av det dödade och nedbrutna smittämnet, så kallade *antigener*, för det specifika immunsystemets celler (Figur 1.1.2b). Antigenerna kan t ex bestå av smittämnets toxiner, eller dess olika ytstrukturer som exempelvis en kolhydratkapsel. Cytokinerna stimulerar också immunsystemet att bygga upp ett försvar bestående av antikroppar och så kallade T-lymfocyter. Dessa antikroppar och T-lymfocyter har särskilda receptorer, som specifikt känner igen antigenerna.



**Figur 1.1.2a** Om smittämnen, som exempelvis bakterier, lyckas ta sig in i våra vävnader möts de av snabbt ökande antal vita blodkroppar, särskilt neutrofila granulocyter ("neutrofiler") och monocyter. Dessa celler försöker ta upp och döda de infekterande bakterierna, genom att binda dem med särskilda receptorer som är specifika för olika grupper av bakterier. Därvid bildar de en rad signalsubstanser, kallade cytokiner, som utlöser olika symtom på inflammation i den infekterade vävnaden: lokal ömhet och smärta, svullnad, rodnad, feber, trötthet, aptitförlust. Dessa symtom kan vara lokala och bagatellartade, men kan bli generella och långdragna och få allvarliga konsekvenser såsom uttalade lokala vävnadsskador, mycket hög feber, och/eller undernäring.

Därtill aktiverar cytokinerna *det specifika immunsvaret* så att det bygger upp ytterligare infektionsförsvaret som är riktat just mot den infekterande mikroorganismen. Därmed kan immunsystemet selektivt expandera kraftigt, utan att hämma andra delar av infektionsförsvaret, se vidare Figur 1.1.2b.



**Figur 1.1.2b** Cytokinerna inducerade som i Figur 1.1.2a kommer att aktivera vita blodkroppar som kallas antigen-presenterande celler därför att de tar upp de infekterande bakterierna och presenterar delar av dem för T-lymfocyter. Några cirkulerande T-lymfocyter har redan från början receptorer som passar till det presenterade antigenet och kommer att stimuleras och i sin tur sätta fart på andra T-lymfocyter som utvecklar receptorer som är ännu mer specifika (med bättre passform) för det presenterade bakterieantigenet i detta exempel. Sådana specifika T-celler kommer sedan att cirkulera och kunna känna igen och reagera med det bakterieantigen som satte fart på antigenpresentationen. Dessa T-lymfocyter kallas cytotoxiska T-lymfocyter, eller specifika mördarceller. De kan om de är riktade mot ett virus eller en bakterie, döda den infekterade cellen, som känns igen genom att den uttrycker antigen från smittämnet på sin cellyta. De får hjälp av andra vita blodkroppar som cytokinaktiverade naturliga mördarceller och makrofager (monocyter som finns i vävnader) och av cirkulerande antikroppar för att neutralisera och eliminera smittämnen som slipper ut från de dödade infekterade vävnadscellerna.

Det *specifika immunförsvarets* kapacitet kan öka exponentiellt genom snabb celledelning av T-lymfocyter och antikroppsbyggande celler, B-lymfocyter. På det sättet ökar kroppens chans att eliminera smittämnet. Smittämnenas olika virulensfaktorer försvårar fagocyternas arbete, men via de olika komponenter i blod och vävnader som ingår i immunförsvaret aktiverar antikropparna fagocyterna så att deras skyddande kapacitet ökar.

Immunsystemet har en mycket stor förmåga att parallellt svara mot flera mikroorganismer och deras många olika antigener. De cytokiner som bildas när immunförsvaret aktiveras ger samtidigt upphov till de symtom som är typiska för infektion och inflammation (Figur 1.1.2a). Uppträder dessa symtom så talar det som regel för att kroppens infektionsförsvar gått igång.

Liksom receptorerna på T-lymfocyternas cellytor, som specifikt känner igen strukturer på den bakterie eller det virus som kroppen tidigare mött (Figur 1.1.2b), har även antikropparna receptorer som passar just till den mikroorganism som startat detta specifika immunsvaret. Det finns flera olika typer av antikroppar, immunoglobuliner, som har olika struktur, kallade IgM, IgG, IgA och på slemhinnor sekretions-IgA, men receptorn mot en viss mikroorganism är densamma (Figur 1.1.2b). När vi första gången möter en mikroorganism har receptorn på T-cellerna eller antikropparna inte en perfekt passform, men ändå tillräckligt för att de ska kunna fungera i immunförsvaret. Under infektionens gång, eller vid nästa exposition för samma mikroorganism, utvecklar immunsystemet alltmer välpassande receptorer. Det innebär att bindningen mellan den specifika T-lymfocyten, eller antikroppen, och mikroorganismen blir allt starkare. Därigenom kan ett infekterande virus eller ett bakterietoxin bindas och neutraliseras effektivare och skyddet blir bättre och säkrare. Bindningsstyrkan hos antikroppar kallas *aviditet* och kan vara ett bra mått på immunsvarets effektivitet.

Immunsystemet har löst problemet med att människan kan möta samma smittämne igen genom att utveckla ett *immunologiskt minne*. Det bygger på att ett litet antal minnesceller finns kvar efter det först mötet med smittämnet [2,3]. De kan leva kvar i decennier och vid en ny exposition

för samma smittämne genast känna igen det med hög specificitet. Minnescellerna stimuleras att snabbt dela sig och se till att specifika antikropppar och/eller T-lymfocyter produceras för att stoppa infektionen. Om vi skulle ha kvar alla specifika T-lymfocyter och antikroppsbildande celler som bildas under varje infektion så skulle vi ha ett mycket stort antal lymfocyter. De skulle konkurrera om utrymme och tillgång på energi med andra cellslag. Minnescellerna är därför en effektiv lösning: med hjälp av ett fåtal celler kan immunförsvaret bevaka om något av de smittämnen som tidigare orsakat infektion skulle försöka infektera oss igen.

### **Varför vaccinera?**

Om man på konstgjord väg och utan sidoeffekter kunde bygga upp ett skyddande immunsvaret utan att behöva genomgå den föregående infektionen så skulle det vara en stor vinst. Detta gäller särskilt smittämnen som ger upphov till allvarlig invalidiserande sjukdom och död, eller som kan sprida sig och orsaka stora epidemier [4]. En rad sådana vacciner har utvecklats och använts i stor omfattning. Vaccinerna ger i regel även upphov till minnesceller vilket gör att skyddet blir mycket långvarigt. På det sättet har smittkoppor helt kunnat utrotas. Polio är nästan utrotad i hela världen och i Sverige ser vi idag inte längre de svåra förlamningsfall som orsakades av polioepidemier [5]. På samma sätt har difteri, stelkramp, mässling, röda hund och påssjuka i stort sett försvunnit i länder med hög vaccinationsfrekvens [4].

### **Barnets infektionsförsvaret**

Barn har ett delvis utvecklat immunsystem tidigt i livet eftersom de ännu inte mött så många smittämnen att de kunnat bygga upp det specifika immunförsvaret. Därför har de färre B- och T-lymfocyter (Figur 1.1.2b), färre antikroppar och drabbas av fler infektioner än äldre. Vid kontakten med alla de olika mikroorganismer som normalt finns i vår miljö stimuleras deras immunsystem till ett alltmer utvecklat specifikt immunförsvaret. De fåtal medfödda lymfocyterna, som är specifika för ett visst smittämne, ökar snabbt i antal för varje smittämne barnet möter. Samtidigt ökar dessa lymfocyters specificitet och skyddet blir allt bättre. Den stora expansionen man ser hos immunsystemet redan hos spädbarnet beror alltså framför allt på denna ökning av antalet

lymfocyter. De vita blodkropparna, fagocyterna, ökar däremot bara just under en infektion.

Under de första levnadsåren stärks barnets immunförsvar dessutom av de IgG-antikroppar som förts över från mamman genom passage över moderkakan. Den skyddande effekten av dessa IgG-antikroppar minskar successivt genom nedbrytning så att mängden halveras ungefär var tredje vecka. Vidare innehåller bröstmjolk stora mängder av sekretions-IgA-antikroppar vilka hjälper till att stoppa smittämnen redan när de når slemhinnorna. Därtill finns flera andra komponenter i mjölken som via olika mekanismer skyddar barnet utan att åstadkomma inflammation, med de risker det innebär för barnets hälsa och tillväxt. Det finns även andra faktorer i bröstmjölken som kan förbättra utvecklingen av barnets eget immunförsvar [6,7].

Barnet möter normalt hundra till tusentals eller ännu fler antigen dagligen från föda, bakterier och virus som förekommer i miljön, men ett normalt fungerande immunsystem har mycket stor kapacitet att stimuleras till att samtidigt bygga upp skydd mot alla dessa.

De vacciner som ges till barn idag är mycket rena jämfört med tidigare. Det totala antalet komponenter i de nu använda vaccinerna rör sig om ett hundratal, medan de vacciner som användes förr innehöll några tusen [8]. Barn har god förmåga att tidigt kunna utveckla ett fungerande immunförsvar som svar på olika antigener däribland vacciner. Detta visas av att, t o m för tidigt födda barn med en födelsevikt av mindre än 1 000 gram, sju år efter gängse vaccinationer med flera vacciner samtidigt, hade skyddande antikropps nivåer mot dessa smittämnen [9].

Samtidigt ska det noteras att vacciner ibland kan ge upphov till sjukdomsliknande övergående biverkningar, t ex MPR-vaccinet som kan orsaka symptom som ter sig som en lindrig mässlingsinfektion.

### **Vilka krav bör man ställa på ett vaccin?**

Vacciner ska först och främst ge ett fullgott immunsvaret så att barnet förblir skyddat mot infektionen under lång tid [10]. Detta bör ske med ett vaccin som innehåller de rena komponenterna av smittämnet som



är nödvändiga för att ett skyddande immunsvaret ska utvecklas. Man bör således först ta reda på hur immunsvaret utvecklas efter en infektion med smittämnet. För flera smittämnen är detta kartlagt. För att bli skyddad mot stelkramp behöver man t ex enbart bilda antikroppar som binder till och neutraliserar stelkrampstoxinet så att det blir ofarligt. Vid utveckling av vaccin mot olika smittämnen måste man på motsvarande sätt bestämma vilka *virulensfaktorerna* är, dvs vilka komponenter hos mikroorganismen som gör att den kan orsaka sjukdom. I bästa fall kan man skydda mot smittämnet genom att bara immunisera mot en virulensfaktor. Om virulensfaktorn är ett toxin som difteritoxin måste det "avgiftas" (toxoid), men på ett sådant sätt att det fortfarande ger upphov till antikroppar som effektivt neutraliserar toxinet. De behöver då inte vara riktade exakt mot den giftiga delen, huvudsaken är att toxineffekten blockeras.

Neutraliserande antikroppar kan på motsvarande sätt ge effektivt skydd mot flera virusinfektioner. Antikropparna måste inte heller då vara riktade mot virusets sjukdomsalstrande strukturer; det räcker med att viruset neutraliseras/blockeras så att det inte kan bindas till och ta sig in i och infektera sina målceller hos människan. I andra fall krävs ett mer komplicerat skydd och vaccinet måste även stimulera produktion av skyddande T-lymfocyter.

I många fall krävs upprepade doser med noga utprovat intervall för att ge bästa möjliga och därtill långvarigt skydd, dvs så att det *immunologiska minnet* uppkommer. Efter vaccinationen finns de långlivade minnescellerna kvar, oftast i många år, och de sätter genast igång med ett specifikt immunsvaret mot smittämnet när de möter det igen.

För att ge ett tillräckligt skydd, inkluderande både T-lymfocyter och antikroppar, måste man använda levande virus i vissa vacciner, men i så försvagad form att vaccinet inte orsakar sjukdom och ger så få biverkningar som möjligt. I en del vacciner kan man istället behöva använda en tillsats, ett *adjuvans*, för att kunna stimulera till ett tillräckligt skyddande immunsvaret [5].

Vidare måste man ta reda på vid vilken ålder man åstadkommer det mest effektiva skyddet och som också är så långvarigt som möjligt. Helst vill man vaccinera barnet i låg ålder för att förebygga maximalt antal sjukdomsfall. Detta måste dock balanseras mot att immunsvaret kan vara mindre utvecklat under första levnadsåret.

Den immunitet som byggs upp under och efter en infektion blir ofta långvarig, ibland livslång. Det kan man uppnå även med vaccinationer, men det kan då ibland för en del vacciner krävas flera doser, levande vacciner, eller tillsats av stimulerande adjuvans. Det har skett en mycket snabb utveckling på vaccinområdet parallellt med att våra kunskaper om immunsystemet ökat. Allt bättre vacciner har tillkommit, men mycket återstår att göra [11].

### **Att mäta vaccinsvar**

När man vaccinerat vill man kunna mäta vaccinsvaret på ett sådant sätt att det talar om hur väl skyddad individen är mot sjukdomen. Man vill också kunna följa hur länge skyddet varar och vad effekten blir om man skulle behöva ge ytterligare vaccindoser. Ofta kan man få goda mått på detta. Mängden antikroppar i blodet mot exempelvis difteri- och stelkrampstoxiner ger information om skyddseffekten av vaccinet mot difteri och stelkramp. Man kan därmed bedöma om fler vaccindoser skulle behöva ges med det aktuella vaccinet för att få fullgott skydd. Neutraliserande antikroppar i blodet mot vissa virus som poliovirus ger också information om skyddet mot polio. I en del andra sammanhang där exempelvis skyddet även kan bero på slemhinneskyddande sekretions-IgA-antikroppar ger analyser av mängden antikroppar i blodet mindre information.

För en del vacciner är det inte bara mängden antikroppar som ger uppfattning om hur bra skyddet blivit. Antikropparnas förmåga att binda ett toxin eller virus talar även om hur bra vaccinerna skyddar. Som nämnts är bindningsstyrkan, *aviditeten*, också ett sätt att bedöma hur effektiv vaccinationen varit. Den sorts antikroppar som inducerats ger även sådan information; vid långvarigt skydd dominerar IgG-antikropparna (Figur 1.1.2b). Vanligen är det just IgG-antikroppar som binder

effektivast, medan IgM-antikropparna som kommer allra först i ett immunsvaret binder svagare pga lägre specificitet för smittämnet. Samtidigt medför den lägre specificiteten i början på ett immunsvaret att det kan binda och möjligen skydda bredare.

## Referenser

1. Goldman AS. Back to basics: host responses to infection. *Pediatr Rev* 2000; 21:342-9.
2. Esser MT, Marchese RD, Kierstead LS, Tussey LG, Wang F, Chirmule N, Washabaugh MW. Memory T cells and vaccines. *Vaccine* 2003;21:419-30.
3. McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG. Antigen-specific memory B cell development. *Annu Rev Immunol* 2005;23:487-513.
4. Ada G. Vaccines and vaccination. *N Engl J Med* 2001;345:1042-53.
5. Kaijser B. Vaccinationer i Sverige och övriga Norden. Studentlitteratur, Lund 1999;1-306.
6. Ngom PT, Collinson AC, Pido-Lopez J, Henson SM, Prentice AM, Aspinall R. Improved thymic function in exclusively breastfed infants is associated with higher interleukin 7 concentrations in their mothers' breast milk. *Am J Clin Nutr* 2004;80: 722-8.
7. Silfverdal SA, Bodin L, Ulanova M, Hahn-Zoric M, Hanson LÅ, Olcen P. Long term enhancement of the IgG2 antibody response to *Haemophilus influenzae* type b by breast-feeding. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:816-21.
8. 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.
9. Kirmani KI, Lofthus G, Pichichero ME, Voloshen T, D'Angio CT. Seven-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics* 2002;109:498-504.
10. Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 2001;19:3331-46.
11. Lambert PH, Liu M, Siegrist CA. Can successful vaccines teach us how to induce efficient protective immune responses? *Nature Medicine* 2005;11: 554-62.

## 1.2 Allmänt om vaccinationer och vaccin

De uppenbara vinsterna med vaccination är skydd mot sjukdom, och mot smittspridning, medan nackdelar är risk för biverkningar eller komplikationer. För att kunna bedöma värdet av vaccination mot en viss sjukdom måste man dels känna till riskerna för och med sjukdomen, dels vad vaccination innebär och slutligen vaccinet för- och nackdelar.

Vaccinationer är något som de flesta svenskar vuxit upp med och betraktar som en naturlig del av verksamheten vid barnavårdscentralen eller inom skolan. Men långt ifrån alla känner till hur vacciner egentligen fungerar, eller att de, liksom sjukdomarna, är olika. Inte heller är det allmänt bekant hur vacciner utprövas och kontrolleras, eller vad som menas med att ett vaccin har en viss skyddseffekt.

### Vaccin och vaccination

Vaccin, eller som det från början hette ”ympämne”, är något som innehåller delar av det smittämne som orsakar en sjukdom, eller hela smittämnet men i försvagad form. Det innebär att den som vaccineras (”ympas”) tillförs något som inte är tillräckligt för att utlösa sjukdomen men ändå räcker för att bygga upp ett skydd. Hur detta fungerar immunologiskt beskrivs i Kapitel 1.1 ”Immunförsvaret och vaccinationer”. Själva ordet vaccination kommer från det latinska ordet *vacca*, som betyder ko, därför att de första vaccinationsförsöken utfördes genom ympning av människor med kokoppor för att förhindra smittkoppsinfektion.

Medicinsk användning av vacciner är reglerad på samma sätt som när det gäller andra läkemedel. Det innebär att vaccinprodukter genomgår samma utvecklings- och prövningsfaser som andra läkemedel, och att studier/prövningar måste vara godkända av forskningsetisk kommitté och av nationell läkemedelsmyndighet. Det svenska Läkemedelsverket ansvarar i samråd med den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, för bedömningen av vilka läkemedel som har tillfredsställande dokumentation för att erhålla försäljningstillstånd inom landet och EU. Dessa myndigheter har också tillsynsansvar för att de enskilda produkterna fortsätter att hålla angivna kvalitetsmått.

Bedömningskraven är generellt högre för läkemedel som ges i förebyggande syfte (såsom vacciner) jämfört med läkemedel som ges i behandlande syfte. Särskilt höga krav ställs på de vacciner som ingår i allmänna vaccinationsprogram eftersom dessa ges till en mycket stor grupp friska individer, oftast barn.

## Behandlingseffekt

Vid sjukdomsbehandling vill man veta hur många sjuka som förbättras/tillfrisknar. Vid vaccination vill man istället veta hur många friska som inte blir sjuka, dvs hur många som förblir friska trots att de utsätts för smitta.

I båda fallen behövs kontrollgrupp, för att bedömningen ska bli adekvat. I en klinisk prospektiv (framåtblickande) studie av ett nytt läkemedel/vaccin utgörs jämförelsegruppen helst av obehandlade/ovaccinerade. Men det är inte alltid möjligt. Om det redan finns välfungerande behandling/vaccin så måste det nya läkemedlet/vaccinet av etiska skäl utprövas i jämförelse med den etablerade behandlingen/vaccinationen. Det gäller också om man vill förändra gällande behandlingsschema, t ex de åldrar vid vilka vaccinationer bör ges.

## Skyddseffekt

Med behandlingseffekt menas den skillnad som påvisas vid jämförelse mellan en interventionsgrupp som erhåller den studerade behandlingen, och en kontrollgrupp som inte gör det. Med ett vaccins skyddseffekt (*vaccine efficacy*) menas den absoluta skyddseffekten, dvs ett mått på i vilken omfattning vaccinet i en prospektiv placebokontrollerad studie ger skydd mot sjukdom. Det på detta sätt beräknade procenttalet brukar kallas ”point estimate of efficacy” och anges med tillhörande konfidensintervall. Den exakta definitionen är 1 minus RR, där RR (relativ risk) är incidensen (sjukdomsförekomst per 100 000) hos vaccinerade dividerad med incidensen hos ovaccinerade. Eller annorlunda uttryckt – skyddseffekten är den procentuella minskningen av sjukdom hos vaccinerade jämfört med hos ovaccinerade [1].

Denna definition kanske låter mycket exakt, men det erhållna procentalet är i själva verket en skattning som påverkas av ett antal faktorer i studiens design. De viktigaste av dessa är vilken falldefinition som används för sjukdomen, dvs vilken sorts skydd man valt att mäta – mot smittbärskap, mot sjukdom eller mot svår sjukdom – och med vilken/vilka metoder man följer upp samt också under hur lång tid man vill mäta skyddseffekten [2].

### **Relativ effekt**

Även relativ behandlingseffekt, dvs en jämförelse av det nya vaccinet (interventionsgruppen) med ett annat vaccin mot samma sjukdom (kontrollgruppen), undersöks bäst i en prospektiv kontrollerad studie. Resultatet kan inte anges som skyddseffekt eftersom ”vaccine efficacy” definitionsmässigt innebär absolut behandlingseffekt. Istället redovisas endast relativ risk, vilken även här beräknas som interventionsgruppens incidens dividerad med kontrollgruppens incidens. Men eftersom kontrollgruppen också är vaccinerad så beror denna RR både på det studerade vaccinets effekt och på kontrollvaccinets effekt. Det gör att olika studier av ett och samma vaccin kan ge helt olika resultat beroende på vilket kontrollvaccin man valt.

För både absoluta och relativa studier avgörs studiestorleken dels av vilken skillnad man vill kunna påvisa eller utesluta, men också av hur vanlig sjukdomen är, eftersom man behöver ett tillräckligt stort antal sjukdomsfall för att med tillfredsställande matematisk noggrannhet kunna påvisa eller utesluta en skillnad mellan interventions- och kontrollgrupp. Ju ovanligare en sjukdom är, desto fler personer behöver man inkludera i en studie för att antalet inträffade sjukfall ska gå att räkna på. Om ett vaccinationsprogram varit tillräckligt framgångsrikt så går det inte längre att göra skyddseffektstudier av i programmet ingående vacciner.

### **Serologiska korrelat till skydd**

Vaccineffekt kan i vissa fall mätas genom analys av antikropps-koncentration i blodvätska (serum, därav namnet serologi), förutsatt att laboratorimetoden är kvalitetssäkrad och pålitlig, och att den mäter rätt sorts antikroppar. Om man vill använda antikroppsanalys som surrogat

för mätning av klinisk skyddseffekt så behöver man också en definition av hur mycket antikroppar som räknas som skyddande nivå (*protective level*). För några av sjukdomarna finns vedertagna sådana gränser, men inte för alla. Det går heller inte att fastställa skyddande antikropps-nivå för alla sjukdomar, beroende på att det specifika immunsvaret (se Kapitel 1.1) spelar olika stor roll i kroppens försvar mot olika sjukdomar.

### **Serologi som mått på relativ behandlingseffekt**

Serologi används i första hand för relativa jämförelser, t ex av olika vacciner mot samma sjukdom, eller av olika doseringsschema för samma vaccin. Utfallet beror – liksom när det gäller relativa jämförelser av skyddseffekt – till stor del av vilken kontrollgrupp man väljer.

Det gör att det är viktigare att själva jämförelsen är relevant än om det finns etablerade serologiska korrelerat till skydd eller ej.

Även vid relativa jämförelser redovisas vilken andel vaccinerade som har koncentrationer över ett antal olika gränser, t ex med kumulativa frekvenskurvor. Koncentrationsgränserna används här snarare som spridningsmått än för redovisning av skyddseffekt.

Kliniska studier av skyddseffekt kräver lång uppföljningstid och många försökspersoner, och går endast att utföra så länge sjukdomen cirkulerar. Serologisk uppföljning kan många gånger utgöra ett kostnadseffektivt alternativ/komplement till skyddseffektstudier, trots att utvärderingen av de uppmätta koncentrationerna inte alltid är lätt. Upprepade mätningar av antikroppar utgör oftast enda möjligheten till långtidsuppföljning.

## **Studier av skyddseffekt**

### **Prospektiv randomiserad placebokontrollerad studie**

Effekterna av läkemedel testas i prospektiva randomiserade kontrollerade prövningar (*"RCT = randomized controlled trial"*). Randomiseringen innebär att de inkluderade försökspersonerna enligt slumpvis uppgjord lista antingen erhåller det studerade läkemedlet eller en kontrollsubstans, och att alla försökspersoner i båda grupperna följs upp aktivt enligt i



förväg fastslagna riktlinjer. Helst bör studien vara placebokontrollerad och dubbelblind. Det betyder att kontrollsubstansen ska sakna effekt mot den aktuella sjukdomen och att såväl det studerade läkemedlet som kontrollsubstansen ska förpackas och tillföras på samma sätt, så att varken försökspersonerna eller de försöksledare som följer upp effekten vet – eller kan lista ut – vilka som fick vad. Först efter att studietiden är slut, och alla sjukdomsdata är insamlade, bryts den kod som identifierar vem som fick vad, och det är först då man kan beräkna behandlingseffekten i vardera gruppen.

Som placebosubstans i vaccinprovningar kan det exempelvis användas en lösning med samma tillsatsämnen som i vaccinet (men utan själva vaccinsubstansen), eller ett helt annat vaccin. Däremot går det inte att i en dubbelblind studie helt avstå från att ge något till kontrollgruppen, eftersom studien då inte längre är blindad.

### **Fall–kontrollstudier**

Även andra studietyper kan användas för att studera behandlingseffekter, t ex retrospektiva fall–kontrollstudier (*”CCT = case control trial”*). När det gäller vaccin utgår man då från en grupp insjuknade och tar reda på vilka som var vaccinerade eller ej. Beräkningar av skyddseffekt i retrospektiva fall–kontrollstudier brukar för de flesta vacciner ge en högre siffra än i prospektiva randomiserade kohortstudier.

Fall–kontrollstudier av vaccineffekt kan inte göras om vaccinationstäckningen är 100 procent. Men även om vaccinationstäckningen ”bara” är 99 procent så uppstår problem. Alla gruppjämförelser bygger på att grupperna ska vara så jämförbara som möjligt, utom när det gäller den faktor man vill studera. I ett land som Sverige, där nästan alla föräldrar följer vaccinprogrammet under spädbarnsåret, så bör man t ex fråga sig om de ovaccinerade spädbarnen (1,3 procent) utgör en grupp barn som på något väsentligt sätt skiljer sig från alla de vaccinerade (98,7 procent), utöver själva vaccinationerna. Finns det många ovaccinerade barn vars vaccinationer uppskjutits för att barnen varit mycket svårt sjuka? Lever ovaccinerade barn i samma miljö som vaccinerade?

Av alla ovan uppräknade reservationer följer att det är mycket svårt att jämföra effektskattningar som gjorts i vaccinstudier med olika design.

### **Studier av effektivitet**

Med ett vaccins effektivitet ("*vaccine effectiveness*") menas egentligen vilken nedgång i sjukdomsförekomst som uppnås när vaccinet kommer i allmänt bruk, men termen används oftast istället som mått på hur ett vaccinationsprogram fungerar för den aktuella sjukdomen. När flera olika vacciner mot samma sjukdom ges inom ramen för ett allmänt vaccinationsprogram så är det också svårt att skilja upp ett enskilt vaccins bidrag till en eventuell sjukdomsminskning.

### **Flockeffekt – skyddseffekt på gruppnivå ("Herd immunity")**

Oftast lyckas vacciner bättre i verkligheten än i studier, men det finns exempel på motsatsen; när sjukdom fortsätter att cirkulera trots goda resultat i skyddseffektstudier. Att effektiviteten blir högre än själva skyddseffekten brukar tillskrivas indirekt skyddseffekt på gruppnivå (*herd immunity*), vilket handlar om att den som inte insjuknar i en smittsam sjukdom inte heller utgör smittkälla för någon annan. Ju fler personer i en befolkning som är immuna, desto färre blir det kvar som kan sprida smitta, och till sist slutar sjukdomen att cirkulera i samhället även om det fortfarande finns individer som skulle kunna vara mottagliga för smitta. Om och när "herd immunity" uppstår beror på vaccinationstäckning, kontaktmönster (dvs hur mycket och på vilket sätt folk umgås) och smittsamhet av sjukdomen. Ju högre smittsamhet, desto fler immuna individer behövs för att "herd immunity" ska uppstå.

Fenomenet förekommer naturligtvis inte vid infektionssjukdom som inte sprids via smitta mellan människor såsom t ex stelkramp. Stelkrampsbakterien finns i bl a jord och var och en måste vara vaccinerad för att vara skyddad mot stelkramp.

### **Före–efterstudier**

Ett sätt att följa ett vaccinationsprogram – snarare än enskilda vacciner – är att jämföra åldersspecifik sjukdomsförekomst i hela befolkningen före och efter införande av vaccination. På sätt och vis är det enda möjligheten att få veta hur ett vaccinationsprogram fungerar i verkligheten,

men ur metodologisk synpunkt räknas det som tveksamt att jämföra två tidsepoker. Det är vad man gör när man jämför en prospektivt följd interventionsgrupp med historiska kontroller.

## **Biverkningar – ogynnsamma händelser efter vaccination**

I engelskt språkbruk skiljer man på sådana ogynnsamma händelser som tidsmässigt inträffar efter vaccination (*adverse events*) och sådana ogynnsamma händelser där orsakssamband föreligger (*adverse reactions, side effects*). Vårt svenska ord biverkan används i båda sammanhangen, men borde egentligen reserveras för ”adverse reaction” dvs där orsakssamband är fastställt. ”Adverse event” borde kallas möjlig eller misstänkt biverkan.

För att orsakssamband ska kunna fastställas görs en samlad bedömning av ett antal kriterier: definierad biverkan efter en definierad vaccination (specificitet), frekvens hos vaccinerade i förhållande till frekvens hos ovaccinerade (sambandsstyrka), samma reaktion observerad av olika personer vid olika tidpunkter/förhållanden (”överensstämmelse”), vaccinationen given innan reaktionen uppträder (tidssamband), en biologiskt sett rimlig reaktion om man jämför med sjukdomen i fråga och hur läkemedlet fungerar (biologisk plausibilitet), likartade reaktioner finns rapporterade för liknande läkemedel (analogi) [3].

Kunskap om ogynnsamma händelser efter vaccination (möjliga biverkningar) kommer från passiv eller aktiv uppföljning och övervakning. Enligt internationella regler för läkemedelsprövningar följs personer eller populationer aktivt under en definierad tid med standardiserade frågeformulär eller intervjuer, där även avsaknad av ogynnsamma händelser bokförs [4]. Med passiv uppföljning menas ett system som bygger på spontana rapporter, t ex det amerikanska systemet VAERS (”vaccine adverse event reporting system”). I Sverige har det hittills varit hälso- och sjukvården som skickat in spontana biverkningsrapporter, t ex enligt den blankett som finns i FASS, men sen år 2008 kan även patienter (eller deras anhöriga) rapportera såväl via en e-tjänst som via blankett. Passiva övervakningssystem är huvudsakligen till för ”signalspaning”, dvs för att fånga upp tecken till ovanliga eller nya reaktioner. Dessa signaler bör sedan leda till att frågor om samband och frekvens besvaras i en regelrätt vetenskaplig studie [5].

Observera att man måste känna till både antalet biverkningar och antalet vaccinationer för att kunna bedöma frekvens. Om man vill kunna dra slutsatser om en biverkan förekommer eller ej, så måste nämnaren vara tillräckligt stor. Tabell 1.2.1 illustrerar hur många försökspersoner som behövs för att man med 95 procents sannolikhet ska kunna påvisa en biverkan som förekommer i viss frekvens. Om man vill påvisa eller utesluta en risk som är mycket sällsynt så kräver det så stora studier att de nästan är omöjliga att genomföra.

**Tabell 1.2.1** Kategoriindelning av biverkningar efter frekvens enligt EU-kommissionen (*Guideline on Summary of Product Characteristic, October 2005*) samt antal försökspersoner (n) som behövs för att med 95 procent sannolikhet påvisa eller utesluta en biverkan som i verkligheten förekommer med viss incidens (p), beräknat enligt formeln  $n = \log 0,05 / \log (1-p)$ .

Kategori	Incidens (p)	Antal försökspersoner (n)
Mycket vanlig	>1/10	30
Vanlig	>1/100, <1/10	300
Ovanlig	>1/1000, <1/100	3 000
Sällsynt	>1/10000, <1/1000	30 000
Mycket sällsynt	<1/10000, inkluderande enstaka rapporter	?

## Schema för vaccinationer

BCG (vaccin mot tuberkulos) ges som en enda dos, men för de allra flesta vacciner behövs flera doser för att ge ett grundläggande skydd. Dessa kan ges enligt flera möjliga behandlingsscheman. Det kan röra sig om olika koncentration av vaccinämnet per vaccindos, olika antal vaccinationer med samma dos, eller olika tidsintervall mellan doserna. För många av vaccinerna behövs dessutom en eller flera senare påfyllnadsdoser för att upprätthålla skyddet.

Om man efter vaccination har ett bra grundskydd och träffar på bakterien/viruset, så fungerar den kontakten oftast på samma sätt som en påfyllnadsdos av vaccin, dvs försvaret förnyas (se även Kapitel 1.1 ”Immunförsvaret och vaccinationer”). Ju mer heltäckande ett vaccina-

tionsprogram är desto mer sällan träffar en tidigare vaccinerad person på bakterien/viruset, vilket gör att det paradoxalt nog kan behövas fler påfyllningsdoser av vaccin när sjukdomsförekomsten går ner.

Det finns starka traditioner i olika delar av världen att förlägga vaccinationer till vissa åldrar, och det måste också gå att anpassa ett vaccinationsschema till vad som är lämpligt med hänsyn till landets sjukdomsförekomst. Vidare beaktas även praktiska aspekter såsom t ex totala antalet injektionstillfällen.

### **Tre- eller fyrdosschema till småbarn**

För vaccinationer som ges till spädbarn finns numera två huvudprinciper. Antingen ges två eller tre doser i tät följd under spädbarnsåret, och därefter en tidig påfyllningsdos i slutet av första eller under andra levnadsåret. I Sverige ges två doser vid 3 och 5 månaders ålder medan många andra västländer vaccinerar vid exempelvis 2, 4 och 6 månader. Den tidiga påfyllningsdosen blir hos oss den tredje dosen, vilken ges vid 12 månader, medan motsvarande dos i de flesta övriga länder är den fjärde, vilken oftast ges vid 18–24 månaders ålder. Antal och åldrar för fortsatta påfyllningsdoser varierar i betydligt högre grad.

I Sverige bedöms antikroppssvaret efter två doser ge tillräcklig skyddseffekt för de flesta vaccinationer för att räcka under perioden 6–12 månader, och mot bakgrund av att vi vet att barnen återkommer för sin tredje vaccination. I länder med hög sjukdomsförekomst, eller där man är orolig för att allt fler barn ”tappas bort” med ökande ålder, så väljer man hellre att ge tre doser tidigt. WHO rekommenderar tre doser vid 8, 10 och 12 veckors ålder, dvs tidigare än i exemplet ovan.

### **En eller två doser mot mässling, påssjuka och röda hund**

En dos av vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR) ges i de flesta länder vid 1–1,5 års ålder. I länder med hög förekomst av mässling vaccineras barnen oftast tidigare, trots att vaccination före 12 månader medför risk för sämre skyddseffekt pga att barnen kan ha kvar antikroppar från sin mor.

De flesta västländer ger numera två doser MPR, men tidpunkten för den andra dosen kan variera. Oftast ges denna redan vid eller strax före skolstart (Finland, Sverige från år 2007, Danmark från år 2008), och ännu tidigare i några länder. I ett tiotal länder ( däribland Sverige t o m år 2006, Danmark t o m år 2007, Norge och Island) ges andra MPR-dosen senare i skolan. Från början motiverades två doser huvudsakligen av att man ville fånga upp de barn som inte svarade på första dosen, eller som missade denna. Att den andra dosen förlades sent (i början på ton-åren) var för att man så snabbt som möjligt efter vaccinationsinförandet ville uppnå skydd hos så många unga vuxna som möjligt. På senare år har det alltmer ifrågasatts om inte alla behöver en andra dos som förstärkning av skyddet från den första. De senaste årens utbrott av mässling (Holland, Irland och Italien) och av påssjuka (England och Irland) visar att de som löper högst risk för sjukdom dels är de ovaccinerade och dels de som endast fått en dos vaccin för många år sedan, utan efterföljande uppdatering av skyddet genom kontakt med viruset.

Till synes är olikheterna stora när det gäller olika länders åldrar och antal doser för en vaccination mot en viss sjukdom, men likheterna är egentligen större om man ser till hur programmen har fungerat.

## **Det allmänna svenska vaccinationsprogrammet**

Allmänna vaccinationsprogram kom i de flesta västländer från mitten av förra seklet, och följde åtminstone i början utvecklingen av vacciner.

Först under 1900-talet kom vacciner mot sjukdomar där orsakande bakterier och virus tidigt kunnat identifieras och odlas i laboratorium. Två huvudprinciper för vaccinframställning användes då och än idag – försvagning eller inaktivering (avdödning). Smittkoppsvaccin, oralt (ges i munnen) poliovaccin och BCG framställs från cellkulturer med försvagade virus- eller bakteriestammar, medan t ex helcellsvaccin mot kikhosta och inaktiverat poliovaccin framställs genom avdödning av bakterierna/virusen. Så kallade subunitvacciner tillhör i princip de inaktiverade vaccinerna, men här är det inte hela bakterie- eller virusceller utan delar från dessa som oskadliggörs, t ex toxinet från difteri- och stelkrampsbakterierna. Mot slutet av 1900-talet kom nya ”subunit”-

vacciner som acellulärt kikhostevaccin, syntetiskt framställt vaccin mot hepatit B, och konjugatvacciner, t ex mot *Haemophilus influenzae* typ b (Hib).

I mitten av förra seklet producerades de flesta vacciner inom respektive land i nära samarbete med för vaccinationsprogrammen ansvariga myndigheter. Under senare delen av 1900-talet utvecklades allt fler vacciner i allt snabbare takt inom den växande icke-statligt kontrollerade läkemedelsindustrin. I takt med ökande antal vacciner har också allt fler kombinerade produkter utvecklats. Idag har kombinationsvaccin mot difteri–stelkramp–kikhosta–polio–Hib och mot mässling–påssjuka–röda hund i stort sett ersatt de enskilda vaccinerna, som i flera fall har försvunnit från marknaden.

I stort sett alla jordens länder har vaccinationsprogram. De av WHO rekommenderade allmänna barnvaccinationerna inom EPI ("Extended Program of Immunization") har ökat i antal från den "five-finger hand" som lanserades under 1970-talet (tuberkulos, difteri, stelkramp, polio, och mässling), och omfattar idag även röda hund och hepatit B. Internationella organisationer inkluderande WHO ("World Health Organization"), UNICEF ("United Nations Children's Fund"), GAVI ("Global Alliance for Vaccines and Immunization") och CVI ("Children's Vaccine Initiative") arbetar för att även utvecklingsländer ska kunna erbjuda barn skydd mot de viktigaste sjukdomarna. Vaccination mot sjukdomar av Hib har införts i de flesta västländer och är på väg i stora delar av den övriga världen. I USA och ytterligare några länder ingår idag även vaccination mot vattkoppor, pneumokocker, influensa och hepatit A. Tabell 1.2.2 visar när de olika vaccinationerna införts i det svenska barnvaccinationsprogrammet.

**Tabell 1.2.2** Historisk översikt över det svenska barnvaccinationsprogrammet.

Vaccination mot	Ursprungligt schema	In-fördes	Upp-hörde	Nuvarande schema	Gäller sedan
Smittkoppor	–	1816	1976	–	–
Tuberkulos	Nyfödda	1940-talet	1975	Endast risk-grupper (vanligen vid 6 månader)	1975
	14–15-åringar med negativ tuberkulintest		1986	–	–
Difteri	Tre doser till småbarn	1940-talet	1950-talet	Se difteri och stelkramp	–
Difteri + stelkramp	Tre doser; mellan 3 och 12 månader En fjärde dos vid 7–8 år	1950-talet	–	Tre doser; vid 3, 5 och 12 månader. En fjärde dos vid 10 år (barn födda före 2002), den fjärde dosen vid 5–6 år samt en femte dos vid 14–16 år (barn födda från 2002)	1986 1997 2007
Kikhosta (helcells-vaccin)	Tre doser; mellan 3 och 12 månader	1950-talet	1979	–	–
Kikhosta (acellulärt vaccin)	Tre doser; vid 3, 5 och 12 månader	1996	–	Oförändrat  En fjärde dos vid 10 år (barn födda före 2002) den fjärde dosen vid 5–6 år samt en femte dos vid 14–16 år (barn födda från 2002)	1996 2005 2007
Polio	Tre doser; mellan 9 och 18 månader En fjärde dos vid 7–8 år	1957	–	Tre doser; vid 3, 5 och 12 månader. En fjärde dos vid 5–6 år	1986 1977
Mässling	En dos; efter 18 månader	1971	1982	Se MPR	–
Röda hund	En dos; till flickor vid 12 år	1974	1982	Se MPR	–
Påssjuka	Se MPR	–	–	Se MPR	–

*Tabellen fortsätter på nästa sida*



**Tabell 1.2.2** fortsättning

Vaccination mot	Ursprungligt schema	In-fördes	Upp-hörde	Nuvarande schema	Gäller sedan
MPR**	En dos; vid 18 månader En andra dos vid 12 år	1982	–	Oförändrat Oförändrat (barn födda före 2002). Den andra dosen vid 6–8 år (barn födda från 2002)	1982 1982 2007
Hib*	Tre doser; vid 3, 5 och 12 månader	1992	–	Oförändrat	1992
Pneumo-kocker (polysackarid-vaccin)	Personer med ökad medicinsk risk	1994	–	Oförändrat	1994
Pneumo-kocker (konjugat-vaccin)	Tre doser; vid 3, 5 och 12 månader	2009	–	Oförändrat	2009
Hepatit B	Endast riskgrupper	1996	–	Oförändrat	1996
Influensa	Personer med ökad medicinsk risk	1997	–	Oförändrat	1997

\* Hib = *Haemophilus influenzae* typ b

\*\* MPR = Mässling, påssjuka och röda hund

### Vad krävs av ett allmänt program?

Rekommendationerna i ett allmänt vaccinationsprogram ges för att skydda såväl individen som dennes omgivning, dvs för att förhindra smittspridning i samhället. Målsättningen är att kontrollera de sjukdomar vi vaccinerar mot, helst helt eliminera dem. Smittkoppor, som endast har människa som värd, är den enda sjukdom som hittills kunnat utrotas i världen. WHO arbetar för att även polio ska elimineras och Europa förklarades fritt från polio år 2002.

Innan vaccination mot en sjukdom inkluderas i ett nationellt vaccinationsprogram görs en serie av överväganden där för- och nackdelar ställs mot varandra i ett långsiktigt perspektiv. Det innebär en utvärdering av tillgängliga vetenskapliga fakta enligt ovan skisserade riktlinjer, och

överväganden med hänsyn till samhällsstrukturen, dvs till vilka möjligheter som finns att genomföra/ändra ett program.

Vid KTL, det finska Folkhälsoinstitutet, går man i tur och ordning genom följande fyra frågor inför varje föreslagen förändring i vaccinationsprogrammet:

- Kommer en allmän vaccination att leda till förbättrad folkhälsa? Detta avgörs av sjukdomens förekomst och farlighet samt hur skyddande tillgängliga vacciner är.
- Om ja, är vaccinet säkert för individen?
- Om ja även på denna fråga, är det ändå möjligt att en allmän vaccination på samhällsnivå kan medföra ogynnsamma effekter som uppväger fördelarna?
- Om nej, är balansen rimlig mellan vinster och kostnader? Med andra ord, vilken blir balansen mellan å ena sidan rena hälsovinster och samhällsekonomiska vinster och å andra sidan kostnader för genomförande/förändring, även med hänsyn till risker?

I Danmark har man valt att ta ställning till om en vaccination ska införas eller ej genom att samtidigt gå igenom ett antal frågor; epidemiologi (har vi ett problem?), teknologi (finns vaccin/vacciner som kan utgöra en lösning?), föräldrars inställning till ytterligare en vaccination (vill vi ha denna lösning?), organisation (kan vi genomföra den?) och ekonomi (har vi råd?). Därefter gör man en samlad bedömning.

### **Det nuvarande och kommande svenska barnvaccinationsprogrammet**

Socialstyrelsen utfärdar de föreskrifter och rekommendationer som utgör vårt allmänna vaccinationsprogram. Tio av de totalt elva vaccinationer som varit aktuella under 1900-talet finns kvar i nuvarande vaccinationsprogram. Socialstyrelsens bedömning är alltså att dessa sjukdomar är smittsamma och farliga och kan förhindras med vaccination, samt att riskerna för/med sjukdom vida överstiger riskerna med vaccination. Nio

vaccinationer rekommenderas till samtliga barn [6,7]. Det gäller difteri, stelkramp, kikhosta, polio, allvarliga sjukdomar orsakade av bakterien *Haemophilus influenzae* typ b (Hib), allvarliga infektioner av pneumokocker samt mässling, påssjuka, och röda hund (Tabell 1.2.3). Därutöver rekommenderas vaccination mot tuberkulos och mot hepatit B till de grupper av barn som löper ökad risk att utsättas för dessa sjukdomar istället för till alla barn [8,9]. Barn som av individuella medicinska skäl bedöms löpa ökad risk för svårt sjukdomsförlopp vid influensa och pneumokocker, och som inte är vaccinerade, bör erbjudas även dessa vaccinationer [10,11].

**Tabell 1.2.3** *Det nuvarande allmänna svenska barnvaccinationsprogrammet enligt Socialstyrelsens föreskrifter SOSFS 2006:22 om vaccination av barn [6], samt SOSFS 2008:7 om ändring i föreskrifterna (SOSFS 2006:22) om vaccination av barn [7]. Romerska siffror anger antalet rekommenderade doser.*

<b>Ålder</b>	<b>Difteri Stelkramp Kikhosta</b>	<b>Polio</b>	<b>Hib</b>	<b>Pneumo- kocker***</b>	<b>Mässling Påssjuka Röda hund</b>	<b>Ansvarig för vaccination</b>
3 månader	I	I	I	I		Barnhälsovård
5 månader	II	II	II	II		Barnhälsovård
12 månader	III	III	III	III		Barnhälsovård
18 månader					I	Barnhälsovård
5–6 år	IV**	IV				Barnhälsovård
6–8 år					II**	Skolhälsovård
10 år	IV*					Skolhälsovård
12 år					II*	Skolhälsovård
14–16 år	V**					Skolhälsovård

\* Barn födda t o m 2001.

\*\* Barn födda från år 2002.

\*\*\* Införs 1 januari 2009.

Det har t o m år 2006 varit upp till sjukvårdshuvudmännen, landsting (vaccinationer inom barnhälsovården) och primärkommuner (vaccinationer inom skolhälsovården), att fatta beslut om man ska följa Socialstyrelsens rekommendation, att anslå medel och att beställa åtgärden hos respektive vårdgivare. Detta gäller fortfarande för de riktade vac-

inationerna, men däremot regleras från år 2007 det allmänna vaccinationsprogrammet i föreskrift, vilket innebär bindande regler. Landsting och kommuner är därmed skyldiga att erbjuda dessa vaccinationer. Det är barn- och skolhälsovården, som ansvarar för att beställd åtgärd utförs. Det finns i Sverige inga krav på obligatoriska vaccinationer sen smittkoppsvaccinationen upphörde, dvs det enskilda barnets föräldrar har det slutliga avgörandet.

Vårt nuvarande barnvaccinationsschema, är nyligen reviderat (år 2007) avseende behov av och tidpunkter för fortsatt vaccinering efter första och andra levnadsårets vaccinationer, och avseende kommunernas och landstingens ansvar enligt ovan [6]. Därefter har ytterligare en ändring beslutats; dvs om allmän vaccination av spädbarn mot pneumokocker [7], och det pågår arbete i särskilt tillsatta expertgrupper för att bedöma värdet på individ- och samhällsnivå av ytterligare två allmänna vaccinationer (mot HPV och hepatit B). Det finns fler nya vacciner som också kan vara aktuella och samtliga vaccinkandidater ska också bedömas i förhållande till varandra och till landstingens och kommunernas finansiella och organisatoriska möjligheter att satsa på förebyggande vård.

## Referenser

1. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, Sirotkin B. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ* 1985;63:1055-68.
2. Lachenbruch PA. Sensitivity, specificity, and vaccine efficacy. *Control Clin Trials* 1998;19:569-74.
3. Bradford-Hill A. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc Royal Soc Med* 1966;58:295.
4. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) adopts Consolidated Guideline on Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. *Int Dig Health Legis* 1997; 48:231-4.
5. Miller E, Waight P, Farrington P. Safety assessment post-licensure. *Dev Biol Stand* 1998;95:235-43.
6. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens föreskrifter om vaccination av barn. SOSFS 2006:22 (M).
7. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens föreskrift om ändring i föreskrifterna (SOSFS 2006:22) om vaccination av barn. SOSFS 2008:7 (M).
8. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos. Januari 2007.
9. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens rekommendationer för profylax mot hepatit B. Oktober 2005.
10. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens allmänna råd om vaccination mot influensa. SOSFS 1997:21.
11. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens allmänna råd om vaccination mot pneumokocker. SOSFS 1994:26.



## 1.3 Etiska aspekter på vaccination av barn

Etik är en gränsdragningskonst. Dess uppgift är, och har alltid varit, att dra gränser mellan gott och ont, rätt och fel, positivt och negativt, mellan risk och vinst. Den hjälper att skilja mellan kortsiktig vinst som kanske medför en långsiktig förlust. Den öppnar också ögonen för kortfristiga förluster och desto större långsiktiga vinster i fråga om hälsa och frånvaro av sjukdom, om kortvarig smärta och obehag men desto mer varaktig och långsiktig hälsa. Det är uppenbart att hälsan på sikt och i sin helhet är det värde som hela vaccinationsverksamheten går ut på; att aktivera och förstärka immunförsvaret i ett långsiktigt perspektiv.

Etiken är också en konfliktlösningstrategi. Dess uppgift är inte bara att dra gränser mellan det som ska göras och det man inte får göra. Etiken ska vara till hjälp när man måste välja mellan olika viljor och värden som kolliderar med varandra. Man får aldrig göra något övergrepp mot barn. Men vilka ingrepp är tillåtna och kanske påkallade? Föräldrarna är barnets juridiska vårdnadshavare med fullmakt att fatta beslut om sina barn. Men även sköterskan och läkaren är barnets ombud ifråga om hälsa och välbefinnande. Vaccinationer erbjuds och rekommenderas till alla barn. I samband med vaccinationsverksamheten finns det ett stort och öppet område med inbyggda och möjliga konflikter mellan föräldrar och personal inom barn- och skolhälsovården.

Konflikten kan bli tillspetsad när samhällets intressen kolliderar med den enskildes intressen. Föräldrarna (eller en enskild förälder) uppfattar sin roll primärt som just föräldrar till ett eller flera barn och först i andra hand också som samhällsmedborgare. En läkare är både ansvarig i egenkap av patientens förtroendeperson och som myndighetsperson och bär i den meningen ansvar för samhällets bästa.

### Den etiska utgångspunkten

I dessa olika etiska parametrar är *det enskilda barnets bästa* vår utgångspunkt. Det innebär att barnet har rätt till sitt liv och till så omfattande hälsa och välbefinnande som möjligt. Vår uppfattning stämmer överens med den även i Sverige ratificerade "Barnkonventionen". Den olösta etiska frågan är vem som ska föra barnets talan i svåra gränssituationer.

Barnet har en otillräckligt utvecklad förmåga till självbestämmande (autonomi) för att uttrycka sin egen vilja och fatta egna beslut som påverkar dess framtid. Men det har alltid rätt att få sin integritet säkerställd. Det innebär att varje barn ska respekteras för sin egen skull och aldrig enbart som en förlängning av föräldrarnas vilja eller som en funktion för samhället. Barnet är en person i sig. Frågan är då vem som bäst kan garantera barnets bästa, dvs vem som är bäst ägnad att vikariera barnets autonomi. I de allra flesta fall är föräldrarna de som känner sitt barn allra bäst och bäst företräder sitt barns autonomi.

Föräldrarna har det primära ansvaret för barnets liv och hälsa. Men detta ansvar är inte exklusivt. När barnets liv och hälsa utsätts för skadliga och direkt dödliga hot, i både kurativ och preventiv behandling, har behandling företräde även om den ges mot föräldrarnas vilja. När det gäller det allmänna vaccinationsprogrammet kan detta sällan eller aldrig bli tal om att tillämpas.

Vi vill illustrera det etiska scenariot i samband med vaccinationsverksamheten med tre berättelser. Vi kan inte exakt ange var de etiska gränserna går och hur alla konflikter ska lösas. Den i de flesta filosofiska lägren erkände Aristoteles menade att man i moraliska ställningstaganden inte får vänta sig alltför stor exakthet. Livet som etiken ska leda i medmänskliga banor kan inte fångas in i logiska satser. Det innebär att vi i analysen av de tre berättelserna kan lägga fram argument för olika ståndpunkter och även ange i vilken riktning tankegångarna kan drivas. Men argumenten kan och bör prövas, och slutsatserna ibland omprövas. En viktig utgångspunkt för en etisk analys är medicinska fakta grundade på vetenskap och beprövad erfarenhet. Utan dessa blir slutsatserna inte meningsfulla.

## **Tre berättelser med etisk analys**

Etiken är visserligen ett teoretiskt kunskapsämne. Men etiska insikter förvärvas genom reflektion och diskussion om det som grekerna kallar praxis, alltså det praktiska livet. Det är därför som vi har valt vägen att illustrera den både varierande och gemensamma etiska frågeställningen i den omfattande vaccinationsverksamheten med tre konkreta berättelser.



## **Risk för svår sjukdom med potentiell dödlig utgång utan vaccination**

Familjen A vill inte att deras yngsta barn, i en syskonskara på två, ska vaccineras mot stelkramp då familjen har tråkiga erfarenheter av trippelvaccinationen till det äldre barnet. Detta syskon fick, efter sin andra trippel, hög feber, ett långvarigt krampanfall och var "aldeles borta" i flera timmar. Han har därefter varit frisk och utvecklats normalt.

- BVC-sköterskan försöker ge fakta om hur livsviktigt det kan vara att ha ett skydd mot stelkrampstoxin, hur relativt vanlig bakterien är, att den finns i jorden och kan komma in i ett sticksår och ge livshotande symtom hos barnet. Trots en omfattande information av vaccinationens skyddsvärde vill inte familjen gå med på vaccination. Man kan tänka sig att vaccinera mot difteri och kikhosta men inte stelkramp, som de tror är den komponent som gav biverkningarna hos den äldre brodern.

Konflikten i berättelsen är tydlig. Visserligen vill alla inblandade parter förverkliga det yngsta barnets bästa. Både föräldrarna och sjukvårdens företrädare vill säkerställa barnets integritet och därmed rätt till liv och hälsa. Föräldrarna är skrämda av det första barnets häftiga reaktion på vaccinationen. De vill bespara det andra barnet en liknande traumatiserande upplevelse. Samtidigt löper de risken att utsätta barnets fortsatta utveckling för direkt livsfara. Det verkar som om föräldrarna bara kan tänka i det kortsiktiga perspektivet: de vill undvika en eventuell vaccinationsreaktion nu. Men de tar inte med i beräkningen det pris som de genom sin bedömning betalar när barnet senare i livet kan drabbas av stelkramp. Sjuksköterskan tar istället det långsiktiga perspektivet och försöker övertyga föräldrarna att gå med på en vaccination även mot stelkramp.

## **Allvarlig åkomma utan vaccination**

En familj B med antroposofisk livsstil vill inte att barnet ska vaccineras med MPR-vaccin då man hellre vill ha och hantera infektionerna på ett naturenligt sätt. Man är övertygad om att det är det bästa sättet för kroppen att utvecklas naturligt. Dessutom hävdas att ny forskning visat att familjer med antroposofisk livsstil har färre allergier. Familjen har

allergi hos både mor (astma) och far (eksem) och då är risken för att utveckla allergi också hos barnet mycket stort.

- Som BVC-sjuksköterska berättar du att risken för mässlingsencefalit är 1 000 gånger större om barnet får sjukdomen istället för vaccinationen. Detta övertygar inte föräldrarna.

Här verkar konflikten förmodligen inte leda till direkt livshotande följdverkningar. Men den medicinska bedömningen räknar med möjligheten av avsevärd riskökning för barnet.

Personalen på BVC bör förfoga över ett tillräckligt rikt vetenskapligt, medicinetiskt och psykologiskt register för att möta föräldrarnas invändningar mot att deras barn ska vaccineras med MPR-vaccin. Den etiska bedömning blir allt annat än lätt. I motsats till den första berättelsen finns det inte möjliga livshotande konsekvenser om barnet inte vaccineras. Om föräldrarna inte låter sin övertygelse rubbas utan istället insisterar än mer på naturens egen förmåga att klara de nämnda sjukdomarna så får man låta barnet vara ovaccinerat.

### **Lättare åkomma utan vaccination**

Familjen C tycker att ”det här med vaccinationer är viktigt”, förutom vaccination mot röda hund. Familjen uppfattar röda hund som en lindrig sjukdom som det inte gör något om barnet får eller ej. Det är bara fostren som har någon riktig vinst av vaccinationen mot röda hund då denna skyddar mot blind- och dövhet i samband med infektionen. Efter som det aktuella barnet är en gosse finns inga framtida risker. Om man nu nödvändigt ska vaccinera är det väl bättre att bara ge det till flickor som senare kan bli gravida.

- Som distriktsläkare har du fått familjen remitterad från BVC för att diskutera denna vaccination. Du hävdar att gossen visserligen inte har någon uttalad glädje av vaccinationen, men att han genom att vaccineras kommer att bidra till att smittsamheten i befolkningen minskar. Genom detta minskas risken för epidemier och därmed skyddas de gravida kvinnor som av olika skäl inte svarat på given vaccination mot röda hund.

Berättelsen C aktualiserar minst två etiska problem. Det *första* syftar till kvinnor som kan infekteras under graviditeten. När kvinnan är vaccinerad skyddar hon sitt eget ofödda barn mot risken för att få grava hörsel- och synskador, som avsevärt minskar livskvaliteten. Men en mor som motsätter sig vaccination av sin son utsätter inte sin son för någon stor risk eftersom nyttan för den vaccinerade pojken är marginell. Att få sjukdomen röda hund innebär ungefär samma obehag som en förkylning. Det tycker mamman är en olägenhet som hon och pojken relativt lätt kan leva med.

Det *andra* etiska problemet har med ansvaret för befolkningens skydd mot infektioner som helhet att göra. Som vi inledningsvis har påpekat behöver samhället ett immunförsvar på en hög nivå för att vara i stånd att stävja sjukdomsepidemier. Eftersom även röda hund är smittsam bidrar den icke-vaccinerade pojken till risken att minska befolkningens skydd mot epidemi av röda hund. Han kan bli smittbärare och därmed en smittkälla för andra, inklusive blivande barn. Den minskade risken för epidemier minskar risken både för ovaccinerade kvinnor och de kvinnor där vaccinationen av olika anledningar inte har slagit an. Barnläkaren gör rätt i att påminna pojkens mamma om vårt gemensamma ansvar för att befrämja befolkningens bästa.

## **Avslutande diskussion**

De tre berättelserna befinner sig på tre olika etiska nivåer med en glidande skala. Inom hälso- och sjukvården bör man inte behandla varje vaccinationstillfälle enligt en och samma mall. Ur etisk synpunkt finns det anledning till differentiering och nyansering. Tydligast ter sig den första och den tredje nivån. Som så ofta så är den mellersta nivån svårast att hantera.

Det framgår av våra exempel och den etiska analysen, att angelägenhetsgraden varierar mellan olika typer av vaccinationer. Det finns emellertid en viktig gemensam nämnare. Alla typer av vaccinationer aktiverar och förstärker inte bara den enskilda vaccinerade personens immunsystem utan bidrar också till befolkningens skydd mot infektionssjukdomar.

Att för en förälder ta ställning för eller emot en vaccination beror på den bakomliggande föreställningen om vad vaccinationen gör för nytta respektive kan ha för nackdel. Att säga nej till en vaccination är därför ett lika aktivt ställningstagande som att säga ja. Vid ett nej är man beredd att ta de potentiella konsekvenserna som en svår sjukdom eller komplikation till en sådan sjukdom kan medföra.

Vaccinationsverksamheten kan också betraktas mot en bredare etisk horisont. De senaste cirka 20 åren har patienternas egen autonomi förstärkts avsevärt. Detta gäller också de personer, i vanliga fall föräldrarna, som företräder patientens autonomi. Termen patienträttigheter har ristat in sig i samhällets medvetande och språk. I motsats till patienternas nya ställning är sjukvårdens, i synnerhet läkarnas gamla ställning som ansvarsbärare och auktoritetsutövare sannolikt på väg att minska. Självfallet har denna kompetensförskjutning också att göra med patienternas ökade kunskaper som de får via det massmediala utbudet, inte minst genom internet. Det kan leda till en rivalitet mellan föräldrar, barn och sjukvården. Barnen kan bli offer för sådana prestigeladdade konflikter. Det blir en grannlaga uppgift att finna en flexibel balans mellan vem som bäst företräder barnets autonomi, föräldern eller sjukvården, det är också en fråga om patientautonomi och medicinsk auktoritet.

## Referenser

1. Bischofberger E, Dahlqvist G, Elinder G. Barnets integritet. Etik i vårdens vardag. Almqvist & Wiksell. Stockholm; 1991.
2. Bischofberger E et al. Barnet i vården. Liber. Stockholm; 2004.



## 1.4 Ekonomiska aspekter på vaccination

### Inledning

Vaccinationer är bra exempel på att åtgärder inom hälso- och sjukvården inte enbart förbrukar resurser, utan också bidrar till att producera resurser. Genom vaccination förebyggs sjukdom med åtföljande minskat behov av sjukvård, omvårdnad och sjukfrånvaro, ibland även med färre förtida dödsfall. Mänskliga resurser kan som en följd av vaccination sättas in på andra områden i samhället, dvs det ekonomer benämner alternativkostnaden och som tolkas som ett uttryck för värdet av hälsovinster i form av förhindrad sjukdom.

De flesta stora vaccinationsprogram i Sverige fram till 1960-talet har införts utan föregående hälsoekonomiska analyser. Detta gällde även poliovaccin, som däremot blev föremål för flera omfattande ekonomiska analyser efter införandet. Med beaktande av att de totala vaccinationskostnaderna endast utgör några promille av de totala årliga kostnaderna för hälso- och sjukvården kan man hävda att olika vaccinationsprogram ägnats stort intresse i form av samhällsekonomiska analyser.

I detta inledande avsnitt belyses några vanligen förekommande hälsoekonomiska beräkningar och analyser vid vaccinationsstudier, liksom förekommande variabler vid vaccinationsstudier. Avslutningsvis diskuteras externa effekter av vaccination dvs att vaccinering förutom skydd för vaccinerade individer även kan ge skydd åt ovaccinerade, så kallad flockimmunitet.

### Olika metoder för ekonomiska beräkningar av vaccinationer

Ekonomiska konsekvenser av sjukdom kan beskrivas utifrån flera olika perspektiv, bl a den sjuke individens (familjens), sjukvårdens och samhällets. Det sistnämnda perspektivet har, historiskt betraktat, en lång tradition i form av beräkningar av ohälsans ekonomiska effekter för samhället.

De metoder som används för att beräkna samhällets kostnader för sjukdom bygger på antagandet att hälsan kan uppfattas som en form av

kapitaltillgång (humankapital) [1]. Denna tillgång minskar i värde pga (bl a) sjukdom och död, vilket enligt metodens antaganden medför att även samhället drabbas av förluster eller kostnader. Avsikten med den ekonomiska skattningen är att informera om de värden som kan vinnas i samhället om nyinsjuknande (incidens) och total förekomst (prevalens) av sjukdomen ifråga kan minskas [2]. Dessa skattningar motsvaras i princip av likartade metoder för de kalkyler som beräknar samhällsekonomiska effekter av vaccination.

Skattningarna av samhällets kostnader för sjukdomar baseras vanligtvis på endera av två ansatser, betalningsvillighet (ofta förkortat WTP efter det engelska uttrycket "Willingness To Pay") respektive humankapitalmetoden. Enligt WTP kan intäkten av ett vaccinationsprogram tolkas som individens betalningsvillighet för de effekter som följer av vaccinationen. Även om WTP som metod har utvecklats över tiden så är den fortfarande inte helt fri från invändningar och saknar tillämpningar för de flesta sjukdomar. Däremot tillämpas i Sverige sedan 1980-talet, enligt Riksdagsbeslut, vid Vägverket och vid Banverket värdering av liv baserat på WTP-ansatsen i avsikt att underlätta prioritering mellan olika investeringsprojekt. Värdet av ett liv skattades år 2004 till cirka 18 miljoner svenska kronor, och i en fallande skala för svår skada respektive lätt skada. I avsnittet om kalkyler för vaccination med *Haemophilus influenzae* typ b vaccin återfinns svenska studier som inkluderat värderingar av liv motsvarande Vägverkets principer.

Humankapitalmetoden har, trots brister, tillämpats i många deskriptiva studier bl a för att beskriva samhällsekonomiska konsekvenser av sjukdom (t ex ryggbesvär, SBU-rapporten Ont i ryggen, ont i nacken [3]). Individen betraktas enligt humankapitalmetoden som en produktionsfaktor i samhällsekonomin, vilket innebär att individens sjukdom och därmed frånvaro från arbetet betraktas som en produktionsförlust för samhället. Humankapitalmetodens betoning av produktionsvärdet, förutom direkta sjukvårdskostnader, är metodens främsta nackdel då metoden därmed antar att exempelvis barn och gamla inte bidrar till samhällsekonomin. En annan kritik av humankapitalmetoden riktar in sig på skattningen av produktionsförlusten som man hävdar blir för hög [4].



## Hälsoekonomiska analyser

Ekonomiska utvärderingar syftar till att på ett strukturerat sätt jämföra kostnader och effekter av två eller flera alternativ. Man eftersträvar i allmänhet ett samhällsperspektiv men det förekommer även studier avgränsade till sjukvårdsperspektiv, t ex sjukvårdens kostnader respektive intäkter (minskat vårdutnyttjande) av vaccinationsprogram. Det är vanligt att skilja mellan fyra olika typer av hälsoekonomiska utvärderingar, se Tabell 1.4.1.

**Tabell 1.4.1** Exempel på olika typer av hälsoekonomiska analyser.

Typ av utvärdering	Effektmått	Kvot
Kostnadsminimeringsanalys (Cost Minimisation Analysis, CMA)	Ingen skillnad mellan två alternativ, t ex två vacciner	Kostnad per vaccinerad
Kostnadseffektanalys (Cost Effectiveness Analysis, CEA)	Skillnad i år av överlevnad	Kostnad per överlevnadsår
Kostnadsnyttoanalys (Cost Utility Analysis, CUA)	Skillnad i kvalitet för överlevnadsår	Kostnad per kvalitetsjusterat överlevnadsår
Kostnadsintäktsanalys (Cost Benefit Analysis, CBA)	Ekonomisk värdering av överlevnad	"Intäkter" (per liv) jämfört med kostnaderna

Samhällsperspektivet är inte enbart förbehållet kostnadsintäktsanalysen. Även kostnadseffektanalysen kan ha ett samhällsperspektiv, t ex att indirekta kostnader för sjukfrånvaro inkluderas.

### Jämförelser av vaccinationsstudier

Även om en och samma metod tillämpas för samhällsekonomisk värdering av införande av vaccination kan möjligheterna att jämföra beräkningar från olika länder begränsas pga olika variabelvärden [5]. Det ställs därför stora krav på transparens vid samhällsekonomiska studier av vaccinationer.

De hälsoekonomiska kalkylerna för vaccinationsstudier är vanligtvis baserade på en uppsättning av variabler:

- incidens för sjukdomen i studerad målgrupp
- smittorisk
- andel av målgruppen (kohorten) som blir vaccinerad (följsamhet)
- immunskydd av vaccinet
- immunskyddets varaktighet
- kostnad för vaccination (vaccin, administrering av vaccination)
- direkta sjukvårdskostnader för vaccinerade inklusive biverkningar av vaccin, samt ej vaccinerade (öppen vård, slutenvård osv)
- produktionsförlust vid insjuknande, för vaccinerade samt ej vaccinerade (föräldrars frånvaro från arbetet vid barns insjuknande; förtida dödsfall)
- diskonteringsränta.

Kostnadsvariablerna i kalkylen är många gånger landspecifika, vilket kan göra det svårt att jämföra beräkningar från olika länder [2] dvs problem med olika relativpriser.

I Tabell 1.4.2 ges exempel på några använda variabelvärden vid modellberäkningar för vaccinering mot *Haemophilus influenzae* typ b från olika länder. Skillnader i resultatutfall kan bero på olika värden för en eller flera inkluderade variabler.

### **Flockeffekt**

Vaccination minskar risken för de vaccinerade att insjukna i den smittsamma sjukdomen, och samtidigt minskar risken för ovaccinerade att bli smittade av de vaccinerade. Den samhällsekonomiska nyttan kommer därmed att bli större än den vaccinerade individens ekonomiska nytta. Denna externa effekt kallas flockeffekt ("herd immunity effect"), dvs skyddseffekt på gruppnivå. Flockeffekt kommer till uttryck på två sätt.

En positiv extern effekt uppkommer när anslutningen till ett vaccinationsprogram är högt. När en tillräckligt stor andel av befolkningen (omkring 90 procent) blivit immun genom ett vaccinationsprogram kommer smittan att upphöra att cirkulera även hos de icke-vaccinerade.

Den andra sidan av flockeffekten är att ej vaccinerade, som undgått att smittas i unga år, över tiden ackumuleras till en allt större skara, för att till slut bli så många att ökad risk för epidemier kan uppstå bland ovaccinerade. I detta sammanhang har risken för en social gradient påpekats, dvs att ojämlikheter i hälsa förstärks för ej vaccinerade grupper där socioekonomiska aspekter kan ha betydelse [7]. Av de i denna rapport inkluderade vaccinationsstudierna med ekonomiska aspekter har flockeffekt inkluderats endast i ett fåtal studier (t ex angående hepatit B, [8]).

**Tabell 1.4.2** Exempel på variabelvärden använda för modellberäkningar, samt ekonomiska utfall vid vaccination mot *Haemophilus influenzae* typ b (Hib).

Författare År, referens Land	Population, ålder	Incidens (prevalens) per 100 000	Följsam- het till vaccina- tion, %	Skydds- effekt, %	Uppfölj- ningstid	Kostnadsintäkts- analys (CBA kvot) intäkter jämfört med kostnader	Kostnadseffekt- analys (CEA) eller Kostnadsnytto- analys (CUA)	Perspektiv	Andra sjuk- domar	Diskon- tering %
Cochi et al 1985 [9] USA	18 respektive 24 månader	60 (<5 år)	80	75	50 år	4,4:1 respektive 1:1	3 400–13 900 US\$ per förhindrat Hib- fall	Samhälls- perspektiv	Neurologisk sequelae	5
Garpenholt et al 1998 [10] Sverige	0–4 år	54 (<4 år)	99	95	Livslång	1,2:1		Samhälls- perspektiv	Hörsel, Neurologisk sequelae	5
Ginsberg et al 1993 [11] Israel	16 månader	41 (<2 år)	88	100	Livslång	1,45:1		Samhälls- perspektiv	Neurologisk sequelae	5
Harris et al 1994 [12] Australien	2, 4 och 12 vs 18 månader	53 (<5 år)	91	95	Livslång		1 965 Aus \$/QALY	Samhälls- perspektiv	Neurologisk sequelae	5
Hay et al 1990 [13] USA	18 månader	Uppgift i tidigare publi- cerad artikel av samma författare	60	81	Livslång	3,57:1		Samhälls- perspektiv	Inga	3
Hussey et al 1995 [14] Sydafrika	12 månader	666 (<5 år)	95	100	Livslång	1,29:1		Samhälls- perspektiv	Neurologisk sequelae	2
Jiménez et al 1999 [15] Spanien	12 månader	15 (<5 år)	90	99	5 år	0,89:1	196 288 pesetas/ QALY	Samhälls- perspektiv	Neurologisk sequelae	5
Livartowski et al 1996 [16] Frankrike	12 månader	28 (<5 år)	100	100	Livslång		34 050 franska francs/QALY	Sjukför- säkrings- perspektiv	Neurologisk sequelae	6
Pokorn et al 2001 [17] Slovenien	12 månader	16 (<5 år)	95	95	Livslång	1,39:1		Samhälls- perspektiv	Hörsel, Neurologisk sequelae	5
Trollfors 1994 [18] Sverige	12 månader	157 (<14 år)	99	99	Livslång	2,8:1		Samhälls- perspektiv	Hörsel, Neurologisk sequelae	0
Zhou et al 2002 [19] USA	2 månader	179 (<5 år)	90	95	50 år	3,0:1	4 223 US\$/QALY	Samhälls- perspektiv	Neurologisk sequelae	3

QALY = Kvalitetsjusterat levnadsår; Sequelae = Funktionsnedsättning till följd av genomgången sjukdom

## Referenser

1. Williams A. The nature, meaning and measurement of health and illness: an economic viewpoint. *Soc Sci Med* 1985;20: 1023-7.
2. Drummond M, O'Brien B, Stoddard G, Torrance W. *Methods for the Evaluation of Health Care Programmes*. 2nd Edition ed. Oxford: Oxford University Press; 1997.
3. SBU. Ont i ryggen, ont i nacken. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) SBU-rapport nr 145/1, 145/2; 2000.
4. Koopmanschap MA, Rutten FF, van Ineveld BM, van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ* 1995;14:171-89.
5. Rice DP. Cost-of-illness studies: fact or fiction? *Lancet* 1994;344:1519-20.
6. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ. Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Stat Med* 1999;18:3263-82.
7. Middleton E, Baker D. Comparison of social distribution of immunisation with measles, mumps, and rubella vaccine, England, 1991–2001. *BMJ* 2003;326:854.
8. Fenn P, Gray A, McGuire A. An economic evaluation of universal vaccination against hepatitis B virus. *J Infect* 1996;32:197-204.
9. Cochi SL, Broome CV, Hightower AW. Immunization of US children with Haemophilus influenzae type b polysaccharide vaccine. A cost-effectiveness model of strategy assessment. *JAMA* 1985;253: 521-9.
10. Garpenholt O, Silfverdal SA, Levin LA. Economic evaluation of general childhood vaccination against Haemophilus influenzae type b in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1998;30:5-10.
11. Ginsberg GM, Kassis I, Dagan R. Cost benefit analysis of Haemophilus influenzae type b vaccination programme in Israel. *J Epidemiol Community Health* 1993;47:485-90.
12. Harris A, Hendrie D, Bower C, Payne J, de Klerk N, Stanley F. The burden of Haemophilus influenzae type b disease in Australia and an economic appraisal of the vaccine PRP-OMP. *Med J Aust* 1994;160:483-8.
13. Hay JW, Daum RS. Cost-benefit analysis of Haemophilus influenzae type b prevention: conjugate vaccination at eighteen months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:246-52.
14. Hussey GD, Lasser ML, Reekie WD. The costs and benefits of a vaccination programme for Haemophilus influenzae type B disease. *S Afr Med J* 1995;85:20-5.
15. Jiménez FJ, Guallar-Castillon P, Rubio Terres C, Guallar E. Cost-benefit analysis of Haemophilus influenzae type b vaccination in children in Spain. *Pharmacoeconomics* 1999;15:75-83.

16. Livartowski A, Boucher J, Detournay B, Reinert P. Cost-effectiveness evaluation of vaccination against *Haemophilus influenzae* invasive diseases in France. *Vaccine* 1996;14:495-500.
17. Pokorn M, Kopac S, Neubauer D, Cizman M. Economic evaluation of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Slovenia. *Vaccine* 2001;19:3600-5.
18. Trollfors B. Cost-benefit analysis of general vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1994;26:611-4.
19. Zhou F, Bisgard KM, Yusuf HR, Deuson RR, Bath SK, Murphy TV. Impact of universal *Haemophilus influenzae* type b vaccination starting at 2 months of age in the United States: an economic analysis. *Pediatrics* 2002;110:653-61.



## 2. Metod för den systematiska litteraturgranskningen

---

Rapporten baseras på en systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentation som påträffats vid riktade litteratursökningar. Med ”systematisk” menas att samtliga, för respektive frågeställning, relevanta vetenskapliga studier identifierats och kvalitetsgranskats med avseende på relevans, giltighet och precision. Syftet har varit att uppnå en objektiv kartläggning av kunskapsläget.

### Specifika frågeställningar

Initialt formulerades ett antal specifika frågeställningar för respektive vaccin. Dessa frågeställningar diskuterades fram i arbetsgruppen och baserades på deltagarnas samlade bedömning av – givet det övergripande uppdraget (se Kapitel 1 ”Inledning”) – var osäkerhet kan råda vad gäller det vetenskapliga underlaget. De specificerade frågeställningarna avgränsade målpopulationen, vaccinationsschema (typ av vaccin, eventuellt kombinationer med andra vaccin, doser, ålder vid vaccination), referensbetingelse(r) och utfall. De olika frågeställningarna finns redovisade inom varje kapitel.

### Systematisk litteratursökning

Utifrån de specificerade frågeställningarna fastställdes sökstrategier liksom inklusions- och exklusionskriterier. Initialt gjordes sökningar i Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Register of Controlled Trials och NHS Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) för att identifiera aktuella systematiska översikter och metaanalyser. Därefter gjordes sökningar i Medline. Studier på engelska, skandinaviska språk, tyska och franska har inkluderats. I sökningarna exkluderades ”experimental”, ”animal”, ”letters”, ”editorial” och ”short



communications”. Sökningarna gjordes interaktivt i mindre arbetsgrupper tillsammans med SBU:s informatiker. Sökning av litteratur inkluderar perioden 1966–juni 2006. Förutom databassökningar granskades referenslistor i relevanta arbeten. Läroböcker, översiktsartiklar och ej ”referee”-granskad litteratur som t ex myndighetsrapporter har använts i inledningskapitel och bakgrundstexter men ej inkluderats i den systematiska granskningen. En mer detaljerad beskrivning av vilka databaser, tidsperioder samt söktermer som använts redovisas i respektive kapitel.

## **Urval av studier**

### **Relevans för frågeställningen**

Resultatet av litteratursökningen, presenterat som abstraktlista (korta sammanfattningar av studier), granskades oberoende av två personer och de studier som bedömdes uppfylla fastställda kriterier gick vidare till nästa granskningssteg. Eventuella specifika exklusions- och inklusionskriterier redovisas i respektive kapitel.

### **Metodologisk kvalitet (bevisvärde)**

De utvalda studierna granskades i detalj i fulltextformat av minst två oberoende granskare. Författare till utvalda studier har inte tillåtits granska sina egna artiklar. Granskningen omfattade en värdering av studiernas ämnesrelevans och metodologiska kvalitet – studiedesign, intern giltighet (rimlig garanti emot systematiska fel), statistisk styrka och generaliserbarhet. För att tillförsäkra en enhetlig, transparent och reproducerbar bedömning med begränsade subjektiva inslag (alltså med minsta möjliga inter- och intrabedömarvariation) utarbetades särskilda granskningsmallar, specifika för olika studiedesigner (se Bilaga 2). Bedömningen utmynnade i att varje studie åsattes ett bevisvärde (hög, medelhög och lågt), som mått på den metodologiska kvaliteten.

För hälsoekonomiska studier, där den interna giltigheten generellt sett är mer svårbedömd, användes en särskild granskningsmall [1]. Eftersom kraven på kliniska och/eller epidemiologiska undersökningar som utgör underlag för hälsoekonomiska modeller inte sällan avviker från de krav som i övrigt ställs i denna rapport har begreppet ”bevisvärde” inte använts här. Istället används termen kvalitet, med graderna hög, medelhög och låg.

## Redovisning

Relevanta resultatdata från studier, som efter granskning och värdering bedömdes uppfylla fastställda kvalitetskrav, redovisas i tabeller tillsammans med det åsatta bevisvärdet. Granskarna exkluderade studier som ej bedömdes uppnå fördefinierade lägstanivåer i vissa nyckelaspekter (se Bilaga 2 ”Mallar etc för bedömning av studiernas kvalitet”). Dessa studier, som exkluderades trots att de uppfyllde de primära inklusionskriterierna, redovisas i Bilaga 3, [www.sbu.se/barnvaccination](http://www.sbu.se/barnvaccination).

## Principer för bevisvärde

Vid bedömningen av studiernas kvalitet lades stor vikt vid studiedesignen. En välgjord randomiserad interventionsstudie hade som utgångsläge ett högt bevisvärde, men kvalitetsbrister (t ex osäker intern giltighet pga otillfredsställande randomiseringsförfarande, tillbakadragande (”withdrawal”) av många randomiserade studiedeltagare, stort bortfall, möjlig detektionsbias, undermålig registrering av utfallet, otillräcklig urvalsstorlek, eller oklar generaliserbarhet) kunde leda till att studien fick ett lägre bevisvärde (Se Faktaruta 2.1). Utgångsläget för välgjorda observationella studier var medelhögt bevisvärde, men i undantagsfall, när systematiska fel tycktes närmast uteslutna och författarna på ett tillfredsställande sätt kunnat kontrollera för all tänkbar ”confounding”, kunde en rigoröst utförd observationell studie ges högt bevisvärde. Detta under förutsättning att behandlingsallokeringen på mycket goda grunder kunde antas vara orelaterad till sannolikheten för utfall.

## Faktaruta 2.1 Principer för åsättande av bevisvärde.

	Högt bevisvärde	Medelhögt bevisvärde	Lågt bevisvärde
<b>Randomiserad interventionsstudie</b>	Utmärkt–acceptabel intern giltighet	Osäker intern giltighet	-----
<b>Observationella studier:</b> Kontrollerad, ej randomiserad studie  Kohortstudie	I undantagsfall; en studie med utmärkt intern giltighet och mycket liten sannolikhet för systematiska fel eller confounding	Utmärkt–god intern giltighet	Intern giltighet bara acceptabel eller osäker
<b>Fall-kontrollstudie</b>	-----	Utmärkt–god intern giltighet	Intern giltighet bara acceptabel
<b>Ekologisk studie Fallserie</b>	-----	-----	Välgjord studie utan uppenbara brister

## Syntes och styrkegradering av slutsats

Inom varje enskild frågeställning sammanställdes resultatdata från de studier som uppfyllt de basala kvalitetskraven. Därefter gjordes en sammanlagd bedömning av det vetenskapliga underlaget som grund för slutsatsen. Slutsatser har starkt empiriskt stöd om de baseras på mer än en välgjord studie med högt bevisvärde och dessa studier uppvisar likartade resultat vad gäller storlek och riktning av effekten. *Evidensstyrkan* är det mått som uttrycker det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats, dvs hur många högkvalitativa studier som stöder slutsatsen. Principerna för åsättande av evidensstyrka sammanfattas i Faktaruta 2.2.

## Faktaruta 2.2 Definition av 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.

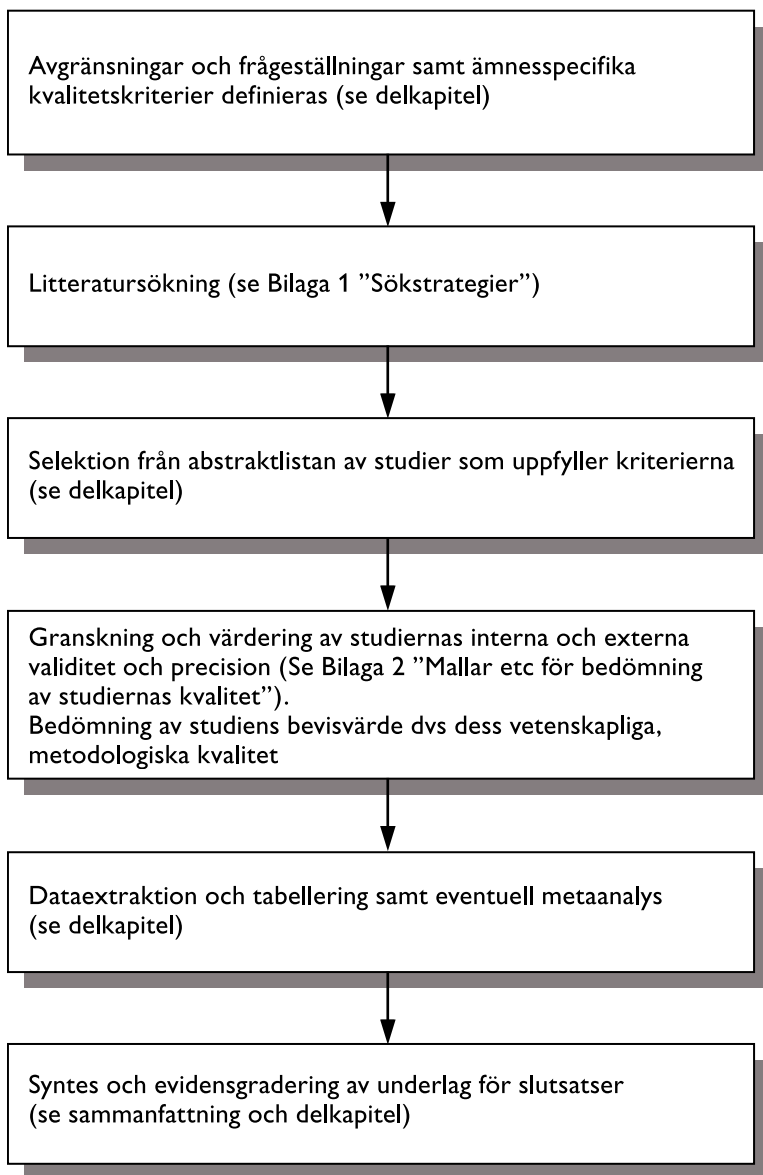
### **Otillräckligt vetenskapligt underlag**

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.

För översiktlig beskrivning av granskningsprocessen se flödesschema, Figur 2.1.



**Figur 2.1** Flödesschema över granskningsprocessen.

## Specifika metodproblem

### Kvalitetsvärdering av studier med biverkan som utfall

Till skillnad från effektstudier, där utfallet kan (och ska) definieras i stor detalj så att registreringen kan arrangeras på lämpligaste sätt, där baslinjerisken i regel är känd, där minsta kliniskt relevanta effekt kan preciseras och där studien kan dimensioneras därefter, har studier av biverkningar delvis andra förutsättningar. Biverkningar är till sin natur oväntade och det är svårt att få till stånd rutiner för att upptäcka och rapportera dem utan risk för systematiska fel. En del allvarliga biverkningar är mycket sällsynta men av sådan dignitet att även mycket låga incidenstal är kliniskt oacceptabla. Randomiserade kontrollerade kliniska prövningar (RCT) är sällan dimensionerade, vare sig i termer av urvalsstorlek, uppföljningstid, eller rutiner för rapportering, för att fånga upp sådana biverkningar. I själva verket krävs ofta orealistiskt stora patienturval för att statistiskt säkerställa en riskökning i kontrollerade prospektiva studier, oavsett om de är randomiserade eller observationella. Man blir då hänvisad till fallkontrollstudier med stora populationer som studiebas (med tillhörande svårigheter att identifiera utfall och exponering), men också till rena fallrapporter. De sistnämnda saknar bevisvärde sett ur ett strikt EBM-perspektiv (evidensbaserad medicin), men de kan ändå svårligen förbigås eftersom de kan tjäna som varningssignal. Vi har valt att översiktligt gå igenom den stora mängden fallrapporter för att identifiera de olika typer av biverkningar som föreslagits i litteraturen. Vi har förbigått varningssignaler baserade enbart på molekylärbiologiska eller djurexperimentella studier om inga humandata verifierat förekomst av samma biverkan hos människa. Likaså har vi inte tagit hänsyn till antalet av de publicerade fallrapporterna eftersom det sannolikt finns betydande publiceringsbias. Å andra sidan kan det kausala sambandet mellan vaccinationen och en oväntad händelse i en fallrapport vara mer eller mindre sannolikt; i likhet med Läkemedelsverkets bedömning av biverkningsrapporter har vi, där så varit möjligt, försökt att gradera det kausala sambandet för de rapporterade biverkningarna som (a) säkert eller sannolikt; (b) möjligt; (c) osannolikt; eller (d) ej bedömbart, baserat på biologisk plausibilitet, möjliga verkningsmekanismer, tidsband, och – mer sällan förekommande – resultatet av provokationsstudier.

I den mån risken för biverkningar kunnat belysas i analytiska, kontrollerade studier har de granskningsmallar som beskrivits ovan tätt sig mindre applicerbara. Därför har vi använt oss av en något förenklad kvalitetsbedömning där vi tagit hänsyn till studietyp, om biverkningsregistrering var del av studiedesignen, samt bedömningen av intern validitet (och i vissa fall precision) (se Faktaruta 2.3).

## Faktaruta 2.3 Kvalitetsbedömning av biverkningsstudier.

### **RCT, särskilt designad för upptäckt av biverkan**

(aktiv uppföljning med särskilt protokoll)

- |                                  |                      |
|----------------------------------|----------------------|
| a. utmärkt intern validitet      | Högt bevisvärde      |
| b. god intern validitet          | Medelhögt bevisvärde |
| c. ≤ acceptabel intern validitet | Lågt bevisvärde      |

### **RCT, ej designad för upptäckt av biverkan**

(ej aktiv uppföljning/ej särskilt protokoll)

- |                             |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| a. utmärkt intern validitet | Medelhögt bevisvärde |
| b. ≤ god intern validitet   | Lågt bevisvärde      |

### **Fall-kontrollstudier, prospektiva eller retrospektiva kohortstudier.** Kan tala för eller emot samband

- |  |                      |
|--|----------------------|
| a. utmärkt intern validitet och precision<br>(särskilt viktigt vid negativ studie) | Medelhögt bevisvärde |
| b. ≤ god intern validitet  | Lågt bevisvärde      |

### **Ekologiska studier, multipla tidsserier, historiska kontroller, kontrollerade fallserieanalyser** kan tala för eller emot ett samband

Lågt bevisvärde

När en eller flera fallrapporter rapporterat förekomst av biverkan/skada men inga kontrollerade studier har genomförts:

Kvantitativt samband ej fastställt, men kausaliteten i enskilda fall likväl bedömd som:

- |                         |   |
|-------------------------|---|
| a. Säker eller sannolik | Utan bevisvärde men vaccinationen sannolikt kausal        |
| b. Möjlig               | Utan bevisvärde men vaccinationen möjligen kausal         |
| c. Osannolik            | Utan bevisvärde men vaccinationen sannolikt inte kausal   |
| d. Ej bedömbär          | Utan bevisvärde och vaccinationens kausalitet ej bedömbär |



# Hälsoekonomiska studier

## Litteratursökning och granskning

Studier med ekonomiska aspekter inkluderade i denna rapport är avgränsade till *Haemophilus influenzae* typ b, hepatit B och kikhosta. De söktermer som använts är desamma som använts i motsvarande kapitel för respektive vaccin med tillägg för ”costs” (inklusive ”cost analysis, cost-benefit”). En sammanfattning av utfall av litteratursökning framgår i det avsnitt som redovisar resultat av litteraturgenomgången av de hälsoekonomiska studierna. Här redovisas även exkluderade studier och orsaker till exklusion.

## Modellstudier

Samtliga inkluderade studier är modellstudier. För smittsamma sjukdomar är möjligheterna att genomföra randomiserade kontrollerade studier med ekonomiskt perspektiv av förklarliga skäl begränsade, varför modellstudier måste användas för att över huvud taget få ett kunskapsunderlag för beslut. Som tidigare nämnts har begreppet ”bevisvärde” inte använts för de hälsoekonomiska modellstudierna. Istället används termen *kvalitet*, med graderna hög, medelhög och låg, baserat på en granskningmall utarbetad av Drummond med flera [1].

Modellstudier har, på samma sätt som kliniska studier, en begränsning från ekonomisk utgångspunkt: De är i första hand tillämpliga på det land varifrån epidemiologiska uppgifter, liksom kostnadsuppgifter, har hämtats [2]. I de modellstudier som granskats här har därför studier med tillämpning av data baserade på svenska förhållanden givits störst utrymme i texten.

Utöver bedömningen av den ekonomiska analysen tillkommer den medicinska dvs att de medicinska data som kalkylen har baserats på är relevanta från medicinsk aspekt, och att de bakomliggande medicinska studierna anses ha tillräckligt hög kvalitet för att utgöra underlag för den ekonomiska kalkylen. Bedömningen av rimligheten för de i studierna använda medicinska grunddata gjordes av projektgruppens experter.

## Referenser

1. Drummond M, O'Brien B, Stoddard G, Torrance W. Methods for the Evaluation of Health Care Programmes. 2nd Edition ed. Oxford: Oxford University Press; 1997.
2. Rice DP. Cost-of-illness studies: fact or fiction? *Lancet* 1994;344:1519-20.



### 3. Systematisk litteraturgenomgång

---

#### Slutsatser

#### Skyddseffekt, biverkningar och påverkan på bärarskap vid vaccination med konjugerat *Haemophilus influenzae* typ b(Hib)-vaccin

- De tre *Haemophilus influenzae* typ b-konjugatvacciner, som ger störst ökning av antikroppar i blodet skyddar enligt dubbelblinda kontrollerade studier mot allvarliga Hib-infektioner, där bakterier kan påvisas i blod, cerebrospinalvätska (vätskan som omger ryggmärgen) och ledvätska (Evidensstyrka 1). Durationen av skyddet är inte känd.
- Allmän vaccination av spädbarn med *Haemophilus influenzae* typ b-konjugatvacciner medför över 90 procent minskning av allvarliga *Haemophilus influenzae* typ b-infektioner jämfört med historiska kontroller fram till minst 10 års ålder (Evidensstyrka 3). Övervakning av invasiva Hib-infektioner måste fortsätta inom en oöverskådlig framtid.
- *Haemophilus influenzae* typ b-konjugatvacciner minskar signifikant bärarskap av *Haemophilus influenzae* typ b i farynx (svalget) hos barn (Evidensstyrka 3). Man kan inte uttala sig om graden av minskning, dess relation till givna doser och durationen av minskat bärarskap.
- Allmän vaccination av spädbarn med *Haemophilus influenzae* typ b-konjugatvacciner leder till minskning av förekomsten av invasiva *Haemophilus influenzae* typ b-infektioner även hos ovaccinerade individer, vilket är ett tecken på minskad spridning av bakterien, vilket resulterar i flockimmunitet (Evidensstyrka 3). Man kan ännu inte uttala sig om konjugatvaccinernas effekt på spridning och flockeffekt på lång sikt.

- Allvarliga tillstånd som brukar studeras speciellt inför introduktion av nya vacciner är dödsfall inklusive plötslig spädbarnsdöd, kramper, diabetes typ 1 och Guillain-Barrés syndrom. Det finns inga data som tyder på en relation mellan *Haemophilus influenzae* typ b-konjugatvacciner och något av dessa tillstånd. Det finns inte heller något som tyder på ett samband mellan *Haemophilus influenzae* typ b-konjugatvacciner och uppkomst av diabetes mellitus, vilket antytts av publikationer från en enstaka källa. Det är inte möjligt att utföra prospektiva, randomiserade studier av vacciner och dessa sällsynta tillstånd. Man får därför förlita sig på observationsstudier med deras svårigheter att definitivt förkasta respektive bekräfta samband.

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

### *Skyddseffekt – effektivitet*

- Alla prövade acellulära kikhostevacciner skyddar barn mot kikhosta (Evidensstyrka 1).
- Acellulära vaccin ger bättre skydd än vissa helcellsvaccin (Evidensstyrka 2). Andra helcellsvaccin förefaller ha bättre skyddseffekt än flertalet acellulära vaccin särskilt mot lindrig kikhosta (Evidensstyrka 3). Redan på 1950-talet visades att helcellsvacciner ger skydd mot kikhosta men att det finns stora skillnader mellan olika helcellskikhostevacciner.
- Acellulärt vaccin med fem beståndsdelar (komponenter) skyddar bättre än vaccin med två komponenter mot både typisk och lindrig kikhosta (Evidensstyrka 2). Vaccin med tre komponenter har i en studie visat bättre skydd än ett med två komponenter. Det finns inte någon säkerställd skillnad i skyddseffekt mellan vacciner med tre eller fem komponenter (motsägende vetenskapligt underlag).

### *Långtidseffekt*

- En studie med medelhögt bevisvärde och två med lågt bevisvärde ger stöd för kvarstående skyddseffekt vid uppföljning i minst fem år efter vaccination med tre eller fyra doser av acellulärt kikhostevaccin (Evidensstyrka 3).

- Två kohortstudier med medelhögt och en med lågt bevisvärde visar att ett allmänt vaccinationsprogram med acellulärt vaccin minskar sjukhusvård pga kikhosta för vaccinerade barn under två års ålder jämfört med ovaccinerade barn, eller historiska kontroller av barn som fått ett helcellsvaccin med låg skyddseffekt (Evidensstyrka 3). Dessutom visar två epidemiologiska studier med lågt bevisvärde att acellulära vacciner ger ett långtidsskydd.
- En studie med medelhögt och två med lågt bevisvärde visar oförändrad åldersspecifik incidens bland ovaccinerade spädbarn, talande för otillräcklig flockimmunitet. Denna iakttagelse motiverar fortsatt riktad uppföljning av kikhosta hos spädbarn och fortsatta ansträngningar att finna förbättrade strategier genom ändringar i vaccinationsprogrammet.

### *Biverkningar*

- Vid grundvaccination med difteri, stelkramp och kikhostevaccin (DTP) ger acellulära kikhostevacciner färre lokala reaktioner och mindre feber än helcellsvacciner. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader har påvisats mellan acellulära kikhostevacciner med olika antal komponenter (Grundvaccination: Evidensstyrka 1; Påfyllnadsdoser: Evidensstyrka 2).
- 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, vid 5–6 års ålder, jämfört med före 3 års ålder (Evidensstyrka 2).
- En tidig påfyllnadsdos ger i sin tur högre frekvens 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 som beskrivits i fallrapporter eller i nationella biverkningsrapporter ger den samlade litteraturen inga säkra hållpunkter för ett orsakssamband (Ottillräckligt vetenskapligt underlag).

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

- 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 påssjukevaccin (ej tillgängligt i Sverige) skyddar mot påssjuka och dess komplikationer men de enskilda studiernas bevisvärde är begränsat (Evidensstyrka 3).
  - Separat mässlingsvaccin (ej tillgängligt i Sverige) skyddar mot mässling och dess komplikationer (Evidensstyrka 3).
  - Vad det gäller skyddseffekt av det separata vaccinet mot röda hund saknas evidens från randomiserade kontrollerade studier. Emellertid har det nuvarande vaccinationsprogrammet för barn med MPR-vaccinet medfört att antalet fall av röda hund reducerats kraftigt (numera registreras endast enstaka ströfall vart och vartannat år). Inga fosterskador orsakade av röda hundvirus har rapporterats sedan 1985. Detta faktum belyser att frånvaro av starka evidens enligt internationellt vedertagen evidensgradering inte kan likställas med avsaknad av effekt.

- MPR-vaccin ökar risken för feberkramper inom två veckor 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-vaccin orsakar inte autism eller autismspektrumstörning (Evidensstyrka 3).

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

- Hepatit B-vaccin till barn 0–15 år har en god skyddseffekt i studerade riskpopulationer (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 varar är ofullständigt känt – långtidsstudier av barn vaccinerade i lågprevalensländer saknas (Otillräckligt vetenskapligt underlag).
- Anafylaxi har beskrivits efter hepatit B-vaccination men det är mycket sällsynt.
- Det finns ej 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 samband.
- För övriga allvarliga biverkningar som beskrivits i fallrapporter; dödsfall, annan demyeliniserande sjukdom än multipel skleros (MS), artrit, kroniskt trötthetssyndrom ger den sammanlagda litteraturen inga säkra hållpunkter för ett orsakssamband.



## Skyddseffekter och biverkningar av BCG-vaccin

- 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 disseminerad tuberkulos och tuberkulös meningit är högre och ligger i storleksordningen 75–85 procent (Evidensstyrka 2).
- Allvarliga biverkningar med dödlig utgång (disseminerad fatal BCG-infektion) efter BCG-vaccination förekommer, men är ytterst sällsynt (Evidensstyrka 1). Risken, som inte exakt kan anges, är i storleksordning 1 fall per 100 000 vaccinerade, och drabbar personer med en sällsynt genetisk betingad immunbristsjukdom, som inte bara innebär en ökad risk för allvarlig biverkan av BCG-vaccinet. 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 baserade på DTPa

- Det finns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i förekomst av rodnad, svullnad eller feber efter grundvaccination eller påfyllningsdoser 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 hypoton hyporesponsiv episod eller av långvarig otröstlig gråt efter vaccination med hexa-, penta- eller tetravalenta vaccin jämfört med trivalent 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).

## Ekonomiska aspekter på vaccination

Slutsatserna redovisas utan evidensgradering då endast två av inkluderade 36 modellstudier baseras på epidemiologi, sjukvårdsorganisation och kostnader som är relevanta för svensk sjukvård.

### *Haemophilus influenzae typ b*

Enligt modellstudier kan den samhällsekonomiska nyttan av vaccinering mot *Haemophilus influenzae* typ b, beroende på tillämpad nivå för värdering av liv, överstiga vaccinationskostnaden.

Modellstudier med sjukvårdsperspektiv anger att vaccination mot *Haemophilus influenzae* typ b förväntas vara kostnadseffektivt jämfört med att inte vaccinera.

### *Kikhosta*

Det samhällsekonomiska perspektivet på vaccination mot kikhosta är belyst i flertalet modellstudier, vilka samtliga visar att vaccination mot kikhosta är kostnadseffektiv.

Modellstudier visar att påfyllnadsdos är kostnadseffektiv räknat per förhindrat fall av kikhosta.

### *Hepatit B*

Det samhällsekonomiska perspektivet på vaccination mot hepatit B är otillräckligt belyst i publicerade modellstudier.

Modellstudier med sjukvårdsperspektiv visar att kombinationsvaccin (hepatit B och *Haemophilus influenzae* typ b) är mest kostnadseffektivt att ge till spädbarn (riskgrupper undantagna) men att kostnaden per vunnet överlevnadsår förväntas bli hög.



### 3.1 Skyddseffekt, biverkningar och påverkan på bärarskap vid vaccination med konjugerat *Haemophilus influenzae* typ b(Hib)-vaccin

#### Slutsatser

- De tre *Haemophilus influenzae* typ b-konjugatvacciner, som ger störst ökning av antikroppar i blodet skyddar enligt dubbelblinda kontrollerade studier mot allvarliga Hib-infektioner, där bakterier kan påvisas i blod, cerebrospinalvätska (vätskan som omger ryggmärgen) och ledvätska (Evidensstyrka 1). Durationen av skyddet är inte känd.
- Allmän vaccination av spädbarn med *Haemophilus influenzae* typ b-konjugatvacciner medför över 90 procent minskning av allvarliga *Haemophilus influenzae* typ b-infektioner jämfört med historiska kontroller fram till minst 10 års ålder (Evidensstyrka 3). Övervakning av invasiva Hib-infektioner måste fortsätta inom en oöverskådlig framtid.
- *Haemophilus influenzae* typ b-konjugatvacciner minskar signifikant bärarskap av *Haemophilus influenzae* typ b i farynx (svalget) hos barn (Evidensstyrka 3). Man kan inte uttala sig om graden av minskning, dess relation till givna doser och durationen av minskat bärarskap.
- Allmän vaccination av spädbarn med *Haemophilus influenzae* typ b-konjugatvacciner leder till minskning av förekomsten av invasiva *Haemophilus influenzae* typ b-infektioner även hos ovaccinerade individer, vilket är ett tecken på minskad spridning av bakterien, vilket resulterar i flockimmunitet (Evidensstyrka 3). Man kan ännu inte uttala sig om konjugatvaccinernas effekt på spridning och flockeffekt på lång sikt.
- Allvarliga tillstånd som brukar studeras speciellt inför introduktion av nya vacciner är dödsfall inklusive plötslig spädbarnsdöd, kramper, diabetes typ 1 och Guillain-Barrés syndrom. Det finns inga data som tyder på en relation mellan *Haemophilus influenzae* typ b-konjugatvacciner och något av dessa tillstånd. Det finns inte heller något som

tyder på ett samband mellan *Haemophilus influenzae* typ b-konjugatvacciner och uppkomst av diabetes mellitus, vilket antytts av publikationer från en enstaka källa. Det är inte möjligt att utföra prospektiva, randomiserade studier av vacciner och dessa sällsynta tillstånd. Man får därför förlita sig på observationsstudier med deras svårigheter att definitivt förkasta respektive bekräfta samband.

## Inledning

### Bakteriologi

*Haemophilus influenzae* (Hi) är en Gram-negativ stav, vars viktigaste ekologiska nisch är luftvägarna hos människor. Flera tiotal procent av barn i förskoleåldern är bärare av Hi i en form som saknar kapsel. Dessa okapslade (även kallade icke typbara) Hi ingår i barns normalflora. De kan ge upphov till bakteriella luftvägsinfektioner, t ex purulent rinit (varig snuva), otit (öroninflammation), sinuit (bihåleinflammation), pneumoni (lunginflammation) samt konjunktivit (bindhinneinflammation i ögat). Dessa infektioner påverkas inte av de vacciner, som bedöms här. Några få procent av Hi-isolat omges av en kapsel, som består av polysackarider (sockerarter), som är olika för de sex serotyperna och benämns a, b, c, d, e och f. Av dessa orsakar Hi typ b (Hib) cirka 95 procent av de allvarliga Hi-infektioner i ovaccinerade befolkningar. Några få procent av friska förskolebarn är bärare av Hib. Hib-kapseln, bestående av polysackariden polyribosylribitolfosfat (PRP) har i sig själv ingen toxisk effekt utan dess betydelse för bakteriens virulens (sjukdomsalstrande förmåga) och invasivitet (förmåga att invadera vävnader) består i att den skyddar bakterien från viktiga komponenter i infektionsförsvaret.

### Incidens och klinik

Hib kan orsaka ett flertal olika sjukdomstillstånd: meningit (hjärnhinneinflammation), epiglottit (struplocksinfektion), sepsis (bakterier i blodet) utan påvisbart fokus, pneumoni (lunginflammation), artrit (ledinfektion), osteomyelit (skelettinfektion), mjukdelsinfektioner, sinuit (bihåleinflammation) och otit (öroninflammation). Hib-infektioner förekommer i alla åldrar, men är i särklass vanligast hos barn mellan sex månader och fem år. Före sex månaders ålder skyddas de flesta barn av maternella antikroppar (antikroppar som överförs från mor till foster

via moderkakan). Efter sex års ålder har de flesta barn fått immunitet genom naturlig kontakt med Hib eller med andra bakterier med identisk eller likartad kapsel, framför allt *Escherichia coli* K100, en vanligt förekommande tarmbakterie. Majoriteten av patienter, som drabbas av invasiv Hib-infektion, är för övrigt helt friska utan några påvisbara riskfaktorer.

Innan Hib-vaccination infördes i Sverige var den åldersspecifika incidensen av Hib-meningit hos barn i åldern 0–4 år 30/100 000/år [1–3], vilket innebar att cirka 150 barn insjuknade i landet varje år. I åldern 5–14 år drabbades ytterligare något tiotal barn årligen. Incidensen av epiglottit i åldern 0–4 år var 15–25/100 000/år, vilket gav cirka 80–120 fall per år i landet [2,4–6]. Dessutom insjuknade varje år 150–200 större barn och vuxna i epiglottit, varav merparten orsakades av Hib [4–6]. Meningit och epiglottit är mycket allvarliga infektioner. I Sverige inträffade 5–10 dödsfall per år till följd av Hib-meningit och epiglottit hos barn [1–6]. Ett tjugotal barn fick varje år bestående neurologiska skador av varierande svårighetsgrad och ytterligare cirka 20 barn fick hörselnedsättning [1–3].

Övriga manifestationer av Hib-infektion är betydligt mindre vanliga än meningit och epiglottit men den sanna incidensen är okänd eftersom blododlingar alltför sällan görs på febrila barn, som läggs in på sjukhus. Prognosen är betydligt bättre än vid meningit, men framför allt infektioner i skelett och leder kan resultera i bestående skador.

## Vaccin

Specifika serumantikroppar mot PRP skyddar mot invasiva Hib-infektioner oavsett om de uppkommit genom naturlig kontakt med kapselantigen eller genom vaccination [7,8]. Det första moderna vaccinet mot Hib-infektion bestod av renframställt PRP. Det hade i en finsk studie omfattande 100 000 barn en skyddseffekt på 100 procent under det första uppföljningsåret när vaccinet gavs mellan 18 månader och 5 års ålder. Ingen effekt kunde uppmätas hos barn under 18 månaders ålder [9]. Senare har man visat att vacciner bestående av ren polysackarid framkallar ett så kallat T-cellsoberoende antikroppssvar, som bl a innebär att det inte bildas minnes-B-celler [10]. Barn under 18–24 månaders

ålder saknar förmågan att reagera med denna typ av immunsvaret och bildar därför inte antikroppar mot de flesta rena polysackaridvacciner.

Genom att kemiskt binda (konjugera) PRP till ett protein får man ett konjugerat vaccin som framkallar ett så kallat T-cellsberoende antikrops-svar med minnes-B-celler. Denna typ av antikrops-svar kan framkallas redan från två månaders ålder [10].

Fyra olika PRP-konjugatvacciner har genomgått större prövningar. Deras viktigaste egenskaper beskrivs kortfattat i Tabell 3.1.1. I den medicinska litteraturen används allmänt följande förkortningar: PRP-D (där D står för difteritoxid), PRP-T (där T står för tetanustoxid eller tetanusprotein), PRP-OMP (där OMP står för "outer membrane protein" från en meningokockstam) och HbOC (*Haemophilus influenzae* typ b oligosackarid – CRM197. CRM står för "cross-reactive mutant", dvs en genetiskt modifierad mutant av difteritoxin, som korsreagerar med difteritoxin). Det föreligger vissa skillnader i antikrops-svar efter vaccination med de olika Hib-konjugatvaccinerna [11]. PRP-D ger betydligt sämre antikrops-svar än de övriga tre och används inte längre någonstans i världen. PRP-OMP ger ett bättre antikrops-svar än PRP-T och HbOC efter första dosen, men sämre efter andra och tredje. Det används därför framför allt i högriskgrupper med låg insjuknandeålder i Hib-meningit, t ex nordamerikanska indianer, eskimåer och den australiska ursprungsbefolkningen (aboriginer). Världsmarknaden i övrigt domineras av PRP-T och HbOC. I Sverige är båda dessa vacciner godkända av Läke-medelsverket, men endast PRP-T, som ingår i Pentavac<sup>®</sup> (Sanofi Pasteur) och Infanrix<sup>®</sup>-polio-Hib (GlaxoSmithKline), används. Sanofi Pasteurs vaccin har genomgått en effektstudie (refereras nedan) medan vaccinet från GlaxoSmithKline enbart genomgått studier av antikrops-svar och godkänts på basen av likvärdighet med vaccinet från Sanofi Pasteur.

**Tabell 3.1.1** Sammanfattning av karakteristika för de fyra Hib-konjugatvacciner som har genomgått större kliniska prövningar.

Allmänt använd förkortning	Poly/oligosackarid	Proteinkomponent	Antikroppssvar	Tillgänglighet
PRP-D* (PRP difteritoxoid)	Poly	Difteritoxoid	Sämre än de övriga tre	Används ej någonstans i världen
PRP-T (PRP tetanus-toxoid)	Poly	Tetanus-toxoid	Obetydligt svar efter första dosen, bättre än PRP-OMP efter andra och tredje. Likvärdigt med HbOC	Dominerar världsmarknaden tillsammans med HbOC. Ingår i Pentavac® och Infanrix®-polio-Hib, som är de enda tillgängliga i Sverige
HbOC ( <i>Haemophilus influenzae</i> typ b oligosackarid)	Oligo	Genetiskt modifierat difteritoxin (CRM197)	Obetydligt svar efter första dosen, bättre än PRP-OMP efter andra och tredje. Likvärdigt med PRP-T	Dominerar världsmarknaden tillsammans med PRP-T. Godkänt men används ej i Sverige för närvarande
PRP-OMP (PRP* outer membrane protein)	Poly	Yttre membranprotein från en meningokockstam	Bättre svar efter första dosen, men sämre efter andra och tredje jämfört med PRP-D och HbOC	Används framför allt i högriskpopulationer, med låg insjuknandeålder, t ex nordamerikanska indianer, eskimåer, aboriginer

\* PRP = Polyribosylribitolfosfat

\*\* CRM197 = Cross-reactive mutant



# Systematisk litteraturgenomgång

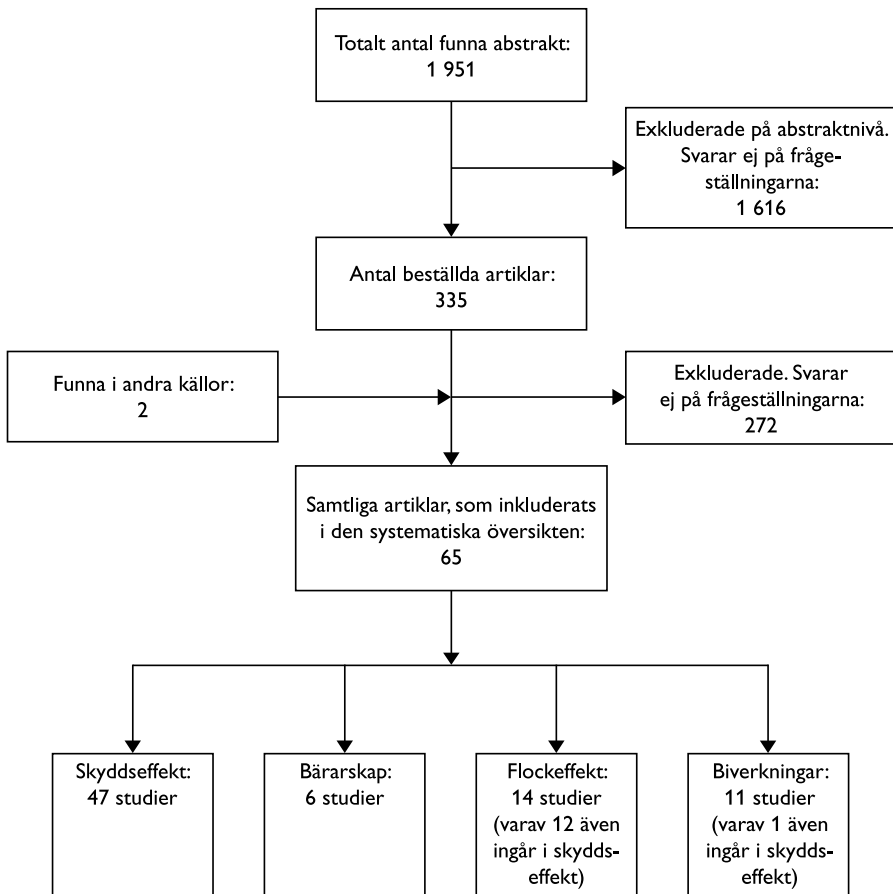
## Frågeställningar

- Skyddar Hib-konjugatvacciner mot invasiva Hib-infektioner hos barn?
- Hur påverkas incidensen av invasiva Hib-infektioner efter införande av allmän vaccination av barn med konjugatvacciner (vaccinernas effektivitet)?
- Påverkar Hib-konjugatvacciner bärarskap av Hib i svalget hos barn?
- Leder allmän vaccination av spädbarn med Hib-konjugatvacciner till minskning av incidens av invasiva Hib-infektioner även hos ovaccinerade individer (flockeffekt)?
- Har Hib-konjugatvacciner allvarliga biverkningar?

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Vid litteratursökningen hittades 1 951 artiklar. Vid primär granskning (Bilaga 1 "Sökstrategier") av abstrakt från samtliga dessa studier kunde 1 616 artiklar exkluderas, då det var uppenbart att de inte svarade på frågeställningarna. Majoriteten av de exkluderade artiklarna var studier av antikroppssvar av olika Hib-vacciner utan data om effekt eller allvarliga biverkningar. Ett antal var översiktsartiklar, som inte tillförde nya data. När resterande 335 artiklar hade beställts och granskats i sin helhet kunde ytterligare 272 arbeten exkluderas av samma skäl. Två publikationer tillades: en Cochrane-granskning av Hib-vacciner [24] samt ett arbete [79], som hittades i referenslistan av en annan granskad studie. Således återstod 65 studier som var inriktade på utvärdering av skyddseffekt och biverkningar av Hib-vacciner. Dessa granskades i fulltextformat och bedömdes av två granskare avseende relevans och metodologisk kvalitet. I Figur 3.1.1 redovisas antal inkluderade och exkluderade artiklar från samtliga sökningar, uppdelat efter frågeställning.

Resultaten från de studier som ingår i den systematiska litteratursökningen redovisas i Tabellerna 3.1.2–3.1.5.



**Figur 3.1.1** Flödesschema över funna, inkluderade och exkluderade artiklar. För bevisvärde se text.

## Beskrivning av studier och resultat

### Skyddseffekt

De två första effektstudierna av Hib-konjugatvacciner utfördes med PRP-D, det minst immunogena vaccinet [11], som inte längre används.

I en finsk kvasirandomiserad studie inkluderades 114 000 barn (bortfall cirka 2 000 barn) under en knapp tvåårsperiod i hela Finland [12]. Barn födda på udda datum fick PRP-D vid 3, 4 och 6 månaders ålder med en påfyllnadsdos vid 14–18 månaders ålder. Barn födda på jämna datum fick en dos PRP-D vid 24 månaders ålder. Effekt kunde alltså beräknas tills barnen var 24 månader. Invasiva Hib-infektioner indentifierades från samtliga bakteriologiska laboratorier i hela landet både prospektivt och retrospektivt och fallens Hib-vaccinationsstatus verifierades med hjälp av deras vaccinationskort. Effekten efter tre doser var 90 procent (4 fall jämfört med 37 fall) och efter påfyllnadsdosen 100 procent (0 fall jämfört med 27 fall).

Den andra studien av PRP-D utfördes bland eskimåer i Alaska [13]. I studien inkluderades 2 102 barn som randomiserades dubbelblint till PRP-D eller koksaltinjektion vid ungefär 2, 4 och 6 månaders ålder. Effekten mot invasiv Hib-infektion var inte signifikant ens efter tredje dosen: 35 procent (95% KI –57–73%). Studien visade ett lågt antikropssvar. Geometriskt medelvärde av antikropssnivån en månad efter tredje dosen var endast 0,18 µg/ml. Många försök har gjorts att förklara/bortförklara vaccinet dåliga effekt (refereras inte). Den dåliga effekten anses bero på en kombination av dåligt antikropssvar och det faktum att studien utfördes i en spädbarnsbefolkning med mycket hög incidens av invasiva Hib-infektioner och att insjuknandeåldern är låg jämfört med andra folkgrupper.

Eftersom de två studierna av PRP-D inte är representativa för de senare Hib-konjugatvaccinerna, som numera används i stora delar av världen, tabelleras de inte.

Vi har funnit nio kontrollerade effektstudier av de tre Hib-konjugatvacciner, som används i Sverige och/eller andra delar av världen. I det följande används ordet ”skyddseffekt” som uttryck för  $1 - RR$  där  $RR$  (relativ risk) står för risken att insjukna för vaccinerade dividerad med risken att insjukna för ovaccinerade.

### ***Dubbelblinda placebokontrollerade studier***

Totalt har två sådana studier publicerats. Studiernas resultat redovisas översiktligt i Tabell 3.1.2. Den första studien utfördes bland Navajo-indianer i ett reservat i USA [14]. I denna studie vaccinerades barnen två gånger med PRP-OMP eller placebo (laktos spätt i lösningsmedlet för PRP-OMP) vid ungefär 2 och 4 månaders ålder. De följdes till 18 månaders ålder, då alla fick en påfyllnadsdos och uppföljningen avslutades. I resultatdelen redovisas ett flertal olika mått på effekt enligt ”intention-to-treat” och ”per protokoll” efter olika antal doser och mot olika manifestationer av invasiv Hib-infektion. Den specialintresserade hänvisas till Tabell 3 i den publicerade studien, där flera effektmått redovisas [14].

De mest väsentliga effektmåtten enligt ”per-protokoll”-analysen var följande:

Effekten mot alla invasiva Hib-infektioner fr o m första dosen (dvs efter 1 eller 2 doser) var 95 procent (95% KI 72–99%) (1 vs 22 fall;  $p < 0,001$ ). Effekten efter 2 doser var 93 procent (95% KI 53–98%) (1 vs 14 fall;  $p < 0,001$ ). Skyddseffekten mellan dos 1 och 2 var 100 procent (95% KI 41–100%), eftersom inget fall inträffade bland de vaccinerade under den korta tidsperioden. Effekt analyserad enligt ”intention-to-treat” gav inga större skillnader jämfört med analys ”per protokoll”.

Den andra studien utfördes i Gambia [15]. I den studien gavs PRP-T spätt i DTP (vaccin mot difteri, stelkramp och kikhosta) tre gånger vid ungefär 2, 4 och 6 månaders ålder medan kontrollbarnen fick dextros spätt i DTP. Rekryteringen i studien pågick under 2 år och 7 månader och studien varade i 3 år. Den individuella uppföljningstiden efter första dosen varierade alltså från 5 till 36 månader.

Även i denna studie anges ett flertal olika effektmått enligt ”intention-to-treat” och ”per protokoll” efter olika antal doser och mot olika manifestationer av invasiv Hib-infektion.

De primära effektmåtten, som skulle studeras var:

- 1) effekt mot verifierad Hib-pneumoni efter minst två doser av vaccinet och
- 2) effekt mot alla invasiva Hib-infektioner efter tre doser.

Effektmåtten ”per protokoll” för dessa två i förväg specificerade analyser var 100 procent (95% KI 55–100%) (0 versus 10 fall) respektive 95 procent (95% KI 67–100%) (1 versus 19 fall).

Andra effektmått av intresse var effekten mot invasiva Hib-infektioner fr o m första dosen (dvs efter 1, 2 eller 3 doser), som var 75 procent (95% KI 48–89%) (10 vs 40 fall). Effekten inom 56 dagar efter en dos innan dos 2 gavs var 71 procent (95% KI 50–97%) (2 vs 7 fall). Effekt enligt ”intention-to-treat” anges inte, men bortfallet i studien är redovisat och var så pass litet att det inte torde påverka effektmåtten på något betydande sätt.

Dessa två studier har hög extern och intern validitet, högt precisionsvärde och är väl genomförda och redovisade (högt bevisvärde) [14,15]. De visar att Hib-konjugatvacciner ger ett högt skydd mot invasiva Hib-infektioner efter två till tre doser och att ett visst, men betydligt lägre skydd ses redan efter en dos (Evidensstyrka 1).

### ***Observationella effektstudier***

I de två folkgrupper, där Hib-konjugat studerats i randomiserade dubbelblinda studier, skiljer sig klinik och epidemiologi av invasiv Hib-infektion från europeiska förhållanden främst på följande sätt: Incidensen hos barn är betydligt högre än i Europa, åldern vid insjuknande är lägre, epiglottit ses nästan aldrig medan Hib-pneumoni är vanligare än i Europa. Det är därför betydelsefullt att granska vaccinstudier från andra befolkningar trots att de inte är dubbelblint randomiserade och därför har lägre bevisvärde. Vi har valt att redovisa samtliga funna effektstudier oavsett uppläggning.

Det finns två fall-kontrollstudier där vaccinationsstatus hos fall med invasiv Hib-infektion jämförts med vaccinationsstatus hos kontroller matchade för ålder och bostadsområde. Vaccineffekten har beräknats som  $100 \times (1 - OR)$ , där OR står för "odds ratio" (oddsen för invasiv Hib-infektion bland vaccinerade i relation till ovaccinerade). Detta är det allmänt accepterade sätt att mäta vaccineffekt i fall-kontrollstudier. Nedan anges åter effekt som "point estimate of efficacy" med 95 procent konfidensintervall inom parentes. Fall-kontrollstudierna är utförda i Los Angeles [16] respektive i ett reservat för Navajo-indianer i USA [17] se Tabell 3.1.3.

I Los Angeles användes flera Hib-konjugat [16] men HbOC användes till över 90 procent, så skydd kunde bara beräknas för detta vaccin. Skyddseffekt beräknades dels ojusterat, dels justerat för en del bakgrundsfaktorer, som man vet kan påverka incidensen av invasiv Hib-infektion, t ex kön, etnicitet, amning, antal personer i hushållet m fl. Endast smärre skillnader (1–2 procent) i effekt sågs med justerad respektive ojusterad beräkning. Skyddet (justerat för bakgrundsfaktorer) efter en dos var 70 procent (95% KI 35–87%). Skyddet efter tre doser var 94 procent (95% KI 68–99%).

Fall-kontrollstudien utförd bland Navajo-barn [17] sammanfaller inte med den ovan beskrivna effektstudien [14] utan utfördes några år senare, när Hib-konjugatvacciner användes allmänt bland barnen. PRP-OMP var det mest använda och finns med i artikelns titel. Andra konjugatvacciner användes dock också. Tolkningen av resultaten försvåras något av att man i efterhand kunde visa att en stor del av det PRP-OMP-vaccin som användes under studietiden gav ett sämre antikroppssvar än både tidigare och senare producerade tillverkningsatser. Även i denna studie beräknades ojusterad effekt och effekt efter justering för skillnader bland fall och kontroller, som kan påverka Hib-incidens. Skyddet (justerat för bakgrundsfaktorer) efter en dos av något konjugatvaccin var 96 procent (95% KI 65–99%). Studien, som startade en kort tid efter införande av allmän Hib-vaccination i hela USA, genomfördes inte under tillräckligt lång tid för att påvisa signifikant effekt efter tre doser 99 procent (95% KI 57–100%).

En öppen klusterrandomiserad studie har utförts i Chile [18], se Tabell 3.1.3. Vaccinationscentraler randomiserades till att ge PRP-T samtidigt som DTP eller att inte ge något Hib-vaccin. Effekten efter tre doser var 92 procent (95% KI 65–100%). Denna studie tillmäts lågt till medelhögt bevisvärde.

Det finns två observationsstudier där vaccinationsstatus hos fall med invasiv Hib-infektion i åldersgruppen, som utgör vaccinetns målgrupp, jämförts med uppskattat genomsnittligt vaccinationsstatus i den aktuella åldersgruppen i den befolkning där fallen inträffat. Denna typ av studier för att skatta vaccineffekt kallas ”screening method” [19]. Det föreligger alltså ingen matchning eller korrektion för bakgrundsfaktorer. Eftersom flera felkällor kan finnas, t ex att individer eller grupper med högre risk för infektion än genomsnittsbefolkningen har lägre vaccinationsfrekvens, bedömer vi att dessa studier har låg intern validitet och lågt bevisvärde, varför de inte tabelleras. De har utförts i Tyskland, där flera konjugatvacciner användes [20], respektive England och Wales, där PRP-T användes [21].

I den tyska studien var effekten efter minst en dos 98 procent (95% KI 96–99%) och efter tre doser 99 procent (95% KI 98–99%) [20]. I den brittiska studien var effekten efter tre doser endast 57 procent (95% KI 43–67%) med avtagande effekt efter två år [21]. Denna låga effekt torde kunna förklaras med att Storbritannien har ett vaccinationsschema, som skiljer sig från de flesta andra länders, tre doser med kort intervall vid 2, 3 och 4 månaders ålder utan påfyllnadsdos (tabelleras inte).

I norra Kalifornien utfördes en kvasirandomiserad studie, i vilken barn födda vissa dagar under månaden erbjöds HbOC, medan övriga barn inte erbjöds något Hib-vaccin [22]. Födelsedatum som medförde erbjudande om vaccin eller inte ändrades under studiens gång. Dessutom ingick de barn, som erbjöds vaccin, men vars föräldrar tackade ”nej”, i kontrollgruppen. Effekten efter tre doser var 100 procent (95% KI 64–100%). Denna studie har lågt bevisvärde (tabelleras inte).

I England jämfördes incidensen av invasiva Hib-infektioner i tre distrikt som infört allmän vaccination med PRP-T med fem distrikt som inte

infört Hib-vaccination [23]. Under studiens gång införde ett av de fem kontroldistrikten PRP-T-vaccination. Effekten efter tre doser var 100 procent (95% KI 80–100%). Bevisvärdet är lågt (tabelleras inte).

De fem senast refererade studierna [18,20–23] är inte av samma kvalitet, som de två dubbelblinda studierna [14,15] och de två fall–kontrollstudierna [16,17]. En del har uppenbara metodologiska svagheter. De har var för sig lågt bevisvärde. Samstämmigheten av resultaten från dessa geografiskt spridda studier, som utförts i befolkningar med varierande etniska och socioekonomiska förhållanden, ger dock ett stöd för generaliserbarheten av fynden från de dubbelblinda studierna [14,15] och fall–kontrollstudierna [16,17].

En Cochrane-rapport har nyligen skrivit om effekten av Hib-konjugatvacciner [24]. I denna rapport har man granskat de tre dubbelblinda studierna av PRP-D [13], PRP-OMP och PRP-T [15], den kvasirandomiserade studien av PRP-D [12] samt den klusterrandomiserade studien från Chile [18]. Man har gjort en metaanalys av fyra av dessa studier [12–15]. Eftersom denna metaanalys inkluderar studierna av PRP-D, som har lägre immunogenicitet än övriga Hib-konjugat och därför inte längre används, anser vi att den effekt som Cochrane-rapporten anger inte är representativt för de övriga tre Hib-konjugatvaccinerna. Cochrane-rapporten anger inte vaccineffekt i procent utan i relativ risk och utan att ange relationen mellan effekt och antalet doser både i metaanalysen (relativ risk 0,20 med 95% KI 0,07–0,94) och de enskilda studierna. Studierna från norra Kalifornien [22] och England [23] har uteslutits från Cochrane-rapporten pga kvasirandomisering [22] respektive ingen randomisering [23]. Vi instämmer med Cochrane-rapporten att det finns metodologiska svagheter i dessa studier, varför de har lågt bevisvärde. Fyra studier, som vi bedömt, nämns inte i Cochrane-rapporten [16,17,20,21].

### ***Effektivitet efter införande av vaccination***

Begreppet effektivitet ("effectiveness") används för att beskriva effekterna inom en befolkning efter införande av allmän vaccination. "Effektiviteten" är beroende av vaccinets effekt ("efficacy"), vaccinationsfrekvens, eventuell påverkan på bärarskap, naturlig immunisering och smittspridning,



eventuell inverkan på effekten vid suboptimal hantering av vaccinet (t ex olämplig förvaring med brister i kylkedjan) m m.

Förändringar i incidensen av invasiva Hib-infektioner efter införande av allmän spädbarnsvaccination har redovisats i hundratalet rapporter, vilka alla är jämförande kohortstudier med historiska kontroller.

Trettiofem studier [5,25–58] har identifierats där incidensen (eller antalet fall) av invasiv Hib-infektion i en befolkning eller på ett sjukhus med oförändrat upptagningsområde har dokumenterats under tidsperioder på  $\geq 5$  år före och  $\geq 3$  år efter införande av Hib-vaccination. I de fall då effektiviteten av spädbarnsvaccination redovisats i flera rapporter från samma befolkning, t ex vid olika tidpunkter efter vaccinstart, har enbart den studie som haft längst tidsperiod efter införandet inkluderats.

Sammantaget har de 35 studierna utförts i Europa, varav tre inkluderar data från Sverige [5,34,44], Nordamerika, Australien, Nya Zeeland, Brasilien, Kuba och Gambia. Fyra studier har utförts i högriskgrupper (eskimåer i Alaska, Navajo-indianer, aboriginer i Australien, Gambia), där incidensen av invasiva Hib-infektioner före vaccination var mer än tio gånger så hög som i Sverige. I högriskgrupperna har framför allt PRP-OMP använts, eftersom detta vaccin ger ett bättre antikroppssvar efter första dosen än de övriga två konjugaten [11]. I övriga studerade befolkningar har PRP-T och HbOC använts var för sig eller samtidigt.

Samtliga studier har visat en minskning av incidensen av invasiva Hib-infektioner hos barn under fem års ålder varierande från 69 procent till närmare 100 procent beroende på vaccinationstäckning. I studierna från befolkningar med vaccinationstäckning på över 80 procent har incidensen sjunkit betydligt mer än 90 procent. Alla manifestationer av invasiv Hib-infektion (meningit, epiglottit, pneumoni, osteomyelit, artrit, mjukdelsinfektion) har minskat.

Interventionsstudier med historiska kontroller har var för sig ett begränsat bevisvärde från lågt till medelhögt beroende på i vilken mån andra faktorer kan ha påverkat sjukdomens incidens över tiden och beroende på hur stor skillnaden i incidens (eller andra variabler t ex dödlighet)

före och efter införandet av interventionen har varit. Samtliga 35 studier om effektivitet som har granskats har visat påtagliga minskningar av incidens av invasiva Hib-infektioner i olika befolkningar med varierande etniska och socioekonomiska förhållanden. De entydiga och samstämmiga resultaten av det stora antalet studier från hela världen samt avsaknad av andra kalendertidseffekter visar att Hib-konjugatvacciner, förutom att ha bevisad effekt i prospektiva kontrollerade studier, också har hög effektivitet, när de används i stor skala (Evidensstyrka 3. SBU:s principer för gradering av evidensstyrka bedöms i detta fall underskatta det verkliga bevisläget).

Durationen av skyddet kan ännu inte bestämmas. Det finns dock en finsk studie med en uppföljning på hela 18 år [58]. Studien är sjukhusbaserad snarare än befolkningsbaserad, dvs antalet fall av invasiv Hib-infektion på de tre sjukhus som täcker Helsingfors rapporteras under tidsperioden 1939–2003, men incidenssiffror anges ej. Efter införande av allmän Hib-vaccination inträffade mindre än ett fall av invasiv Hib-infektion per år. Ingen ökning av antalet fall sågs mot slutet av observationsperioden. Vaccinprogrammet i Finland liknar det svenska med vaccination vid 4, 6 och 14–18 månaders ålder.

Från två delar av världen har man efter initial minskning av Hib-infektioner noterat en viss ökning efter flera år. I England och Wales sågs denna ökning efter 5 år [59]. Vaccinationsschemat i England och Wales skilde sig avsevärt från det som används i de flesta andra industrialiserade länder och bestod när ökningen observerades av tre doser vid 2, 3 respektive 4 månaders ålder utan påfyllnadsdos. Man har nu lagt till en fjärde dos vid 12–18 månaders ålder.

Även bland Alaska-eskimåer sågs en ökning av Hib-incidensen efter några års framgångsrik vaccination [60,61]. Denna ökning sammanföll med byte av Hib-konjugat från PRP-OMP till HbOC. Eftersom PRP-OMP ger ett bättre antikropssvar efter första dosen än HbOC [11] anser man att PRP-OMP måste användas i högriskbefolkningar där incidensen av invasiv Hib-infektion är mycket hög redan de första levnadsmånaderna [62]. Inte heller denna studie har relevans för svenska förhållanden.

Sammanfattande bedömning: Det finns starka vetenskapliga stöd (Evidensstyrka 1) för att de tre Hib-konjugatvaccinerna HbOC, PRP-T och PRP-OMP ger en hög skyddseffekt mot invasiv Hib-infektion efter tre doser (>95%). Durationen av detta skydd har ännu inte kunnat bestämmas. Ett visst skydd ses redan efter en dos men pga kort observationstid mellan dos 1 och dos 2 är det svårt att ange någon siffra på denna skyddseffekt.

## Bärarskap

Om ett vaccin mot Hib inte bara skyddar mot allvarlig sjukdom utan också minskar bärarskap av bakterien uppnås minskad spridning av Hib i befolkningen och därmed minskad risk för invasiv sjukdom även hos ovaccinerade. Man uppnår så kallad flockimmunitet (ofta används det engelska ordet "herd immunity"). På längre sikt kan dock en minskad naturlig immunisering, som kan erhållas vid asymtomatisk kontakt med ett smittämne, teoretiskt leda till relativt lägre immunitet. Detta kan dock motverkas om det finns korsreagerande antigen hos andra mikroorganismer (t ex *Escherichia coli* och Hib).

Vi har identifierat och granskat sex studier där Hib-konjugatens effekt på bärarskap av Hib i naso/orofarynx (näsa/mun, svalget) har studerats.

En av dessa [63] är en delstudie av den dubbelblinda effektstudien som utfördes i Gambia [15]. Odling från bakre delen av farynx (svalget) togs i genomsnitt 10 månader efter dos 3 given vid 6 månaders ålder på 1 994 barn. Proportionen bärare bland barn som fått tre doser DTP + PRP-T var 4,4 procent och hos barn i kontrollgruppen som fått tre doser DTP 11 procent (exakta siffror anges inte, men totalantalet odlade barn var cirka 1 900). Effekten mot bärarskap var 60 procent (95% KI 44–72%) se Tabell 3.1.4. Studiens uppläggning (dubbelblind) motiverar ett medelhögt bevisvärde med ovannämnda brister i redovisningen.

I en kvasirandomiserad studie (allokering till vaccin eller ej baserat på udda eller jämnt födelsedatum) från Finland togs odlingar på treåringar som vaccinerats med PRP-D vid 2, 4, 6 och 14–18 månaders ålder [64], se Tabell 3.1.4. Prevalensen bärare av Hib bland ovaccinerade var 14/398

och bland vaccinerade  $0/327$  ( $p < 0,001$ ) (medelhögt bevisvärde). Konfidensintervall för den estimerade effekten anges inte. Studiens validitet ökar av att den som ett delmoment innehåller en så kallad "sham"-studie. Man har studerat prevalensen av variabler, som inte borde påverkas av vaccination nämligen bärarskap av okapslade Hi och pneumokocker. Bärarskapet av dessa bakterier skilde sig inte mellan de båda grupperna.

I ytterligare fyra studier har bärarskapet av Hib jämförts mellan ovaccinerade barn och barn, som vaccinerats med något konjugatvaccin [65–68].

I två av dessa studier har man jämfört bärarskap hos barn i närbelägna städer eller distrikt där man vaccinerat respektive inte vaccinerat med Hib-konjugatvaccin [65,67]. Båda studierna har visat signifikant lägre bärarskap hos vaccinerade än hos ovaccinerade barn. Eftersom bärarskapet av Hib uppvisar stora naturliga variationer och kan variera geografiskt har dessa studier lågt bevisvärde (tabelleras ej).

I en studie från Texas har man jämfört bärarskap hos 89 barn, som vaccinerats med konjugatvaccin, med 143 ovaccinerade barn som vistades på samma daghem [68]. Mellan 1 och 12 odlingar har tagits från varje barn. En del barn har vaccinerats under studiens gång och då flyttats från en grupp till en annan. Vid en omatchad jämförelse är den lägre proportionen positiva odlingar hos vaccinerade barn icke signifikant. Hos subgrupper får man fram signifikanta skillnader. Denna studie har lågt bevisvärde (tabelleras ej).

I en observationell studie från Dominikanska Republiken har man jämfört bärarskap hos vaccinerade och ovaccinerade barn, som tillhörde samma hälsocentraler [66]. Ingen randomisering eller matchning har skett men man har korrigerat data för ett flertal bakgrundsfaktorer. Den tendens till lägre bärarskap hos vaccinerade som erhållits är inte signifikant på 95 procentnivå ( $p = 0,07$ ), så studien är inte konklusiv (tabelleras ej).

Resultaten från ovan beskrivna studier [65–68], som var för sig har lågt bevisvärde, ger ett visst stöd till de övriga studierna [63,64] att vaccination med Hib-konjugat minskar bärarskap av Hib.

Sammanfattande bedömning: Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att vaccination med Hib-konjugat minskar, men inte eliminerar bärarskap av Hib (Evidensstyrka 3). Man kan inte uttala sig avseende grad eller duration av denna minskning efter vaccination.

## **Flockeffekt ("Herd immunity")**

Det är i praktiken omöjligt att utföra randomiserade studier för att påvisa flockeffekter. Detta fenomen studeras därför efter införande av allmän vaccination i en tillräckligt stor befolkning. Flockeffekten anses visad om incidensen av sjukdomen i målgruppen minskar mer än man kan förvänta sig mot bakgrund av individuell skyddseffekt och vaccinationstäckning eller om sjukdomen minskar även utanför målgruppen (oftast andra åldersgrupper än målgruppen).

Vi har identifierat och granskat 14 studier där flockeffekt har studerats efter införande av allmän vaccination med Hib-konjugat, se Tabell 3.1.5. Av skäl, som ovan anges, är samtliga deskriptiva longitudinella studier med historiska kontroller. De två första genomfördes i USA [26,43]. I USA rekommenderades allmän vaccination av barn från 18 månaders ålder med Hib-konjugat innan något konjugat var godkänt för spädbarn. Redan efter 1–2 år med vaccination av 18 månaders barn sjönk incidensen av Hib-infektioner hos barn under 18 månaders ålder.

I 12 studier har man följt incidensen av Hib-infektioner efter införande av vaccination från 2–3 månaders ålder och jämfört med data innan allmän vaccination för åldersgrupper som ej vaccinerats. I 9 av dessa 12 studier har man funnit en påtaglig och signifikant minskning av invasiva Hib-infektioner hos barn, som varit yngre än 2–3 månader och/eller hos individer  $\geq 5$  år (som alltså inte erbjudits Hib-vaccination). Dessa studier har en uppföljningstid på 3–6 år och har genomförts i olika europeiska länder (inklusive Sverige), Australien, Nya Zeeland och i Nordamerika [5,32–34,36,38,53,69,70]. Två av studierna omfattar högrisk-

befolkningar: Alaska-eskimåer och Navajo-indianer. Två studier saknar tillräckligt detaljerade data för säker bedömning [42,44].

En studie anger resultat, som inte överensstämmer med de övriga [54]. I studien, som utfördes i Nederländerna, följdes incidensen av invasiva Hib-infektioner före och i tre år efter införande av allmän vaccination mot Hib med konjugatvacciner. Man fann en 90-procentig minskning av invasiva Hib-infektioner hos åldergruppen, som erbjudits vaccination men ingen minskning hos barn i åldersgruppen över tre år, som ej erbjudits vaccination [54].

Sammanfattande bedömning: I 9 av 10 studier har man funnit tecken på floceffekt efter införande av allmän vaccination av barn med Hib-konjugatvacciner. De samstämmiga resultaten av dessa studier, som var för sig kan tillmätas ett lågt bevisvärde, utgör vetenskapligt underlag för att allmän vaccination av barn med Hib-konjugatvacciner leder till minskad incidens av invasiva Hib-infektioner även hos ovaccinerade individer (Evidensstyrka 3). Eftersom Hib-konjugatvacciner än så länge bara använts för allmän vaccination av spädbarn under de senaste 10–15 åren kan man inte uttala sig om durationen av denna effekt.

## **Hib i kombinationsvacciner**

I de studier, som utfördes av Hib-vacciner innan de kom till allmän användning, gavs Hib-vaccinet som separat injektion ibland utan annan samtidig vaccination och ibland samtidigt som DTP, som gavs på annat stickställe. Numera används i Sverige och många andra länder kombinationsvacciner, där Hib-vaccinet i pulverform upplöses i DTP-suspension med eller utan poliovaccin och ibland med tillägg av hepatit B-vaccin. Blandningen sker omedelbart innan injektionen ges. Kombination av vacciner ger ofta ett lägre antikroppssvar mot de enskilda komponenterna än om vaccinerna ges separat (gäller inte bara Hib utan även DTP, MPR och pneumokockvacciner). De stora epidemiologiska studier, som utförts för att påvisa långtidsskydd och floceffekt av Hib-vaccin har ibland gjorts med Hib separat, ibland med Hib i kombinationsvaccin och ibland med båda varianterna i samma befolkning. De kombinationsvacciner som används i Sverige, har inte genomgått effektstudier, men de

har godkänts av myndigheter på basen av relativt likvärdiga antikroppsnivåer med ensamt givet vaccin. Ett sämre antikroppssvar och därmed sämre effekt av Hib i kombinationsvacciner jämfört med ensamt givet vaccin är dock möjlig. Detta skulle kunna manifesteras sig som återkomst av Hib-infektioner i högre åldrar, vilket är ett av många skäl till att Hib-infektioner ständigt måste övervakas i hela befolkningen i alla åldrar.

## Biverkningar

I denna rapport granskas artiklar, som studerat ett eventuellt samband mellan Hib-konjugat och allvarliga, sällsynta biverkningar. Lokala biverkningar och mindre allvarliga, snabbt övergående biverkningar i anslutning till vaccination, t ex feber, trötthet, illamående, matnings-svårigheter och sömnstörning, berörs inte.

Nedanstående data om allvarliga händelser kommer framför allt från tre amerikanska, prospektiva, kontrollerade effektstudier [14,22,71]. Två av dessa har refererats ovan [14,22]. Biverkningsdata från en av dessa studier [22] redovisades inte i samma publikation som effekten utan i en separat artikel [72]. Den tredje studien är en dubbelblind effektstudie, där 10 317 spädbarn randomiserades till PRP-T eller hepatit B-vaccin samtidigt som de fick DTP (med helcellsvaccin mot kikhosta) [71]. Denna effektstudie avbröts, innan effekt kunde bedömas, eftersom andra Hib-konjugat då godkänts för allmän användning i USA. Studien innehåller värdefulla data om allvarliga händelser.

I den dubbelblinda effektstudien bland Navajo-barn genomfördes individuell uppföljning av allvarliga händelser hos deltagarna och studien övervakades av en oberoende styrkommitté [14]. Speciellt granskade man anafylaxi, urticaria och kramper, som inträffade inom åtta dagar efter en given vaccination, samt samtliga dödsfall under hela uppföljningsperioden. I de två andra studierna identifierades allvarliga händelser hos vaccinerade barn och kontroller via dataregister på relevanta sjukhus och akutmottagningar [71,72].

I Cochrane-rapporten skriver man lakoniskt: "No serious adverse events were reported in any of the trials, involving a total of 257 000 infants"

[24]. Detta påstående är i och för sig helt riktigt, men det bör påpekas att majoriteten av dessa 257 000 barn deltagit i studier, som saknat uppföljning avseende biverkningar.

## **Dödsfall**

I de två studier, där totala antalet dödsfall anges, fanns ingen skillnad mellan Hib-vaccinerade spädbarn och kontroller; 8 vs 8 fall [14] respektive 9 vs 10 fall [71]. Dödsorsakerna redovisas och antyder inte i något fall samband med vaccination. Det var inte heller någon tidsrelaterad anhopning av dödsfall till något vaccinationstillfälle.

### ***Plötslig spädbarnsdöd***

Plötslig spädbarnsdöd är vanligast i åldern 2–6 månader, den ålder då de första doserna av vaccin till spädbarn ges. Det är därför inte förvånansvärt att detta tillstånd ibland inträffar i nära anslutning till en given vaccination och att spekulationer om samband uppkommer.

Antalet fall av plötslig spädbarnsdöd var i studien bland Navajo-barn 3 respektive 1 [14] och i Los Angeles 4 respektive 4 [71] hos vaccinerade respektive ovaccinerade barn.

I studien från norra Kalifornien jämfördes incidensen av plötslig spädbarnsdöd hos vaccinerade och ovaccinerade barn i tre ”counties” [72]. De ovaccinerade kom från flera olika grupper:

- De som avböjt vaccination
- De som ingick i studien men som allokerats till icke-vaccination
- De som tillhört hälsocentraler, som inte omfattats av studien.

Incidensen av plötslig spädbarnsdöd totalt i de tre ”counties” var 1,9 av 1 000 levande födda. Incidensen hos vaccinerade var 1,3 av 1 000. Resultaten är mycket kortfattat redovisade, incidensen hos ovaccinerade redovisas inte och någon statistisk analys finns inte. Den lägre incidensen hos vaccinerade jämfört med hela befolkningen talar dock emot att Hib-vaccination skulle vara en riskfaktor.



I en ungersk studie jämfördes dödligheten hos spädbarn mellan 2 och 12 månaders ålder under perioden 1990–1998 och 1999–2002 [73]. Allmän vaccination av spädbarn med Hib-konjugat infördes under 1999. Man fann en signifikant minskning av dödsfall orsakade av infektioner och även av plötslig spädbarnsdöd efter införandet av vaccination. Författarna framför hypotesen att en del av de sistnämnda fallen skulle ha kunnat vara orsakade av odiagnostiserade Hib-infektioner. Många andra förändringar inträffade i det ungerska samhället under de studerade perioderna, så studien kan inte användas som stöd för att Hib-vaccination minskar risken för plötslig spädbarnsdöd. Däremot talar studien mot att Hib-vaccination skulle leda till någon ökning av detta tillstånd (lågt men inte negligerbart bevisvärde).

Sammanfattningsvis tyder tillgängliga data på att vaccination med konjugerade Hib-vacciner inte är en riskfaktor för plötslig spädbarnsdöd. Avsaknaden av tillräckligt stora randomiserade studier (vilka skulle vara omöjliga att genomföra) gör det dock svårt att evidensgradera data.

### **Sjukhusvård och akutbesök**

I en studie från norra Kalifornien var skillnaderna i risk för sjukhusvård för Hib-vaccinerade respektive ovaccinerade barn numeriskt mycket små (6,4 vs 7,8 fall per 1 000 patientmånader) och för akutbesök (24,2 versus 25,6 fall per 1 000 patientmånader) men var statistiskt signifikanta ( $p < 0,001$  för båda jämförelserna) [72]. Jämförelser mellan de vanligaste diagnoserna visade inga skillnader förutom att signifikans utan klinisk relevans påvisades beträffande akutbesök pga feber (2,1 versus 1,9 fall per 1 000 patientmånader,  $p < 0,004$ ).

I studien från Los Angeles påvisades inga skillnader i risk för sjukhusvård inkluderande alla akuta orsaker men detaljredovisning saknas [71].

### **Kramper**

Tre studier innehåller uppgifter om kramper inom olika tidsintervall efter givna vaccinationer med Hib-vaccinerade barn och kontroller [14,71,72]. I samtliga studier har också DTP inkluderande helcells-vaccin mot kikhosta (som kan ge kramper) givits samtidigt som Hib-vaccinet och till kontrollerna.

I den tidigare refererade effektstudien av PRP-OMP bland Navajo-barn rapporteras att nio barn hade kramper i PRP-OMP + DTP-gruppen medan sju barn hade kramper i DTP-gruppen [14]. Det anges ej om kramperna var febrila eller afebrila. Det anges att ingen anhopning av kramper sågs inom något visst tidsintervall efter någon vaccination. Däremot framgår inte klart inom vilket tidsintervall efter vaccination som kramperna observerades. I metodbeskrivningen anges att övervakningskommittén speciellt övervakade kramper inom åtta dagar efter någon vaccination men i resultatdelen framgår inte om det är kramper inom detta tidsintervall som rapporteras eller alla kramper som observerades under studiens gång.

I studien från Los Angeles randomiserades barn dubbelblint till PRP-T eller hepatit B-vaccin [71]. I båda grupperna gavs samtidigt DTP. Inom 31 dagar efter någon vaccination inträffade kramper hos 5 barn, 1 febril och 4 afebrila i PRP-T gruppen och hos 3 barn i hepatit B-gruppen varav 1 febril kramp och 2 afebrila. Två av de fem barnen med kramper i PRP-T-gruppen hade allvarlig neurologisk sjukdom, som kan ge kramper och som inte var känd när barnen inkluderades i studien.

I studien från norra Kalifornien rapporterades kramper, som lett till besök på akutmottagning och som inträffat inom 30 dagar efter vaccination med HbOC + DTP [72]. Bland HbOC-vaccinerade barn inträffade åtta fall av kramper vilket motsvarade en incidens av 0,08 kramper per 1 000 observationsmånader. Bland barn, som inte fått HbOC, och som ingick i någon av de tre jämförelsegrupperna (se ovan under rubriken ”plötslig spädbarnsdöd”) inträffade 77 fall av kramper. Detta motsvarar en incidens av 0,23 kramper per 1 000 observationsmånader. Rapporten skiljer inte på febrila och afebrila kramper.

Sammanfattningsvis ger tillgängliga data inga indikationer för att vaccination med något Hib-konjugatvaccin, skulle leda till ökad risk för kramper men avsaknad av stora, dubbelblint randomiserade studier gör det svårt att evidensgradera data och att definitivt förkasta hypotesen.

## **Insulinberoende diabetes mellitus (diabetes mellitus typ 1, juvenil diabetes)**

Sedan lång tid tillbaka har det framkastats hypoteser, oftast baserade på enstaka fallrapporter och experimentella djurstudier, att vaccinationer av spädbarn skulle kunna bidra till ökningen av diabetes hos barn och ungdomar i framför allt den industrialiserade världen. Vi har funnit fyra publikationer, där ett eventuellt samband mellan vaccination med Hib-konjugatvaccin och diabetes studerats.

Två av dessa studier bygger på samma material från Finland, som tolkats på olika sätt [74,75]. I den finska analysen utförd av de för studien ansvariga har man jämfört prevalensen av diabetes vid tio års ålder hos tre grupper av barn [75]:

1. Alla barn födda 1983-10-01 till 1985-09-01 (128 936 barn). Dessa barn föddes innan Hib-konjugatvaccin användes i Finland och var alltså ovaccinerade.
2. Barn födda på udda datum 1985-10-01 till 1987-08-31 (59 238 barn). Dessa barn deltog i en kvasirandomiserad studie och vaccinerades med PRP-D vid 3, 4, 6 och 14–18 månaders ålder.
3. Barn födda på jämna datum 1985-10-01 till 1987-08-31 (57 114 barn). Dessa barn deltog i samma kvasirandomiserade studie som barnen i grupp 2 och erbjöds PRP-D vid 24 månaders ålder (i praktiken blev genomsnittsåldern 26 månader).

Vid tio års ålder var den kumulativa incidensen av diabetes 340, 397 respektive 375 fall per 100 000 personår i kohorterna 1, 2 och 3 (inga skillnader signifikanta med tvåsidigt konfidensintervall för p-värden). Kumulativ incidens vid olika åldrar och ålder vid diagnos jämfördes också, men inga signifikanta skillnader påvisades.

Classen och medarbetare genomförde en ny analys av data från den finska studien [74]. I deras publikation finns inga finska medförfattare utan det anges att de köpte data från de ansvariga finska forskarna. Enligt dem förelåg en signifikant högre kumulativ incidens av diabetes i grupp 3

jämfört med grupp 1 (1 dos jämfört med 0 doser) och i grupp 2 jämfört med grupp 3 (4 doser jämfört med 1 dos) vid sju års ålder (tvåsidigt konfidensintervall för p-värden). Vid tio års ålder fann de signifikanta skillnader mellan samma grupper när ensidiga konfidensintervall användes. De kumulativa incidenskurvorna sammanföll i cirka tre år, därefter skedde en ökning relaterad till antal doser, som inte utjämnades fram till tio års ålder (4 doser kontra 1 dos och 1 dos kontra 0 doser). Utan tillgång till basdata går det inte att förklara diskrepansen mellan de två analyserna av samma material. Man kan ifrågasätta växlandet mellan en- och tvåsidiga konfidensintervall, som gjorts i den senare analysen [74].

I en studie från Kalifornien jämfördes prevalensen av diabetes vid cirka tio års ålder hos fyra kohorter barn [76], som på olika sätt varit involverade i en effektstudie av HbOC [22] som utfördes bland barn anslutna till en försäkringsorganisation i norra Kalifornien (Kaiser Permanente).

1. Barn födda vissa datum som medförde erbjudande om vaccination och vars föräldrar accepterade erbjudandet. Vaccination skedde vid 2, 4 och 6 månaders ålder med en påfyllnadsdos andra levnadsåret (21 421 barn).
2. Barn födda samma datum som kohort 1, som erbjöds men avböjde vaccination (22 557 barn).
3. Barn födda på andra datum än de i kohort 1 och 2, som inte erbjöds vaccination (9 146 barn).
4. Barn som var inskrivna vid icke deltagande hälsocentraler inom samma försäkringsbolag (18 864 barn).

Prevalensen av diabetes i de fyra grupperna var 0,17 procent, 0,22 procent, 0,16 respektive 0,25 procent. Inga skillnader var signifikanta. Studien talar mot ett samband mellan Hib-konjugat och diabetes.

I en dansk studie publicerad år 2004 gjordes en retrospektiv analys av vaccinationsstatus (inkluderande alla spädbarnsvacciner) hos barn med diagnostiserad diabetes vid 2–12 års ålder [77]. Kohorten utgjordes av

alla barn födda i Danmark 1990-01-01 t o m 2000-12-31. Diabetesfallen identifierades från det nationella sjukhusregistret. Uppgifter om vaccinationsstatus hämtades från rapporter av vaccinerande läkare till ett nationellt register. Man fann 681 barn med diabetes på 4 720 517 personår. Man studerade risken för diabetes relaterat till antalet doser av de olika vacciner separerat och i kombination dels hos hela kohorten, dels hos de barn som hade ett syskon med diabetes. Man fann ingen riskökning för diabetes i någon av grupperna för något vaccin i någon av åldrarna upp till 12 år.

Sammanfattningsvis tyder tillgängliga data inte på att det finns någon ökad risk att få diabetes mellitus efter vaccination med Hib-konjugatvaccin. I avsaknad av randomiserade studier, som skulle vara omöjliga att genomföra i praktiken, är det dock svårt att evidensgradera denna slutsats.

### **Guillain-Barré syndrom**

Detta syndrom med symmetriska uppåtstigande slappa pareser har rapporterats i tidsmässigt samband med ett flertal vacciner.

Vi har funnit beskrivningar av totalt sju fall av Guillain-Barré syndrom med tidsmässig relation till vaccination med Hib-konjugat [78–80]. I frånvaro av kontrollerade epidemiologiska studier går det inte att dra några slutsatser om ett samband. Fallrapporterna ger heller ingen stark grund för en värdering av orsak och verkan i de observerade fallen. Därför kan inte någon evidensgradering utföras.

### **Sammanfattning – biverkningar**

Sammantaget tyder tillgängliga data på att de studerade allvarliga utfallen inte uppkommer oftare bland barn som vaccinerats med Hib-konjugatvacciner än bland ovaccinerade barn. Som alltid när det gäller ovanliga och/eller sent uppträdande biverkningar har gängse studie-designer sina begränsningar.

Samma slutsats presenterades i en omfattande genomgång av biverkningar och vaccination av barn från Institute of Medicine år 1994 [81]. Konjugerade Hi-vacciner hade då bara använts några få år och långtidsbiverkningar kunde därmed inte analyseras. Man detaljgranskade död, anafylaxi (svår allergisk reaktion), inflammation av förlängda märgen, Guillain-Barré, trombocytopeni (låg halt av blodplättar) och risk för ökad sjuklighet i invasiv Hib-infektion omedelbart efter vaccination.

**Tabell 3.1.2** Randomiserade effektstudier av de tre mest immunogena Hib-konjugatvaccinerna (PRP-OMP, PRP-T, HbOC). Studier av det minst immunogena vaccinet (PRP-D), som inte används längre, beskrivs endast i texten.

Författare År, referens Land	Studiedesign	Population Antal	Intervention (I) (dos) Uppföljningstid	Kontroll (dos) Uppföljningstid	Antal fall invasiv Hib- infektion Interventions- gruppen	Antal fall invasiv Hib- infektion Kontroll- gruppen	”Point estimate of efficacy” (95% KI)	Bevisvärde Kommentarer
Santosham et al 1991 [14] USA	Dubbelblind Placebo- kontrollerad	Indianer Friska spädbarn, 42–90 dagar gamla <u>Dos 1</u> I: 2 588 K: 2 602 <u>Dos 2</u> I: 2 056 K: 2 105	2 doser PRP-OMP med 2 månaders intervall <u>Uppföljningstid</u> Till 18 månaders ålder	2 doser laktos med 2 månaders intervall <u>Uppföljningstid</u> Till 18 månaders ålder	Efter 1–2 doser: 1 fall  Efter 2 doser: 1 fall	Efter 1–2 doser: 22 fall  Efter 2 doser: 14 fall	95% (95% KI 72–99)  93% (95% KI 53–98)	Högt
Mulholland et al 1997 [15] Gambia	Dubbelblind Placebo- kontrollerad	Friska spädbarn 2 månader gamla <u>Dos 1</u> I: 21 490 K: 21 358 <u>Dos 3</u> I: 82,8% K: 83,9%	3 doser PRP-T 2, 4 och 6 månader blandat med DTP 5–36 månader från dos 1	3 doser dextros 2, 4 och 6 månader blandat med DTP 5–36 månader från dos 1	Efter 3 doser: 1 fall	Efter 3 doser: 19 fall	95% (95% KI 67–100)	Högt

Dextros = Glukos, druvsocker; DTP = Difteri, stelkramp och kikhostevaccin;  
HbOC = *Haemophilus influenzae* typ b oligosackarid; Laktos = Mjölksocker; PRP-D =  
Polyribosylribitolfosfat-difteritoxid; PRP-OMP = Polyribosylribitolfosfat – outer  
membrane protein; PRP-T = Polyribosylribitolfosfat – tetanustoxoid/tetanusprotein

**Tabell 3.1.3** Observationella effektstudier av Hib-konjugatvacciner.

Författare År, referens Land	Population Antal Ålder	Intervention (dos) Datum för studiens start och slut	Antal vaccinerade bland fallen	Antal vaccinerade bland kontrollerna	"Point estimate of efficacy" (95% KI)	Bevisvärde  Kommentarer
Vadheim et al 1994 [16] USA	750 000 barn 105 fall 767 kontroller 1,5–35 månader	HbOC 1–3 doser Jan 1991–dec 1992	0 dos: 79 1 dos: 18 2 doser: 5 3 doser: 3	0 dos: 425 1 dos: 176 2 doser: 90 3 doser: 51	1 dos: 70% 2 doser: 89% 3 doser: 94%	Medelhögt  Vaccineffekt justerat för bakgrundsfaktorer, se text
Harrison et al 1994 [17] USA	Navajo-indianer 2,5–59 månader 45 fall 180 kontroller <12–59 månader	Flera konjugat, främst PRP-OMP Aug 1990–aug 1993	0 dos: 34 1 dos: 6 2 doser: 3 3 doser: 2	0 dos: 89 1 dos: 55 2 doser: 27 3 doser: 9	1 dos: 96% 2 doser: 99% 3 doser: 99%	Lågt, se text  Vaccineffekt justerat för bakgrundsfaktorer, se text
Lagos et al 1996 [18] Chile	95 028 spädbarn 2, 4 och 6 månader	3 doser PRP-T blandat med DTPw Nov 1992–okt 1993	Efter 3 doser: 2 fall	Efter 3 doser: 25 fall	92% (95% KI 65–100)	Lågt–medelhögt

DTPw = Difteri, stelkramp och helcellskikhostevaccin; HbOC = *Haemophilus influenzae* typ b oligosackarid; PRP-OMP = Polyribosylribitolfosfat – outer membrane protein; PRP-T = Polyribosylribitolfosfat – tetanustoxoid/tetanusprotein



**Tabell 3.1.4** Studier av Hib-konjugatvaccinernas effekt på bärarskap.

Författare År, referens Land	Studie- design	Population Antal	Intervention (dos) Uppföljningstid	Kontroll (dos) Behandlingstid Uppföljningstid	Antal bärare eller propo- tion bärare Interventions- gruppen	Antal bärare eller propo- tion bärare Kontroll- gruppen	"Point estimate of efficacy" (95% KI)	Bevisvärde  Kommentarer
Adegbola et al 1998 [63] Gambia	Dubbelblind	Odling vid 1–2 års ålder. Ca 2 000 barn	PRP-T blandat i DTP 2, 3 och 4 månader	Dextros blandat i DTP 2, 3, 4 månader	4,4%	11%	60% (95% KI 44–72)	Medelhögt  Brister i redo- visning, se text
Takala et al 1991 [64] Finland	Kvasi- randomiserad	Odling vid 3 års ålder. 725 barn	PRP-D 2, 4, 6 och 14–18 månader	Inget vaccin	0/327	14/398	100%	Medelhögt  Konfidens- intervall för effekt anges ej. Validitet stärks av samtidigt utförd "sham"- studie

Dextros = Glukos, druvsocker; DTP = Difteri, stelkramp och kikhostevaccin; PRP-D = Polyribosylribitolfosfat – difteritoxid; PRP-T = Polyribosylribitolfosfat – tetanustoxoid/ tetanusprotein

**Tabell 3.1.5** Studier av Hib-konjugatvaccinernas effekt på incidensen av invasiv Hib-infektion hos icke-vaccinerade, så kallad flockeffekt.

Författare År, referens Land	Studiedesign Tidsomfång (år)	Studiepopulation Antal Åldrar	Intervention	Detaljstuderad grupp avseende flockeffekt	Resultat i detalj- studerade gruppen	Bedömning
Adams et al 1993 [26] USA	Kohortstudie, historiska kontroller. Invasiv Hib- infektion. Bakteriell meningit- rapportering åren 1980–1991 (20 stater) och laboratorie- övervakning 1989–1991 (4 stater)	106 miljoner invånare i 20 stater 1980–1991 och 10 miljoner invånare i 4 stater år 1989–1991. Alla åldrar	Hib-konjugatvaccin givet från 18 månaders ålder fr o m år 1987 och från 2 månaders ålder från slutet av 1990	Barn under ett års ålder respektive barn >12 års ålder åren 1987–1990, dvs ej vaccinerade	Incidens åren 1988 = 55,2 1989 = 43,4 1990 = 29,5 för barn <1 års ålder. Barn >12 års ålder små siffror utan signifikant skillnad	Visst stöd för en positiv flockeffekt hos barn yngre än vaccinationsgruppen
Murphy et al 1993 [43] USA	Kohortstudie, historiska kontroller. Odlingsverifierad invasiv Hib- infektion (aktiv laboratorie- baserad över- vakning)	6,2 miljoner invånare i Minnesota (M) och Dallas (D) County, Texas 1983–1991. Alla åldrar	Hib rent poly- sackaridvaccin introducerades 1985 för barn >2 år. Rent Hib-PS-vaccin från 1985 för barn >2 års ålder. Hib- konjugatvaccin från 18 månaders ålder fr o m 1988 och från 1,5–2 månaders ålder fr o m 1990	Barn under 18 månaders ålder, dvs ej vaccinerade	Incidensen i Minnesota var: 1983–1987: 150 1988–1990: 130  Incidensen i Dallas var: 1983–1987: 225 1988–1990: 130	Visst stöd för en positiv flockeffekt hos barn yngre än vaccinationsgruppen
Garpenholt et al 1999 [5] Sverige	Kohortstudie avseende epiglottit, (Hib är i ovaccinerade populationer den dominerande etiologin). Historiska kontroller. 1987–1996	Sverige, 8,8 miljoner invånare. Alla åldrar	Hib-konjugerat vaccin introducerades 1992/1993 för barn <5 års ålder	Icke-vaccinerade, dvs hela befolkningen före intro- duktion (5 år) respektive åldersgrupper som ej varit aktuella att vaccinera (>10 år)	Medelincidens före införd vaccination bland icke- vaccinerade 5 till 9-åringar: 4,6 och 1992–1993: 2,1. Medelincidens icke-vacci- nerade 10–14 år: 1,2 fram till 1996 som hade 0,2	Visst stöd för en positiv flockeffekt hos barn äldre än vaccinationsgruppen

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.1.5 fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Tidsomfång (år)	Studiepopulation Antal Åldrar	Intervention	Detaljstuderad grupp avseende flockeffekt	Resultat i detalj- studerade gruppen	Bedömning
Gallo et al 2002 [33] Italien	Kohortstudie. Historiska kontroller. Laboratorie- baserat över- vakningssystem. Aug 1997–juli 2000	Region Veneto 4,5 miljoner invånare varav 200 000 <5 års ålder	Hib-konjugerat vaccin från aug 1997–juli 2000. 1 dos >11 månader alternativt 3 doser (3, 5 och 11 månader) för dagisbarn	Icke Hib-konjugerat vaccinerade pga låg ålder (<3 månader)	4,1 respektive 0 fall 1:a, 2:a, 3:e året efter introduktion av Hib-konjugerat vaccin. p=0,06	Visst stöd för en positiv flockeffekt hos barn yngre än vaccinationsgruppen
Peltola et al 1999 [44] Danmark, Finland, Island, Norge, Sverige	Kohortstudie. Historiska kontroller. Olika över- vakningssystem i de 5 länderna. 1986/1993 till 1995/1996, se intervention	Hela befolkningen i de 5 länderna. 23,6 miljoner Alla åldrar	<i>Hib-konjugerat vaccin start i Danmark 1993: 5, 6 och 16 månader ändrat till 3, 5 och 12 månader. Finland 1986: 3, 4, 6 månader och 14–18 månader. Några 24 månader. Från 1988: 4, 6 och 14–18 månader. Island 1989: (PRP-D): 3, 4, 6 månader och 14 månader Norge 1992: 3, 5 och 10 månader Sverige 1992: 3, 5 och 12 månader</i>	För Finland, Island och Norge >5 år, dvs ej vaccinerade under de(t) första åren/t efter nationell intro- duktion	Finland antytt sjunkande incidens. Island ej bedömbart. Norge sjunkande incidens. Resultaten presenterade grafiskt. Ingen statistik	Ej bedömbart
van Alphen et al 1997 [54] Nederländerna	Kohort. Historiska kontroller. 1990–1996	Hela populationen barn. 800 000 före intro- duktion av vaccin. 800 000 efter 3 månader	Hib-konjugerat vaccin till alla födda efter april 1993 vid 3, 4, 5 och 11 månaders ålder	Fall hos >3 år gamla, dvs ej vaccinerade. Under upp- start av allmän vaccination	Ingen förändring av antal fall under vaccinationsperioden jämfört med 3,5 år tidigare	Inga belägg för flockeffekt vid vaccination av mycket unga personer med kort uppföljningstid
Mühlemann et al 1996 [42] Schweiz	Kohort. Historiska kontroller. 1980–1993	Upptagningsområde från 39 barnkliniker, 2 857 barn vårdade med invasiv Hib-infek- tion 0–16 år gamla	Hib-konjugerat vaccin tillgängligt från 1990 för 0–4 år gamla barn	5–16 år gamla barn, dvs en åldersgrupp som till att börja med inte hade vaccinerade barn	50% lägre incidens av menin- git men ej av epiglottit hos 5–16-åringarna från 1991	Vaccinerade barn med i 5–16 årsgruppen 1991–1993 vilket gör att studien ej ger bedömbart resultat

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.1.5** fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Tidsomfång (år)	Studiepopulation Antal Åldrar	Intervention	Detaljstuderad grupp avseende flokkeffekt	Resultat i detalj- studerade gruppen	Bedömning
Vadheim et al 1994 [53] USA	Kohort. Historiska kontroller. 1983–1992 (Los Angeles) 1988–1990 (Södra Kalifornien)	9 miljoner invånare i delstaten Los Angeles, 2,5 miljoner invånare i södra Kalifornien 1988–1990	Hib-konjugatvaccin till 15–60 månader gamla barn 1988–1990 och till <12 månader 1991–1992	Icke-vaccinerade barn i åldern 0–11 månader 1989–1990	<i>Los Angeles (0–5 månaders ålder) medelincidens</i> År 1983–1989: 150 År 1990: 80  Motsvarande för barn 6–11 månader gamla var 70 respektive 50.  Södra Kalifornien (0–5 månader) 130 till 80 (6–11 månader) 55 och 25	Visst stöd för en positiv flockeffekt hos barn yngre än vaccinationsgruppen
Garpenholt et al 2000 [34] Sverige	Kohort. Historiska kontroller. 1993–1998	Barn födda i Sverige år 1993–1997 500 000	Hib-konjugatvaccin erbjudet till alla från 1 jan 1992–1993. 3, 5 och 12 månaders ålder	Barn <3 månaders ålder, dvs före första vaccin- dosen 1993–1998	Historiskt kunde man för- vänta sig 50 fall av invasiv Hi-infektion (dessa 50 fall är ej uppdelade i typ b, annan typ, respektive ej typade), men man fann 16 (7 typ b, 5 annan typ som ej täcks av vaccination och 4 ej typade)	Visst stöd för en positiv flockeffekt hos barn yngre än vaccinationsgruppen
Enders et al 2000 [32] USA	Kohort. Historiska kontroller. 1981–1997	Wisconsin. Populationsstorlek ej angiven men använd för incidens beräkningar Alla åldrar	Hib-konjugatvaccin introducerades mellan 1987 och 1990. Vaccinationstäck- ningen var 90% för barn 19–35 månader gamla år 1994–1997	Ej vaccinerade personer >10 år. Incidens 1981– 1986 jämfört med 1994– 1997	46% reduktion av incidensen, från 0,095 till 0,051/100 000. Ingen förändring av incidens för insjuknande i andra menin- git agens	Observera att typnings- resultat ej föreligger utan att man räknar på Hi totalt. Visst stöd för en positiv flokkeffekt hos personer äldre än vac- cinationsgruppen

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.1.5 fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Tidsomfång (år)	Studiepopulation Antal Åldrar	Intervention	Detaljstuderad grupp avseende flokkeffekt	Resultat i detalj- studerade gruppen	Bedömning
Perdue et al 2000 [70] USA	Kohortstudie med historiska kontroller. 1980–1996	129 patienter >10 år gamla som insjuknat i invasiv Hi-infektion i Alaska. Populationen delad på "native Alaskans" och "non-natives"	Hib-konjugatvaccin givet 1991–1996 (6 år) jämfört med perioden före vaccina- tion (11 år)	Insjuknande i Hi respek- tive Hib hos 10-åringar eller äldre som ej vaccine- rats under perioden före jämfört med efter införan- det av Hib-vaccination	<i>Hi-resultat</i> Före vaccination (1980–1990) 26 fall bland "native Alaskans" Efter införd vaccination 5 fall (p=0,046). Incidensen ändrades från 2,1 till 1,4 (p=0,03) för hela populationen  <i>Hib-resultat</i> Före vaccination 42 fall totalt. Efter införd vaccination 5 fall (p<0,01) och incidensen ändrades från 1,0 till 0,2	Visst stöd för en positiv flockeffekt hos personer äldre än de vaccinerade
Moulton et al 2000 [69] USA	Kohortstudie där proportionen insjuknade jämförs med proportionen vaccinerade. 1988–1992	Navajo-indianer	Hib-konjugatvaccin	Barn <2 år. Definitionsmässigt räknade man med 0% skyddseffekt i områden som vaccinerade 0–20% av barnen	I områden med vaccinations- täckning på 20–40% hade man 56% skyddseffekt. Områden med 40–60% täckning 73% och vid 100% täckning 97%	Skyddseffekten stiger fortare än vaccinations- täckningen 30% vaccinerade: –50% skydd 50% vaccinerade: –70% skydd. Svårvärderat
Horby et al 2003 [36] Australien	Kohortstudie där vaccinationsstatus hos fallen med invasiv Hib-infek- tion jämfördes. 1993–2000	Hela Australiens befolkning	Hib-konjugatvaccin	Kohortstudie med historiska kontroller. Antal fall med invasiv Hib-infektion följdes hos icke-vaccinerade åldersgrupper (10–14 år respektive >15 år)	1993/1994–1997/1998 förväntades 30 fall hos 10–14-åringar och man noterade 6 fall (80% lägre än förväntat)  1993/1994–1999/2000 förväntades 290 fall hos >15-åringar och man noterade 108 fall (63% lägre än förväntat)	Visst stöd för en positiv flockeffekt hos personer äldre än de vaccinerade

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.1.5** fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Tidsomfång (år)	Studiepopulation Antal Åldrar	Intervention	Detaljstuderad grupp avseende flockeffekt	Resultat i detalj- studerade gruppen	Bedömning
Hviid et al 2004 [38] Danmark	Kohortstudie med historiska kontroller avseende Hib-meningit hos danska barn födda mellan 1 juni 1987 och sista december 1998	542 100 danska barn	Hib-konjugatvaccin introducerat maj 1993	Kohortstudie med historiska kontroller (1991–maj 1993) avseende Hib-meningit hos ickevaccinerade barn	RR var 0,90 de första 6 månaderna efter vaccination, 0,26 följande 12 månader och 0,06 (95% KI 0,01–0,25) efter mer än 3,5 år	Stöd för en positiv flockeffekt hos ickevaccinerade barn. Resultaten baseras på ett nationellt register över hur varje enskilt barn vaccineras i Danmark

Hib = *Haemophilus influenzae* typ b; PRP-D = Polyribosylribitolfosfat – difteritoxid;  
PS = Polysaccharide

## Referenser

1. Berg S, Trollfors B, Claesson BA, Alestig K, Gothefors L, Hugosson S, et al. Incidence and prognosis of meningitis due to *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1996;28:247-52.
2. Hugosson S, Silfverdal SA, Garpenholt O, Esbjorner E, Lindquist B, Vikerfors T, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease: epidemiology and clinical spectrum before large-scale *H. influenzae* type b vaccination. *Scand J Infect Dis* 1995;27:63-7.
3. Trollfors B, Claesson BA, Strangert K, Taranger J. *Haemophilus influenzae* meningitis in Sweden 1981–1983. *Arch Dis Child* 1987;62:1220-3.
4. Berg S, Trollfors B, Nylen O, Hugosson S, Prellner K, Carenfelt C. Incidence, aetiology, and prognosis of acute epiglottitis in children and adults in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1996;28:261-4.
5. Garpenholt O, Hugosson S, Fredlund H, Bodin L, Olcen P. Epiglottitis in Sweden before and after introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:490-3.
6. Trollfors B, Nylen O, Strangert K. Acute epiglottitis in children and adults in Sweden 1981–3. *Arch Dis Child* 1990;65:491-4.
7. Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1983;147:1100.
8. Schneerson R, Rodrigues LP, Parke JC, Jr, Robbins JB. Immunity to disease caused by *Haemophilus influenzae* type b. II. Specificity and some biologic characteristics of “natural,” infection-acquired, and immunization-induced antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Immunol* 1971;107:1081-9.
9. Peltola H, Kayhty H, Sivonen A, Makela H. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children: a double-blind field study of 100,000 vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatrics* 1977;60:730-7.
10. Robbins JB, Schneerson R, Anderson P, Smith DH. The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. Prevention of systemic infections, especially meningitis, caused by *Haemophilus influenzae* type b. Impact on public health and implications for other polysaccharide-based vaccines. *JAMA* 1996;276:1181-5.
11. Decker MD, Edwards KM, Bradley R, Palmer P. Comparative trial in infants of four conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Pediatr* 1992;120:184-9.
12. Eskola J, Kayhty H, Takala AK, Peltola H, Ronnberg PR, Kela E, et al. A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *N Engl J Med* 1990;323:1381-7.
13. Ward J, Brennenman G, Letson GW, Heyward WL. Limited efficacy of a *Haemophilus influenzae* type b conju-

- gate vaccine in Alaska Native infants. The Alaska H. influenzae Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1990;323:1393-401.
14. Santosham M, Wolff M, Reid R, Hohenboken M, Bateman M, Goepf J, et al. The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of Haemophilus influenzae type b polysaccharide and Neisseria meningitidis outer-membrane protein complex. *N Engl J Med* 1991;324:1767-72.
15. Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, Usen S, Oparaugo A, Omosigbo C, et al. Randomised trial of Haemophilus influenzae type-b tetanus protein conjugate vaccine [corrected] for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 1997;349:1191-7.
16. Vadheim CM, Greenberg DP, Eriksen E, Hemenway L, Christenson P, Ward B, et al. Protection provided by Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in Los Angeles County: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:274-80.
17. Harrison LH, Tajkowski C, Croll J, Reid R, Hu D, Brenneman G, et al. Post-licensure effectiveness of the Haemophilus influenzae type b polysaccharide-Neisseria meningitidis outer-membrane protein complex conjugate vaccine among Navajo children. *J Pediatr* 1994;125:571-6.
18. Lagos R, Horwitz I, Toro J, San Martin O, Abrego P, Bustamante C, et al. Large scale, postlicensure, selective vaccination of Chilean infants with PRP-T conjugate vaccine: practicality and effectiveness in preventing invasive Haemophilus influenzae type b infections. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:216-22.
19. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol* 1993;22:742-6.
20. Schmitt HJ, von Kries R, Hassenpflug B, Hermann M, Siedler A, Niessing W, et al. Haemophilus influenzae type b disease: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)/H. influenzae type b combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:767-74.
21. Ramsay ME, McVernon J, Andrews NJ, Heath PT, Slack MP. Estimating Haemophilus influenzae type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis* 2003;188:481-5.
22. Black SB, Shinefield HR, Fireman B, Hiatt R, Polen M, Vittinghoff E. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61,080 children. The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Pediatrics Group. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:97-104.
23. Booy R, Hodgson S, Carpenter L, Mayon-White RT, Slack MP, Macfarlane JA, et al. Efficacy of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine PRP-T. *Lancet* 1994;344:362-6.
24. Swingler G, Fransman D, Hussey G. Conjugate vaccines for preventing Haemophilus influenzae type b infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;Chichester, UK: John Wiley Sons, Ltd.
25. Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b invasive disease



- among infants and children – United States, 1998–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:234-7.
26. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, Plikaytis BD, Zell ER, Broome CV, Wenger JD. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993;269:221-6.
27. Black SB, Shinefield HR. Immunization with oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccine on a large health maintenance organization population: extended follow-up and impact on *Haemophilus influenzae* disease epidemiology. The Kaiser Permanente Pediatric Vaccine Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:610-3.
28. Bowerman SG, Green NE, Mencio GA. Decline of bone and joint infections attributable to *haemophilus influenzae* type b. *Clin Orthop* 1997;128-33.
29. Dagan R, Fraser D, Roitman M, Slater P, Anis E, Ashkenazi S, et al. Effectiveness of a nationwide infant immunization program against *Haemophilus influenzae* b. The Israeli Pediatric Bacteremia and Meningitis Group. *Vaccine* 1999;17:134-41.
30. Dickinson FO, Perez AE, Galindo MA, Quintana I. [Impact of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Cuba]. *Rev Panam Salud Publica* 2001;10:169-73.
31. Dumonceaux A, Leteurtre S, Martinot A, Cremer R, Fourier C, Hue V, Leclerc F. [Impact of vaccination against *Haemophilus influenzae* on the incidence of invasive infections from *Haemophilus influenzae* type B in the Nord-Pas-de-Calais region]. *Arch Pediatr* 1999;6:617-24.
32. Enders PJ, Trepka MJ, Davis JP. Impact of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccines on *Haemophilus influenzae* meningitis in Wisconsin. *WMJ* 2000;99:45-8.
33. Gallo G, Ciofi degli Atti ML, Cerquetti M, Piovesan C, Tozzi AE, Salmaso S. Impact of a regional Hib vaccination programme in Italy. *Vaccine* 2002;20:993-5.
34. Garpenholt O, Hugosson S, Fredlund H, Giesecke J, Olcen P. Invasive disease due to *Haemophilus influenzae* type b during the first six years of general vaccination of Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;89:471-4.
35. Hargreaves RM, Slack MP, Howard AJ, Anderson E, Ramsay ME. Changing patterns of invasive *Haemophilus influenzae* disease in England and Wales after introduction of the Hib vaccination programme. *BMJ* 1996;312:160-1.
36. Horby P, Gilmour R, Wang H, McIntyre P. Progress towards eliminating Hib in Australia: an evaluation of *Haemophilus influenzae* type b prevention in Australia, 1 July 1993 to 30 June 2000. *Commun Dis Intell* 2003;27:324-41.
37. Howard AW, Viskontas D, Sabbagh C. Reduction in osteomyelitis and septic arthritis related to *Haemophilus influenzae* type B vaccination. *J Pediatr Orthop* 1999;19:705-9.
38. Hviid A, Melbye M. Impact of routine vaccination with a conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Vaccine* 2004;22:378-82.
39. Markey P, Krause V, Boslego JW, Coplan PM, Dargan JM, Kaplan KM.

- The effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in a high risk population measured using immunization register data. *Epidemiol Infect* 2001;126:31-6.
40. Midwinter KI, Hodgson D, Yardley M. Paediatric epiglottitis: the influence of the Haemophilus influenzae b vaccine, a ten-year review in the Sheffield region. *Clin Otolaryngol* 1999;24:447-8.
41. Millar EV, O'Brien KL, Levine OS, Kvamme S, Reid R, Santosham M. Toward elimination of Haemophilus influenzae type B carriage and disease among high-risk American Indian children. *Am J Public Health* 2000;90:1550-4.
42. Muhlemann K, Alexander ER, Pepe M, Weiss NS, Schopfer K. Invasive Haemophilus influenzae disease and epiglottitis among Swiss children from 1980 to 1993: evidence for herd immunity among older age groups. The Swiss Haemophilus Influenzae Study Group. *Scand J Infect Dis* 1996;28:265-8.
43. Murphy TV, White KE, Pastor P, Gabriel L, Medley F, Granoff DM, Osterholm MT. Declining incidence of Haemophilus influenzae type b disease since introduction of vaccination. *JAMA* 1993;269:246-8.
44. Peltola H, Aavitsland P, Hansen KG, Jonsdottir KE, Nokleby H, Romanus V. Perspective: a five-country analysis of the impact of four different Haemophilus influenzae type b conjugates and vaccination strategies in Scandinavia. *J Infect Dis* 1999;179:223-9.
45. Peltola H, Kallio MJ, Unkila-Kallio L. Reduced incidence of septic arthritis in children by Haemophilus influenzae type-b vaccination. Implications for treatment. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:471-3.
46. Peltola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of Haemophilus influenzae type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet* 1992;340:592-4.
47. Sciberras J. Invasive Haemophilus influenzae serotype B surveillance in Ontario – documenting the progression towards elimination. *Can Commun Dis Rep* 1999;25:181-4.
48. Shinefield HR, Black S. Postlicensure surveillance for Haemophilus influenzae type b invasive disease after use of Haemophilus influenzae type b oligosaccharide CRM197 conjugate vaccine in a large defined United States population: a four-year eight-month follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:978-81.
49. Singleton RJ, Davidson NM, Desmet IJ, Berner JE, Wainwright RB, Bulkow LR, et al. Decline of Haemophilus influenzae type b disease in a region of high risk: impact of passive and active immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:362-7.
50. Sivertsen LM, Pattermore PK, Abbot GD. The changing face of epiglottitis in Canterbury 1970–1996. *N Z Med J* 1998;111:208-10.
51. Slack MP, Azzopardi HJ, Hargreaves RM, Ramsay ME. Enhanced surveillance of invasive Haemophilus influenzae disease in England, 1990 to 1996: impact of conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:S204-7.
52. Takala AK, Peltola H, Eskola J. Disappearance of epiglottitis during large-scale vaccination with Haemophilus in-

- fluenzae type B conjugate vaccine among children in Finland. *Laryngoscope* 1994; 104:731-5.
53. Vadheim CM, Greenberg DP, Eriksen E, Hemenway L, Bendana N, Mascola L, Ward JI. Eradication of Haemophilus influenzae type b disease in southern California. Kaiser-UCLA Vaccine Study Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:51-6.
54. van Alphen L, Spanjaard L, van der Ende A, Schuurman I, Dankert J. Effect of nationwide vaccination of 3-month-old infants in The Netherlands with conjugate Haemophilus influenzae type b vaccine: high efficacy and lack of herd immunity. *J Pediatr* 1997;131:869-73.
55. Wilson N, Wenger J, Mansoor O, Baker M, Martin D. The beneficial impact of Hib vaccine on disease rates in New Zealand children. *N Z Med J* 2002;115:U122.
56. Wurtele P. Acute epiglottitis in children: results of a large-scale anti-Haemophilus type B immunization program. *J Otolaryngol* 1995;24:92-7.
57. Adegbola RA, Secka O, Lahai G, Lloyd-Evans N, Njie A, Usen S, et al. Elimination of Haemophilus influenzae type b (Hib) disease from The Gambia after the introduction of routine immunisation with a Hib conjugate vaccine: a prospective study. *Lancet* 2005;366:144-50.
58. Peltola H, Salo E, Saxen H. Incidence of Haemophilus influenzae type b meningitis during 18 years of vaccine use: observational study using routine hospital data. *BMJ* 2005;330:18-9.
59. Trotter CL, Ramsay ME, Slack MP. Rising incidence of Haemophilus influenzae type b disease in England and Wales indicates a need for a second catch-up vaccination campaign. *Commun Dis Public Health* 2003;6:55-8.
60. Galil K, Singleton R, Levine OS, Fitzgerald MA, Bulkow L, Getty M, et al. Reemergence of invasive Haemophilus influenzae type b disease in a well-vaccinated population in remote Alaska. *J Infect Dis* 1999;179:101-6.
61. Lucher LA, Reeves M, Hennessy T, Levine OS, Popovic T, Rosenstein N, Parkinson AJ. Reemergence, in southwestern Alaska, of invasive Haemophilus influenzae type b disease due to strains indistinguishable from those isolated from vaccinated children. *J Infect Dis* 2002;186:958-65.
62. Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. *Clin Infect Dis* 2001;33 Suppl 4:S278-87.
63. Adegbola RA, Mulholland EK, Secka O, Jaffar S, Greenwood BM. Vaccination with a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine reduces oropharyngeal carriage of H. influenzae type b among Gambian children. *J Infect Dis* 1998;177:1758-61.
64. Takala AK, Eskola J, Leinonen M, Kayhty H, Nissinen A, Pekkanen E, Makela PH. Reduction of oropharyngeal carriage of Haemophilus influenzae type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1991; 164:982-6.

65. Barbour ML, Mayon-White RT, Coles C, Crook DW, Moxon ER. The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1995;171:93-8.
66. Fernandez J, Levine OS, Sanchez J, Balter S, LaClaire L, Feris J, Romero-Steiner S. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b colonization by vaccination: correlation with serum anti-capsular IgG concentration. *J Infect Dis* 2000;182:1553-6.
67. Forleo-Neto E, de Oliveira CF, Maluf EM, Bataglin C, Araujo JM, Kunz LF, Jr, et al. Decreased point prevalence of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) oropharyngeal colonization by mass immunization of Brazilian children less than 5 years old with Hib polyribosylribitol phosphate polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in combination with diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine. *J Infect Dis* 1999;180:1153-8.
68. Murphy TV, Pastor P, Medley F, Osterholm MT, Granoff DM. Decreased *Haemophilus* colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Pediatr* 1993;122:517-23.
69. Moulton LH, Chung S, Croll J, Reid R, Weatherholtz RC, Santosham M. Estimation of the indirect effect of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in an American Indian population. *Int J Epidemiol* 2000;29:753-6.
70. Perdue DG, Bulkow LR, Gellin BG, Davidson M, Petersen KM, Singleton RJ, Parkinson AJ. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in Alaskan residents aged 10 years and older before and after infant vaccination programs. *JAMA* 2000;283:3089-94.
71. Vadheim CM, Greenberg DP, Partridge S, Jing J, Ward JI. Effectiveness and safety of an *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (PRP-T) in young infants. Kaiser-UCLA Vaccine Study Group. *Pediatrics* 1993;92:272-9.
72. Black SB, Shinefield HR, Lampert D, Fireman B, Hiatt RA, Polen M, Vittinghoff E. Safety and immunogenicity of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccine in infancy. The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Pediatrics Group. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:92-6.
73. Toro K, Meszaros R, Meszaros A, Csukas Z. Change in immunisation schedule and sudden infant death syndrome in Hungary. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;42:119-24.
74. Classen JB, Classen DC. Clustering of cases of insulin dependent diabetes (IDDM) occurring three years after *Haemophilus influenzae* B (HiB) immunization support causal relationship between immunization and IDDM. *Autoimmunity* 2002;35:247-53.
75. Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and *Haemophilus influenzae* type b vaccination: birth cohort study. *BMJ* 1999;318:1169-72.
76. Black SB, Lewis E, Shinefield HR, Fireman B, Ray P, DeStefano F, Chen R. Lack of association between receipt of conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine (HbOC) in infancy and risk

- of type 1 (juvenile onset) diabetes: long term follow-up of the HbOC efficacy trial cohort. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:568-9.
77. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350: 1398-404.
78. D'Cruz OF, Shapiro ED, Spiegelman KN, Leicher CR, Brenningstall GN, Khatri BO, Dobyns WB. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barre syndrome) after immunization with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Pediatr* 1989; 115:743-6.
79. Gervais A, Caflisch M, Suter S, Haenggeli CA. Guillain-Barre syndrome following immunisation with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Eur J Pediatr* 1993;152:613-4.
80. Nejmi SE, Tajri M, Laraki M, Sadraoui A. [Guillain-Barre syndrome following immunization against *Haemophilus influenzae* type b]. *Arch Pediatr* 2001;8:894-5.
81. *Haemophilus influenzae* type b vaccines. I. Adverse events associated with childhood vaccines. Evidence bearing on causality. Institute of Medicine. Editors: Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB. National Academy Press, Washington DC; 1994.

## 3.2 Skyddseffekter och biverkningar av acellulärt kikhostevaccin

### Slutsatser

#### *Skyddseffekt – effektivitet*

- Alla prövade acellulära kikhostevacciner skyddar barn mot kikhosta (Evidensstyrka 1).
- Acellulära vaccin ger bättre skydd än vissa helcellsvaccin (Evidensstyrka 2). Andra helcellsvaccin förefaller ha bättre skyddseffekt än flertalet acellulära vaccin särskilt mot lindrig kikhosta (Evidensstyrka 3). Redan på 1950-talet visades att helcellsvacciner ger skydd mot kikhosta men att det finns stora skillnader mellan olika helcells-kikhostevacciner.
- Acellulärt vaccin med fem beståndsdelar (komponenter) skyddar bättre än vaccin med två komponenter mot både typisk och lindrig kikhosta (Evidensstyrka 2). Vaccin med tre komponenter har i en studie visat bättre skydd än ett med två komponenter. Det finns inte någon säkerställd skillnad i skyddseffekt mellan vacciner med tre eller fem komponenter (motsägende vetenskapligt underlag).

#### *Långtidseffekt*

- En studie med medelhögt bevisvärde och två med lågt bevisvärde ger stöd för kvarstående skyddseffekt vid uppföljning i minst fem år efter vaccination med tre eller fyra doser av acellulärt kikhostevaccin (Evidensstyrka 3).
- Två kohortstudier med medelhögt och en med lågt bevisvärde visar att ett allmänt vaccinationsprogram med acellulärt vaccin minskar sjukhusvård pga kikhosta för vaccinerade barn under två års ålder jämfört med ovaccinerade barn, eller historiska kontroller av barn som fått ett helcellsvaccin med låg skyddseffekt (Evidensstyrka 3). Dessutom visar två epidemiologiska studier med lågt bevisvärde att acellulära vacciner ger ett långtidsskydd.

- En studie med medelhögt och två med lågt bevisvärde visar oförändrad åldersspecifik incidens bland ovaccinerade spädbarn, talande för otillräcklig flockimmunitet. Denna iakttagelse motiverar fortsatt riktad uppföljning av kikhosta hos spädbarn och fortsatta ansträngningar att finna förbättrade strategier genom ändringar i vaccinationsprogrammet.

### *Biverkningar*

- Vid grundvaccination med difteri, stelkramp och kikhostevaccin (DTP) ger acellulära kikhostevacciner färre lokala reaktioner och mindre feber än helcellsvacciner. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader har påvisats mellan acellulära kikhostevacciner med olika antal komponenter (Grundvaccination: Evidensstyrka 1; Påfyllnadsdoser: Evidensstyrka 2).
- 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, vid 5–6 års ålder, jämfört med före 3 års ålder (Evidensstyrka 2).
- En tidig påfyllnadsdos ger i sin tur högre frekvens 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 som beskrivits i fallrapporter eller i nationella biverkningsrapporter ger den samlade litteraturen inga säkra hållpunkter för ett orsakssamband (Otillräckligt vetenskapligt underlag).

## Inledning

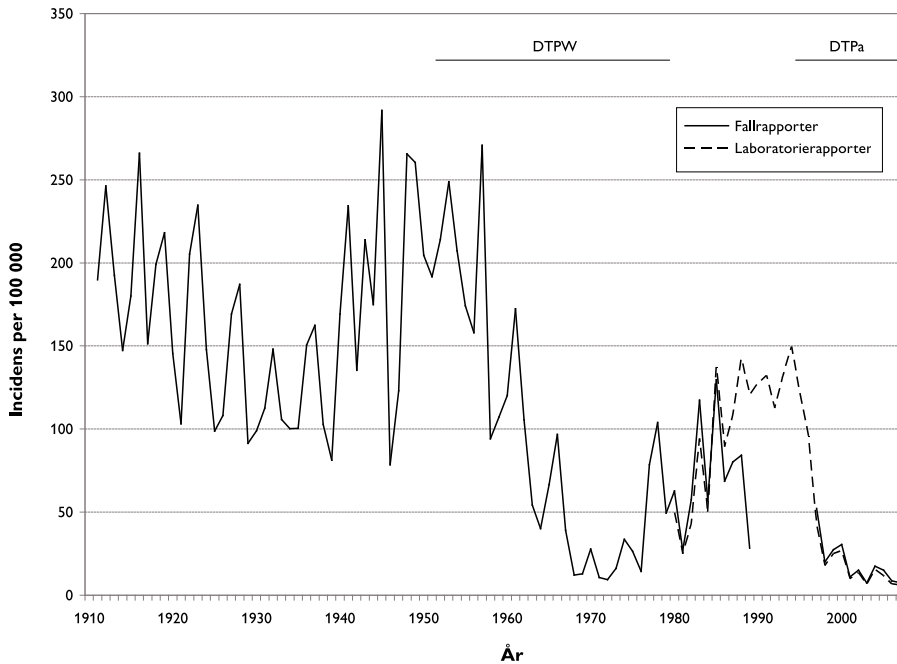
### Epidemiologi och klinik

Kikhosta (pertussis) är en långdragen luftvägsinfektion med attackvis hosta som orsakas av bakterien *Bordetella pertussis*. Bakterien fäster vid luftvägarnas flimmerhår och efter någon vecka produceras ämnen som angriper luftvägarnas epitel och skadar flimmerhårscellerna. Ett bakteriegift (pertussistoxin) anses här spela en central roll [1]. De slemproducerande cellerna blir kvar när flimmerhårscellerna skadats och dessa bildar ett tjockt segt slem, vilket ger hosta. Det tar cirka 6 månader efter genomgången sjukdom för flimmerhåren att återbildas. Det är omtvistat om hostan delvis också har ett centralnervöst inslag, dvs utlöses av en retning i hjärnan.

Kikhosta är en ytterst smittsam sjukdom. I familjer där någon drabbas av kikhosta får upp till 90 procent av icke immuna familjemedlemmar symtomgivande kikhosta [2]. Bakterieutsöndringen upphör vanligen efter 2–3 veckor, men symtomen varar oftast längre. Typisk kikhosta ses framför allt hos ovaccinerade småbarn. Hostan kommer då i attacker, som kan vara förenade med kräkningar. En kikning är den långa ljudande inandningen i slutet av en hostattack då barnet hostat länge under en utandning. Hostan behöver inte vara typisk för sjukdomen – vuxna får ofta en lindrig men långdragen hosta men kan ändå vara smittsamma [3].

Kikhosta kan pågå i flera månader och kan då medföra kraftig viktnedgång. Sjukdomen kan ge neurologiska komplikationer som syrebrist i hjärnan, encefalopati (sjukliga förändringar i hjärnvävnaden) och symtom från hörsel-, syn- och ansiktsnerv. Under första levnadsmånaderna kan symtombilden snabbt utvecklas till en allvarlig och ibland livshotande sjukdom. Vaccinationsskydd kan påräknas först efter två doser, vilket innebär att de minsta barnen är dåligt skyddade under just den åldersperiod när sjukdomen är som farligast. Tidigt insatt antibiotikabehandling mildrar sjukdomsförloppet och bör därför ges till spädbarn. Barn över ett år eller vuxna behandlas normalt ej såvida det inte finns spädbarn i familjen.





**Figur 3.2.1** Kikhosta i Sverige 1911–2007. En månatlig provinsialläkarrapport innehöll fram till 1988 antalet kikhostefall som rapporterades till Statens bakteriologiska laboratorium (SBL) av landets provinsialläkare (numera distriktsläkare) (heldragen kurva). Sedan 1978 meddelar landets bakteriologiska laboratorier till SBL, numera Smittskyddsinstitutet, antalet odlingspositiva fall av kikhosta i en månatlig laborationerapport (streckad kurva).

Vaccination med difteri(D)-stelkramp(T)-helcellskikhoste(Pw)-vaccin (DTPW) infördes i Sverige på 1950-talet men avbröts 1979 pga försämrad skyddseffekt av det vaccin som då användes [4], eventuellt pga ändrad tillverkningsprocess. Kikhosta blev då återigen en vanlig sjukdom (Figur 3.2.1). Studier av serumantikroppar mot kikhosta under den vaccinfråna perioden under 1980-talet talade för att 60 procent av ovaccinerade svenska barn haft kikhosta före tio års ålder [5]. Bland cirka 2 300 barn som sjukhusvårdades för kikhosta i Sverige under åren 1981–1983 var nästan hälften under ett år, 4 procent fick neurologiska komplikationer och 14 procent hade lunginflammation. Elva barn behövde andningshjälp (respirator eller liknande) och tre avled [6].

Nya renare kikhostevaccin, så kallade acellulära kikhostevaccin (Pa) infördes 1996 i det svenska vaccinationsprogrammet efter 17 år utan allmän vaccination mot kikhosta. Redan efter 3 år hade kikhostan minskat till de nivåer som sågs i slutet av 1960-talet då helcellsvaccinet fortfarande gav ett bra skydd (Figur 3.2.1). Minskningen gällde framför allt de vaccinerade åldersgrupperna. Ser man till alla åldersgrupper (även vuxna) så har den rapporterade kikhostan minskat till en tiondel från 130 fall per 100 000 invånare under åren före 1996 till cirka 10 fall per 100 000 de senaste åren. Bland 0–11 månader gamla barn har kikhostan under samma period minskat från 600–800 till drygt 200 fall per 100 000 invånare, och år 2006 var frekvensen i denna åldersgrupp för första gången under 100 per 100 000 invånare. Under de vaccin fria åren cirkulerade kikhosta med toppar vart tredje till femte år, och i viss mån förefaller det mönstret hålla i sig.

Vi vet idag att skyddet mot kikhosta klingar av, såväl efter sjukdom som efter vaccination. Det gör att denna sjukdom finns kvar även i vaccinerande länder, om än i drastiskt minskad omfattning.

## **Vacciner mot kikhosta**

### ***Helcellsvaccin***

Vaccin mot kikhosta utvecklades under 1900-talets första hälft i form av helcellsvaccin (= avdödade kikhostebakterier) Pw. Kombinerade DTPw-vaccin användes sedan 1950-talet i stor omfattning världen över. I Sverige startade tillverkningen av DTPw år 1950 och det infördes i det allmänna svenska vaccinationsprogrammet tre år senare.

Redan tidigt visades stor variation i skyddseffekt efter vaccination med helcellsvaccin. En stor randomiserad placebokontrollerad studie gjordes i England på 1940-talet som visade skyddseffekt av fem helcellsvaccin på mellan 60 och 90 procent, genomsnittlig skyddseffekt 78 procent, 95 procent konfidensintervall (KI) 74–90 procent [7,8] (Tabell 3.2.1). Sammanlagt 8 927 barn i åldern 6–18 månader fick endera ett DTPw- eller ett antikattarrvaccin i tre doser med en månads intervall. Barnen följdes med månatliga sjuksköterskebesök under i genomsnitt 27 månader. Som primär falldefinition användes all kikhosta med paroxysmal

hosta. Diagnosen verifierades med kikhosteodling i 58 procent av samtliga diagnostiserade fall. Bland barn som fått DTPw var incidensen 1,45 per 1 000 personmånader jämfört med 6,72 per 1 000 personmånader bland barn som fått kontrollvaccin. Studien tillåter inte jämförelser mellan olika DTPw eftersom varje vaccin prövades för sig i olika områden och under olika år med varierande kikhosteincidens.

I en uppföljande studie [9], använde Medical Research Council ett DTPw, som ingått i den föregående studien, som kontroll i fyra prövningar med samma studieprotokoll, falldefinitioner och uppföljning som tidigare. Olika vacciner randomiserades denna gång till olika studieorter. Sammanlagt 13 029 barn i åldern 4 månader till 4 år fick något av fem DTPw-vaccin eller nämnda kontroll-DTPw i tre doser med en månads intervall. Barnen följdes 2–3 år efter tredje dosen. Den relativa risken för kikhosta i de olika vaccingrupperna varierade från 0,37 till 2,87 jämfört med kontrollvaccinet. Vaccinernas effektivitet kunde också korreleras till deras effekt i en djurmodell, Kendrick-test [10]. Det kan dock finnas skäl att notera att Kendrick-testet egentligen inte utvärderats i någon mer effektivitetsstudie – men likväl fortfarande används för att standardisera helcellskikhostevacciner i hela världen.

Två placebokontrollerade effektstudier med samma helcellsvaccin utfördes under 1990-talet [11,12]. Dessa visade en skyddseffekt mot typisk kikhosta efter helcellsvaccination (WHO-definition) på 36 procent (95% KI 14–52%) [12] respektive 48 procent (95% KI 37–58%) [11]. Studierna planerades och genomfördes under överinseende av en gemensam övervakande kommitté inom NIH, USA i nära samråd med WHO och FDA. Studieprotokollen, uppföljningsmetoder och falldefinitioner var i huvudsak identiska. Den dokumenterade sjukdomsincidensen under prövningarna var likartad i de båda studierna. Studierna omfattade även jämförelse av skyddseffekt mellan helcellsvaccin och acellulära vacciner. Resultaten redovisas i den systematiska översikten (se Beskrivning av studier och resultat).

**Tabell 3.2.1** Randomiserade kontrollerade studier av skyddseffekt av helcells vaccin.

Författare År, referens Land	Studie- design Typ av vaccin Dos	Population	Effektmått och uppfölj- ningstid	Resultat ”all kikhosta” inklusive milda former (enligt definition) och ”typisk kik- hosta” (enligt WHO eller annan defini- tion), absoluta värden	Skydds- effekt
Medical Research Council investi- gation 1951 [7] United Kingdom	RCT I: DTPw, Parke Davis, Glaxo eller Michigan Department of Health K: Anti- katarrvaccin (avdödade stafylokocker, pneumo- kocker, koryne- och neisseria- bakterier) Burroughs Wellcome, (3 doser, 1 månads intervall)	Barn 6–18 månaders ålder Totalt: 8 927 I: 4 515 K: 4 412	Kliniskt effektmått: se under resultat. Laborato- riemetod: Odling  Uppföljnings- tid: I medeltal 27 månader, månatlig kon- takt	All kikhosta (hostattacker): I: 149 K: 687	78% (95% KI 74–90) [8]
Medical Research Council 1959 [9] United Kingdom	RCT I: Pw, 6 till- verkare, (ej namngivna). K: Ett Pw som testats i [7] (3 doser, 1 månads intervall)	n=13 029, 4 månader– 4 års ålder (inklusions- kriterier ej angivna). I: Varierade i de 6 olika studiegrup- perna från 1 100–2 490 K: 1 513	Kliniskt effektmått: se under resultat. Laboratorie- metod: odling. Uppföljnings- tid 2–3 år efter vaccina- tionstillfället, kontroller varje månad	All kikhosta (hostattacker): I: 84 i 6 studie- grupper K: 12 RR 0,37–2,87	

I = Intervention; K = Kontroll; KI = Konfidensintervall; Pw = Helcells kikhostevaccin; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk; WHO = World Health Organization

De äldre helcellsvaccinerna förknippades vanligen med lokalreaktion och/eller feber, med viss tendens till ökad förekomst med ökat antal erhållna doser. I sällsynta fall (frekvens 1/1 000–1/10 000) förekom långvarig otröstlig gråt eller allvarligare kroppsliga symtom, t ex kramper med eller utan feber och hypotona hyporesponsiva episoder (HHE) – ett chockliknande tillstånd som visserligen alltid viker spontant men dessförinnan ter sig mycket alarmerande [13]. En systematisk genomgång och kausalitetsanalys av biverkningar efter helcellskikhostevaccin genomfördes år 1991 på uppdrag av Förenta Staternas regering av en särskild kommitté inom Institute of Medicine [14].

### *Acellulära vaccin*

Med start i Japan utvecklades under 1980- och 1990-talen en ny typ av kikhostevaccin, som endast innehåller delämnen från bakterien och därför kallas acellulära (cellfria) vaccin, eller komponentvaccin (DTPa). I slutet av 1940-talet hade man en incidens av kikhosta i Japan på cirka 150/100 000. År 1949–1950 började man vaccinera mot kikhosta och i början av 1970-talet var man nere i en incidens av 0,5/100 000. På grund av 2 dödsfall 1974–1975 i samband med vaccination stoppades vaccinationerna och 1979 hade kikhostan ökat till 11,3 fall/100 000. År 1981 började man med acellulärt vaccin och från 1988 var man åter nere i en låg incidens, 0,4 kikhostefall/100 000 personer. Incidenssiffrorna [15] baseras på veckorapporter från cirka 3 000 läkare i Japan.

Acellulära kikhostevaccin kan innehålla en till fem kikhostekomponenter (DTPa1–DTPa5). Efter stora vaccinprovningar i Sverige och andra länder [4,11,12,16,17] under mitten av 1990-talet används nu dessa acellulära vacciner i flertalet länder i västvärlden. Inom EU användes våren 2008 helcellsvaccin i endast 3 av 27 länder (Tjeckien, Polen, och Rumänien). I ytterligare några länder används för närvarande såväl acellulära vacciner som helcellsvacciner (Bulgarien, Cypern och Spanien).

Samtliga acellulära kikhostevacciner innehåller pertussistoxoid, dvs ett avgiftat bakterietoxin. Därutöver ingår ytterligare ett, två eller fyra ämnen (komponenter) från bakteriens yta (filamentöst hemagglutinin (FHA), pertaktin och två fimbrietyper). Mängden av varje komponent varierar något mellan olika vaccinprodukter. Det har pga delvis olika

studiedesign inte bedömts vara möjligt att fullt ut jämföra resultaten från olika effektprövningar (se nedan under Systematisk litteraturgenomgång).

### ***Aktuella vacciner i Sverige***

Inom barnhälsovården ges vid 3, 5 och 12 månaders ålder fem-valenta kombinationsvaccin som innehåller vaccin mot difteri-stelkramp-kikhosta-polio-*Haemophilus influenzae* typ b. 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 medan det andra (Infanrix<sup>®</sup>-Polio+Hib, tillverkas av GlaxoSmith-Kline) innehåller ett trekomponents kikhostevaccin.

## **Systematisk litteraturgenomgång**

### **Kapitlets avgränsningar**

Granskningen har inriktats mot vaccinbiverkningar och det individuella skyddet mot kikhosta. Vi berör endast kort om de nya acellulära vaccinerna ger ett indirekt skydd av ovaccinerade (så kallad grupp- eller flockimmunitet).

Vår uppgift har inte varit att överpröva Läkemedelsverkets och EMEA:s underlag för godkännande av acellulära kikhostevacciner. Bland annat därför granskas inte serologiska resultat eller studier av serologiska korrelat till skydd.

I separat kapitel granskas studier rörande biverkan av de polyvalenta vaccinerna baserade på DTPa dvs acellulära kikhostevacciner kombinerade med difteri-, stelkramp-, inaktiverat poliovaccin, Hib respektive hepatit B (Kapitel 3.6 ”Biverkningar av kombinationsvacciner”).

## Skyddseffekt

### Frågeställningar

1. Skyddar acellulärt kikhostevaccin barn mot typisk och all kikhosta dvs även sjukdom med lindrigt förlopp jämfört med sjukdomsförloppet hos:
  - icke-vaccinerade barn?
  - barn som fått helcellskikhostevaccin?
2. Finns skillnader i skyddseffekt för barn som fått acellulära kikhostevacciner med olika sammansättning?
3. Skyddar acellulärt kikhostevaccin i mer än tre år – dvs finns det något långtidsskydd?
4. Hur är skyddet efter allmän vaccination med acellulärt kikhostevaccin i en befolkning som tidigare var ovaccinerad eller hade fått helcellsvaccin?  
Finns det tecken på indirekt skydd av ovaccinerade – en grupp- eller flockimmunitet?

### **Faktaruta 3.2.1** Falldefinitioner för studier av skyddseffekt eller effektivitet.

- I. *Primär falldefinition i kliniska prövningar enligt WHO 1991 [18]:*  
Minst 21 dagars paroxysmal hosta OCH positiv odling av *Bordetella pertussis* ELLER positiv serologi med signifikant ökning av immunglobin A (IgA) eller immunglobin G (IgG) antikroppar mot filamentöst hemagglutinin (FHA), pertussistoxin (PT) eller agglutininogen 2 och 3.
- II. *Sekundär falldefinition för lindrig kikhosta:*  
Hosta i minst 1–7 dagar OCH laboratorieverifikation ELLER epidemiologisk koppling till laboratorieverifierat fall i hushållet.

nota bene:

Enbart kliniska falldefinitioner rekommenderas inte utan kan endast användas som en signal till fortsatt utredning. Skillnad i symtombild av kikhosta mellan vaccinerade (även för typ av acellulärt kikhostevaccin) och ovaccinerade vid valda falldefinitioner måste beaktas i jämförande studier.

## **Inklusionskriterier och begränsningar**

### ***Inklusionskriterier***

Första vaccination under spädbarnsåret oavsett schema  
Kontrollerad prövning  
Kohortstudie inklusive före–efterdesign  
Fall–kontrollstudie  
Systematisk översikt.

### ***Exklusionskriterier***

Kommentar – utan originaldata  
Första vaccination efter 1 års ålder  
Uppföljningsstudier med mindre än 2 års fortsatt uppföljning  
Preliminär eller interimistisk rapport.

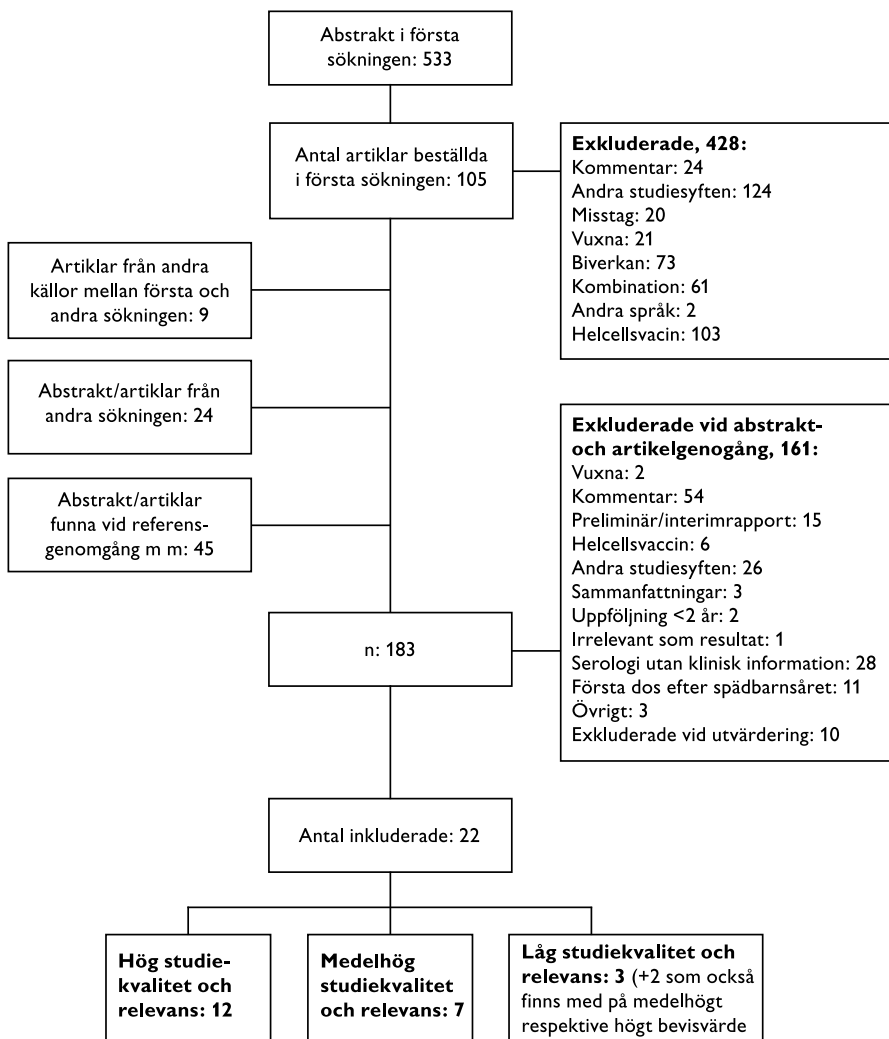


I genomgångna abstrakts/artiklar från Medline enligt sökkriterierna utesluts de som inte visat sig handla om skyddseffekt/effektivitet på följande grunder:

- Irrelevant utfallsmått
- Annat syfte med studien
- Serologiskt korrelerat
- Vaccinationsschema
- Kikhostans klinik hos vaccinerade respektive ovaccinerade
- Serologi utan tillräcklig information om genomgången kikhosta
- Studie av påfyllnadsdos utan klinisk uppföljning av kikhosta.

## **Resultat av litteratursökning och urval av studier**

Primärsökningen resulterade i 533 abstrakt, som granskades och utifrån denna granskning utvaldes 105 artiklar (Bilaga 1 "Sökstrategier"). Från andra källor tillkom ytterligare 9 artiklar. I andra sökningen och genom andra källor identifierades ytterligare 69 artiklar. De 183 artiklarna granskades. Av dessa exkluderas 161 artiklar enligt listade kriterier (se Figur 3.2.2). Sammanlagt inkluderades 22 artiklar som tabellerades, se Tabell 3.2.2.



**Figur 3.2.2** Flödesschema för den systematiska genomgången av skyddseffekt från sökning 1 och 2.

## Beskrivning av studier och resultat

### Studier av acellulära vacciner

I en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad multicenterprövning från Sverige studerades två japanska acellulära kikostevacciner, (ett tvåkomponentsvaccin, JN1H-6 (Pa2), och ett enkomponentsvaccin JN1H-7 (Pa1)) [19]. Sammanlagt 3 801 barn i åldern 5–11 månader fick Pa1, Pa2 eller spädningsvätska till vaccinet som placebo i proportionerna 3/3/2. Två doser gavs subkutant med 8–12 veckors mellanrum. Barnen följdes av studiesjuksköterskor med månatliga telefonkontakter under i genomsnitt 15 månader, räknat från en månad efter den andra dosen. Som primär falldefinition användes kikhosta med hosta i minst en dag, verifierad med odling eller serologi i akut och konvalescentprov samt mer än sju dagars hosta med paroxysmer, kikningar eller kräkningar bland barn som varit i kontakt med personer med odlingsverifierad kikhosta. Den kumulativa incidensen av kikhosta var 3,3 procent för Pa1-gruppen, 2,4 procent för Pa2-gruppen och 5,6 procent för placebogruppen. Skyddseffekten för Pa1 var 41 procent (95% KI 12–60%) och för Pa2 58 procent (95% KI 35–73%). I en kompletterande analys skattades skyddseffekten mot laboratorieverifierad kikhosta enligt WHO:s definition, 21 dagar eller mer av paroxysmal hosta, till 90 procent (95% KI 73–97%) för Pa1 och 84 procent (95% KI 63–93%) för Pa2 [20]. Dessa resultat användes som riktmärke för de falldefinitioner som senare lades fast av en arbetsgrupp inom WHO (se Faktaruta 3.2.1). Studien har högt bevisvärde.

I en delstudie av hushåll med ett känt fall av odlingsverifierad kikhosta beräknas skyddseffekten mot kikhosta enligt WHO-definitionen bland de exponerade studiebarnen till 82 procent (95% KI 41–96%) för Pa1 och 58 procent (95% KI –6–84%) för Pa2 [21]. Studien har medelhögt bevisvärde men resultaten försvagas av det låga antal barn som exponerats i hushållet, vilket ger vida konfidensintervall för skattning av skyddseffekten.

I en uppföljande studie följdes studiekohorten med passiv öppen uppföljning av odlingsverifierad kikhosta var sjätte månad under ytterligare tre år [22]. Effektiviteten mot all odlingsverifierad kikhosta skattades till 65 procent för Pa1 och 77 procent för Pa2, motsvarande en relativ risk av 1,5 för Pa1 jämfört med Pa2. Att effektiviteten förefaller högre

efter en längre uppföljningstid bör uppfattas som en artefakt: studien var dels inte blindad, dels räknades endast odlingsverifierade fall. Båda omständigheterna ökar sannolikheten för att kikhosta diagnostiseras mer bland ovaccinerade. Studien har medelhögt bevisvärde.

I en barnhemsstudie i Japan studerades 19 barn under 3 års ålder som vistades i samma rum där ett nyinflyttat barn insjuknat med serologiskt verifierad kikhosta [23]. Nio av barnen var vaccinerade med Pa2 från olika japanska tillverkare. De vaccinerade barnen insjuknade i typisk kikhosta i mindre utsträckning än de ovaccinerade (1/9 jämfört med 6/10, Fischer exakta test visade ett p-värde på 0,057). Studien har medelhögt bevisvärde.

I Mainz, Tyskland, gjordes inom ramen för en kohortstudie av ett DTPa3-vaccin, dvs ett trekomponent kikhostevaccin [24], en studie av 412 hushåll där ett primärfall av odlingsverifierad typisk kikhosta enligt WHO-definitionen hade identifierats [17]. I en prospektiv blind uppföljning av sekundärfall i dessa hushåll identifierades laborieverifierad kikhosta enligt WHO-definitionen hos 7/112 DTPa3, 1/75 DTPw och 96/173 DT-vaccinerade barn i åldern 6–47 månader. Skyddseffekten skattades till 88,7 procent för DTPa3 och 97,6 procent för DTPw. Vid sekundäranalys beräknades skyddseffekten mot all laborieverifierad kikhosta till 61,6 procent för DTPa3 och 87,4 procent för DTPw [25]. Studien har ett medelhögt bevisvärde varför estimaten på skyddseffekt får uppfattas som ungefärliga.

I Senegal gjordes en randomiserad dubbelblind studie inkluderande 4 181 spädbarn i 30 byar av ett DTPa2-vaccin jämfört med ett DTPw-vaccin [26]. Barnen följdes med läkarundersökning varje vecka med odlingsprov från barn med hosta under i genomsnitt 21 månader. Laborieverifierad kikhosta med minst 21 dygns hosta påvisades hos 197 DTPa2- och 123 DTPw-vaccinerade, motsvarande en relativ risk av 1,54 (95% KI 1,23–1,94). Enligt WHO-definitionen identifierades 41 respektive 16 fall av kikhosta motsvarande en relativ risk av 2,42 (95% KI 1,35–4,34) för DTPa2 jämfört med DTPw. Denna studie har högt bevisvärde.

Någon absolut effektivitet kunde inte beräknas i den kontrollerade delen av studien med högt bevisvärde, trots att publikationen framhåller en hög skyddseffekt för båda vaccinerna jämfört med 17 ovaccinerade och exponerade barn i byarna.

I Göteborg gjordes en placebokontrollerad dubbelblind studie av ett DTPa1-vaccin [4]. Sammanlagt 3 450 tre månader gamla barn vaccinerades subkutant med antingen DTPa1 eller med DT från samma tillverkare vid 3, 5 och 12 månaders ålder. Barnen kontrollerades varje månad under i median 17,5 månader från 30 dagar efter tredje dosen. Falldefinition enligt Faktaruta 3.2.1. I DTPa1-gruppen identifierades 121 laboratorieverifierade fall med minst 7 dagars hosta jämfört med 251 i DT-gruppen, skyddseffekt 54 procent (95% KI 43–63%). Därav uppfyllde 72 respektive 240 fall WHO-definitionen, motsvarande en skyddseffekt för DTPa på 71 procent (95% KI 63–78%). I en delstudie av 245 exponerade hushåll beräknades skyddseffekten mot minst 7 dagars hosta till 51 procent (95% KI 38–63%) och mot WHO-definitionen till 73 procent (95% KI 61–83%) [27]. Studien har högt bevisvärde.

I Ehrlangen, Tyskland gjordes en randomiserad dubbelblind prövning av ett DTPa4-vaccin jämfört med DTPw och med en öppen DT-grupp med deltagande av de som inte ville ha något kikhostevaccin [28]. Sammanlagt 10 271 barn enrollerades varav 8 532 i den kontrollerade studien. Uppföljning gjordes var fjortonde dag under i genomsnitt cirka 2 år. Falldefinitioner enligt Faktaruta 3.2.1. I DTPa4-gruppen identifierades 85 laboratorieverifierade fall med minst sju dagars hosta jämfört med 50 i DTPw-gruppen. Därav uppfyllde 45 respektive 18 fall WHO-definitionen, motsvarande en relativ skyddseffekt av 2,1 för DTPa4 jämfört med DTPw. Studien har högt bevisvärde i dessa delar.

Någon absolut effektivitet kan inte beräknas i den kontrollerade studien eftersom DT-kontrollgruppen bestod av de som tackade nej till kikhostevaccin. Trots detta framhåller publikationen hög skyddseffekt för både acellulärt och helcellsvaccin jämfört med de DT-vaccinerade barnen.

I en studie från Italien år 1996 studerades två olika DTPa3-vacciner i en randomiserad dubbelblind multicenterprövning [12]. Sammanlagt

15 601 två månader gamla barn fick endera av två DTPa3-vacciner, DTPw eller DT som placebo i proportionerna 3, 3, 3, 1. Tre doser gavs intramuskulärt med två månaders mellanrum. Barnen följdes av studiesjuksköterskor med månatliga telefonkontakter under i genomsnitt 17 månader, räknat från en månad efter den tredje dosen. Falldefinitioner se Faktaruta 3.2.1. I en DTPa3-grupp identifierades 84 laboratorieverifierade fall med hosta i minst sju dagar, i den andra DTPa3-gruppen 82 och i DTPw-gruppen 211, jämfört med 92 i DT-gruppen, skyddseffekt 70,6 procent (95% KI 60,0–78,4%) respektive 71,1 procent (95% KI 60,7–78,8%) för de två trekomponentvaccinerna och 23,1 procent (95% KI 0,7–40,1%) för DTPw. Därav uppfyllde 37, 36, 141 respektive 74 av barnen kikhosta enligt WHO-definitionen, motsvarande en skyddseffekt för DTPa3 på 83,9 procent (95% KI 75,8–89,4%) respektive 84,2 procent (95% KI 76,2–89,7%) och för DTPw 36,1 procent (95% KI 14,2–52,1%). Studien har högt bevisvärde.

I en uppföljande studie följdes studiekohorten med passiv öppen uppföljning av odlingsverifierad kikhosta varje månad under ytterligare drygt tre år [29]. Kontrollgruppen som fått DT-vaccin utökades med 862 i ett icke-randomiserat urval. Effektiviteten mot all odlingsverifierad kikhosta skattades till 76 procent respektive 78 procent för de båda DTPa3-vaccinerna, samt 86 procent för båda mot kikhosta enligt WHO-definition. Bevisvärdet av uppföljningsstudien är lågt.

Att effektiviteten även i denna studie förefaller högre efter en längre uppföljningstid bör uppfattas som en artefakt: studien var dels inte blindad, dels räknades endast odlingsverifierade fall. Båda omständigheterna ökar sannolikheten för att kikhosta diagnostiseras mer bland ovaccinerade.

I Stockholm studerades under perioden 1992–1995 två DTPa-vacciner (DTPa2 eller DTPa5) i en randomiserad dubbelblind multicenterprövning [11]. Sammanlagt 9 829 två månader gamla barn fick endera av DTPa2, DTPa5, DTPw eller DT som placebo i lika proportioner; Helcellsvaccinet introducerades dock först efter drygt två månader. Tre doser gavs intramuskulärt med två månaders mellanrum. Barnen följdes av studiesjuksköterskor med telefonkontakter under i genomsnitt 22 månader, räknat från den tredje dosen. Falldefinitioner, se

Faktaruta 3.2.1. I DTPa2-gruppen identifierades 246 laboratorieverifierade fall med hosta i minst sju dagar, i DTPa5-gruppen 99 och i DTPw-gruppen 189, jämfört med 424 i DT-gruppen, skyddseffekt 44,0 procent (95% KI 34,5–52,1%) för DTPa2, 78,4 procent (95% KI 73,1–82,6%) för DTPa5 och 41,6 procent för DTPw (95% KI 30,1–51,2%). Därav uppfyllde 159, 59, 148 respektive 371 fall WHO-definitionen, motsvarande en skyddseffekt för DTPa2 på 58,9 procent (95% KI 50,9–65,9%), för DTPa5 85,2 procent (95% KI 80,6–88,8%) och för DTPw 48,3 procent (95% KI 37,0–57,6%). I en delstudie omfattande 293 studie barn i exponerade hushåll beräknades skyddseffekten enligt WHO-definitionen till 42,4 procent (95% KI 19,9–58,5%) för DTPa2, 75,4 procent (95% KI 59,2–85,2%) för DTPa5, och 28,5 för DTPw (95% KI 1,6–48,0%) [30]. Detta överensstämmer med huvudstudiens resultat att tre doser DTPa2 och det testade DTPw-vaccinet gav låg skyddseffekt. Studien har högt bevisvärde.

Kontroll av blindning ingick i studieprotokollet. Den visade att DTPw-gruppen var partiellt avblindad vilket kan ha lett till viss överskattning av helcellsvaccinets skyddseffekt jämfört med resultaten i studien [1]. Detta påverkar dock ej resultaten för de acellulära vaccinerna.

I Stockholm publicerades år 1997 en randomiserad dubbelblind prövning av tre DTPa jämfört med ett engelskt DTPw-vaccin [16]. Sammanlagt 82 892 barn deltog, varav 10 194 vaccinerades intramuskulärt enligt ett 2, 4 och 6 månaders schema och övriga intramuskulärt i ett 3, 5 och 12 månaders schema. Passiv uppföljning gjordes av odlingsverifierad kikhosta enligt laboratorierapporter under i genomsnitt 22 månader från tredje dosen. Kliniskt förlopp dokumenterades av studiesjuksköterskor per telefon. Falldefinitioner se Faktaruta 3.2.1. Uppföljning av DTPa2-gruppen avbröts i förtid när resultaten av Stockholmsstudien från 1992–1995 offentliggjordes. I 3, 5 och 12-månadersschemat identifierades i DTPa3-gruppen 49 odlingsverifierade fall med eller utan hosta och i DTPa5-gruppen 27 fall jämfört med 19 i DTPw-gruppen, relativ risk 2,55 (95% KI 1,50–4,33) för DTPa3 och 1,40 (95% KI 0,78–2,52) för DTPa5. Därav uppfyllde 21, 13 respektive 15 fall WHO-definitionen, motsvarande en relativ skyddseffekt av 1,38 (95% KI 0,71–2,69) för DTPa3 och 0,85 (95% KI 0,41–1,79) för DTPa5 jämfört med DTPw.

Studien har högt bevisvärde trots passiv uppföljning som ger låg sensitivitet. I en relativ jämförelse har låg sensitivitet liten betydelse om falldefinitionen har hög specificitet.

I en uppföljning av kikhosta i Sverige gjordes en öppen uppföljning av ovanstående studie under sju år (4–10 år efter vaccination) [31] med i princip samma metod som i Olin och medarbetares studie [16]. Kohorten som omfattade 70 626 barn med 3, 5 och 12 månaders vaccination följdes under 494 382 personår; odlings- eller PCR-verifierad kikhosta rapporterades i 15 fall i DTPa2-gruppen, 44 i DTPa3-gruppen, 47 i DTPa5- och 27 i DTPw-grupperna, motsvarande en relativ risk av 1,75 för DTPa2, 1,61 för DTPa3, och 1,72 för DTPa5 jämfört med DTPw. Dessutom rapporterades 20 fall bland de barn som fått tre doser DTPa2 plus en påfyllnadsdos DTPa3, relativ risk 1,07, talande för att en fjärde påfyllnadsdos ger förhållandevis gott skydd hos barn som grundvaccinerats med ett acellulärt vaccin med initialt låg skyddseffekt. Studien har medelhögt bevisvärde. I samma artikel redovisas också sju års uppföljning av odlingsverifierad kikhosta bland de årskullar som fått acellulärt kikhostevaccin sedan 1996. Den åldersspecifika incidensen av kikhosta var högst bland ovaccinerade, under tre månaders ålder och bland barn mellan tre och fem månaders ålder som fått en dos kikhostevaccin. Incidensen var lägst efter tre doser i åldrarna 1–5 år för att därefter stiga. Studien har lågt bevisvärde för detta effektmått.

## **Sammanfattning effekt/effektivitet för acellulära kikhostevacciner**

### **Effekt**

#### ***Absolut skyddseffekt av acellulära kikhostevacciner (jämförelse med DT-vaccin eller placebo)***

Fyra randomiserade kontrollerade studier med höga bevisvärden med sju olika acellulära vacciner visar att acellulärvacciner har god skyddseffekt [4,11,12,19,20]. Detta gäller såväl mot typisk som all kikhosta (Evidensstyrka 1). Uppföljningstiden i studierna är 2–3 år.

Av de översikter som granskats, se Figur 3.2.2, är två så kallade systematiska översikter, Jefferson och medarbetare [32] i en Cochrane-rapport

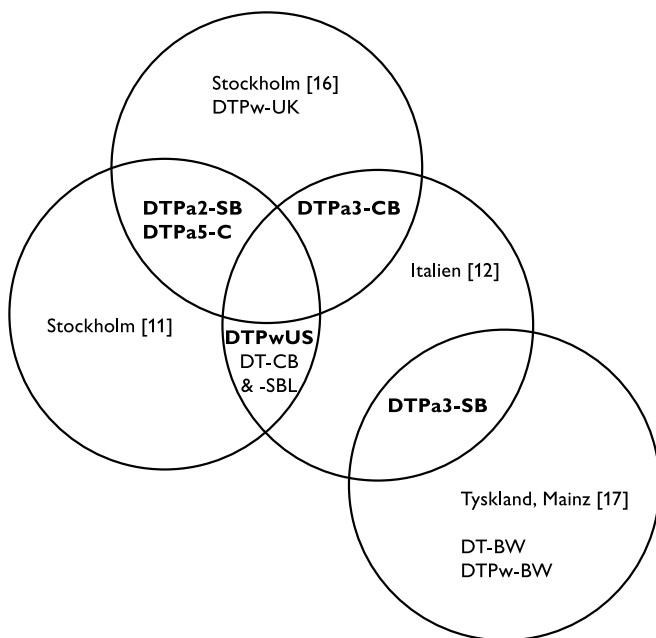


samt Tinnion och medarbetare [33]. I en kongressrapport som redovisar de flesta stora nya studier från 1990-talet, beskrevs olikheterna mellan de nya studierna [34]. Där framhölls det att metaanalyser kan vara problematiska, eftersom ett flertal studier har ett upplägg som gör att vaccineffekten överskattas. Genomgång av de båda systematiska studierna bekräftar tolkningsproblematiken med metaanalyser. Ingen av de systematiska studierna kan därför användas för att ytterligare precisera acellulära kikhostevaccinernas skyddseffekt.

### ***Relativ skyddseffekt (jämförelse mellan acellulära vaccin och helcellsvaccin)***

Det finns två stora randomiserade placebokontrollerade studier under 1990-talet där acellulärt vaccin jämförts med samma helcellsvaccin med låg skyddseffekt [11,12]. Den ena studien visar högre effekt av de två acellulärvaccinerna (DTPa3 SmithKline Beecham och DTPa3 Chiron Biocine) än av helcellsvaccinet för typisk och all kikhosta [12]. Den andra studien visar högre effekt av ett acellulärvaccin (DTPa5) men ingen skillnad för ett annat (DTPa2) acellulärvaccin jämfört med helcellsvaccin för samma falldefinitioner [11]. Båda studierna har högt bevisvärde. Studierna var vidare kopplade till en tredje studie där tre av de acellulära vaccinerna jämfördes med varandra och med ett engelskt helcellsvaccin [16] (Figur 3.2.3). Genom att flera vacciner testades i två studier med väsentligen samma relativa eller absoluta skyddseffekt, medger detta att skyddseffekten för övriga ingående vacciner kan skattas.

Utöver dessa studier finns en hushållsstudie med medelhögt bevisvärde som inkluderar DTPw (som visar hög skyddseffekt [17]). Denna studie ger sannolikt ett överskattat estimat för skyddseffekten av helcellsvacciner.



BW = Behringer-Werke, Tyskland; CB = Chiron Biocine, Italien; SB = SmithKline Beecham, Belgien; SBL = Statens bakteriologiska laboratorium, Sverige; UK = Storbritannien; US = Connaught Laboratories, Pa, USA

**Figur 3.2.3** Wenn-diagram över länkade studier av acellulära kikhostevaccin jämfört med helcellsvaccin.

Metaanalys av acellulärt vaccin jämfört med helcellsvaccin med god skyddseffekt föreligger inte. Däremot finns studier med samma acellulära kikhostevaccin. Därmed kan Greco och medarbetares studie [12] länkas till Olin och medarbetares studie [16] via det ena acellulära vaccinet (DTPa3 Chiron Biocine), och till Schmitt och medarbetares studie [17] via det andra acellulära vaccinet (DTPa3 SmithKline Beecham). I båda dessa studier användes helcellsvaccin med tendens till bättre skyddseffekt än respektive DTPa3-vaccin. Vidare kan Gustafsson och medarbetares studie [11] länkas till Olin och medarbetares studie [16] (se Figur 3.2.3). Det finns ytterligare två studier av relativ skyddseffekt som med högt bevisvärde talar för att helcellsvaccin kan ha bättre skyddseffekt än ett DTPa4 och ett DTPa2 [26,28]. Dessa studier kan dock inte länkas till övriga skyddseffektstudier av acellulärvacciner.

DTPa5 och ett bra helcellsvaccin har jämförbar effektivitet (Evidensstyrka 2). Med Evidensstyrka 1 respektive 2 visas att DTPa2 respektive DTPa3 har något lägre skyddseffekt mot typisk och all kikhosta än ett bra helcellsvaccin. (Tre studier med högt bevisvärde [11,12,16], en med medelhögt bevisvärde [17]).

Sammantaget visar den systematiska litteraturgenomgången att det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att acellulära vacciner ger bättre skydd än vissa helcellsvaccin (Evidensstyrka 2). Andra helcellsvaccin förefaller kunna ha bättre skyddseffekt än flertalet acellulära vacciner – evidensstyrkan för denna slutsats är dock svagare (Evidensstyrka 3).

### ***Relativ skyddseffekt av acellulära kikhostevaccin (jämförelse mellan acellulärvacciner)***

Tre av de länkade studierna i Figur 3.2.3 [11,12,16] samt ytterligare två [4,19] genomfördes under samma överordnade styrkommitté och med gemensam och mycket likartad övervakningsmetodik. Det innebär att resultat från dessa fem studier bör kunna jämföras, med reservation för att acellulärvaccin med samma antal komponenter ibland skiljer sig vad gäller antigenmängd för respektive komponent.

Inom en av dessa studier påvisas högre relativ skyddseffekt av DTPa5 än DTPa3 för både typisk och all kikhosta [16]. Detta motsägs av resultat i de två placebokontrollerade studierna där DTPa3 [12] har samma absoluta skyddseffekt som DTPa5 [11]. Det bör observeras att DTPa5 i Olin och medarbetares studie [16] har högre antigeninnehåll än i Gustafsson och medarbetares studie [11]. Således föreligger motsägande vetenskapligt underlag för skillnad mellan DTPa3 och DTPa5.

Fyra av de länkade studierna hade högt bevisvärde: en jämförde ett DTPa1 och DTPa2 [19], två jämförde ett DTPa2 och ett DTPa5 [11,16], varav den ena också testade ett DTPa3 [16], och en studie som jämför två olika DTPa3 [12]. Studierna visade att DTPa5 både med lågt och högt antigeninnehåll har högre skyddseffekt än DTPa2 (Evidensstyrka 1).

Även DTPa3 har högre skyddseffekt än DTPa2, eftersom skillnad visas i Olin och medarbetares studie [16] och vid länkning av studierna av Greco och medarbetare [12] respektive Gustafsson och medarbetare [11] (Evidensstyrka 2).

Motsägande vetenskapligt underlag finns när det gäller nivån på skyddseffekten av Pa1, eftersom två placebokontrollerade studier av två olika Pa1 med jämförbara mängder antigen men med olika schema, gav något olika skyddseffekt ([19,20] respektive [4]).

## **Effektivitet**

### *Långtidsuppföljning av skyddseffekt*

En studie med medelhögt bevisvärde [31] och två med lågt bevisvärde [29,35] ger stöd för kvarstående skyddseffekt vid uppföljning i minst fem år efter vaccination med tre eller fyra doser (Evidensstyrka 3).

### *Effektivitet (effekt av vaccinationsprogram) efter införande av acellulärt vaccin, eller efter byte från helcellsvaccin till acellulärt vaccin*

Två kohortstudier med medelhögt [36,37] och en studie med lågt bevisvärde [38] visar att ett allmänt vaccinationsprogram med acellulärt vaccin minskar sjukhusvård pga kikhosta för vaccinerade barn under två års ålder jämfört med ovaccinerade barn [37,38] eller historiska kontroller av barn som fått ett helcellsvaccin med låg skyddseffekt [36]. Vidare visar uppföljningar med lågt bevisvärde i två länder att acellulära vacciner ger långtidsskydd [31,39,40].

En studie med medelhögt [37] och tre med lågt bevisvärde [31,35,40] visar oförändrad åldersspecifik incidens bland ovaccinerade spädbarn, vilket talar för otillräcklig flockimmunitet. Denna iakttagelse motiverar fortsatt riktad uppföljning av kikhosta hos spädbarn och fortsatta ansträngningar att finna förbättrade strategier genom ändringar i vaccinationsprogrammet.

## Biverkningar

### Frågeställningar

1. För *icke-allvarliga ogynnsamma händelser* efter vaccination:  
Skiljer sig frekvensen av biverkningar efter vaccination med acellulärt jämfört med helcellsvaccin mot kikhosta, och acellulärt kikhostevaccin jämfört med DT-vaccin (eller placebo)?
  - Finns skillnader beroende på antal komponenter i acellulära vacciner?
  - Finns skillnader beroende på grundvaccinationsschema (antal doser, typ av vaccin)?
  - Finns skillnader beroende på det totala antalet doser av samma respektive olika vaccin?
  - Finns skillnader beroende på ålder?
2. Förekommer *allvarliga, ogynnsamma händelser* efter vaccination med acellulärt kikhostevaccin till barn (<18 år)?
3. Förekommer *tidigare okänd ogynnsam händelse* efter vaccination med acellulärt kikhostevaccin till barn (<18 år) såsom:
  - Utbredd lokalreaktion vid påfyllnadsdoser?
  - Övriga tidigare okända ogynnsamma händelser?
  - Aluminiumöverkänslighet vid knuta med klåda?

## Inklusionskriterier och begränsningar

### 1. För icke-allvarliga ogynnsamma händelser

För vanliga (>1/100) eller ovanliga (<1/100 men  $\geq 1/1\ 000$ ) ogynnsamma händelser begränsas litteratursökningen till lokalreaktion samt feber.

#### *Inklusionskriterier*

Typ av studie: Randomiserad kontrollerad prövning (efter grundvaccination, och påfyllnadsdos före 3 års ålder) eller kohortstudie inkluderande registerstudier (efter påfyllnadsdos från 3 års ålder).

Uppföljningstid: Ingen övre gräns.

För mer sällsynta ogynnsamma händelser begränsas sökningen till utbredd lokalreaktion, mycket hög feber, otröstligt skrik, HHE (hypotona hyporesponsiva perioder) och kramper.

### **Faktaruta 3.2.2** Falldefinitioner för studier av biverkningar.

#### **Lokalreaktion**

- Rodnad/svullnad: minst 2 cm
- Stor rodnad/svullnad: minst 5 cm
- Utbredd rodnad/svullnad: minst området över två angränsande leder
- Kliande knuta med tillkomst veckor till månader efter vaccination, på injektionsstället

#### **Allmänsymtom (inom 2–3 dygn)**

- Feber: minst 38°C. Hög feber: minst 39,5°C. Mycket hög feber: minst 40,5°C
- HHE: hypoton hyporesponsiv episod (akut slapphet-blekhet-kontaktlöshet)
- Kramper: med eller utan feber
- Otröstligt skrik: minst 1 timme
- Långvarigt otröstligt skrik: minst 3 timmar

#### **Allvarliga händelser efter vaccination**

- Dödsfall, alla rapporterade (i prövningar inom hela uppföljningstiden)
- Encefalit/encefalopati
- Invasiv bakteriell infektion (odlingsfynd från vanligtvis steril vävnad/kroppsvätska)
- Andra livshotande tillstånd, t ex anafylaxi
- Övrigt, t ex buktande fontanell, Retts syndrom, Gianotti Crosti med flera

### ***Inklusionskriterier***

Typ av studie: Randomiserad kontrollerad prövning, kontrollerad prövning, kohortstudie, registerundersökning.

Uppföljningstid: Ingen övre gräns.

Begränsningar i studiestorlek: Gruppstorlek >400 (grundvaccination), >200 (påfyllnadsdos).

### ***Exklusionskriterier***

Första vaccindos given efter 1 års ålder.

Acellulärvaccin som ett vaccin i olika kombinationer med fyra eller flera andra vacciner (behandlas i avsnitt om polyvalenta/kombinationsvacciner).

För påfyllnadsdos: Grundvaccination med helcellsvaccin.

## **2. För allvarliga, ogynnsamma händelser efter vaccination med acellulärt kikhostevaccin till barn (<18 år)**

Litteratursökningen begränsas till dödsfall, encefalit/encefalopati, invasiv bakteriell infektion, sjukhusinläggning respektive akuta sjukvårdsbesök samt andra allvarliga händelser enligt Läkemedelsverkets definitioner för kliniska prövningar.

### ***Inklusionskriterier***

Vaccinationsschema som innefattar första dos av acellulärvaccin <1 års ålder.

Typ av studier: Alla typer av studier utom enskild fallrapport.

Uppföljningstid: Ingen övre gräns.

Begränsningar i studiestorlek: Nej

### ***Exklusionskriterier***

Enskilda fallrapporter.

## **3. För tidigare okänd ogynnsam händelse efter vaccination med acellulärt kikhostevaccin till barn (<18 år)?**

### ***Inklusionskriterier***

Typ av studier: Alla typer av studier, även enskild fallrapport.

Uppföljningstid: Ingen övre gräns.

Begränsningar i studiestorlek: Nej

### ***Exklusionskriterier***

Ogynnsam händelse identifierad under frågorna 1 och 2.

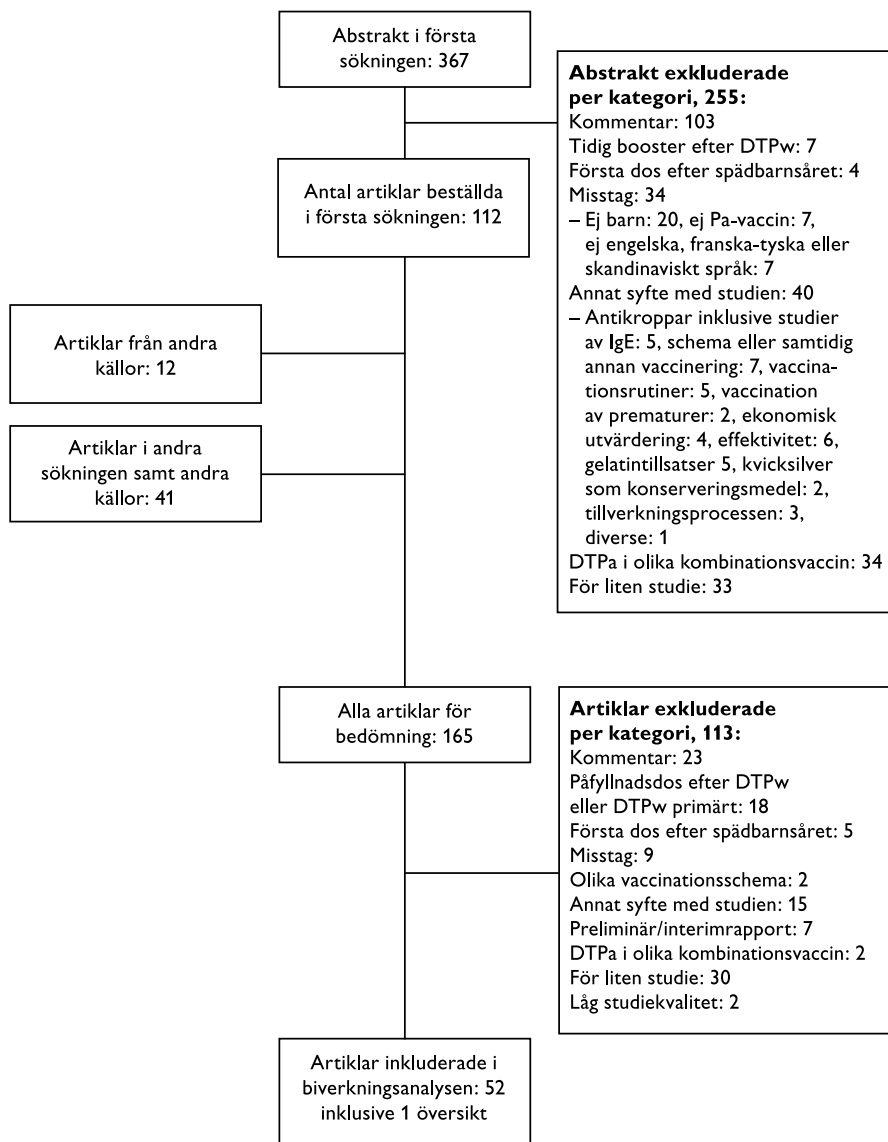
## Resultat av litteratursökning och urval av studier

För sökstrategi, se Bilaga 1.

Primärsökningen resulterade i 367 abstrakt (Bilaga 1 ”Sökstrategier”). Efter granskning utvaldes 112 artiklar. Från andra källor tillkom ytterligare 12 således sammanlagt 124 artiklar. Dessutom tillkom från andra sökningen och från ytterligare källor 41 artiklar, dvs totalt 165 artiklar. Sammanlagt exkluderas 113 artiklar enligt listade kriterier, se Figur 3.2.4.

Kvarvarande artiklar och en systematisk översikt redovisas i text och Tabell 3.2.3.





**Figur 3.2.4** Flödesschema för den systematiska genomgången av misstänkta biverkningar (ogynnsamma händelser efter vaccination), sökning 1 och sökning 2.

## Beskrivning av studier och resultat

I en svensk randomiserad dubbelblind multicenterprövning som redovisas i två artiklar [19,41] studerades två japanska acellulära kikostevacciner, ett tvåkomponents vaccin, JNIIH-6 (Pa2), och ett enkomponentsvaccin JNIIH-7 (Pa1). Sammanlagt 3 801 barn i åldern 5–11 månader fick Pa1, Pa2 eller vaccinernas lösningsmedel som placebo. Två doser gavs subkutant med 8–12 veckors mellanrum. Uppföljning gjordes med undersökning och intervju efter 24 timmar, föräldradagbok i 14 dagar samt telefonintervju dag 14. Särskilda studiesjuksköterskor följde barnen med månatliga telefonkontakter under i genomsnitt 18 månader. Omedelbara biverkningar var lindriga. Små lokalreaktioner förekom mer bland barn som fått vaccin än bland de som fått vaccinernas lösningsmedel, särskilt efter andra dosen av tvåkomponentvaccinet. Studien har högt bevisvärde [19].

I en randomiserad kontrollerad multicenterstudie från Kanada, jämfördes två DTPa5 med lågt respektive högt innehåll av pertussistoxin-antigen på sammanlagt 2 050 spädbarn i tre doser intramuskulärt vid åldern 2, 4 och 6 månader [42]. Uppföljning skedde med föräldradagbok i sju dagar samt telefonintervju dag 1 och 14. Frekvensen lokala reaktioner och feber skilde sig inte mellan vaccinerna. Studien har högt bevisvärde. Resultaten ledde till att vaccinet med högre antigeninnehåll kunde användas i den svenska nationella prövningen som publicerades 1997 [16].

I en randomiserad kontrollerad multicenterstudie från USA som redovisas i flera artiklar prövades 13 olika DTPa och 2 DTPw på sammanlagt 2 200 spädbarn i tre doser intramuskulärt vid åldern 2, 4 och 6 månader [43,44]. Uppföljning skedde med föräldradagbok i 14 dagar och telefonintervju dag 3. Studien visade att de acellulära vaccinerna sammantaget gav lägre förekomst av lokala och allmänna reaktioner än helcells vacciner. Högt bevisvärde.

En påfyllnadsdos med samma DTPa gavs i åldern 15–20 månader till 1 079 av ovanstående barn [45,46]. Efter ny randomisering av helcellsvaccingruppen gavs en påfyllnadsdos av ett av tolv olika DTPa eller DTPw till 203 barn. Lokalreaktioner förekom oftare efter en fjärde dos DTPa än efter en tredje dos. Barn som fått tre doser DTPw och därefter

en första dos DTPa hade färre lokalreaktioner än de som fått fyra doser DTPa. Den del av studien som avser acellulärvaccin hade medelhögt bevisvärde.

I 30 byar i Senegal gjordes en randomiserad dubbelblind studie med 4 181 spädbarn av ett DTPa2 jämfört med ett DTPw [26]. Vaccinerna gavs intramuskulärt vid 2, 4 och 6 månaders ålder. Barnen följdes med läkarundersökning varje vecka under i genomsnitt 1,75 år. Uppgifter om biverkningar och dödsfall inhämtades endast vid läkarundersökningar. Långvarigt skrik i mer än 3 timmar förekom bland helcellsvaccinerade men rapporterades inte bland barn vaccinerade med acellulärt vaccin. Studien har högt bevisvärde.

I Nova Scotia gjordes år 1996 en randomiserad dubbelblind studie av 398 spädbarn [47]. Ett DTPa5 jämfördes med ett DTPw intramuskulärt vid 2, 4 och 6 månaders ålder med en påfyllnadsdos vid 17–19 månaders ålder. Fem strukturerade intervjuer gjordes under tre dagar samt dag sju och vid nästa besök i studien. Efter alla fyra doserna förekom färre lokala reaktioner och mindre feber bland barn som fått acellulärt vaccin jämfört med de som fått helcellsvaccin. Studien bedömdes endast ha medelhögt bevisvärde eftersom jämförelsegruppen var liten.

I Norra Kalifornien gjordes år 1997 en randomiserad dubbelblind studie av 897 spädbarn [48]. Ett DTPa3 jämfördes med ett DTPa4 givet intramuskulärt vid 2, 4 och 6 månaders ålder. Uppföljning skedde med föräldradagbok i 14 dagar. Studien visade inga skillnader i lokala reaktioner eller feber bland barn som fått DTPa3 respektive DTPa4. Högt bevisvärde.

I en svensk studie i Göteborg studerades ett DTPa1 i en placebokontrollerad dubbelblind studie [4]. Sammanlagt 3 450 spädbarn vaccinerades subkutant med DTPa1 eller med DT från samma tillverkare i ett 3, 5 och 12 månaders schema. Uppföljning skedde med föräldradagbok under sju dagar och intervju dag sju. Barnen följdes med månatliga kontakter under 17,5 månader (median) från 30 dagar efter tredje dosen. Få lokala och allmänna reaktioner rapporterades. Högt bevisvärde. I uppföljningen av vaccinationsstudierna i Göteborgsområdet bedömdes kvarstående

kliande knutor beskrivet i en fallstudie [49] samt redovisades en fallstudie av barn med liknande symtom från andra delar av Sverige [50].

I Ehrlangen, Tyskland gjordes en randomiserad dubbelblind prövning av ett DTPa4 jämfört med DTPw [51,52]. Föräldrar som inte ville ha kikhostevaccin i prövningen erbjöds DT i en öppen icke-randomiserad del av prövningen. Sammanlagt 10 271 barn enrollerades varav 8 532 i den kontrollerade studien där barnen vaccinerades intramuskulärt vid 3, 4, 5, 6 och 15–18 månaders ålder. Uppföljning skedde med föräldradagbok i tre dagar och därefter kontakt var fjortonde dag under i genomsnitt cirka två år. I den kontrollerade delen av studien med högt bevisvärde fann man efter alla fyra doser färre lokala reaktioner och mindre feber bland barn som fått acellulärt vaccin jämfört med de som fått helcellsvaccin.

I Italien 1992–1995 studerades två DTPa3 i en randomiserad dubbelblind multicenterprövning som redovisas i tre artiklar [12,53,54]. Sammanlagt 15 601 två månader gamla barn fick endera av två DTPa3, DTPw eller DT som placebo i proportionerna 3, 3, 3, 1. Tre doser gavs intramuskulärt med två månaders mellanrum. Uppföljning skedde med föräldradagbok i åtta dagar efter vaccination. Barnen följdes därefter av studiesjuksköterskor med månatliga telefonkontakter under i genomsnitt 18 månader efter den tredje dosen. Färre lokala reaktioner och mindre feber rapporterades hos barn som fått acellulärt vaccin jämfört med de som fått helcellsvaccin. Ingen skillnad rapporterades mellan barn som fått DT och de som fått acellulärt vaccin. Studien har högt bevisvärde.

I en öppen icke-randomiserad studie av prövningskohorten gavs en påfyllnadsdos med samma DTPa3 eller med DT i åldern 5–6 år till 1 651 barn [55]. Barnen följdes med föräldradagbok i åtta dagar och telefonintervju dag 8. Den fjärde dosen DTPa3 gav fler stora lokalreaktioner än en påfyllnadsdos med DT. Studien har medelhögt bevisvärde.

I Stockholm studerades två DTPa i en randomiserad dubbelblind multicenterprövning [11,56,57]. Sammanlagt 9 829 två månader gamla barn fick endera av DTPa2, DTPa5, DTPw eller DT som placebo i lika proportioner. Helcellsvaccinet introducerades dock först efter drygt två

månader. Tre doser gavs intramuskulärt med 2 månaders mellanrum. Uppföljning skedde med telefonintervju efter 24 timmar, föräldradagbok i 14 dagar och telefonintervju dag 14. Barnen följdes därefter av studiensjuksköterskor med månatliga telefonkontakter under i genomsnitt cirka 22 månader, räknat från den tredje dosen. Färre lokala reaktioner och mindre feber rapporterades för barn som fått acellulärt vaccin jämfört med de som fått helcellsvaccin. Efter tredje dosen rapporterades något färre lokalreaktioner större än 2 cm bland barn som fått DT och DTPa2 jämfört med de som fått DTPa5. Studien har högt bevisvärde. I studien bedömdes även kikhostevaccination i relation till allergi i två separata publikationer och ett letter [56–58].

År 1997 publicerades en utvidgad randomiserad dubbelblind prövning där de tre DTPa-vaccinerna jämfördes med ett engelskt DTPw-vaccin [16]. Sammanlagt 82 892 barn deltog, varav 10 194 vaccinerades intramuskulärt enligt ett 2, 4 och 6 månaders schema, övriga i ett 3, 5 och 12 månaders schema. En strukturerad intervju gjordes vid varje vaccination, samt enkät vid 18 månaders ålder samt passiv uppföljning under i genomsnitt 22 månader från tredje dosen. Mer hög feber och kramper förekom efter DTPw än efter något av de tre DTPa-vaccinerna. Studien har högt bevisvärde.

I en randomiserad dubbelblind studie från Kanada, gavs en påfyllnadsdos av DTPa5 till 356 barn i åldern 4–6 år [59]. Barnen hade tidigare fått fyra doser DTPa eller DTPw i kombination med inaktiverat poliovaccin (IPV). Uppföljning gjordes med föräldradagbok i tre dagar, hembesök vid 24 timmar och telefonintervju 72 timmar efter vaccinationen. Det förekom betydligt fler stora lokala rodnader bland de som fått fem doser DTPa jämfört med de som tidigare fått DTPw. Studien har högt bevisvärde.

Andra studier med medelhögt bevisvärde:

I en kohortstudie av barn [60] som deltagit i den tidigare nämnda multicenterstudien i USA [43–46] gavs en femte dos av sex olika DTPa till 327 barn i åldern 4–6 år. Barnen hade tidigare fått fyra doser DTPa eller tre doser DTPw och en dos DTPa. Uppföljning gjordes med föräldradagbok under tre dagar och telefonintervju dag 7. Stora lokalreaktioner

förekom i högre utsträckning efter fem doser acellulärt vaccin än efter en femte dos acellulärt vaccin till barn som givits tre doser DTPw och en dos DTPa [60]. Studien har medelhögt bevisvärde.

I en kohortstudie från Australien, gavs också en påfyllnadsdos med DTPa3 till 167 barn i åldern 4–6 år som tidigare hade fått fyra doser DTPa3 [61]. Uppföljning gjordes med föräldradagbok under tre dagar. Hög frekvens av stora lokala rodnader sågs hos dessa barn som tidigare enbart fått DTPa3. Studien har medelhögt bevisvärde.

I en liknande kohortstudie från USA, gavs en påfyllnadsdos med samma DTPa3 till 200 barn i åldern 4–6 år som tidigare hade fått fyra doser DTPa3 [62]. Uppföljning gjordes med föräldradagbok under 15 dagar. Även här sågs hög frekvens av stora lokala rodnader. Studien har medelhögt bevisvärde.

I ytterligare en kohortstudie från Sverige år 2006 gavs en påfyllnadsdos av samma DTPa3 till 205 barn i åldern 4–6 år [63]. Barnen hade tidigare fått DTPa3 vid 3, 5 och 12 månaders ålder. Uppföljning skedde med föräldradagbok under tre dagar. Även i denna studie sågs en förhållandevis hög frekvens av stora lokala rodnader. Studien har medelhögt bevisvärde.

I en kohortstudie, Kanada–Tyskland år 2003, gavs en påfyllnadsdos med DTPa5 till 800 barn som tidigare hade fått antingen fyra doser DTPa eller DTPw [64]. Uppföljning skedde med telefonintervjuer efter 48–96 timmar. Fler stora lokalreaktioner sågs bland de barn som tidigare enbart fått DTPa jämfört med tidigare DTPw-vaccinerade barn. Studien har medelhögt bevisvärde.

I en kohortstudie från Kanada, gavs en påfyllnadsdos med DTPa5-IPV till 505 barn i åldern 4–6 år som tidigare hade fått antingen fyra doser DTPa5 eller DTPw [65]. Uppföljning skedde med föräldradagbok i tre dagar samt telefonintervjuer dag 7 och dag 28. Fler stora lokala rodnader sågs hos de barn som tidigare enbart fått DTPa5 jämfört med tidigare DTPw-vaccinerade barn. Studien har medelhögt bevisvärde.

I en kohortstudie från Tyskland, gavs en påfyllnadsdos med DTPa2 till 580 barn i åldern 4–6 år [66]. Barnen hade tidigare fått fyra doser DTPa2. Uppföljning skedde med telefonintervjuer dag 4–6 och dag 14. Hög frekvens stora lokala rodnader sågs hos dessa barn som tidigare enbart fått DTPa2. Studien har medelhögt bevisvärde.

Flera studier [67–71] har använt data från the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS, USA) [72] och andra nationella biverkningsregister, t ex South Australia Immunisation Coordination Unit (SAICU, Australien) [73] utan att i tillräcklig mån beakta att registren har till syfte att fånga upp signaler på möjliga biverkningar och inte är avsedda för analys av eventuellt orsakssamband. Dessa studier som har lågt bevisvärde har tabellerats men kan i regel inte användas i en systematisk analys.

I en retrospektiv kohortstudie från Japan, granskades officiell sjukhusrapportering av bakteriell meningit i två områden med olika ålder för start av DTPa-vaccination [74]. Ingen skillnad i frekvensen invasiva infektioner kunde ses. Studien har lågt bevisvärde.

## **Sammanfattning, biverkningar**

### **Icke-allvarliga ogynnsamma händelser efter vaccination**

#### ***Rodnad svullnad***

Jämfört med DTPw ger DTPa oavsett antal komponenter lägre frekvens rodnad/svullnad (>2–2,4 cm) efter grundvaccination; Evidensstyrka 1 grundat på sex oberoende studier med högt bevisvärde [11,12,42,44, 48,51] och efter tidig påfyllnadsdos; Evidensstyrka 2 grundat på två studier med medelhögt respektive högt bevisvärde [47,51].

En studie visar högre risk för lokalreaktioner efter tidig booster med DTPa bland barn som fått primärvaccination med tre doser DTPa jämfört med barn som fått tre doser DTPw [45].

Ökande risk för stora lokala reaktioner med antal DTPa-doser ses efter påfyllnadsdos från 3 års ålder. Sen påfyllnadsdos med DTPa hos barn som tidigare vaccinerats med DTPa ger högre frekvens rodnad och svullnad (>5 cm) jämfört med barn som tidigare vaccinerats med DTPw.

Evidensstyrka 2 grundas på en studie med högt bevisvärde [59] och tre studier med medelhögt bevisvärde [46,64,65]. Det bör noteras att frekvensen av rodnad och svullnad (>5 cm) är påtagligt högre, 12–50 procent, i dessa och andra studier av sen påfyllnadsdos med DTPa hos barn som tidigare enbart fått DTPa [75] (med högt bevisvärde, samt dessutom [46,55,61,62,64–66,76] med medelhögt bevisvärde och [77] med lågt bevisvärde) jämfört med studier av samma vacciner givna som tidig påfyllnadsdos, 2–15 procent [45,46,48,51,78] (fyra studier med högt bevisvärde och en med medelhögt) eller som grundvaccinering 0–5 procent [11,12,44,48,51] (alla studier med högt bevisvärde). Omfattande rodnad/svullnad (hudområde mellan två leder eller över en angränsande led) förekommer hos barn vaccinerade med acellulärt vaccin i 4–6 års ålder. Evidensstyrka 3 grundas på fyra studier med medelhögt bevisvärde [46,55,64,66].

Frågan om skillnad i frekvensen lokalreaktioner mellan DTPa med olika mängder av antigen belyses i en studie med högt bevisvärde som visar klart lägre frekvens lokalreaktioner efter en femte påfyllnadsdos med reducerad antigenmängd vid 4–6 års ålder [75]. Dessutom finns en studie som med medelhögt bevisvärde visar något lägre frekvens vid reducerad antigenmängd i fjärde dos som ges före 3 års ålder [78]. Evidensstyrkan för denna iakttagelse är dock otillräcklig.

Jämfört med DT sågs två DTPa3-vaccin ge ökad frekvens svullnad >5 cm, och högre frekvens med >5 cm rodnad för det ena vaccinet [55]. Denna studie har medelhögt bevisvärde, således otillräckligt bevisunderlag.

Sammanfattningsvis föreligger Evidensstyrka 1 för ökande frekvens lokalreaktioner vid sen påfyllnadsdos, vid 5–6 års ålder, jämfört med före 3 års ålder. Tidig påfyllnadsdos ger i sin tur högre frekvens lokalreaktioner än vad som ses vid grundvaccinering under spädbarnsåret.

### ***Feber***

Jämfört med DTPw ger DTPa liksom DT lägre frekvens feber  $\geq 38-38,4^{\circ}\text{C}$  efter grundvaccination och tidig påfyllnadsdos; Evidensstyrka 1 grundat på fem studier [11,12,44,48,51] respektive två studier med högt bevisvärde [47,51].



Det bör noteras att frekvensen av feber efter sen påfyllnadsdos är låg oavsett om barnen vaccineras med DTPa eller DT och oavsett antal givna doser. Det innebär också att den samlade evidensen i studier av påfyllnadsdos inte talar för någon ökning av frekvensen feber med antalet doser.

## **Sällsynta men ofarliga reaktioner**

### ***Hög feber***

Det förekommer en lägre frekvens feber  $>40,0-40,5^{\circ}\text{C}$  bland barn vaccinerade med DTPa jämfört DTPw efter grundvaccination och tidig förnylsedos; Evidensstyrka 1 grundat på tre studier med högt bevisvärde [11,12,16].

Ingen skillnad påvisas mellan barn vaccinerade med DTPa och DT och hög feber; Evidensstyrka 1 grundat på tre studier med högt bevisvärde [4,11,12]. Någon skillnad ses inte heller mellan barn vaccinerade med olika DTPa, även här på grundval av tre studier med högt bevisvärde [11,12,16].

### ***HHE (hypoton hyporesponsiv episod)***

Frekvensen HHE förefaller något lägre bland barn grundvaccinerade med acellulärvaccin jämfört med barn vaccinerade med helcellsvaccin enligt tre studier med högt bevisvärde [11,12,16]. Resultatet är emellertid motsägelsefullt i den största studien som jämför tre acellulära vacciner och ett helcellsvaccin [16]. I två förhållandevis små studier med högt bevisvärde är skillnaden inte påvisbar, men antalet fall är litet [26,52]. Det finns studier med lågt bevisvärde som talar för en viss skillnad, med mer HHE efter DTPw [67,79]. Sammanfattningsvis finns otillräckligt eller motsägelsefullt underlag för en skillnad i frekvensen HHE mellan olika DTPa eller jämfört med DTPw. Däremot föreligger lägre frekvens av HHE mellan ett rekombinant DTPa3-vaccin i jämförelse med DTPw grundat på två studier med högt bevisvärde [12,16] (Evidensstyrka 1).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt när det gäller skillnad i frekvens HHE mellan barn vaccinerade med DTPa och DT. Tre studier med högt bevisvärde finns men eventuell skillnad är inte påvisbar pga få fall i förhållandevis små studiegrupper [4,11,12]. Det finns heller inte

tillräckligt vetenskapligt underlag vad gäller skillnader i frekvens HHE mellan barn vaccinerade med olika DTPa.

I samtliga studier med högt bevisvärde har HHE huvudsakligen rapporterats efter dos 1, ett fåtal fall efter dos 2 och enstaka fall efter dos 3 [11,12,16,52].

### ***Långvarig otröstlig gråt***

DTPa ger en lägre frekvens av långvarig otröstlig gråt efter grundvaccination jämfört med DTPw; Evidensstyrka 1 grundat på fyra studier med högt bevisvärde [11,12,26,52]. Ingen signifikant skillnad har påvisats mellan DTPa och DT; Evidensstyrka 1 på grundval av tre studier med högt bevisvärde [4,11,12], eller mellan olika DTPa; Evidensstyrka 1 grundat på två studier med högt bevisvärde [11,12].

### ***Kramper med eller utan feber***

Studier med DTPa visar en lägre frekvens kramper jämfört med DTPw; Evidensstyrka 2 pga en studie med högt bevisvärde [16]. Det finns ytterligare tre studier med högt bevisvärde där en eventuell skillnad inte är påvisbar pga få fall i förhållandevis små studiegrupper [11,12,26].

Ingen skillnad i krampfrekvens har påvisats mellan DTPa och DT eller mellan olika DTPa; Evidensstyrka 1 utifrån tre studier med högt bevisvärde [4,11,12], respektive grundat på tre studier med högt bevisvärde [11,12,16].

## **Allvarliga reaktioner**

### **Dödsfall**

#### ***Dödsfall i invasiva bakteriella infektioner***

Den första randomiserade kontrollerade effektivitetsstudien av acellulära vacciner [19] gav en signal om möjlig ökning av antalet dödsfall i allvarlig bakteriell infektion (så kallad invasiv infektion) bland barn vaccinerade med Pa (4 dödsfall inom 6 månader) jämfört med placebogruppen (0 fall) och jämfört med bakgrundsmortalitet i populationen [41]. Denna signal har med Evidensstyrka 1 inte bekräftats i senare studier. Ingen ökad risk för dödsfall i invasiva bakteriella infektioner påvisades för

DTPa jämfört med DTPw eller DT under spädbarnsåret i sju studier, alla med högt bevisvärde [4,11,12,16,44,48,52]. Sammanlagt inträffade 1 dödsfall efter DTPa respektive DT.

### ***Dödsfall oavsett orsak***

Det finns tre studier, samtliga har höga bevisvärden, som jämför mortalitet bland barn som vaccinerats med DTPa/Pa respektive DT/placebo [4,11,12]. Skillnad har inte påvisats. En metaanalys av de studier som jämför DTPa/Pa och DT/placebo beräknade oddskvot till 1,7 (95% KI 0,46–6,34) [33].

I fyra studier med högt bevisvärde, som med likartad studiedesign under samma tidsperiod jämför DTPa och DTPw påvisades ingen skillnad i mortalitet [11,12,16,52], inte heller vid sammanlagd jämförelse [33]. I ytterligare tre studier med högt bevisvärde men med något annorlunda studiedesign eller genomförd i annan population påvisas inte heller någon skillnad [26,44,48]. Det finns dessutom studier med lågt bevisvärde som talar för lägre mortalitet bland barn vaccinerade med DTPa jämfört med barn vaccinerade med DTPw [39,69,70,80]. Sammantaget finns inga hållpunkter för ökad mortalitet bland barn som vaccinerats under spädbarnsåret med DTPa jämfört med barn som vaccinerats med DTPw (Evidensstyrka 1).

Det amerikanska passiva rapporteringssystemet som redovisas i ett antal VAERS-studier är ofta otillförlitliga och ger lägre frekvens dödsfall än i redovisning i samband med kontrollerade studier. Dessutom är olika VAERS-studier inte jämförbara pga olika uppföljningstid.

### **Allvarlig (så kallad invasiv) bakteriell infektion**

I den ovan nämnda initiala effektivitetsstudien [19] påvisades ingen statistisk skillnad i förekomst av allvarliga bakteriella infektioner bland barn vaccinerade med Pa jämfört med placebo eller mot bakgrundsincidens [41]. Efterföljande studier har med Evidensstyrka 1 visat att det varken föreligger en ökad risk för, eller ökad dödlighet i, invasiva infektioner efter DTPa i jämförelse med DTPw eller DT, grundat på fem studier med högt bevisvärde [4,11,12,16,52].

## **Encefalit/encefalopati**

Förekomst av encefalit inom tre dygn efter vaccination är studerat i sex studier med högt bevisvärde [4,11,12,16,19,52] och en studie med lågt bevisvärde [73], utan att några fall kunnat påvisas bland barn som vaccinerats med acellulärvaccin.

Studier med lågt bevisvärde anger en lägre frekvens av misstänkt encefalit och encefalopati bland barn som är vaccinerade med acellulärvaccin jämfört med barn som är vaccinerade med helcellsvaccin [39,69,70]. Dessa studier rapporterar misstänkta fall utan en acceptabel falldefinition och utan uppgifter om bakgrundsfrekvensen av encefalit. De misstänkta fallen är extremt sällsynta, så rapporteras t ex i en japansk studie 19 misstänkta fall/10 miljoner DTPw-doser jämfört med tre misstänkta fall/10 miljoner DTPa. Bakgrundsprevalens har då inte beskrivits.

Det finns en fallbeskrivning av Retts syndrom, en i regel kromosomt betingad allvarlig hjärnsjukdom, med debut som encefalopati 12 timmar efter första dosen av ett rekombinant acellulärt vaccin, som ej givits samtidigt med något annat vaccin [81]. Detta är ett exempel på ett nära temporalt samband där det inte finns någon känd biologisk koppling till det aktuella vaccinet. Om ytterligare fall av Retts syndrom identifieras i nära anslutning till vaccination med ett acellulärt kikhostevaccin bör detta ses som en signal på en möjlig allvarlig händelse efter vaccination.

## **Anafylaxi**

Inga fall av anafylaxi efter vaccination med acellulärvaccin är påvisade i studier. Det finns en studie med högt bevisvärde [52] och två med lågt [73,82] där denna frågeställning varit framträdande. I en av dessa [73] påvisades dock ett fall bland barn vaccinerade med helcellsvaccin.

## **Andra sällsynta samt tidigare ej beaktade tillstånd**

### ***Allergi***

Det finns ej visad skillnad i förekomst av allergiutveckling för barn vaccinerade med DTPa jämfört med DTPw eller DT; Evidensstyrka 3 baserat på en studie med medelhögt bevisvärde [57,58] och en uppföljande studie med medelhögt bevisvärde [56].

### ***Övergående buktande fontanell***

Det finns också en rapport från USA år 2005 där det under en period av 5,5 år rapporterades av sju säkerställda och 11 misstänkta fall av övergående buktande fontanell (TBF) med symtomdebut från 5 timmar till 4 dagar efter vaccination av spädbarn [83]. Dessa var alla sju säkra och sex av de möjliga fallen vaccinerade med DTPa och återstående fem möjliga fall vaccinerade med DTPw.

Bakgrundsförekomsten av TBF är i andra amerikanska rapporter uppe mot 2 400–6 600 fall/1,85 miljoner barn och år vilket för en femårsperiod skulle ge avsevärt högre siffror än de i VAERS-studien rapporterade fallen efter vaccination. Detta belyser att det inte är möjligt att dra kausala slutsatser av ett temporalt samband mellan vaccination och TBF.

### ***Långvarigt kliande noduli***

Vacciner från en tidigare tillverkare av kikhostevaccin som inte ges i Sverige har uppvisat långvarigt kliande noduli månader till år efter vaccination. Detta är beskrivet i en studie med lågt bevisvärde [49], kompletterad med en fallserie [50], som beskriver utveckling av långvarigt kliande knutor (storleksordning 0,14–1,66 procent) hos barn som vaccinerats med ett acellulärvaccin, samt i några fall även hos barn som vaccinerats med DT och andra DTPa. Detta är i många fall kopplat till positiva epikutantester för aluminium. Dessa studier är signalgenererande, som bör föranleda prospektiva epidemiologiska studier där eventuella orsakssamband bör undersökas närmare.



**Tabell 3.2.2** Effekt av acellulära kikhostevaccin; Absolut och relativ skyddseffekt i kliniska prövningar.

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmätt och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde  Kommen- tarer
Ad hoc-grupp 1988 [19] Sverige	RCT, primär analys	n=3 801, 5–11 månader gamla barn  <u>Antal exponerade per grupp</u> I1: 1 403 I2: 1 385 K: 923	I1: Pa1 (PT) JN1H-7 I2: Pa2 (PT+FHA) JN1H-6 K: Placebo med likartade mängder forma- lin, tiomersal och aluminium- fosfat. 2 doser, 8–12 veckors inter- vall	Kliniska resultatmätt. Se Resultat  Laboratoriemetod: Odling eller fyrfaldig stegring av neutrali- serande antikroppar eller tvåfaldig stegring av PT IgG och FHA IgG  Uppföljningstid 15 månader från 30 dagar efter andra dosen. Kontroller varje månad	<u>All kikhosta (≥1 dag + odling, serologi eller epidemiologisk koppling)</u> I1: 45 I2: 31 K: 50	NA	<u>All kikhosta</u> I1: 3,3% I2: 2,4% K: 5,6% (Kumulativ incidens med aktuarie- metod, CIR)	I1: 41% (95% KI 12–60) I2: 58% (95% KI 35–73)	Högt  Generell klinisk trig- ger ≥7 dagar hosta men ≥1 dag i hushåll med kikhosta, kort upp- följningstid
Blackwelder et al 1991 [20] Sverige	Sekundär analys	—	—	—	<u>Typisk kikhosta, WHO (≥21 dagar hostattacker + odling)</u> I1: 4 I2: 7 K: 30	—	<u>WHO</u> I1: 0,3%, CIR I2: 0,5%, CIR K: 3,4%, CIR	I1: 90% (95% KI 73–97) I2: 84% (95% KI 63–93)	Högt  Sekundär analys med olika fall- definitioner
Storsaeter et al 1992 [21] Sverige	Hushåll (inbyggd)	n=61 studie- barn i hushåll med annat odlingsverifi- erat primärfall  <u>Antal exponerade per grupp</u> I1: 26 I2: 19 K: 16	—	Hushåll = familj, index- fall = första misstänkta fall, primärfall = första odlingsverifierade fall i ett hushåll, ko-primär- fall = <6 dagar efter primärfallet, sekundär- fall = ≥5 dagar <40 dagar. Uppföljningstid från 30 dagar efter vac- cination till exposition	<u>All kikhosta (all hosta &lt;40 dagar efter primärfallet)</u> I1: 17 I2: 14 K: 15  <u>WHO (≥21 dagar hostattacker + odling)</u> I1: 3 I2: 5 K: 10	—	<u>Andel insjuknade All kikhosta</u> I1: 65% I2: 74% K: 94%  <u>WHO</u> I1: 12% I2: 26% K: 63%	<u>All kikhosta</u> I1: 30% (95% KI –3–38) I2: 21% (95% KI –13–31)  <u>WHO</u> I1: 82% (95% KI 41–96) I2: 58% (95% KI –6–84)	Medelhögt  Vida konfi- densintervall (låg styrka)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmått och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde  Kommen- tarer
Storsaeter et al 1992 [22] Sverige	Kohort. Uppfölj- ningstid av RCT	n=3 619 barn från RCT  <u>Antal exponerade per grupp</u> I1: 1 371 I2: 1 366 K: 882	I1: Pa1 (PT) JNIH-7 I2: Pa2 (PT+FHA) JNIH-6 K: Placebo med likartade mäng- der formalin, tiomersal och aluminiumfosfat. 2 doser, 8–12 veckors inter- vall, den första vid 5–11 måna- ders ålder	Kliniska resultatmått se resultat. Labora- toriemetod: Odling.  Uppföljningstid: 3 år (16–52 månader) efter andra dosen, kontakt var sjätte månad	<u>All kikhosta (föräldramisstänkt kikhosta)</u> I1: 47 I2: 30 K: 83  <u>Typisk kikhosta (≥30 dagar hosta)</u> I1: 24 I2: 9 K: 70	RR I1/I2 All kikhosta: 1,5 (95% KI 1,0–2,4)  <u>Hosta ≥30 dagar</u> 2,7 (95% KI 1,2–5,8)	<u>All kikhosta</u> I1: 3,44% I2: 2,27% K: 9,82% (Kumulativ incidens med aktuariemetod, CIR)  <u>Hosta ≥30 dagar</u> I1: 1,77%, CIR I2: 0,66%, CIR K: 8,37%, CIR	<u>All kikhosta</u> I1: 65% (95% KI 50–75), I2: 77% (95% KI 65–85)  <u>Hosta ≥30 dagar</u> I1: 79% (95% KI 67–87) I2: 92% (95% KI 84–96)	Medelhögt
Aoyama et al 1993 [23] Japan	Kohort- hushåll	n=19 barn <3 år på ett barnhem  <u>Antal exponerade per grupp</u> I: 9 K: 10	I: DTPa Takeda eller Biken eller Kitasato, 2+1 eller 3 doser med start från 3–26 månader, median 5 måna- der K: Ovaccinerade	Hushållsdefinition: Ett rum på barnhemmet där ett barn fick verifie- rad kikhosta 12 dagar efter ankomsten till daghemmet. Kliniska resultatmått se resultat. Laborariemetod: odling eller fyrfaldig ökning av PT, FHA eller agglutinin IgG. Uppfölj- ningstid 2,5 månader, symtom noterades dag- ligen, odling varje vecka. Vit blodbild + serologi vid symtom	<u>All kikhosta (hostattacker)</u> I: 2 kliniska fall (1 odling+, 2 serologi+) K: 7 kliniska fall (6 odling+, 7 serologi+)  <u>"Typisk kikhosta" (hostattacker ≥14 dagar</u> I: 1 (även odling- & serologipositiv) K: 6 (alla både odling- & serologi- positiva)	–	<u>Infektion</u> I: 8/9=89% (2 odling+, 7 serologi+) K: 7/10=70%  <u>Alla symtom</u> I: 2/9=22% K: 7/10=70%  <u>Hostattacker ≥14 dagar</u> I: 1/9=11% K: 6/10=60% p<0,05	–	Medelhögt  Gott skydd mot symtom men ej mot infektion, lägre frek- vens positiv odling bland vaccinerade. Öppen studie med få deltagare

Tabellen fortsätter på nästa sida



Tabell 3.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmått och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde  Kommen- tarer
Schmitt et al 1996 [17] Tyskland	Kohort- hushåll, primär analys	n=412 barn 6–47 månader exponerade för kikhosta (WHO-defini- tion)  <i>Antal exponerade per grupp</i> I1: 118 K1: 77 K2: 217	I1: DTPa3 SmithKline Beecham 3, 4 och 5 månader K1: DTPw SmithKline Beecham eller Behringwerke 3, 4 och 5 månader K2: DT "regul- jär" 3, 4 och 5 månader	Hushållsdefinition = familj. Indexfall = första labo- ratorieverifierade fall, co-index = <7 dagar, sekundär = 7–28 dagar, tertiär ≥28 dagar. Kli- niska resultatmått se resultat. Labora- toriemetod: odling, serokonversion eller tvåfaldig ökning till ≥8 i PT, IgG/IgA eller FHA IgG/IgA. Uppföljnings- tid från inklusion till 56 dagar efter host- debut för indexfall, kontakt varje vecka	<i>All kikhosta</i> (≥7 dagar) I1: 33/118 = 28,0%, K1: Uppgift saknas K2: 168/217 = 77,4%  <i>"Typisk kikhosta",</i> <i>WHO (≥21 dagar</i> <i>hostattacker)</i> I1: 7/112 I2: 1/75 K: 96/173		<i>WHO</i> I1: 7/112=6,3% K1: 1/75=1,3% K2: 96/173=55,5%  <i>WHO</i> I1: 88,7% (95% KI 76,6–94,6) K1: 97,6% (95% KI 83,1–99,7)	Medelhögt	
Wirsing von König et al 1999 [25] Tyskland	Kohort- hushåll, sekundär analys				<i>All (≥7 dagar)</i> (uppgift saknas)	–	–	<i>All (&gt;0 dag)</i> I1: 61,6% (95% KI 45,1–73,2) I2: 87,4% (95% KI 72,6–94,2)	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmått och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde Kommen- tarer
Simondon et al 1997 [26] Senegal	RCT	n=4 181 spädbarn i 30 byar  <i>Antal exponerade per grupp</i> I: 2 092 K: 2 089	I: DTPa2 Pasteur Mérieux Sérums och Vaccins K: DTPw Pasteur Mérieux Sérums och Vaccins. 3 doser vid 2, 4 och 6 månader	Kliniska resultatmått se resultat. Labora- toriemetod: odling, PCR, tvåfaldig ökning PT IgG eller FHA IgG. Uppföljningstid från inklusion maj 1990– maj 1994, till december 1994 (medel): I: 1,73 år K: 1,79 år Veckobesök till varje by	<i>All (≥21 dagar)</i> I: 197 K: 123  <i>"Typisk kikhosta", WHO (≥21 dagar hostattacker + laboratorieveri- fiering eller epide- miologisk koppling)</i> I: 41 K: 16	<i>All</i> 1,54 (95% KI 1,23–1,94)  <i>WHO</i> 2,42 (95% KI 1,35–4,34)	Uppgift saknas	–	Högt  Studien tillåter inte skattning av absolut skyddseffekt, vilket görs i publika- tionen

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmått och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde Kommen- tarer
Trollfors et al 1995 [4] Sverige	RCT	n=3 450 spädbarn  <u>Antal exponerade per grupp</u> I: 1 670 K: 1 665	I: DTPa1 Amvax®, K: DT Statens Seruminstitut. Alla vaccinationer subkutant vid 3, 5 och 12 måna- ders ålder	Kliniska resultatmått, se resultat. Laborato- riemetod: odling eller PCR, eller trefaldig ökning PT eller FHA IgG, eller enkelt konvalescent serum >6 000 enheter PT IgG och FHA, eller epidemiologisk koppling med odlingsverifierat fall. Uppföljningstid (median) 17,5 månader från 30 dagar efter den tredje dosen, månatlig kontakt	<u>All kikhosta</u> (≥7 dagar, labora- torieverifierad) I: 121 K: 251  "Typisk kikhosta", WHO (≥21 dagar parosyxml hosta + laboratorieverifiering eller epidemiologisk koppling) I: 72 K: 240	–	<u>All kikhosta</u> I: 5,13/100 personår K: 11,09/100 personår  <u>WHO</u> I: 2,96/100 personår K: 10,32/100 personår	<u>All kikhosta</u> I: 54% (95% KI 43–63)  <u>WHO</u> I: 71% (95% KI 63–78)	Högt
Trollfors et al 1997 [27] Sverige	Hushåll	n=245 familjer till studie barn  <u>Antal exponerade per grupp</u> I: 99 K: 79	–	Hushållsdefinition = familj, primärfall = första verifierade fall, primär = <6 dagar, sekundär = 6–60 dagar	<u>All kikhosta</u> (≥7 dagar) I: 40 K: 69  "Typisk kikhosta", WHO (≥21 dagar hostattacker) I: 20 K: 64	–	<u>Andel insjuknade</u> <u>All kikhosta</u> I: 40,4% K: 87,3%  <u>WHO</u> I: 20,2% K: 81,0%	<u>All kikhosta</u> I: 51% (95% KI 38–63)  <u>WHO</u> I: 73% (95% KI 61–83)	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmått och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde  Kommen- tarer
Stehr et al 1998 [28] även Stehr et al 1997 [84] Tyskland	RCT I1 och I2	n=8 532 spädbarn  <u>Antal exponerade per grupp</u> I1: 4 273 I2: 4 259	I1: Takedatyp DTPa4 (FHA 86%, PT 8%, pertaktin 4%, fimbrie-2 2%) Wyeth-Lederle I2: DTPw Wyeth-Lederle 3+4, 5+6 och 15-18 månader K: DT "reguljärt" 3, 4, 5 och 15-18 månader	Kliniska resultatmått se resultat. Labora- toriemetod: odling, PCR, fyrfaldig ökning av agglutinintiter, signi- fikant ökning av PT, FHA, pertaktin eller fimbrie-2 IgG. Uppföljningstid från 14 dagar (DTPa, DTPw) efter den tredje vac- cinationen till december 1994, telefonkontakt varannan vecka	<u>All (≥7 dagar)</u> I1: 85 I2: 50 K: 103  <u>"Typisk kikhosta", WHO (≥21 dagar med antingen host- attacker, kikning eller kräkning efter hosta)</u> I1: 45 I2: 18 K: 91	RR (I2=1); I1: 2,1 (övre 95% KI = 3,3)	<u>≥7 dagar</u> I1: 1,0 I2: 0,6/100 personår  <u>WHO</u> I1: 0,5 I2: 0,2/100 personår	NR	Högt
Stehr et al 1998 [28] Tyskland	CT I1 och I2 K	n=6 012 spädbarn  <u>Antal exponerade per grupp</u> I1: 4 273 K: 1 739				NA	<u>≥7 dagar</u> I1: 1,0 I2: 0,6 K: 3,4/100 personår  <u>WHO</u> I1: 0,5 I2: 0,2 K: 3,0/100 personår	<u>All</u> I1: 72% (95% KI 62-79) I2: 83% (95% KI 76-88)  <u>WHO</u> I1: 83% (95% KI 76-88) I2: 93% (95% KI 89-96)	Lågt  Öppen icke- randomise- rad kontroll- grupp, inne- bär risk för överskatt- ning av skydds- effekt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmått och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde  Kommen- tarer
Greco et al 1996 [12] Italien	RCT	n=15 601 spädbarn  <i>Antal exponerade per grupp</i> I1: 4 481 I2: 4 452 I3: 4 348 K: 1 470	I1: DTPa3 SmithKline Beecham I2: DTPa3 Chiron Biocine I3: DTPw Connaught Laboratories K: DT Chiron Biocine. Alla vaccina- tioner vid 2, 4 och 6 månader	Kliniska resultatmått Se Resultat. Laborato- riemetod: Antingen: – odling – tvåfaldig ökning i PT IgG, PT IgA eller FHA IgG – tvåfaldig ökning i FHA IgA med neg B. Parapertussis – fyrfaldig ökning i PT neutralisationstiter. Uppföljningstid (medel) 17 månader från 30 dagar efter tredje dos, månatlig kontakt	<i>All (≥7 dagar)</i> I1: 84 I2: 82 I3: 211 K: 92  <i>"Typisk kikhosta", WHO (≥21 dagar hostattacker + laboratorie verifiering)</i> I1: 37 I2: 36 I3: 141 K: 74	RR (DTPw=1); WHO: I1: 0,25 (95% KI 0,17–0,36) I2: 0,25 (95% KI 0,17–0,36) K: 1,6 (95% KI 1,2–2,1)	<i>All</i> I1: 1,3 I2: 1,3 I3: 3,4 K: 4,4/100 personår  <i>WHO</i> I1: 0,56 I2: 0,55 I3: 12,2 K: 3,5/100 personår	<i>All</i> I1: 70,6% (95% KI 60,0–78,4) I2: 71,1% (95% KI 60,7–78,8) I3: 23,1% (95% KI 0,7–40,1)  <i>WHO</i> I1: 83,9% (95% KI 75,8–89,4) I2: 84,2% (95% KI 76,2–89,7) I3: 36,1% (95% KI 14,2–52,1)	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmått och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde Kommen- tarer
Salmaso et al 2001 [29] Italien	Kohort. Uppfölj- ningstid av RCT	n=9 554 barn 34–71 månader från RCT  <i>Antal exponerade per grupp</i> I1: 4 217 I2: 4 215 K: 1 122	I1: DTPa3 Smith- Kline Beecham 2, 4 och 6 månader I2: DTPa3 Chiron Biocine 2, 4 och 6 månader K: DT Chiron Biocine 2, 4 och 6 månader	Kliniska Resultatmått Se Resultat. Laborato- riemetod: Endera av: – odling, – tvåfaldig ökning i PT IgG, eller PT IgA. – tvåfaldig ökning i FHA IgG eller FHA IgA med negativ Bordetella. Parapertussis, – fyrfaldig ökning i PT neutralisationstiter. Uppföljningstid 37 månader (ålder 34–71 månader), månatlig kontakt	<i>All (≥7 dagar)</i> I1: 138 I2: 126 K: 127  <i>"Typisk kikhosta", WHO (&gt;21 dagar hostattacker + labo- ratorieverifiering)</i> I1: 33 I2: 33 K: 54	Uppgift saknas	<i>≥7 dagar</i> I1: 1,24 I2: 1,12/100 personår  <i>WHO</i> I1: 0,30 I2: 0,29/100 personår	<i>≥7 dagar</i> I1: 76% (95% KI 69–81) I2: 78% (95% KI 72–83)  <i>WHO</i> I1 & I2: 86% (95% KI 79–91)	Lågt  Kontroll- gruppen komplette- rad med nya icke rando- miserade deltagare

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmått och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde  Kommen- tarer
Gustafsson et al 1996 [11] Sverige	RCT	n=9 829 spädbarn  <u>Antal exponerade per grupp</u> I1: 2 566 I2: 2 587 I3: 2 102 K: 2 574	I1: DTPa2 Smith- Kline Beecham I2: DTPa5 Conn- aught Laborato- ries I3: DTPw Conn- aught Laborato- ries K: DT SBL Vaccin. Alla vacci- nationer intra- muskulärt vid 2, 4 och 6 månader	Kliniska resultatmått se resultat. Laborato- riemetod: odling, PCR, tvåfaldig ökning PT IgG eller IgA från akut eller preexposition till konvalescentprov. Uppföljningstid (medel) 21–23,5 månader efter den tredje dosen, kon- takt var 6–8 vecka	≥7 dagar I1: 246 I2: 99 I3: 189 K: 424  "Typisk kikhosta", WHO (≥21 dagar hostattacker + labo- ratorieverifiering) I1: 159 I2: 59 I3: 148 K: 371	RR (I3=1): ≥7 dagar I1: 1,00 (95% KI 0,82–1,22) I2: 0,40 (95% KI 0,31–0,52)  WHO I1: 0,83 (95% KI 0,65–1,05) I2: 0,29 (95% KI 0,21–0,41)  RR (I2=1): ≥7 dagar I1: 2,59 (95% KI 2,05–3,26)  WHO I1: 2,77 (95% KI 2,06–3,72)	≥7 dagar I1: 5,1 I2: 2,0 I3: 5,1 K: 8,9/100 personår  WHO I1: 3,2 I2: 1,2 I3: 4,0 K: 7,8/100 personår	≥7 dagar I1: 44,0% (95% KI 34,5–52,1) I2: 78,4% (95% KI 73,1–82,6) I3: 41,6% (95% KI 30,1–51,2)  WHO I1: 58,9% (95% KI 50,9–65,9) I2: 85,2% (95% KI 80,6–88,8) I3: 48,3% (95% KI 37,0–57,6)	Högt  Partiell avblindning av DTPw grupp, möjlig överskatt- ning av skyddsef- fekt i denna grupp
Storsaeter et al 1998 [30] Sverige	Hushåll (inbyggd)	n=293 studie- barn exponerade för kikhosta i hushåll  <u>Antal exponerade per grupp</u> I1: 76 I2: 86 I3: 57 K: 74		Hushållsdefinition = familj, primärfall = första hostande hus- hållsmedlem, co-pri- märfall = <5 dagar, sekundärfall = 5–56 dagar	All kikhosta (hosta >0 dagar) I1: 61 I2: 28 I3: 47 K: 63  "Typisk kikhosta", WHO (≥21 dagar hostattacker + labo- ratorieverifiering) I1: 29 I2: 14 I3: 27 K: 49		Andel insjuknade WHO: I1: 38,1 I2: 16,2 I3: 47,4 K: 66,2	WHO I1: 42,4% (95% KI 19,9–58,5) I2: 75,4% (95% KI 59,2–85,2) I3: 28,5% (95% KI 1,6–48,0)	Högt  Sekundär analys som stödjer resultaten i RCT:n

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmått och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde Kommen- tarer
Olin et al 1997 [16] Sverige	RCT	n=82 892 spädbarn (varav 10 194 vaccine- rade vid 2, 4 och 6 månader)  <i>Antal exponerade per grupp (2, 4 och 6, schema inom parentes)</i> I1: 20 697 (2 552) I2: 20 728 (2 544) I3: 20 747 (2 551) K: 20 720 (2 547)	I1: DTPa2 Smith- Kline Beecham I2: DTPa3 Chiron Biocine I3: DTPa5 Pasteur-Mérieux- Connaught K: DTPw Evans Medical. Alla vaccinationer intramuskulärt vid 3, 5 och 12 månader eller 2, 4 och 6 månader	Kliniska resultatmått se resultat. Labora- toriemetod: odling. Uppföljningstid (medel) 22 månader från tredje dosen, passiv rapporte- ring samt 18 månaders besök och kontakt vid slutet av uppföljnings- tiden	<i>All kikhosta (odlingspositiv)</i> I2: 49 I3: 27 K: 19  <i>"Typisk kikhosta", WHO (≥21 dagar hostattacker och positiv odling)</i> I2: 21 I3: 13 K: 15	<i>RR (K = 1)</i> <i>All</i> (I1: 16 (95% KI 3,7–50)). I1 avslutades ~7 månader efter dos 3 pga dålig skyddseffekt i en länkad RCT [11]. Därför ges RR för I1 inom parentes I2: 2,55 (95% KI 1,50–4,33) I3: 1,40 (95% KI 0,78–2,52)  <i>WHO</i> (I1: 14 (95% KI 1,8–100)) I2: 1,38 (95% KI 0,71–2,69) I3: 0,85 (95% KI 0,41–1,79)	<i>All</i> I2: 0,155 I3: 0,085 K: 0,061/100 personår  <i>WHO</i> I2: 0,067 I3: 0,041 K: 0,048/100 personår	NR	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida



Tabell 3.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmått och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde Kommen- tarer
Gustafsson et al 2006 [31] Sverige	Kohort, Uppfölj- ning av RCT	n = Alla studie- barn från RCT Sverige 1993 och fortfarande bosatta i Sverige oktober 1997 t o m april 2005 (ålder 3–11). Initial studieko- hort n=82 892  <u>Antal expone- rade per grupp:</u> <u>(2+4+6 schema inom parentes)</u> I1 + I1a: 20 697 (2 552) I2: 20 728 (2 544) I3: 20 747 (2 551) K: 20 720 (2 547)	I1: DTPa2 Smith- Kline Beecham I1a: I1+ Pa3 vid 3–4 års ålder I2: DTPa3 Chiron I3: DTPa5 Pasteur-Mérieux- Connaught (sub- grupp 475 även vid 5 års ålder) K: DTPw Evans Medical Primärt schema 3, 5 och 12 måna- der eller 2, 4 och 6 månader	Kliniska resultatmått se resultat. Laborato- riemetod: odling eller PCR. Uppföljningstid 7 år med början 0,5 år efter avslutad initial RCT, nationellt passivt rapportsystem	<u>All kikhosta (anmäld kik- hosta + labora- torieverifikation)</u> I1: 15 I1a: 20 I2: 44 I3: 47 K: 27	<u>RR (K = 1)</u> <u>All</u> I1: 1,75 (95% KI 0,93–3,28) I1a: 1,07 (95% KI 0,60–1,92) I2: 1,61 (95% KI 1,00–2,61) I3: 1,72 (95% KI 1,06–2,74)	<u>Incidens/ 100 000 personår</u> I1: 39 (95% KI 19–58) I1a: 24 (95% KI 13–34) I2: 35 (95% KI 25–46) I3: 38 (95% KI 27–49) K: 22 (95% KI 14–30)	–	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmått och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde Kommen- tarer
Gustafsson et al 2006 [31] Sverige	Kohort. Uppfölj- ning	Alla barn födda 1996–2005, n=650 000  <i>Antal exponerade per grupp</i> Uppgift saknas	I: DTPa2 eller DTPa2-IPV-Hib Aventis Pasteur MSD, eller DTPa3 eller DTPa3-IPV- Hib GlaxoSmith- Kline 3, 5 och 12 månader K: Ovaccinerade historiska kon- troller (incidens före allmän vac- cination)	Laboratoriemetod: odling eller PCR. Uppföljningstid 7 år, nationellt passivt rapportsystem	All kikhosta (anmäld kikhosta + laboratorieveri- fikation): 1 293	–	Incidens/ 100 000 personår; I: Före dos 1: 225 (95% KI 201–249) Mellan dos 1 och 2: 212 (95% KI 184–241) Mellan dos 2 och 3: 31 (95% KI 25–37) Efter dos 3: 19 (95% KI 15–20)	–	Lågt bevisvärde för detta effektmått (se även föregående sida)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmått och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde Kommen- tarer
Bisgard et al 2005 [35] USA	CCT	n=1 077 barn 6–59 månader  <i>Antal per grupp</i> Fall: 184 Kontroller: 893	I: DTPa2 Sanofi Pasteur eller DTPa3 Glaxo- SmithKline eller Takeda DTPa4 Wyeth-Lederle eller DTPw Connaught eller Wyeth-Lederle 2, 4 och 6 måna- der och 15–18 månader K1: Ovaccinerade barn för beräk- ning av riskfak- torer K2: Barn utan rapporterad kikhosta för beräkning av riskfaktorer	Kliniska resultatmått se resultat. Labora- toriemetod: odling, PCR. Uppföljningstid = till ålder för kikhosta (andelen av fall, %): 6–11 månader (20) 12–23 månader (30) 24–35 månader (19) 36–47 månader (16) 48–59 månader (15)	All kikhosta (hosta >0 dagar + odling)  <i>Fall</i> Vaccinerad med Ingen dos: 26% 1–2 doser: 14% 3 doser: 26% 4 doser: 34%  <i>Kontroll</i> Vaccinerad med Ingen dos: 2% 1–2 doser: 7% 3 doser: 33% 4 doser: 55%	–	–	1 dos: 70,8% (95% KI 13,9–90,1) 2 doser: 89,5% (95% KI 71,3–96,2) 3 doser: 95,6% (95% KI 89,7–98,0) 4 doser: 97,4% (95% KI 94,2–98,8)	Lågt  Ökad risk för kikhosta om hus- hållsmedlem nyligen haft hosta >2 veckor: tidig fjärde dos (ålder <14 måna- der), barn i åldern 6–23 måna- der med unga föräld- rar (<25), boende med "andra" vuxna hus- hållsmed- lemmar eller med syskon i 6–11 års ålder

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmått och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde Kommen- tarer
Juretzko et al 2002 [38] Tyskland	Kohort	n = alla barn <16, Tyskland 1997–2000  Uppgift saknas	I: DTPa flera tillverkare, 2, 3, 4 och 12–15 månader K: Ovaccinerade fall	Kikhosta enligt nationell sjukhusrapportering, vaccinationstäckning med telefonenkät	Sjukhusvård I: 1 dos: 62 2 doser: 17 3 doser: 1 4 doser: 1 K: 423	Uppgift saknas	Uppgift saknas	<u>Skyddseffekt i allmänt bruk sjukhusvård</u> 1 dos: 68,0% (95% KI 45,6–81,1) 2 doser: 91,8% (95% KI 84,7–95,7) 3 doser: 99,8% (95% KI 98,9–100,0) 4 doser: 98,6% (95% KI 91,5–99,9)	Lågt  Skyddseffek- ten beräk- nad med så kallad screening- metod: 1 minus andel vac- cinerade fall dividerat med skattad vaccinations- täckning

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmått och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde  Kommen- tarer
Hviid et al 2004 [37] Danmark	Kohort	n=541 525 Nationell databas med individuella vaccinationsdata och bakgrunds- information länkas med databas för sjukhusvård för barn under 2 års ålder. Ålder för vaccination I+K1: 1997–2001, vid 3, 5 och 12 månader K2+K3: 1995–1996, vid 5 och 9 veckor + 10 månader I: 1 dos: 68 997 2 doser: 173 999 3 doser: 168 174 K1: 103 218 I+K1+K2+K3: 907 646 personår	I: DTPa1, SSI K1: Ovaccinerade 1997–2001 K2: DTPw SSI K3: Ovaccinerade 1995–1996	Kikhosta enligt nationell obligatorisk rappor- tering och enligt sjukhus- diagnos	<i>Lcke sjukhusvårdade</i> I: 1 dos: 80 2 doser: 95 3 doser: 43 K1: 85 I+K1+K2+K3: 443  <i>Sjukhusvårdade</i> I: 1 dos: 110 2 doser: 38 3 doser: 5 K1: 348 I+K1+K2+K3: 819	<i>RR, åldersspecifik incidens I/K2</i> <i>lcke sjukhusvårdad kikhosta:</i> 0–5 månader: 1,68 (95% KI 0,91–3,12) 6–23 månader: 1,70 (95% KI 0,94,3,08),  <i>Sjukhusvårdad</i> 0–5 månader: 1,02 (95% KI 0,73–1,42), 6–23 månader: 0,38 (95% KI 0,22–0,64)	<i>Åldersspecifik incidens per 100 000 personår</i> <i>lcke sjukhus- vårdade</i> I+K1: 1998–2001: 0–5 månader: 86,3 6–23 månader: 42,0  <i>Sjukhus- vårdade</i> K2+K3: 0–5 månader: 31,9 6–23 månader: 42,0  <i>Sjukhus- vårdade</i> I+K1: 1998–2001: 0–5 månader: 278,6 6–23 månader: 12,6 K2+K3: 0–5 månader: 194,3, 6–23 månader: 53,4	<i>Skyddseffekt i allmänt bruk I/K1</i> <i>lcke sjukhus- vårdad kikhosta</i> 1 dos: 35% (95% KI 1–57) 2 doser: 59% (95% KI 34–75) 3 doser: 78% (95% KI 59–88)  <i>Sjukhusvårdade</i> 1 dos: 37% (95% KI 13–54) 2 doser: 72% (95% KI 52–83) 3 doser: 93% (95% KI 78–98)	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- typ	Population Antal vid studiestart Antal expo- nerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination, Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare, ålder för vaccination	Resultatmått och uppföljningstid	Resultat "all kik- hosta" inklusive kortvarig hosta (definition), absoluta tal och "Typisk kik- hosta" (WHO- definition)*, absoluta tal	RR/OR (konfi- densintervall), per protokoll- analys	Andel insjuk- nade per grupp (hus- hållsstudie) eller incidens per personår, enhet enligt publikationen	Skyddseffekt i klinisk pröv- ning	Bevisvärde Kommen- tarer
Bettinger et al 2007 [36] Kanada	Kohort	12 upptagnings- områden för sjukhus, 20% av Kanadas barnpopulation 0–16 år  Uppgift saknas	I: DTPa5 (sedan 1998 även kombi- nationsvaccin) Aventis Pasteur 1999–2004 K: DTPw Aventis Pasteur 1991–1996 Schema: 2, 4, 6 och 18 månader, 5–6 år, intra- muskulärt	Laboratorieveri- fiering med odling, PCR, direktfluoro- scens, eller serologi; eller hostattacker ≥2 veckor	Uppgift saknas  <i>Sjukhusvård</i> I: 842 K: 1 174	Uppgift saknas	<i>Sjukhusvård/ 100 000 Spädbarn</i> I: 85,7 (95% KI 77,7–94,4) K: 136,1 (95% KI 124,2– 148,8)  1–4 I: 0,7 (95% KI 0,4–1,1) K: 4,6 (95% KI 3,5–5,9)  5–9 I: 0,1 (95% KI 0,0–0,3) K: 0,2 (95% KI 0,1–0,6)	–	Medelhögt

\* WHO meeting on case definition of pertussis, Geneva, 10–11 January 1991. Geneva: World Health Organization, 1991:4-5 (no. MIN/EPI/PERT/91.1).

CCT = Fall-kontrollstudie; CIR = Cumulative Incidence Rate; DT = Difteri- och tetanusvaccin; DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin; DTPw = Difteri, stelkramp och helcells-kikhostevaccin; FHA = Filamenöst hemagglutinin; I = Intervention; IgA = Immunglobin A; IgG = Immunglobin G; K = Kontroll; KI = Konfidensintervall; MSD = Merck Sharp & Dohme; NA = No assessment; NR = Not recorded; OR = Oddskvot; Pa2 = Acellulära kikhostevaccin; PCR = Polymerase chain reaction; PT = Petussistoxin; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk; SSI = Statens Serum Institut, Danmark; WHO = World Health Organization

**Tabell 3.2.3A** Biverkningar efter grundvaccination och tidig påfyllnadsdos. Feber och lokalreaktioner. Jämförelse mellan DTPw och DTPa.

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och till- verkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, administreringssätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal expone- rade per grupp	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Schmitt-Grohé et al 1997 [51] Tyskland	RCT n=8 532 spädbarn Ehrlangen, Tyskland 1991	I: Takeda typ DTPa4 Wyeth-Lederle K: DTPw Wyeth- Lederle  3, 4, 5 och 6 månader, 15–18 månader, intra- muskulärt	Föräldradagbok 3 dagar	I: 4 273 K: 4 259	<u>Rodnad: &gt;2,4 cm efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I: 2, 3, 6 och 10% K: 15, 11, 11 och 14%  p<0,001 (dos 1, 2, 3 och 4)  <u>Svullnad: &gt;2,4 cm efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I: 2, 4, 6 och 9% K: 17, 13, 11 och 14%  p<0,001 (dos 1, 2, 3 och 4)  <u>Feber: &gt;38,4°C efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I: 2, 4, 5 och 8% K: 16, 13, 16 och 23%  p<0,001 (dos 1, 2, 3 och 4)	Högt
Black et al 1997 [48] USA	RCT n=2 498 spädbarn Norra Kalifor- nien, USA 1992	I: DTPa3 Chiron Biocine K: DTPw Connaught  2, 4 och 6 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok 14 dagar	I: 2 000 K: 498	<u>Rodnad: &gt;2,5 cm efter dos 1, 2 och 3</u> I: 0,5, 0,2 och 0,4% K: 5,8, 2,9 och 5,0%  p<0,001 (dos 1, 2 och 3)  <u>Svullnad: &gt;2,5 cm efter dos 1, 2 och 3</u> I: 0,7, 0,5 och 0,7% K: 8,0, 5,5 och 6,9%  p<0,001 (dos 1, 2 och 3)  <u>Feber: &gt;38,4°C efter dos 1, 2 och 3</u> I: 0,4, 1,2 och 2,2% K: 3,0, 5,3 och 9,9%  p<0,0001 (efter någon dos)	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.3A fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och till- verkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, administreringssätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal expone- rade per grupp	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Decker et al 1995 [44] USA	RCT n=2 189 spädbarn, USA 1990	I: 13 DTPa-vacciner från olika tillverkare K: 2 DTPw-vacciner  2, 4 och 6 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok 14 dagar, telefonintervju dag 3 + vid nästa besök	I: 1 818 K: 371	<u>Rodnad: &gt;2 cm efter dos 1, 2 och 3</u> I: 1,3, 0,9 och 1,7% K: 8,6, 6,1 och 3,2%  p<0,0001 (efter någon dos)  <u>Svullnad: &gt;2 cm efter dos 1, 2 och 3</u> I: 1,7, 1,4 och 1,7% K: 16,5, 9,5 och 5,6%  p<0,0001 (efter någon dos)  <u>Feber: &gt;38,4°C efter dos 1, 2 och 3</u> I: 0,4, 1,2 och 2,2% K: 3,0, 5,3 och 9,9%  p<0,0001 (efter någon dos)	Högt
Pichichero et al 1997 [45] USA	RCT n=1 374 barn 15–20 månader, USA (6 studieorter) 1992	I1: 12 olika DTPa efter 3 doser DTPa I2: 12 olika DTPa efter 3 doser DTPw K: DTPw Massachusetts Public Health Lab efter 3 doser DTPw  2, 4 och 6 månader, 15–20 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok 3 dagar	I1: 1 079 I2: Pw-Pa 187 K: 16	<u>Rodnad</u> >2 cm dos 4 I1: 5,5% I2: 1,6% K: 18,8% I1 vs K: Icke signifikant  <u>Svullnad</u> >2 cm dos 4 I1: 6,7% I2: 2,1% K: 18,8% Pa-Pa vs Pw-Pw: Icke signifikant  <u>Feber &gt;38,9°C dos 4</u> I1: 1,9% I2: 2,1% K: 0%	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida



Tabell 3.2.3A fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och till- verkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, administreringssätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Rennels et al 2000 [46] USA	RCT, sekundär analys av stor svullnad n=1 031 barn 15–20 månader, USA (6 studie- orter) 1992	I: 12 DTPa-vacciner från olika tillverkare K: DTPw Lederle  2, 4 och 6 månader, 15–20 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok 3 dagar, telefon- intervju dag 1 och 3	I: 1 015 K: 16	<u>Svullnad: &gt;5 cm efter dos 4</u> I: 4,4% (spridning olika DTPa 1,6–10%) K: 12,5%	Medelhögt  Frekvensen svullnad >5 cm var korrelerat till mängden difteri- toxoid (p=0,02) och pertussis toxoid (p=0,03) med linjära reg- ressionsmodeller
Halperin et al 1996 [47] Kanada	RCT n=398 barn 17–19 månader, tidigare 3 doser DTPa, Kanada (3 studieorter) ~1994	I: DTPa5 Connaught Laboratories Limited K: DTPw Connaught Laboratories Limited  17–19 månader, intra- muskulärt	Strukturerad telefon- intervju 5 gånger/ 3 dagar, dag 7 och vid nästa besök	I: 296 K: 95	<u>Feber: &gt;38,0°C</u> I: 3,3% K: 32,0%  RR 0,11 (0,05–0,21)	Medelhögt

DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin; DTPw = Difteri, stelkramp och helcellskikhostevaccin; I = Intervention; K = Kontroll; Pa = Acellulära kikhostevaccin; Pw = Helcellskikhostevaccin; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk

**Tabell 3.2.3B** Biverkningar efter grundvaccination och tidig påfyllnadsdos. Feber och lokalreaktioner. Jämförelse mellan DTPw och DTPa och DT-DTPa eller DTPa-DTPa-vacciner.

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och till- verkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, admini- streringsätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Gustafsson et al 1996 [11] Sverige	RCT n=9 829 spädbarn Sverige 1992	I1: DTPa2 SmithKline Beecham I2: DTPa5 Connaught Laboratories K1: DTPw Connaught Laboratories K2: DT SBL Vaccin  2, 4 och 6 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok 14 dagar, telefon- intervju dag 1, dag 14 och månatlig	I1: 2 566 I2: 2 587 K1: 2 102 K2: 2 574	<u>Rodnad: &gt;2 cm efter dos 1, 2 och 3</u> I1: 0,3, 0,7 och 2,2% I2: 0,3, 1,0 och 3,7% K1: 6,0, 5,1 och 6,4% K2: 0,3, 0,8 och 2,4%  RR (efter någon dos) I2 vs K1: 0,33 (95% KI 0,27–0,40) I2 vs K2: efter någon dos p=0,023, dos 3 p=0,010 I1 vs I2: efter någon dos p=0,002, dos 3 p=0,003  <u>Svullnad: Nodule &gt;2 cm efter dos 1, 2 och 3</u> I1: 1,2, 1,6 och 4,7% I2: 0,9, 1,6 och 6,3% K1: 10,6, 10,0 och 10,5% K2: 0,7, 2,0, 3,9 och 6,0%  RR (efter någon dos) I2 vs K1: 0,35 (95% KI 0,30–0,41) I2 vs K2: efter någon dos p=0,013, dos 3 p<0,0001 I1 vs I2: efter någon dos icke signifikant, dos 3 p=0,013  <u>Feber: &gt;38°C efter dos 1, 2 och 3</u> I1: 7,6, 17,7 och 22,0% I2: 7,8, 19,1 och 23,6% K1: 72,3, 74,3 och 65,1% K2: 7,6, 18,4 och 22,1%  RR (efter någon dos) I2 vs K1: 0,41 (95% KI 0,39–0,43)	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.3B fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och till- verkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, admini- streringssätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Greco et al 1996 [12]	RCT n=15 601 spädbarn Italien	I1: DTPa3 SmithKline Beecham I2: DTPa3 Chiron Biocine	Föräldradagbok 8 dagar, telefon- intervju dag 8 och månatligen	I1: 4 696 I2: 4 672 K1: 4 678 K2: 1 555	<u>Rodnad: &gt;2,4 cm efter någon dos</u> I1: 5% I2: 4% K1: 21% K2: 4% I1 och I2 vs K1: p<0,0001 I1 och I2 vs K2: icke signifikant	Högt
Tozzi et al 1997 [54]	1992 Italien	K1: DTPw Connaught Laboratories K2: DT Chiron Biocine  2, 4 och 6 månader, intramuskulärt			<u>Svullnad: &gt;2,4 cm efter någon dos</u> I1: 4% I2: 3% K1: 21% K2: 2% I1 och I2 vs K1: p<0,0001 I1 och I2 vs K2: icke signifikant	
					<u>Feber: &gt;38°C (efter någon dos)</u> I1: 7,2% I2: 4,3% K1: 40,5% K2: 3,4% I1 och I2 vs K1: p<0,001 I1 och I2 vs K2: p=0,01	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.3B fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och till- verkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, admini- streringssätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Black et al 1997 [48] USA	RCT n=897 barn Norra Kalifornien, USA 1992	I1: DTPa3 Chiron Biocine efter 3 doser DTPa3 Chiron Biocine I2: DTPa4 Lederle efter 3 doser DTPa3 Chiron Biocine  15–18 månader, intra- muskulärt	Föräldradagbok dag 0–14	I1: 591 I2: 306	<u>Rodnad: &gt;2,5 cm</u> I1: 3,0% I2: 3,2% I1 vs I2: icke signifikant  <u>Svullnad: &gt;2,5 cm</u> I1: 2,1% I2: 1,8% I1 vs I2: icke signifikant  <u>Feber: &gt;38,0°C</u> I1: 5,0% I2: 5,9% I1 vs I2: icke signifikant	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.3B fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och till- verkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, admini- streringssätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Trollfors et al 1995 [4] Sverige	RCT n=3 450 spädbarn Göteborg, Sverige 1991	I: DTPa1 Amvax® K: DT Statens Serum- institut  3, 5 och 12 månader, subkutant	Föräldradagbok under 7 dagar + intervju dag 7	I: 1 724 K: 1 726	<u>Rodnad:</u> >2 cm efter dos 1, 2 och 3 I: 2, 18 och 30% K: 2, 11 och 24% >6 cm efter dos 3 I: 4% K: 3% p<0,01 dos 2 och dos 3  <u>Svullnad</u> >2 cm efter dos 1, 2 och 3 I: 2, 13 och 24% K: 2, 8 och 19% >6 cm efter dos 3 I: 5% K: 3% p<0,01 dos 2 och dos 3  <u>Feber</u> >38,0°C efter dos 1, 2 och 3 I: 6, 11 och 17% K: 6, 11 och 17% NS	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.2.3B** fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och till- verkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, admini- streringssätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Halperin et al 1995 [42] Kanada	RCT n=2 050 spädbarn Kanada 1992	I1: DTPa5 Connaught Laboratories. Låg dos I2: DTPa5 Connaught Laboratories. Hög dos  2, 4 och 6 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok 7 dagar, telefon- intervju dag 1 + dag 14	I1: 290 I2: 1 700	<i>Feber: &gt;37,8°C (axillar = ~38,3°C rektal)</i> <i>Efter dos 1, 2 och 3</i> I1: 7, 8 och 17% I2: 7, 12 och 18% NS (efter någon dos)	Högt
Ad hoc-grupp 1988 [19] Sverige	RCT n=3 801 spädbarn Sverige 1986	I1: Pa1 JNIIH-7 I2: Pa2 JNIIH-6 K: Placebo  Två doser subkutant, med start vid 5–11 månaders ålder, intervall 2 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok 14 dagar, under- sökning + intervju efter 24 timmar, telefonintervju dag 14	I1: 1 419 I2: 1 428 K: 954	<i>Feber: &gt;38,0°C efter dos 1 och 2</i> I1: 6,1 och 4,9% I2: 6,7 och 6,0% K: 4,0 och 5,2%  Dos 1: I2 vs K: p=0,03 I1 vs K: p=0,007	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.3B fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och till- verkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema Åldrar, admini- streringssätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Knuf et al 2006 [78] Tyskland	Kohort n=5 730 barn 15–27 månader Tyskland (uppgift saknas)	I1: dTPa I2: dtpa3 I3: 1/5 av DTPa3 K: DTPa3 i en pilotfas  3, 4 och 5 månader, 15–27 månader	Föräldradagbok dag 0–2, besök dag 28–35	I1: 2 095 I2: 1 613 I3: 1 163 K: 859	<u>Rodnad: &gt;2 cm efter dos 4</u> I1: 13,4% I2: 9,7% I3: 6,5% K: 14,7% I1 vs I2, I1 vs I3, p<0,001  <u>Svullnad: &gt;2 cm efter dos 4</u> I1: 11,0% I2: 8,2% I3: 6,4% K: 13,4% Hela läret: dTPa I1: 0,3% I2: 0% I3: 0% K: 4,2% I1 vs I2: p<0,001  <u>Feber: &gt;38°C dos efter 4</u> I1: 23,2% I2: 19,9% I3: 16,6% K: 27,4% NS	Medelhögt  Historisk kontrollgrupp i en pilotfas vilket försvagar jämförelse mellan reguljärt vaccin (K) och vacciner med minskat antigeninnehåll (I1–3)

DT = Difteri- och tetanusvaccin; DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin; I = Intervention; JNHI = Japanese National Institute of Health; K = Kontroll; KI = Konfidentsintervall; RR = Relativ risk; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; SBL = Statens bakteriologiska laboratorium

**Tabell 3.2.3C** Biverkningar. Feber och lokalreaktioner i relation till hur många doser kikhostevaccin ett barn fått.

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccin- typ och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, administrerings- sätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer																																													
Tozzi et al 1998 [53] Italien	RCT Sekundära analyser av feber och lokal- reaktioner relaterat till antal doser ett barn fått n=14 813 spädbarn. Italien 1992	I1: DTPa3 SmithKline Beecham I2: DTPa3 Chiron Biocine K1: DTPw Connaught Laboratories K2: DT Chiron Biocine  2, 4 och 6 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok under 8 dagar och telefon- intervju dag 8	I1: 4 696 I2: 4 672 K1: 4 678 K2: 1 555	<p><u>Rodnad: Om rodnad även efter föregående dos</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dos 2 (RR; 95% KI)</th> <th>Dos 3 (RR; 95% KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I1:</td> <td>12,0 (4,9–29,5)</td> <td>6,0 (3,0–12,2)</td> </tr> <tr> <td>I2:</td> <td>13,6 (5,5–33,6)</td> <td>8,7(4,1–18,3)</td> </tr> <tr> <td>K1:</td> <td>5,3 (4,1–6,3)</td> <td>4,7 (3,5–6,3)</td> </tr> <tr> <td>K2:</td> <td>12,4 (2,6–58,7)</td> <td>7,0 (1,5–32,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Svullnad: Om svullnad även efter föregående dos</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dos 2 (RR; 95% KI)</th> <th>Dos 3 (RR; 95% KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I1:</td> <td>34,6 (17,1–81,5)</td> <td>11,2 (5,8–21,6)</td> </tr> <tr> <td>I2:</td> <td>30,4 (11,3–82,0)</td> <td>5,7 (1,9–17,1)</td> </tr> <tr> <td>K1:</td> <td>5,7 (4,4–7,3)</td> <td>7,1 (5,4–9,4)</td> </tr> <tr> <td>K2:</td> <td>52,0 (5,0–536,8)</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Feber: Om feber &gt;38,0°C även efter föregående dos</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dos 2 (RR; 95% KI)</th> <th>Dos 3 (RR; 95% KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I1:</td> <td>3,9 (3,0–5,1)</td> <td>3,2 (2,5–4,1)</td> </tr> <tr> <td>I2:</td> <td>4,7 (3,4–6,5)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>K1:</td> <td>3,6 (3,1–4,1)</td> <td>3,3 (2,9–3,8)</td> </tr> <tr> <td>K2:</td> <td>7,3 (3,7–14,3)</td> <td>3,7 (2,1–6,5)</td> </tr> </tbody> </table>		Dos 2 (RR; 95% KI)	Dos 3 (RR; 95% KI)	I1:	12,0 (4,9–29,5)	6,0 (3,0–12,2)	I2:	13,6 (5,5–33,6)	8,7(4,1–18,3)	K1:	5,3 (4,1–6,3)	4,7 (3,5–6,3)	K2:	12,4 (2,6–58,7)	7,0 (1,5–32,1)		Dos 2 (RR; 95% KI)	Dos 3 (RR; 95% KI)	I1:	34,6 (17,1–81,5)	11,2 (5,8–21,6)	I2:	30,4 (11,3–82,0)	5,7 (1,9–17,1)	K1:	5,7 (4,4–7,3)	7,1 (5,4–9,4)	K2:	52,0 (5,0–536,8)	NS		Dos 2 (RR; 95% KI)	Dos 3 (RR; 95% KI)	I1:	3,9 (3,0–5,1)	3,2 (2,5–4,1)	I2:	4,7 (3,4–6,5)	NS	K1:	3,6 (3,1–4,1)	3,3 (2,9–3,8)	K2:	7,3 (3,7–14,3)	3,7 (2,1–6,5)	Högt  Lokalreak- tionens storlek ej redovisad
	Dos 2 (RR; 95% KI)	Dos 3 (RR; 95% KI)																																																	
I1:	12,0 (4,9–29,5)	6,0 (3,0–12,2)																																																	
I2:	13,6 (5,5–33,6)	8,7(4,1–18,3)																																																	
K1:	5,3 (4,1–6,3)	4,7 (3,5–6,3)																																																	
K2:	12,4 (2,6–58,7)	7,0 (1,5–32,1)																																																	
	Dos 2 (RR; 95% KI)	Dos 3 (RR; 95% KI)																																																	
I1:	34,6 (17,1–81,5)	11,2 (5,8–21,6)																																																	
I2:	30,4 (11,3–82,0)	5,7 (1,9–17,1)																																																	
K1:	5,7 (4,4–7,3)	7,1 (5,4–9,4)																																																	
K2:	52,0 (5,0–536,8)	NS																																																	
	Dos 2 (RR; 95% KI)	Dos 3 (RR; 95% KI)																																																	
I1:	3,9 (3,0–5,1)	3,2 (2,5–4,1)																																																	
I2:	4,7 (3,4–6,5)	NS																																																	
K1:	3,6 (3,1–4,1)	3,3 (2,9–3,8)																																																	
K2:	7,3 (3,7–14,3)	3,7 (2,1–6,5)																																																	

Tabellen fortsätter på nästa sida



Tabell 3.2.3C fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccin- typ och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema Åldrar, administrerings- sätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer																			
Deloria et al 1995 [43]	RCT Sekundära analyser av feber och lokal- reaktioner relaterat till antal doser ett barn fått 2 200 vaccinerade spädbarn. USA (6 studieorter) 1990	I: 13 DTPa-vacciner från olika tillverkare K: 2 DTPw-vacciner  2, 4 och 6 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok under 14 dagar. Telefonintervju dag 3 + vid nästa besök	Biverkningsdata på 2 189 (I: 1 818 K: 371)	<u>Rodnad &gt;2 cm. Om &gt;2 cm efter föregående dos</u>		Högt																		
Decker et al 1995 [44] USA					<table border="0"> <tr> <td></td> <td>Dos 2</td> <td>Dos 1–2 (RR; 95% KI)</td> </tr> <tr> <td>I:</td> <td>9,1%</td> <td>12,2 (2,9–51,0)</td> </tr> <tr> <td>K:</td> <td>3,3%</td> <td>0,5 (0,1–3,7)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Dos 3</td> <td>Dos 2–3 (RR; 95% KI)</td> </tr> <tr> <td>I:</td> <td>33,3%</td> <td>23,6 (10,4–53,4)</td> </tr> <tr> <td>K:</td> <td>15,8%</td> <td>6,4 (1,8–22,1)</td> </tr> </table>				Dos 2	Dos 1–2 (RR; 95% KI)	I:	9,1%	12,2 (2,9–51,0)	K:	3,3%	0,5 (0,1–3,7)		Dos 3	Dos 2–3 (RR; 95% KI)	I:	33,3%	23,6 (10,4–53,4)	K:	15,8%	6,4 (1,8–22,1)
	Dos 2	Dos 1–2 (RR; 95% KI)																							
I:	9,1%	12,2 (2,9–51,0)																							
K:	3,3%	0,5 (0,1–3,7)																							
	Dos 3	Dos 2–3 (RR; 95% KI)																							
I:	33,3%	23,6 (10,4–53,4)																							
K:	15,8%	6,4 (1,8–22,1)																							
					<u>Svullnad &gt;2 cm. Om &gt;2 cm efter föregående dos</u>																				
					<table border="0"> <tr> <td></td> <td>Dos 2</td> <td>Dos 1–2 (RR; 95% KI)</td> </tr> <tr> <td>I:</td> <td>20,7%</td> <td>21,2 (9,0–49,8)</td> </tr> <tr> <td>K:</td> <td>32,8%</td> <td>6,5 (3,5–12,1)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Dos 3</td> <td>Dos 2–3 (RR; 95% KI)</td> </tr> <tr> <td>I:</td> <td>21,7%</td> <td>11,5 (4,9–26,8)</td> </tr> <tr> <td>K:</td> <td>13,3%</td> <td>3,0 (1,0–8,5)</td> </tr> </table>			Dos 2	Dos 1–2 (RR; 95% KI)	I:	20,7%	21,2 (9,0–49,8)	K:	32,8%	6,5 (3,5–12,1)		Dos 3	Dos 2–3 (RR; 95% KI)	I:	21,7%	11,5 (4,9–26,8)	K:	13,3%	3,0 (1,0–8,5)	
	Dos 2	Dos 1–2 (RR; 95% KI)																							
I:	20,7%	21,2 (9,0–49,8)																							
K:	32,8%	6,5 (3,5–12,1)																							
	Dos 3	Dos 2–3 (RR; 95% KI)																							
I:	21,7%	11,5 (4,9–26,8)																							
K:	13,3%	3,0 (1,0–8,5)																							
					<u>Feber &gt;38°C. Om &gt;38°C efter föregående dos</u>																				
					<table border="0"> <tr> <td></td> <td>Dos 2</td> <td>Dos 1–2 (RR; 95% KI)</td> </tr> <tr> <td>I:</td> <td>21,4%</td> <td>4,7 (2,3–9,9)</td> </tr> <tr> <td>K:</td> <td>32,8%</td> <td>1,6 (1,0–2,4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Dos 3</td> <td>Dos 2–3 (RR; 95% KI)</td> </tr> <tr> <td>I:</td> <td>18,4%</td> <td>2,6 (1,6–4,4)</td> </tr> <tr> <td>K:</td> <td>39,0%</td> <td>1,8 (1,3–2,6)</td> </tr> </table>			Dos 2	Dos 1–2 (RR; 95% KI)	I:	21,4%	4,7 (2,3–9,9)	K:	32,8%	1,6 (1,0–2,4)		Dos 3	Dos 2–3 (RR; 95% KI)	I:	18,4%	2,6 (1,6–4,4)	K:	39,0%	1,8 (1,3–2,6)	
	Dos 2	Dos 1–2 (RR; 95% KI)																							
I:	21,4%	4,7 (2,3–9,9)																							
K:	32,8%	1,6 (1,0–2,4)																							
	Dos 3	Dos 2–3 (RR; 95% KI)																							
I:	18,4%	2,6 (1,6–4,4)																							
K:	39,0%	1,8 (1,3–2,6)																							

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.3C fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccin- typ och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema Åldrar, administrerings- sätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Pichichero et al 1997 [45] USA	RCT n=1 374 barn. USA (6 studieorter) 1992	I1: 12 olika DTPa efter 3 doser DTPa I2: 12 olika DTPa efter 3 doser DTPw K: DTPw Massachusetts Public Health Lab efter 3 doser DTPw  2, 4 och 6 månader, 15–20 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok under 3 dagar	I1: 1 079 (alla Pa-vacciner) I2: 187 K: 16	<u>Rodnad &gt;20 mm</u> Dos 3      Dos 4 I1:    1,8%    5,5 I2:    4,3      1,6 K:      0        18,8  Dos 4 vs dos 3 (I1 och K): p<0,001  <u>Svullnad &gt;20 mm</u> Dos 3      Dos 4 I1:    1,6%    6,7 I2:    6,4      2,1 K:      6,3      18,8  Dos 4 vs dos 3 (I1 och K): p<0,001  <u>Feber &gt;38,9°C</u> Dos 3      Dos 4 I1:    0,7%    1,9 I2:    3,7      2,1 K:      0        0  Dos 4 vs dos 3 (I1): p<0,05 Dos 4 vs dos 3 (K): icke signifikant	Medelhögt  Lokalreaktioner och feber efter dos 4 vanligare än efter dos 3. Notera att endast 16 barn ingick i kontroll- gruppen som fick DTPw

DT = Difteri- och tetanusvaccin; DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin;  
DTPw = Difteri, stelkramp och helcellskikhostevaccin; I = Intervention; K = Kontroll;  
KI = Konfidensintervall; Pa = Acellulärt kikhostevaccin; RR = Relativ risk; RCT = Random-  
iserad kontrollerad studie

**Tabell 3.2.3D** Biverkningar efter sen påfyllnadsdos. Feber och lokalreaktion. Jämförelse DTPw–DTPa-vacciner, DTPa–DT eller dTpa–DT.

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccin- typ och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, administreringsätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Rennels et al 2000 [46] USA	Sekundära analyser n=125 vaccinerade barn 4–6 år från den tidigare multicenter- studien [64], USA (6 studieorter)	I: 6 DTPa-vacciner från olika tillverkare K: DTPw Lederle  2, 4 och 6 månader, 15–20 månader, 4–6 år, intramuskulärt	Föräldradagbok under 3 dagar och telefonintervju dag 1 och 3. Passiv rapporte- ring av andra hän- delser inklusive svullnad av hela låret/armen	I: 121 K: 4	<u>Svullnad: &gt;5 cm efter dos 5</u> I: 15/121 (12,4%, spridning olika tillverkare 8,3–27,3%) K: 0/4 barn	Medelhögt  Frekvens svullnad >5 cm positivt korre- lerad med aluminium- innehåll (p=0,02) enligt linjär regressionsmodell
Tozzi et al 2001 [55] Italien	Kohort n=1 651 barn 5–6 år Tre föregående doser med samma DTPa eller DT	I1: DTPa3 SmithKline Beecham I2: DTPa3 Chiron Biocine K1: DT SmithKline Beecham K2: DT Chiron Biocine  2, 4 och 6 månader, 5–6 år, intramuskulärt	Föräldradagbok under 8 dagar och telefonintervju dag 8	I1: 1 651 I2: 1 667 K1: 109 K2: 95	<u>Rodnad: &gt;5 cm efter dos 4</u> I1: 15,2% I2: Ingen uppgift K1: 6,5% K2: Ingen uppgift I1 vs K1: p=0,01  <u>Svullnad: &gt;5 cm efter dos 4</u> I1: 16,0% I2: 18,9% K1: 5,6% K2: 9,5% I1 vs K1: p=0,003 I2 vs K2: p=0,02  <u>Feber: &gt;39,5°C efter dos 4</u> I1: 0,1% I2: 0,1%  <u>Feber: &gt;38°C efter dos 5</u> I1 3,8% I2: 0,8% I1 vs I2: p<0,001	Medelhögt

DT = Difteri- och tetanusvaccin; DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin;  
DTPw = Difteri, stelkramp och helcellskikhostevaccin; I = Intervention; K = Kontroll;  
RR = Relativ risk

**Tabell 3.2.3E** Biverkningar efter sen påfyllnadsdos. Feber och lokalreaktioner DTPa i relation till tidigare vaccination med DTPa eller DTPw.

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccin- typ och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, administreringsätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljnings- tid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Skowronski et al 2003 [64] Tyskland	Kohort n=800 barn 4–6 år Kanada 2001, Tyskland 1997	I1: DTPa5 Aventis Pasteur efter 4 föregående doser av DTPa I2: DTPa5 Aventis Pasteur efter 4 föregående doser med minst en dos av DTPw  2, 4 och 6 månader, 18 månader, 4–6 år, intramuskulärt	Strukturerad telefonintervju efter 48–96 timmar	I1: 398 I2: 402	<u>Rodnad: &gt;46 mm efter dos 5</u> I1: 97 (24%) I2: 40 (10%) p=0,001  <u>Svullnad: &gt;46 mm efter dos 5</u> I1: 62 (16%) I2: 35 (9%) p<0,003	Medelhögt
Halperin et al 2003 [65] Kanada	Kohort n=505 barn 4–6 år Kanada Ca 1998–2002	I1: DTPa5-IPV Aventis Pasteur efter 4 doser DTPa I2: DTPa5-IPV Aventis Pasteur efter 4 doser DTPw K: DTPw-IPV Aventis Pasteur efter 4 doser DTPw  2, 4 och 6 månader, 18 månader, 4–6 år, intramuskulärt	Föräldradagbok under 3 dagar + vid dag 7 och dag 28	I1: 317 I2: 91 K: 97	<u>Rodnad: &gt;5 cm efter dos 5</u> I1: 32,8% (95% KI 27,6–38,3) I2: 17,6% (95% KI 10,4–27,0) RR: I1 vs I2: 1,8 (1,0–3,0)  <u>Svullnad: &gt;5 cm efter dos 5</u> I1: 29,6 (95% KI 24,6–35,1) I2: 24,2 (95% KI 15,8–34,3) RR: I1 vs I2: 1,1 (0,7–1,8)  <u>Feber: &gt;38,3°C efter dos 5</u> I1: 7,6 (95% KI 4,9–11,1) I2: 7,7 (95% KI 3,1–15,2) RR: I1 vs I2: 0,9 (0,4–2,1)	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.3E fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccin- typer och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typer och tillverkare Schema åldrar, administreringsätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljnings- tid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Halperin et al 1999 [59] Kanada	RCT n=356 barn 4–6 år, Kanada Ca 1998	I1: DTPa5 efter 4 doser DTPa I2: DTPa efter 4 doser DTPw K1: DTPw efter 4 doser DTPw K2: DTw efter 4 doser DTPa (alla Pasteur Mérieux Connaught) 2, 4 och 6 månader, 18 månader, 4–6 år, intramuskulärt	Föräldradag- bok under 0–3 dagar, hem- besök efter 24 timmar, telefon- intervju efter 72 timmar	I1: 52 I2: 126 K1: 124 K2: 54	<u>Rodnad: &gt;5 cm efter dos 5</u> I1: 50,0% I2: 16,8% p<0,001  <u>Svullnad: &gt;5 cm efter dos 5</u> I1: 48,1% I2: 18,4% p<0,001	Högt

DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin; DTPw = Difteri, stelkramp och helcellskikhostevaccin; I = Intervention; IPV = Inaktiverat poliovaccin; K = Kontroll; KI = Konfidensintervall; RR = Relativ risk; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

**Tabell 3.2.3F** Biverkningar efter sen påfyllnadsdos.  
Feber och lokalreaktioner DTPa–dTpa.

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccin- typ och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, administreringsätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Scheifele et al 2005 [75] Kanada	RCT n=288 barn 4–6 år Kanada 2002	I1: DTPa5 Sanofi Pasteur I2: dTpa5 Sanofi Pasteur, efter 4 föregående doser av DTPa  2, 4 och 6 månader, 18 månader, 4–6 år	Föräldradagbok under 7 dagar (endast 2 dagar om rodnad <5 cm vid sjuksköterskebesök), sjuksköterskebesök dag 2, telefonintervju dag 7	I1: 145 I2: 143	<u>Rodnad</u> >2,5 cm efter dos 5 I1: 26,2% I2: 9,8% >5 cm efter dos 5 I1: 17,2% I2: 6,3% >10 cm efter dos 5 I1: 2,1% I2: 0,7% >2,5 cm: p=0,0003 >5 cm: p=0,004 >10 cm: icke signifikant  <u>Svullnad</u> >2,5 cm efter dos 5 I1: 35,9% I2: 23,1% >5 cm efter dos 5 I1: 13,8% I2: 7,7% >10 cm efter dos 5 I1: 3,4% I2: 3,5% >2,5 cm: p= 0,017 >5 cm och >10 cm: icke signifikant  <u>Feber: &gt;38°C efter dos 5, dag 0</u> I1: 6,3% I2: 1,4% Dag 2 I1: 0,7% I2: 0,7% Icke signifikant	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.3F fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccin- typ och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, administreringsätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Liese et al 2001 [66] Tyskland	Kohort n=580 barn 4–6 år, 4 tidigare doser med samma DTPa	I: DTPa2 Biken  3, 5, 7 och 15–24 månader intramuskulärt, 4–6 år, intramuskulärt	Strukturerad telefon- intervju dag 4–6, dag 14 (n=242), dag 30–35	I: 580	<u>Rodnad: &gt;5 cm efter dos 5</u> 152/490=31,0% (95% KI 27,2–34,8)  <u>Svullnad: &gt;5 cm dos 5</u> 145/580=25,0% (95% KI 21,5–28,5)	Medelhögt
Marshall et al 2006 [61] Australien	Kohort n=167 barn 4–6 år Australien 2002	I: DTPa3 GlaxoSmithKline efter fyra doser DTPa  2, 4 och 6 månader, 18 månader, 4–6 år, intramuskulärt	Föräldradagbok dag 0–3	I: 167	<u>Rodnad: efter dos 5</u> >2 cm: I: 62,3% (95% KI 54,5–69,6) >5 cm: I: 41,3% (95% KI 33,8–49,2)  <u>Svullnad: &gt;2 cm efter dos 5</u> >2 cm: I: 41,9% (95% KI 34,3–49,8) >5 cm: 28,1% (95% KI 21,5–35,6)  <u>Feber: &gt;39°C efter dos 5</u> I: 5,4% (95% KI 2,5–10,0)	Medelhögt
Black et al 2006 [62] USA	Kohort n=200 barn 4–6 år USA Ca 2004	I: DTPa3 GlaxoSmithKline efter fyra föregående doser DTPa  2, 4 och 6 månader, 15–20 månader, 4–6 år, intramuskulärt	Föräldradagbok dag 0–15	I: 200	<u>Rodnad: &gt;5 cm &lt;4 dagar efter dos 5</u> I: 23,1% (95% KI 17,4–29,6)  <u>Svullnad: &gt;5 cm &lt;4 dagar efter dos 5</u> I: 13,8% (95% KI 9,3–19,5)  <u>Feber: &gt;39°C &lt;4 dagar efter dos 5</u> I: 1,0% (95% KI 0,1–3,7)	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.2.3F** fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccin- typ och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, administreringsätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat, per dos – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Nilsson et al 2005 [63] Sverige	Kohort n=205 barn 4–6 år Sverige 2002	I: DTPa3 GlaxoSmithKline 3, 5 och 12 månader, 4–6 år	Föräldradagbok dag 0–3	I: 205	<u>Rodnad: efter dos 4</u> >2 cm: 47,3% >5 cm: 31,8%  <u>Svullnad: efter dos 4</u> >2 cm: 33,3% >5 cm: 16,4%  <u>Feber: efter dos 4</u> >38°C: 16,8% >39,5°C: 1,5%	Medelhögt

DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin; I = Intervention; K = Kontroll;  
KI = Konfidensintervall; RCT = Randomiserad kontrollerad studie



**Tabell 3.2.3G** Biverkningar. Stor utbredd lokalreaktion. Jämförelse mellan DTPw–DTPa, dTPa–dtpa, DTPa–DTPa–DT eller DTPa utan jämförelsegrupp.

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccin- typ och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administreringsätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Rennels et al 2000 [46] USA	RCT, Sekundära ana- lyser av stor svullnad n=1 031 barn 15–20 månader USA (6 studieorter) 1992	I: 12 DTPa-vacciner från olika tillverkare K: DTPw Lederle  2, 4 och 6 månader, 15–20 månader, intra- muskulärt	Föräldradagbok under 3 dagar och telefonintervju dag 1 och 3	I: 1 015 K: 16	<i>Utbredd svullnad av arm eller ben efter dos 4</i> I: 20/2,0% K: 6,3%	Lågt
Woo et al 2003 [68] USA	Kohort, passiv över- vakning (VAERS) av barn <18 år USA 1996	DTPa eller DTPw (kombinerat med Hib eller givet separat)	Datoranalys av alla VAERS rap- porter (alla åldrar) 1990–2003, med verifiering av dia- gnos och vaccina- tionsuppgifter med telefonintervju		Utbredd svullnad av arm eller ben: 682/2 269 misstänkta fall motsvarade falldefinitionen. Vaccinationsdata angavs för 418 händelser/176 barn <7 år: 7, 8, 2, 22 och 21 rapporter efter DTPa dos 1, 2, 3, 4 och 5. 7, 4, 7, 5 och 14 rapporter efter DTPw dos 1, 2, 3, 4 och 5	Lågt
Knuf et al 2006 [78] Tyskland	Kohort n=5 730 barn 15–27 månader, Tyskland Ca 2005	I1: dTPa I2: dtpa3 I3: 1/5 av DTPa3  3, 4 och 5 månader, 15–27 månader	Föräldradagbok dag 0–2, besök dag 28–35	I1: 2 095 I2: 1 613 I3: 1 163	<i>Hela låret</i> I1: 0,3% I2: 0% I3: 0%  I1 vs I2: p<0,05	Lågt
Tozzi et al 2001 [55] Italien	Kohort n=1 651 barn 5–6 år Italien 1998	I1: DTPa3 SmithKline Beecham I2: DTPa3 Chiron Biocine efter 3 före- gående doser med samma DTPa K1: DT SmithKline Beecham K2: DT Chiron Biocine  2, 4 och 6 månader, 5–6 år, intramuskulärt	Föräldradagbok 8 dagar, telefon- intervju dag 8	I1: 1 651 I2: 1 667 K1: 109 K2: 95	<i>Stora utbredda lokalreaktioner (hela armen/låret/skinkan) efter dos 4</i> I1: 1,0% I2: 1,4% K1: 0,9% K2: 0%	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.2.3G** fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccin- typ och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administreringsätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat – antal/ andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Liese et al 2001 [66] Tyskland	Kohort n=580 barn 4–6 år Tyskland Ca 2000	I: DTPa2 Biken efter 4 tidigare doser med samma DTPa  3, 5, 7 och 15–24 månader intra- muskulärt, 4–6 år, intramuskulärt	Strukturerad tele- fonintervju dag 4–6, dag 14 (n=242), dag 30–35	<i>Rodnad &gt;5 cm</i> 31,0% (27,2– 34,8) Svullnad >5 cm: 25% (21,5–28,5)	<i>Stor utbredd lokalreaktion (hela armen) efter dos 5</i> Rodnad: 10/490=2,0% (95% KI 0,8–3,2) Svullnad: 14/490=2,8% (95% KI 1,3–4,3)	Medelhögt
Schmitt et al 1997 [85] Tyskland	Kohort n=5 361 barn, 14–28 månader från [25] Tyskland 1993	I1–2: DTPa3 SmithKline Beecham  Tre doser med 4–5 veckors intervall från 2–6 månader; 14–28 månader, intramuskulärt	I1: Föräldradagbok 4 dagar  I2: Passiv rapportering	I1: 1 863 I2: 3 498	<i>Svullet lår</i> I1: 45 (2,5%) I2: 17 (0,5%)	Lågt

DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin; DTPw = Difteri, stelkramp och helcellskikhostevaccin; I = Intervention; K = Kontroll; KI = Konfidensintervall; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk; SAICU = South Australia Immunisation Coordination Unit, Australiens passiva rapporteringssystem av allvarliga händelser efter vaccination

**Tabell 3.2.3H** Biverkningar. Stor utbredd lokalreaktion relaterat till antal doser ett barn fått, eller till grundvaccinering med DTPa respektive DTPw.

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, administreringsätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat "annat" (ange) – antal/andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Skowronski et al 2003 [64] Tyskland	Kohort n=800 barn 4–6 år, Kanada 2001, Tyskland 1997	I1: DTPa5 Aventis Pasteur efter 4 föregående doser av DTPa I2: DTPa5 Aventis Pasteur efter 4 före- gående doser med minst en dos av DTPw  2, 4 och 6 månader, 18 månader, 4–6 år, intramuskulärt	Strukturerad tele- fonintervju efter 48–96 timmar	I1: 398 I2: 402	<u>Rodnad minst till leden efter dos 5</u> I1: 15 (3,7%) I2: 6 (1,7%)  <u>Svullnad minst till leden</u> I1: 8 (2%) I2: 4 (1%)	Medelhögt
Gold et al 2003 [86] Australien	Passiv övervakning av vaccinerade barn <7 i södra Australien 1997	I1: DTPa x 3 + DTPa3 GlaxoSmithKline K: DTPw x 3 + DTPa3 DTPw Commonwealth Serum Laboratories Limited, Melbourne 2, 4 och 6 månader, 18 månader, intra- muskulärt	Analys av SAICU rapporter 1997– 2000 över lokal- reaktioner. Föräldraenkät till fall efter fjärde dosen. Vaccina- tionsuppgifter från nationellt vaccina- tionsregister	<u>DTPa dos 4</u> I1: 24 719 K: 11 071	<u>Stora lokalreaktioner</u> I1: 60 (8 hela armen/benet) 243 per 100 000 K: 4 (0) 36 per 100 000  RR 6,7 (95% KI 2,4–18,5)	Lågt
Pichichero et al 2000 [60] USA	Kohort från [43–46] n=327 barn 4–6 år, 5 studieorter, USA Ca 1994–1997	I1: 6 olika DTPa efter 4 doser samma eller I2: Olika DTPa I3: 6 olika DTPa efter 3 doser DTPw + 1 DTPa K: DTPw Wyeth-Lederle efter 4 doser DTPw  2, 4 och 6 månader, 15–20 månader, 4–6 år, intramuskulärt	Föräldradagbok dag 0–4	<u>Dos 5</u> I1: 12 I2: 147 I3: 49 K: 10	<u>Lokal reaktion hela låret efter dos 5</u> I1: 0% I2: 2,7%  <u>Rodnad &gt;50 mm</u> I1: 16,5% I2: 18,5% I3: 10,2% K: 10  <u>Svullnad &gt;50 mm</u> I1: 12,4% I2: 15,5% I3: 4,1% K: 10	Medelhögt  Sekundäranalys av stor svullnad

DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin; DTPw = Difteri, stelkramp och helcellskikhostevaccin; I = Intervention; K = Kontroll; KI = Konfidensintervall; RR = Relativ risk

**Tabell 3.2.31** Biverkningar. Allergi.

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, administreringssätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat "annat" (ange) – antal/andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Nilsson et al 1998 [58]	RCT Sekundära analyser av n=9 829 spädbarn från [11]	I1: DTPa2 SmithKline Beecham I2: DTPa5 Connaught Laboratories	Föräldraenkät 2,5 år, om symtom på atopisk sjukdom.	<i>All</i> I1: 2 566 I2: 2 587 K1: 2 102 K2: 2 574	<i>Vid 2,5 års ålder (n=9 829)</i> <i>Pipande andning</i> <i>Klåda i knäveck</i> <i>Rinnande näsa</i> %                            %                            % I1: 545/21,7    457/16,2    53/2,1 I2: 514/20,3    385/15,2    53/2,1 K1: 439/21,4    302/14,7    53/2,6 K2: 542/21,5    383/15,2    48/1,9	Medelhögt  Totalfrekvens atopisk sjukdom 30% vid 2,5 års ålder
Nilsson et al 1996 [57]	Subgrupp: Utvidgad uppföljning av n=699 barn till 2,5 år	K1: DTPw Connaught Laboratories K2: DT SBL Vaccin	Subgrupp: Föräld- raenkät, pricktest och blindad klinisk undersökning vid 2 och 7 månaders ålder för utveckling av allergisk sjukdom	<i>Subgrupp</i> I1: 188 I2: 184 K1: 143 K2: 184	<i>Utveckling av atopisk sjukdom om ingen av föräldrarna har allergi (delpopulation n=279)</i> I1 och I2: 25,0% K1: 21,1 % K2: 22,0% NS	
Sverige	Sverige 1992	2, 4 och 6 månader, intramuskulärt				

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.31 fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, administreringsätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat "annat" (ange) – antal/andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Nilsson et al 2003 [56] Sverige	Kohort n=667 barn 7 års ålder Sverige 1999	I1: DTPa2 SmithKline Beecham 2, 4 och 6 månader och DTPa3 42 månader I2: DTPa5 Connaught Laboratories 2, 4 och 6 månader och DTPa5 4–6 I3: DTPw Connaught Laboratories 2, 4 och 6 månader och DTPa5 42 månader K: DT SBL Vaccin 2, 4 och 6 månader och Pa 2–3 doser vid 3–4 års ålder, intramuskulärt	Föräldraenkät om allergisk sjukdom, pricktest vid 7 års ålder	I1: 174 (111*+ 63) I2: 182 (72*+ 110) I3: 134 (80*+ 54) K: 177 (75*+ 102) *=påfyllnadsdos DTPa eller ny grund- vaccinering med Pa	<u>Prevalens av någon allergisk sjukdom</u> I1: 23,0% I2: 25,3% I3: 27,6% K: 28,8% <u>Prevalens av någon allergisk sjukdom i relation till påfyllnadsdos</u> I1: 25,2% I2: 26,4% I3: 30,0% eller till sen grundvaccination med Pa K: 29,3%  <u>RR</u> I1: 0,80 (95% KI 0,5–1,2) I2: 0,88 (95% KI 0,6–1,3) I3: 0,96 (95% KI 0,6–1,4) <u>Om ytterligare vaccination eller inte</u> I1: 1,32 (95% KI 0,7–2,5) I2: 1,08 (95% KI 0,6–1,8) I3: 1,25 (95% KI 0,7–2,3) K: 1,03 (95% KI 0,6–1,7)	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.31 fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, administreringsätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultat "annat" (ange) – antal/andel fall per grupp  P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Bergfors et al 2003 [49] Sverige	Fallsérie, n~645 barn från olika vaccinstudier och även rutin- vaccinering Sverige 1991	<u>Skyddseffektsstudie</u> I1: DTPa K: DT SSI 3, 5 och 12 månader subkutant <u>Sen första dos</u> I2: Pa vid 3–4 år, subkutant <u>Massvaccination</u> I3: DTPa I4: DT + DTPa + Pa I5: DT + Pa från 1–10 år, 3 doser med 2 och 6 månaders intervall subkutant/intramuskulärt <u>Kombinationsvaccinstudie</u> I6: DTPa-IPV SSI 3, 5 och 12 månader intramuskulärt <u>Påfyllnadsdosstudie</u> I7: DTPa vid 6 år, intramuskulärt <u>Rutinvaccination</u> I8: DTPa 3, 5 och 12 månader, intramuskulärt	Spontana rapporter av kliande knutor, läkarundersökning. Uppföljningstid 1–9 år (median 5,5 år)	I1: 1 724 K: 1 726  I2: 1 128  I3: 29 993 I4: 7 243 I5: 28 202  I6: 407  I7: 618  I8: ~7 000	<u>Förekomst av kliande knutor</u> <u>Skyddseffektsstudie</u> I1: 0,35% K: 0,35% <u>Sen första dos</u> I2: 0,44%; <u>Massvaccination</u> I3: 0,54% I4: 1,66% I5: 1,19% <u>Kombinationsvaccinsstudie</u> I6: 0,25% <u>Påfyllnadsdosstudie</u> I7: 0,16%; <u>Rutinvaccination</u> I8: ~0,14%	Lågt  Explorativ analys. Notera – olika ålder för start av Pa-vaccination, administra- tionssätt, totalt antal doser som innehåller aluminium, samt högt PT-innehåll i Pa-vaccinet
Bergfors et al 2005 [50] Sverige	Fallsérie n=19 barn 1–6 år med kliande knutor Sverige 2005	I: DTPa3 GlaxoSmithKline, DTPa3-IPV-Hib Glaxo- SmithKline, DTPa2-IPV- Hib Aventis Pasteur	Spontana rapporter av kliande knutor, läkarundersökning. Uppföljningstid 1–6 år (median 4,5 år)		19 fall av kliande knuta varav 16 testats positivt med epikutan test (talande för kontaktallergi mot aluminium)	Inte evaluerad. Inga nämndar- data

DT = Difteri- och tetanusvaccin; DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin;  
I = Intervention; IPV = Inaktiverat poliovaccin K = Kontroll; KI = Konfidensintervall; PT =  
Pertussistoxin (antigen); RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk;  
SBL = Statens bakteriologiska laboratorium

**Table 3.2.3] Biverkningar. Kramper. Jämförelse DTPw–DTPa-vacciner, DTPw–DTPa, DT/placebo–DTPa eller DTPa–DTPa-vacciner.**

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccin- typ och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, admi- nistreringssätt (intra- muskulärt eller sub- kutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultatmått: kramper med eller utan feber per dos – antal/andel fall per grupp  RR, 95% konfidensintervall (KI) eller p-värde – endast om signifikant	Bevisvärde  Kommentarer
Geier et al 2004 [69] USA	Retrospektiv kohort, passiv övervakning (VAERS) av vaccine- rade barn USA 1997	I: DTPa (inkluderade DTPa-Hib), olika tillverkare K: DTPw, olika tillverkare  USA-schema antas: 2, 4 och 6 månader, 18 månader, 5 år, intramuskulärt	Analys av VAERS 1997–1999	3,9 miljon levande födda/år 1995–1998 CDC-skattning 1997–1999: I: 52 601, 190 doser K: 10 315, 270 doser	<i>&lt;72 timmar med eller utan feber, antal/miljon doser</i> I: Kramper 3,6, infantil spasm 0,11, K: Kramper 13,4, infantil spasm 0,39  Kramper OR=0,27 (95% KI 0,22– 0,33), infantil spasm 3,4	Lågt  Åldersfördelning för varje vaccin- grupp ej angivet
Le Saux et al 2003 [79] Kanada	Kohort 12 sjukhus, upp- tagningsområde 25% av Kanadas barnpopulation 0–12 år Kanada 1995	I: DTPa5 Aventis Pasteur 1998–2001 K: DTPw Aventis Pasteur 1995–1996  2, 4 och 6 månader, 18 månader, intra- muskulärt	Aktiv sjuk- sköterske- uppföljning av sjukhusjournaler vid inläggning och akutbesök. Resultatmått sjukhusinlägg- ningar per månad	Skattat antal doser I: 0–6 år: 2 miljoner under 1998–2001 K: Uppgift saknas	<i>&lt;72 timmar, med feber</i> I: 0,25 per månad K: 1,21 per månad  <i>Utan feber</i> I: 0,19 per månad K: 0,46 per månad  Kramper med feber: p<0,001, Utan feber: p=0,053	Lågt
Gold et al 1999 [73] Australien	Passiv övervakning (SAICU) av vaccine- rade förskolebarn n=Inte uppgiven Södra Australien 1997	I: DTPa3 SmithKline Beecham K: DTPw Commonwealth Serum Laboratories, Melbourne  2, 4 och 6 månader, 18 månader, 4–5 år, intramuskulärt	Analys av SAICU- rapporter 1997– 1998	Antal doser skattade från nationellt vaccina- tionsregister: I: 85 747 K: 75 128	<i>&lt;7 dagar med eller utan feber</i> I: 4 (4,7/100 00) K: 12 (16,0/100 000) OR=0,62 (95% KI 0,47–0,82)	Lågt
Simondon et al 1997 [26] Senegal	RCT n=4 181 spädbarn Senegal 1990	I: DTPa2 Pasteur Mérieux Sérums och Vaccins K: DTPw Pasteur Mérieux Sérums och Vaccins  2, 4 och 6 månader, intramuskulärt	Veckobesök, med strukturerad enkät	I: 2 092 K: 2 089	<i>&lt;48 timmar med feber</i> I: 2/6 881 doser K: 2/6 595 doser NS	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Table 3.2.3J** fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccin- typ och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, admi- nistreringssätt (intra- muskulärt eller sub- kutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultatmått: kramper med eller utan feber per dos – antal/andel fall per grupp  RR, 95% konfidensintervall (KI) eller p-värde – endast om signifikant	Bevisvärde  Kommentarer
Rosenthal et al 1996 [71] USA	Retrospektiv kohort, passiv övervakning (VAERS) av vaccinerade barn 15 månader USA 1991	I: DTPa4 Lederle eller DTPa2 Connaught K: "Reguljärt" DTPw  USA-schema (2, 4 och 6 månader, 18 månader, 5 år, intramuskulärt)	Analys av VAERS rapporter 1991– 1993 om kramper	I: 5 miljoner doser av endera DTPa K: 27 miljoner doser "CDC-skattningar"	<72 timmar, med eller utan feber I: 29 (0,5/100 00) båda DTPa K: 421 (1,7/100 00)  p<0,001	Lågt
Beloradsky 1997 [87] Tyskland	CCT n=16 780 spädbarn München, Tyskland 1993	I1: DTPa2 Biken I2: DTPw Behringwerke K: DT  3 doser med 4–5 veckors intervall från 6–17 veckors ålder, påfyllnadsdos 15–25 månader, intramuskulärt	Instruktion till föräldrar att rapportera miss- tänkta biverkningar, intervju vid nästa besök	I1: 12 514 I2: 1 823 K: 2 095	<i>Kramper med feber inom 4–5 veckor</i> I1: 1/41 615 doser	Lågt  Endast data för DTPa kohort
Olin et al 1997 [16] Sverige	RCT n=82 892 spädbarn varav 10 194 vacci- nerade vid 2, 4 och 6 månader) Stockholm, Sverige 1993	I1: DTPa2 SmithKline Beecham I2: DTPa3 Chiron I3: DTPa5 Pasteur- Mérieux-Connaught K: DTPw Evans Medical Schema: 3, 5 och 12 månader (eller 2, 4 och 6 månader), intramuskulärt	Passiv rapporte- ring, strukturerad intervju vid nästa besök och vid 18 månader	I1: 20 697 I2: 20 728 I3: 20 747 K: 20 720	<48 timmar, med eller utan feber I1: 6 I2: 2 I3: 4 K: 13 <i>Infantil spasm &lt;72 timmar</i> K: 1  <i>RR (efter någon dos)</i> I1: 0,46 (95% KI 0,18–1,20) I2: 0,15 (95% KI 0,03–0,68) I3: 0,31 (95% KI 0,40–0,94) K: 1	Högt  Analysen inklude- rar alla 3 doser i båda schemana
Überall et al 1997 [52] Tyskland	RCT och CT n=10 271 spädbarn Ehrlangen Tyskland 1991	I: Takeda typ DTPa4 Wyeth-Lederle K1: DTPw Wyeth-Lederle K2: DT "reguljärt" Schema: 3, 4, 5 och 6 månader, 15–18 månader, DT 3 + 4,5 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok under 3 dagar. Telefonkontakt varannan vecka	I: 4 273 K1: 4 259 K2: 1 739	<72 timmar, med eller utan feber I: 1 K1: 4 K2: 0 NS	Högt (RCT) Lågt (CT)

Tabellen fortsätter på nästa sida



**Table 3.2.3J** fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccin- typ och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, admi- nistreringssätt (intra- muskulärt eller subku- tant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultatmått: kramper med eller utan feber per dos – antal/andel fall per grupp  RR, 95% konfidensintervall (KI) eller p-värde – endast om signifikant	Bevisvärde  Kommentarer
Gustafsson et al 1996 [11]	RCT n=9 829 spädbarn Stockholm, Sverige 1992	I1: DTPa2 SmithKline Beecham I2: DTPa5 Connaught Laboratories K1: DTPw Connaught Laboratories K2: DT SBL Vaccin  2, 4 och 6 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok under 14 dagar, strukturerad telefonintervju dag 1, dag 14 och varje månad	I1: 2 566 I2: 2 587 K1: 2 102 K2: 2 574	<72 timmar, med eller utan feber I1: 2 I2: 0 K1: 1 K2: 2 Icke signifikant	Medelhögt
Greco et al 1996 [12] Italien	RCT n=15 601 spädbarn Italien 1992	I1: DTPa3 SmithKline Beecham I2: DTPa3 Chiron Biocine K1: DTPw Connaught Laboratories K2: DT Chiron Biocine 2, 4 och 6 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok under 8 dagar, strukturerad tele- fonintervju dag 8 och varje månad	I1: 4 481 I2: 4 452 K1: 4 348 K2: 1 470	<48 timmar, med eller utan feber I1: 1 I2: 0 K1: 3 K2: 0 Icke signifikant	Medelhögt
Trollfors et al 1995 [4] Sverige	RCT n=3 450 spädbarn Göteborg, Sverige 1991	I: DTPa1 Amvax® K: DT Statens Seruminstitut 3, 5 och 12 månader, subkutant	Föräldradagbok under 7 dagar, strukturerad intervju dag 7	I: 1 724 K: 1 726	Kramper inom 48 timmar med feber I: 2 K: 0 Icke signifikant	Medelhögt
Halperin et al 1995 [42] Kanada/USA	RCT n=2 050 spädbarn Kanada och USA 1992	I1: DTPa5, låg dos Connaught Laboratories I2: DTPa5, hög dos Connaught Laboratories  2, 4 och 6 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok under 7 dagar, strukturerad telefonintervju dag 1 + dag 14	I1: 290 I2: 1 700	Kramper inom 48 timmar, med eller utan feber I1: 0 I2: 0 Icke signifikant	Medelhögt  Lågdosvaccinet användes i [11] Gustafsson 1996, högdos i Olin 1997 [16]

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Table 3.2.3J** fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land Startår	Intervention (I), vaccin- typ och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare Schema åldrar, admi- nistreringssätt (intra- muskulärt eller sub- kutant)	Uppföljningstid	Antal exponerade per grupp	Resultatmått: kramper med eller utan feber per dos – antal/andel fall per grupp  RR, 95% konfidensintervall (KI) eller p-värde – endast om signifikant	Bevisvärde  Kommentarer
Ad hoc-grupp 1988 [19] Sverige	RCT n=3 801 spädbarn Sverige 1986	I1: Pa1 JNIIH-7 I2: Pa2 JNIIH-6 K: Placebo  Två doser från 5–11 måna- der, intervall 2 månader, subkutant	Föräldradagbok under 14 dagar, intervju 24 timmar, telefonintervju 14 dagar	I1: 1 428 I2: 1 419 K: 954	<i>Kramper inom 24 timmar, med eller utan feber</i> 0 <i>Kramper inom 14 dagar, med eller utan feber</i> I1: 0 I2: 1 NS	Medelhögt
Kuno-Sakai et al 2004 [39] Japan	Retrospektiv kohort, DTPa-vaccinerade barn Japan 1989	I: DTPa, olika tillverkare, vaccinationsstart vid 3 månader (1989–2000) K: DTPa, olika tillverkare, vaccinationsstart vid 2 år (1982–1988)	Fall enligt japanska skadeersättnings- regler	DTPa: cirka 54,7 miljon doser vid 3 månader, 40,3 miljon doser vid 3, DTPw cirka 25,1 miljon doser vid 3 månader	<i>Kramper med feber</i> 1989–2000: 16 (3,0/miljon doser) 1982–1988: 4 (1/miljon doser) <i>Status epilepticus</i> 1989–2000: 2 (0,4/miljon doser) 1982–1988: 1 (0,2/miljon doser)	Lågt

CDC = Center for Disease Control; CT = Kontrollerad undersökning; DT = Difteri- och tetanusvaccin; DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin; DTPw = Difteri, stelkramp och helcells-kikhostevaccin; Hib = *Haemophilus influenzae* typ b; I = Intervention; JNIIH = Japanese National Institute of Health; K = Kontroll; KI = Konfidensintervall; NS = Ej signifikant; OR = Oddsquot; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk; SAICU = South Australia Immunisation Coordination Unit, Australiens passiva rapporteringssystem av allvarliga händelser efter vaccination; SBL = Statens bakteriologiska laboratorium; VAERS = Vaccine Adverse Event Reporting System, USA:s passiva rapporteringssystem

**Table 3.2.3K** Biverkningar. Dödsfall, livshotande händelse, encefalit eller encefalopati. Jämförelse DTPw–DTPa, DT/placebo–DTPa eller DTPa–DTPa.

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Population Land, startår Antal exponerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare, ålder för vaccination Åldrar, admini- streringssätt (intra- muskulärt eller sub- kutant)	Uppföljningstid	Resultat- mått dödsfall, livshotande händelse, anafylaxi – antal/andel fall per grupp	Resultat- mått dödsfall, livshotande händelse, anafylaxi, p-värde eller RR	Resultatmått ”andra allvarliga” – antal/andel fall per grupp	Resultat- mått ”andra allvarliga”, p-värde eller RR	Bevisvärde Kommen- tarer
Geier et al 2004 [69] USA	Retrospektiv kohort, passiv övervakning (VAERS) av vacci- nerade barn 0–5 år USA, 1997  <u>Antal exponerade per grupp</u> 3,9 miljoner levande födda/år 1995–1998, CDC-skattning 1997– 1999: I: 52 601 190 doser (inklusive DTPa-Hib) K: 10 315 270 doser	I: DTPa, olika tillverkare K: DTPw, olika tillver- kare  USA-schema antas: 2, 4 och 6 månader, 18 månader, intra- muskulärt	Analys av VAERS 1997–1999 med debutsymtom <3 dagar efter vaccination	<u>Per miljon doser</u> I: 1,5 SIDS 0,87 K: 2,7 SIDS 1,5	Dödsfall OR=0,5 (95% KI 0,35–0,83), SIDS OR=0,58  Livshotande händelse I: 1,0 K: 2,5 Encefalit eller encefalopati I: 0,095 K: 0,78	<u>Per miljon doser</u> <u>Sjukhusvård</u> I: 6,2 K: 16  <u>Livshotande händelse</u> I: 1,0 K: 2,5 Encefalit eller encefalopati I: 0,095 K: 0,78	Sjukhusvård OR=0,38 (95% KI 0,32–48). Livshotande OR=0,4 (95% KI 0,25–0,62) Encefalopati eller encefalit OR=0,12 (95% KI 0,04–0,37)	Lågt  Åldersfördel- ning för varje vaccinering saknas. Icke godtagbar statistisk analys
Moore et al 2004 [88] Kanada	Kohort, 12 sjukhus, upptagningsområde 50% av Kanadas barn- population 0–15 år, Kanada, 1993  <u>Skattat antal av doser</u> I: 7 miljoner K: 6 miljoner	I: DTPa5 Aventis Pasteur 1997–2002 K: DTPw Aventis Pasteur 1993–1997  2, 4 och 6 månader, 18 månader, intra- muskulärt	Aktiv sjuksköter- skeuppföljning av sjukhusjournaler vid inläggning och akutbesök. Resultat- mått sjukhus- inläggningar per månad	–	–	<u>Encefalit eller encefalopati &lt;7 dagar efter vaccination</u> I: 4 (<1/3,5 miljon doser) K: 3 (<1/3 miljon doser). <u>Icke vaccinerad orsak</u> I: 3 K: 3		Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Table 3.2.3K fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land, startår Antal exponerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare, ålder för vaccination Åldrar, admini- streringssätt (intra- muskulärt eller sub- kutant)	Uppföljningstid	Resultat- mått dödsfall, livshotande händelse, anafylaxi – antal/andel fall per grupp	Resultat- mått dödsfall, livshotande händelse, anafylaxi, p-värde eller RR	Resultatmått ”andra allvarliga” – antal/andel fall per grupp	Resultat- mått ”andra allvarliga”, p-värde eller RR	Bevisvärde Kommen- tarer
Braun et al 2000 [80] USA	Retrospektiv kohort, passiv övervakning (VAERS) av vaccinerade barn <7 år USA, 1995  <i>Antal exponerade per grupp</i> 1995–1998, 3,9 miljoner levande födda/år I: 1995, 4,9 miljon doser, endast dos 4–5, 1997, 14,8 miljon doser, alla doser K: 1995, 12,7 miljon doser, 1997, 5,5 miljon doser	I: DTPa2 Aventis Pasteur, DTPa4 Lederle, DTa3 SKB K: DTPw (till- verkare ej angivet)  USA-schema 2, 4 och 6 månader, 18 månader, intra- muskulärt	Analys av VAERS rapporter 1995– 1998	Rapporter per år under 1995–1998; Dödsfall I: 0, 4, 32 och 37 K: 35, 27, 17 och 2 Anafylaxi I: 0 K: 0	–	Rapporter 1995–1998; Andra allvarliga I: 2, 17, 99 och 63 K: 185, 122, 57 och 12	–	Lågt  Tidstrend- analys
Gold et al 1999 [73] Australien	Passiv övervakning (SAICU) av vacci- nerade förskolebarn, n=Inte uppgiven, Södra Australien, 1997  <i>Antal av doser skattat från nationellt vaccina- tionsregister</i> DTPa3: 85 747 doser DTPw: 75 128 doser	I: DTPa3 SmithKline Beecham K: DTPw Common- wealth Serum Laboratories, Melbourne  2, 4 och 6 månader, 18 månader, 4–5 år, intramuskulärt	Analys av SAICU rapporter 1997– 1998 för encefalo- pati, anafylaxi	<i>Anafylaxi</i> I: 0 K: 1 (1,3/ 100 000)	–	<i>Encefalopati</i> I: 0 K: 0	–	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Table 3.2.3K fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land, startår Antal exponerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare, ålder för vaccination Åldrar, admini- streringssätt (intra- muskulärt eller sub- kutant)	Uppföljningstid	Resultat- mått dödsfall, livshotande händelse, anafylaxi – antal/andel fall per grupp	Resultat- mått dödsfall, livshotande händelse, anafylaxi, p-värde eller RR	Resultatmått "andra allvarliga" – antal/andel fall per grupp	Resultat- mått "andra allvarliga", p-värde eller RR	Bevisvärde Kommen- tarer
Rosenthal et al 1996 [71] USA	Retrospektiv kohort, passiv övervakning (VAERS) av vaccinerade barn 15 månader–7 år, USA, 1991  I: 5 miljon doser, K: 27 miljon doser "CDC-skattning"	I: DTPa4 Lederle eller DTPa2 Connaught K: "Reguljärt" DTPw  USA-schema antas	Analys av VAERS rapporter 1991– 1993	–	–	<i>Sjukhusvård</i> I: 20 (0,2/100 000) K: 278 (0,9/100 000)	–	Lågt
Simondon et al 1997 [26] Senegal	RCT n=4 181 spädbarn, Senegal, 1990  <i>Antal exponerade per grupp</i> I: 2 092 K: 2 089	I: DTPa2 Pasteur Mérieux Sérums och Vaccins K: DTPw Pasteur Mérieux Sérums och Vaccins 2, 4 och 6 månader, intramuskulärt	Veckobesök, med strukturerad enkät	<i>Dödsfall inom 2 månader</i> I: 34 K: 38	Icke signifikant	–	–	Högt
Black et al 1997 [48] USA	RCT n=2 498 spädbarn, 897 barn Norra Kalifornien, USA, 1992  <i>Antal exponerade per grupp</i> I: 2 000 K: 498	I: DTPa3 Chiron Biocine K: DTPw Connaught  2, 4 och 6 månader, 15–18 månader, intra- muskulärt	Föräldradagbok 14 dagar. Data- bas länkning till dataregister för akutbesök och sjukhusvård	<i>Spädbarn</i> SIDS I: 3 K: 1	–	<i>Akutbesök</i> I: 94 K: 36 <i>Sjukhusvård</i> I: 27 K: 10	–	Medelhögt
Decker et al 1995 [44] USA	RCT n=2 189 spädbarn USA, 1990  <i>Antal exponerade per grupp</i> DTPa: 1 818 DTPw: 371	I: 13 DTPa-vacciner från olika tillverkare K: 2 DTPw-vacciner  2, 4 och 6 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok 14 dagar. Telefon- intervju dag 3 och vid nästa besök	<i>&lt;2 månader</i> I: 1 (SIDS) K: 0	–	<i>Sjukhusvård</i> I: 19 K: 2	–	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Table 3.2.3K fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land, startår Antal exponerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare, ålder för vaccination Åldrar, admini- streringssätt (intra- muskulärt eller sub- kutant)	Uppföljningstid	Resultat- mått dödsfall, livshotande händelse, anafylaxi – antal/andel fall per grupp	Resultat- mått dödsfall, livshotande händelse, anafylaxi, p-värde eller RR	Resultatmått ”andra allvarliga” – antal/andel fall per grupp	Resultat- mått ”andra allvarliga”, p-värde eller RR	Bevisvärde Kommen- tarer
Olin et al 1997 [16] Sverige	RCT n=82 892 spädbarn (varav 10 194 spädbarn vaccinerade vid 2, 4 och 6 månader) Stockholm, Sverige, 1993  <i>Antal exponerade per grupp</i> DTPa2: 20 697 DTPa3: 20 728 DTPa5: 20 747 DTPw: 20 720	I1: DTPa2 SmithKline Beecham I2: DTPa3 Chiron Biocine I3: DTPa5 Pasteur- Mérieux-Connaught K: DTPw Evans Medical Schema: 3, 5 och 12 månader (eller 2, 4 och 6 månader), intramuskulärt	Passiv rapporte- ring, strukturerad intervju vid nästa besök och vid 18 månader	<i>Dödsfall inom &lt;6 månader</i> I1: 8 I2: 10 I3: 4 K: 8	Icke signifikant	<i>Alla allvarliga reaktioner (utom dödsfall)</i> I1: 31 I2: 26 I3: 43 K: 52 <i>Invasiv bakteriell infektion</i> I1: 4 I2: 2 I3: 9 K: 6	Alla allvarliga reaktioner (utom döds- fall), p=0,06, Invasiv bakte- riell sjukdom p=0,17	Högt  Säkerhets- analyserna innefattar alla doser i bägge scheman
Überall et al 1997 [52] Tyskland	RCT och CT n=10 271 spädbarn Ehrlangen, Tyskland, 1991  DTPa: 4 273 DTPw: 4 259 DT: 1 739	I: Takeda typ DTPa4 Wyeth-Lederle K1: DTPw Wyeth- Lederle K2: DT ”reguljär” I & K1: 3, 4,5 och 6, 15–18 månader intra- muskulärt K2: 3 och 4,5 månader, intramuskulärt	Föräldradagbok 3 dagar, telefon- kontakt varannan vecka	<i>Dödsfall inom 2 månader</i> I: 0 K1: 2 (1 ence- falit, 1 SIDS) K2: 1 (SIDS)	–	<i>Hela studieperioden: Sjukhusvård pga all- varlig sjukdom</i> I: 48 K1: 55 K2: 13 <i>Invasiv bakteriell infektion</i> I: 10 K1: 4 K2: 0 (varav odlings- verifierad I: 2 K1: 2) Encefalopati: 0 Encefalit K1: 1	–	Högt (RCT), Lågt (CT)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Table 3.2.3K fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land, startår Antal exponerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare, ålder för vaccination Åldrar, admini- streringssätt (intra- muskulärt eller sub- kutant)	Uppföljningstid	Resultat- mått dödsfall, livshotande händelse, anafylaxi – antal/andel fall per grupp	Resultat- mått dödsfall, livshotande händelse, anafylaxi, p-värde eller RR	Resultatmått ”andra allvarliga” – antal/andel fall per grupp	Resultat- mått ”andra allvarliga”, p-värde eller RR	Bevisvärde Kommen- tarer
Gustafsson et al 1996 [11] Sverige	RCT n=9 829 spädbarn Stockholm, Sverige, 1992	I1: DTPa2 SmithKline Beecham I2: DTPa5 Connaught Laboratories K1: DTPw Connaught Laboratories K2: DT SBL Vaccin	Föräldradagbok under 14 dagar, strukturerad tele- fonintervju dag 1, dag 14 och varje månad	<u>Dödsfall inom 2 månader</u> I1: 1 (SIDS) I2: 0 K1: 1 (SIDS), K2: 0 <u>Andra dödsfall</u> K1: 0 K2: 2 (månad 7 och månad 14)	–	<u>Invasiv bakteriell sjukdom</u> I1: 1 I2: 0 K1: 2	–	Medelhögt
Gustafsson, Technical report Smittskydds- institutet, SMI-tryck 105-1995: 68–70	<u>Antal exponerade per grupp</u> I1: 2 566 I2: 2 587 K1: 2102 K2: 2 574	2, 4 och 6 månader, intramuskulärt						
Greco et al 1996 [12] Italien	RCT n=15 601 spädbarn 1992	I1: DTPa3 SmithKline Beecham I2: DTPa3 Chiron Biocine K1: DTPw Connaught Laboratories K2: DT Chiron Biocine	Föräldradagbok 8 dagar, struk- turerad telefon- intervju dag 8 och varje månad	<u>Dödsfall inom 2 månader</u> I1: 2 I2: 1 K1: 0 K2: 0	–	<u>Invasiv bakteriell sjukdom</u> I1: 1 I2: 1 K1: 1 K2: 3	–	Medelhögt
Trollfors et al 1995 [4] Sverige	RCT n=3 450 spädbarn Göteborg, Sverige, 1991	I: DTPa1 Amvax® K: DT Statens Seruminstitut	Föräldradagbok 7 dagar, struk- turerad intervju dag 7	Dödsfall inom 2 månader: 0	–	I: 1 (dödsfall) K: Invasiv bakteriell infektion 4	–	Medelhögt
	<u>Antal exponerade per grupp</u> I: 1 724 K: 1 726	3, 5 och 12 månader, subkutant						

Tabellen fortsätter på nästa sida

Table 3.2.3K fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Population Land, startår Antal exponerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare, ålder för vaccination Åldrar, admini- streringsätt (intra- muskulärt eller sub- kutant)	Uppföljningstid	Resultat- mått dödsfall, livshotande händelse, anafylaxi – antal/andel fall per grupp	Resultat- mått dödsfall, livshotande händelse, anafylaxi, p-värde eller RR	Resultatmått ”andra allvarliga” – antal/andel fall per grupp	Resultat- mått ”andra allvarliga”, p-värde eller RR	Bevisvärde Kommen- tarer
Storsaeter et al 1988 [41] Sverige	Sekundäranalys av [19] I: n=3 801 studie barn från RCT K: Nationell födelse- kohort från samma period Sverige, 1986  <u>Antal exponerade per grupp</u> I1: 1 419 I2: 1 428 K: 954	I1: Pa2 JN1H-6 I2: Pa1 JN1H-7 K: Placebo  Två doser från 5–11 månader, intervall 2 månader, subkutant	Genomgång av sjukhusjournaler för fall av invasiv bakteriell infek- tion identifierade med laborato- rierapporter. Ytterligare fall identifierades via det nationella dödsregistret	<u>Dödsfall</u> I1: 3 efter 2–20 veckor (2,1/1 000) I2: 1 efter 20 veckor (0,7/1 000) K: 0 <u>Födelsekohort</u> 47/57 000 (0,8/1 000), varav 21 utan medicinska exklusions- kriterier för aktuell RCT (0,4/1 000)	Studie- population vs födelse- kohort, p=0,02	<u>Invasiv bakteriell infektion</u> I1: 3 (2,1/1 000) I2: 2 (1,4/1 000) K: 1 (1,0/1 000) Födelsekohort 69/57 000 (1,1/1 000), varav 62 utan medi- cinska exklusions- kriterier	–	Lågt  Explora- tiv analys. Studien kan inte värdera kausalitet
Yabiku et al 1991 [74] Japan	Retrospektiv kohort, DTPa-vaccinerade barn 0 till flera år Osaka, Sakai, Toyono, Japan, 1987	I: DTPa, olika till- verkare, vaccinations- start vid 3–6 månader (Toyono) K: DTPa, olika till- verkare, vaccinations- start efter 2 år (O=Osaka, S=Sakai)	Officiella rappor- ter från sjukhus och infektions- centraler i två områden med olika ålder för start av vaccina- tionsprogrammet	–	–	<u>Bakteriell meningit, Incidens/100 000 alla åldrar</u> I: 1987: 2,0 1988: 5,4 K: 1987: O=6,3, S=3,2 1988: O=14,6, S=1,1  <u>Spädbarn</u> I: 1987: 1,0 1988: 5,4 K: 1987: Ingen uppgift 1988: O=3,7, S=1,1	Icke signifikant	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida



**Table 3.2.3K** fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Population Land, startår Antal exponerade per grupp	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccin- typ och tillverkare, ålder för vaccination Åldrar, admini- streringssätt (intra- muskulärt eller sub- kutant)	Uppföljningstid	Resultat- mått dödsfall, livshotande händelse, anafylaxi – antal/andel fall per grupp	Resultat- mått dödsfall, livshotande händelse, anafylaxi, p-värde eller RR	Resultatmått ”andra allvarliga” – antal/andel fall per grupp	Resultat- mått ”andra allvarliga”, p-värde eller RR	Bevisvärde Kommen- tarer
Kuno-Sakai et al 2004 [39] Japan	Retrospektiv kohort, DTPa-vaccinerade barn Japan, 1989  DTPa ca 54,7 miljon doser vid 3 månader, 40,3 miljon doser vid 3 år. DTPw c 25,1 miljon doser vid 3 månader	I: DTPa, olika tillverkare, vaccinationsstart vid 3 månader (1989–2000) K: DTPa, olika tillver- kare, vaccinationsstart vid 2 år (1982–1988)	Fall enligt japanska skade- ersättnings- regler	<i>SIDS + dödsfall pga encefalopati eller encefali</i> 1989–2000: 1+3 (0,7/ miljon doser) 1982–1988: 2+1 (0,7/ miljon doser)	–	<i>Encefalopati eller encefalit</i> 1989–2000: 7 (1,3/miljon doser) 1982–88: 4 (1,0/miljon doser)	–	Lågt

CDC = Center for Disease Control; CT = Kontrollerad undersökning; Fall-kontrollstudie; DT = Difteri- och tetanusvaccin; DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin; DTPw = Difteri, stelkramp och helcellskikhostevaccin; I = Intervention; JNIIH = Japanese National Institute of Health; K = Kontroll; KI = Konfidensintervall; OR = Oddsquot; Pa = Acellulärt kikhostevaccin; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk; SAICU\* = South Australia Immunisation Coordination Unit, Australiens passiva rapporteringssystem av allvarliga händelser efter vaccination; SBL = Statens bakteriologiska laboratorium; SIDS = Plötslig spädbarnsdöd (Sudden Infant Death Syndrome); VAERS\* = Vaccine Adverse Event Reporting System, USA:s passiva rapporteringssystem [72].

\* Observera att VAERS och SAICU är signalgenererande rapporteringssystem, i dessa studier använda för tid-trendanalyser. Nämnare för olika perioder är emellertid inte klart avgränsade med risk för rapporteringsbias och ökande underrapportering över tid.

## Referenser

1. Pittman M. Pertussis toxin: the cause of the harmful effects and prolonged immunity of whooping cough. A hypothesis. *Rev Infect Dis* 1979;1:401-12.
2. Cherry JD, Brunell PA, Golden GS, Karzon DT. Report of the task force on pertussis and pertussis immunization – 1988. *Pediatrics* 1988;81:939-84.
3. Wirsing von König C, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Inf Dis* 2002; 2:744-50.
4. Trollfors B, Taranger J, Lagergard 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.
5. Zackrisson GT, J. Trollfors B. History of whooping cough in non-vaccinated Swedish children related to serum antibodies to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin. *Pediatrics* 1990;116:190-4.
6. Romanus V, Jonsell R. Bergquist SO. Pertussis in Sweden after cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:364-71.
7. Prevention of whooping-cough by vaccination; a Medical Research Council investigation. *Br Med J* 1951;4721:1463-71.
8. Jefferson T. Why the MRC randomized trials of whooping cough (pertussis) vaccines remain important more than half a century after they were done. *J R Soc Med* 2007;100:343-5.
9. Vaccination against whooping-cough; the final report to the Whooping-Cough Immunization Committee of the Medical Research Council and to the medical officers of health for Battersea and Wandsworth, Bradford, Liverpool, and Newcastle. *Br Med J* 1959;46:994-1000.
10. Kendrick PL, Updyke EL, Eldering G. Comparison of Pertussis Cultures by Mouse Protection and Virulence Tests. *Am J Public Health Nations Health* 1949;39:179-84.
11. 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. *N Engl J Med* 1996;334: 349-55.
12. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med* 1996;334:341-8.
13. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981;68:650-60.
14. Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV (eds). Adverse effects of pertussis and rubella vaccines: a report of the Committee to review the adverse consequences of pertussis and rubella vaccines, Institute of Medicine. National Academic Press, Washington D.C. 1991;1-186.
15. Watanabe M, Nagai M. Acellular pertussis vaccines in Japan: past, present and future. *Expert Rev Vaccines* 2005;4: 173-84.

16. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet* 1997;350:1569-77.
17. Schmitt HJ, von Konig CH, Neiss A, Bogaerts H, Bock HL, Schulte-Wissermann H, et al. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA* 1996;275:37-41.
18. WHO meeting on case definition of pertussis: Geneva 10–11 January 1991. Geneva: World Health Organization; 1991 (Issue no. MIN/EPI/PERT/91.1).
19. Placebo-controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden – protective efficacy and adverse events. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet* 1988;1:955-60.
20. Blackwelder WC, Storsaeter J, Olin P, Hallander HO. Acellular pertussis vaccines. Efficacy and evaluation of clinical case definitions. *Am J Dis Child* 1991;145:1285-9.
21. Storsaeter J, Blackwelder WC, Hallander HO. Pertussis antibodies, protection, and vaccine efficacy after household exposure. *Am J Dis Child* 1992;146:167-72.
22. Storsaeter J, Olin P. Relative efficacy of two acellular pertussis vaccines during three years of passive surveillance. *Vaccine* 1992;10:142-4.
23. Aoyama T, Iwata T, Iwai H, Murase Y, Saito T, Akamatsu T. Efficacy of acellular pertussis vaccine in young infants. *J Infect Dis* 1993;167:483-6.
24. Schmitt HJ, Schuind A, Knuf M, Beutel K, Schulte-Wissermann H, Gahr M, et al. Clinical experience of a tricomponent acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids for primary vaccination in 22,505 infants. *J Pediatr* 1996;129:695-701.
25. Wirsing von Konig CH, Schmitt HJ, Neiss A. Observer bias in acellular pertussis vaccine trials. *Pediatrics* 1999;104:577-8.
26. Simondon F, Preziosi MP, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Iteman I, et al. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine* 1997;15:1606-12.
27. Trollfors B, Taranger J, Lagergard T, Lind L, Sundh V, Zackrisson G, et al. Efficacy of a monocomponent pertussis toxoid vaccine after household exposure to pertussis. *J Pediatr* 1997;130:532-6.
28. Stehr K, Cherry JD, Heininger U, Schmitt-Grohe S, uberall M, Laussucq S, et al. A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine. *Pediatrics* 1998;101:1-11.
29. Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, Giammanco A. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics* 2001;108:E81.
30. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household

- exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998;16:1907-16.
31. Gustafsson L, Hessel L, Storsaeter J, Olin P. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. *Pediatrics*. 2006;118:978-84.
32. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003;21:2003-14.
33. Tinnion ON, Hanlon M. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 1998;CD001478.
34. Wassilak S, Fine P, (rapporteurs). Vaccine Efficacy. In *Pertussis vaccine trials*. Brown F, Greco D, Mastrantonio S, Salmaso S, Wassilak S (eds) *Dev Biol Stand* 1997;89:121-93.
35. Bisgard KM, Rhodes P, Connelly BL, Bi D, Hahn C, Patrick S, et al. Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998-2001. *Pediatrics* 2005;116:e285-94.
36. Bettinger JA, Halperin SA, De Serres G, Scheifele DW, Tam T. The effect of changing from whole-cell to acellular pertussis vaccine on the epidemiology of hospitalized children with pertussis in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:31-5.
37. Hviid A, Stellfeld M, Andersen PH, Wohlfahrt J, Melbye M. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. *Vaccine* 2004;22:3530-4.
38. Juretzko P, von Kries R, Hermann M, Wirsing von Konig CH, Weil J, Gian G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany. *Clin Infect Dis* 2002;35:162-7.
39. Kuno-Sakai H, Kimura M. Safety and efficacy of acellular pertussis vaccine in Japan, evaluated by 23 years of its use for routine immunization. *Pediatr Int* 2004;46:650-5.
40. Taranger J, Trollfors B, Lagergard T, Lind L, Sundh V, Zackrisson G, et al. Unchanged efficacy of a pertussis toxoid vaccine throughout the two years after the third vaccination of infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:180-4.
41. Storsaeter J, Olin P, Renemar B, Lagergard T, Norberg R, Romanus V, Tiru M. Mortality and morbidity from invasive bacterial infections during a clinical trial of acellular pertussis vaccines in Sweden. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:637-45.
42. Halperin SA, Eastwood B, Barreto L, Mills E, Blatter M, Reisinger K, et al. Safety and immunogenicity of two acellular pertussis vaccines with different pertussis toxoid and filamentous hemagglutinin content in infants 2-6 months old. *Scand J Infect Dis* 1995;27:279-87.
43. Deloria MA, Blackwelder WC, Decker MD, Englund JA, Steinhoff MC, Pichichero ME, et al. Association of reactions after consecutive acellular or whole-cell pertussis vaccine immunizations. *Pediatrics* 1995;96:592-4.
44. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, Rennels MB, Pichichero ME, Englund JA, et al. Comparison of 13 acellular per-

- tussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics* 1995;96:557-66.
45. Pichichero ME, Deloria MA, Rennels MB, Anderson EL, Edwards KM, Decker MD, et al. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15- to 20-month-old children. *Pediatrics* 1997;100:772-88.
46. Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, Losonsky GA, Englund JA, Meade BD, et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000;105:e12.
47. Halperin SA, Eastwood BJ, Barreto L, Friesen B, Medd L, Meekison W, Guasparini R. Adverse reactions and antibody response to four doses of acellular or whole cell pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids in the first 19 months of life. *Vaccine* 1996;14:767-72.
48. Black SB, Shinefield HR, Bergen R, Hart C, Kremers R, Lavetter A, et al. Safety and immunogenicity of Chiron/Biocrine recombinant acellular pertussis-diphtheria-tetanus vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:53-8.
49. Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. *Vaccine* 2003;22:64-9.
50. Bergfors E, Bjorkelund C, Trollfors B. Nineteen cases of persistent pruritic nodules and contact allergy to aluminium after injection of commonly used aluminium-adsorbed vaccines. *Eur J Pediatr* 2005; 164:691-7.
51. Schmitt-Grohe S, Stehr K, Cherry JD, Heininger U, Uberall MA, Laussucq S, Eckhardt T. Minor adverse events in a comparative efficacy trial in Germany in infants receiving either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP (DTP) or DT vaccine. The Pertussis Vaccine Study Group. *Dev Biol Stand* 1997;89:113-8.
52. Uberall MA, Stehr K, Cherry JD, Heininger U, Schmitt-Grohe S, Laussucq S, Eckhardt T. Severe adverse events in a comparative efficacy trial in Germany in infants receiving either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP (DTP) or DT vaccine. The Pertussis Vaccine Study Group. *Dev Biol Stand* 1997;89:83-9.
53. Tozzi AE, Ciofi degli Atti ML, Wassilak SG, Salmaso S, Panei P, Anemona A, et al. Predictors of adverse events after the administration of acellular and whole-cell diphtheria-tetanus-pertussis vaccines. *Vaccine* 1998;16:320-2.
54. Tozzi AE, Olin P. Common side effects in the Italian and Stockholm I trials. *Dev Biol Stand* 1997;89:105-8.
55. Tozzi AE, Anemona A, Stefanelli P, Salmaso S, Atti ML, Mastrantonio P, Giammanco A. Reactogenicity and immunogenicity at preschool age of a booster dose of two three-component diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in children primed in infancy with acellular vaccines. *Pediatrics* 2001;107:E25.
56. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. Allergic disease at the age of 7 years after pertussis vaccination in infancy: results from the follow-up of a randomized con-

- trolled trial of 3 vaccines. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:1184-9.
57. Nilsson LK, NIM, Storsaeter, J, Gustafsson, L, Olin, P. Lack of association between pertussis vaccination and symptoms of asthma and allergy. *JAMA* 1996;275:760.
58. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:734-8.
59. Halperin SA, Scheifele D, Barreto L, Pim C, Guasparini R, Medd L, et al. Comparison of a fifth dose of a five-component acellular or a whole cell pertussis vaccine in children four to six years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:772-9.
60. Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, Rennels MB, Englund JA, Yerg DE, et al. Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four- to six-year-old children. *Pediatrics* 2000;105:e11.
61. Marshall H, Nolan T, Robertson D, Richmond P, Lambert S, Jacquet JM, Schuerman L. A comparison of booster immunisation with a combination DTPa-IPV vaccine or DTPa plus IPV in separate injections when co-administered with MMR, at age 4–6 years. *Vaccine* 2006;24:6120-8.
62. Black S, Friedland LR, Schuind A, Howe B. Immunogenicity and safety of a combined DTaP-IPV vaccine compared with separate DTaP and IPV vaccines when administered as pre-school booster doses with a second dose of MMR vaccine to healthy children aged 4–6 years. *Vaccine* 2006;24:6163-71.
63. Nilsson L, Faldella G, Jacquet JM, Storsaeter J, Silfverdal SA, Ekholm L. A fourth dose of DTPa-IPV vaccine given to 4–6 year old children in Italy and Sweden following primary vaccination at 3, 5 and 11–12 months of age. *Scand J Infect Dis* 2005;37:221-9.
64. Skowronski DM, Remple VP, Macnabb J, Pielak K, Patrick DM, Halperin SA, Scheifele D. Injection-site reactions to booster doses of acellular pertussis vaccine: rate, severity, and anticipated impact. *Pediatrics* 2003; 112:e453.
65. Halperin SA, Scheifele D, Mills E, Guasparini R, Humphreys G, Barreto L, Smith B. Nature, evolution, and appraisal of adverse events and antibody response associated with the fifth consecutive dose of a five-component acellular pertussis-based combination vaccine. *Vaccine* 2003;21:2298-306.
66. Liese JG, Stojanov S, Zink TH, Froeschle J, Klepadlo R, Kronwitter A, et al. Safety and immunogenicity of Biken acellular pertussis vaccine in combination with diphtheria and tetanus toxoid as a fifth dose at four to six years of age. *Munich Vaccine Study Group. Pediatr Infect Dis J* 2001;20:981-8.
67. DuVernoy TS, Braun MM. Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996–1998. *Pediatrics* 2000;106:E52.
68. Woo EJ, Burwen DR, Gatumu SN, Ball R; Vaccine Adverse Event Reporting System Working Group. Extensive limb swelling after immunization: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis* 2003;37:351-8.

69. Geier DA, Geier MR. An evaluation of serious neurological disorders following immunization: a comparison of whole-cell pertussis and acellular pertussis vaccines. *Brain Dev* 2004;26:296-300.
70. Geier DA, Geier MR. Serious neurological conditions following pertussis immunization: an analysis of endotoxin levels, the vaccine adverse events reporting system (VAERS) database and literature review. *Pediatr Rehabil* 2002;5:177-82.
71. Rosenthal S, Chen R, Hadler S. The safety of acellular pertussis vaccine vs whole-cell pertussis vaccine. A postmarketing assessment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:457-60.
72. Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. VAERS Working Group. *Vaccine* 1999;17:2908-17.
73. Gold M, Kempe A, Osbourn M. A comparison of serious adverse reactions to whole cell and acellular pertussis vaccines in South Australia. *Med J Aust* 1999;171:331-2.
74. Yabiku M, Ohkuni H, Shiomi M, Ishii T, Shimotuji T. Relationship between bacterial meningitis and acellular pertussis vaccine. *Dev Biol Stand* 1991;73:315-21.
75. Scheifele DW, Halperin SA, Ochnio JJ, Ferguson AC, Skowronski DM. A modified vaccine reduces the rate of large injection site reactions to the preschool booster dose of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine: results of a randomized, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1059-66.
76. Jacquet JM, Begue P, Grimprel E, Reinert P, Sandbu S, Silfverdal SA, et al. Safety and immunogenicity of a combined DTPa-IPV vaccine administered as a booster from 4 years of age: a review. *Vaccine* 2006;24:2440-8.
77. Scheifele DW, Halperin SA, Ferguson AC. Assessment of injection site reactions to an acellular pertussis-based combination vaccine, including novel use of skin tests with vaccine antigens. *Vaccine* 2001;19:4720-6.
78. Knuf M, Habermehl P, Faber J, Bock HL, Sanger R, Bogaerts H, et al. Assessment of nine candidate DTP-vaccines with reduced amount of antigen and/or without adjuvant as a fourth (booster-) dose in the second year of life. *Vaccine* 2006;24:5627-36.
79. Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, Whiting S, Scheifele D, Halperin S. Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics* 2003;112:e348.
80. Braun MM, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT, Ellenberg SS. Infant immunization with acellular pertussis vaccines in the United States: assessment of the first two years' data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Pediatrics* 2000;106:E51.
81. Fiumara A, Polizzi A, Mazzei R, Conforti L, Magariello A, Sorge G, Pavone L. Rett syndrome phenotype following infantile acute encephalopathy. *J Child Neurol* 2002;17:700-2.

82. Ciofi degli Atti ML, Olin P. Severe adverse events in the Italian and Stockholm I pertussis vaccine clinical trials. *Dev Biol Stand* 1997;89:77-81.
83. Freedman SB, Reed J, Burwen DR, Wise RP, Weiss A, Ball R. Transient bulging fontanelle after vaccination: case report and review of the vaccine adverse event reporting system. *J Pediatr* 2005;147:640-4.
84. Stehr K, Cherry JD. A comparative efficacy trial in Germany in which infants received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP (DTP) vaccine or DT vaccine. *Dev Biol Stand* 1997;89:58-62.
85. Schmitt HJ, Beutel K, Schuind A, Knuf M, Wagner S, Muschenborn S, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of a combined diphtheria, tetanus, and tricomponent acellular pertussis vaccine at fourteen to twenty-eight months of age. *J Pediatr* 1997;130:616-23.
86. Gold MS, Noonan S, Osbourn M, Precepa S, Kempe AE. Local reactions after the fourth dose of acellular pertussis vaccine in South Australia. *Med J Aust* 2003;179:191-4.
87. Beloradsky BH. Case-control study to evaluate the efficacy of the BIKEN acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids (DTaP) in infants. *Dev Biol Stand* 1997;89:70-3.
88. Moore DL, Le Saux N, Scheifele D, Halperin A; Members of the Canadian Paediatric Society/Health Canada Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Lack of evidence of encephalopathy related to pertussis vaccine: active surveillance by IMPACT, Canada, 1993–2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:568-71.



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

#### 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 påssjukevaccin (ej tillgängligt i Sverige) skyddar mot påssjuka och dess komplikationer men de enskilda studiernas bevisvärde är begränsat (Evidensstyrka 3).
  - Separat mässlingsvaccin (ej tillgängligt i Sverige) skyddar mot mässling och dess komplikationer (Evidensstyrka 3).
  - Vad det gäller skyddseffekt av det separata vaccinet mot röda hund saknas evidens från randomiserade kontrollerade studier. Emellertid har det nuvarande vaccinationsprogrammet för barn med MPR-vaccinet medfört att antalet fall av röda hund reducerats kraftigt (numera registreras endast enstaka ströfall vart eller vartannat år). Inga fosterskador orsakade av röda hundvirus har rapporterats sedan 1985. Detta faktum belyser att frånvaro av starka evidens enligt internationellt vedertagen evidensgradering inte kan likställas med avsaknad av effekt.
- MPR-vaccin ökar risken för feberkramper inom två veckor 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-vaccin orsakar inte autism eller autismspektrumstörning (Evidensstyrka 3).

## Inledning

### Mässling

#### *Smittämnet, sjukdomen och dess konsekvenser*

Mässling orsakas av ett virus som är så smittsamt, att i en icke vaccinerad befolkning kommer nästan alla att ha smittats innan de når vuxen ålder [1–5]. Denna stora smittsamhet beskrevs redan på 1840-talet av den danske läkaren Peter Panum som besökte Färöarna under en pågående mässlingsepidemi [4]. Mässlingviruset inducerar så god immunitet att det behöver en befolkning av minst 500 000 för att kunna hålla sig kvar och fortsatt spridas. Är befolkningen mindre kan inte viruset finna tillräckligt många icke-immuna individer som är mottagliga. Före vaccinationsprogrammen uppträdde epidemierna vanligen vartannat till vart tredje år och de flesta infektionerna inträffade mellan åldrarna 5 till 9 år. De flesta dödsfallen inträffade hos barn under 1 års ålder och hos vuxna. Mässling anses ha dödat cirka 8 miljoner människor årligen innan de omfattande vaccinationsprogrammen startade. Även efter omfattande vaccination i en befolkning kan mässlingvirus pga sin smittsamhet hålla sig kvar bland de fortfarande ovaccinerade, även om de är få [5,6].

Mässling har en inkubationstid på 10–12 dagar [5]. De första symtomen består av feber, sjukdomskänsla, ögoninflammation, snuva, och hosta som varar 2–4 dagar. Sjukdomen tar sig då som en övre luftvägsinfektion, men sedan stiger temperaturen, ibland över 40°C. På munslemhinnan uppträder de typiska koplikska fläckarna och inom en till två dagar kommer hudutslagen [7]. De börjar som regel ungefär två veckor efter smittotillfället och sprider sig under 3–4 dagar från huvudet ner över bålarna, armarna och benen. Utslagen bleknar efter ytterligare 3–4 dagar.

Viruset sprider sig från svalgets slemhinnor till ögonen, där de orsakar inflammation, och vidare via blodet. Patienterna är smittsamma från

2–4 dagar innan utslagen kommer till fyra dagar efter utslagen försvunnit [5]. Mässlingvirus stimulerar vissa delar av immunsystemet och hämmar andra [7–11]. Framför allt reduceras den del av immunsystemet som står för den cellförmedlade immuniteten – en viktig komponent i kroppens försvar mot mässlingviruset. Viruset ökar därigenom sin möjlighet att föröka sig hos sin värd. På grund av den nedsatta cellförmedlade immuniteten är risken för andra infektioner, t ex diarré och lunginflammation, ökad i upp till sex månader efter en mässlingsepisod. Den kvarstående immuniteten efter genomgången mässlinginfektion är livslång [5]. Under mässlingsepidemin på Färöarna år 1846 var de som överlevt den förgående epidemin 65 år tidigare fortfarande skyddade [4].

Infektioner med mässlingvirus leder ofta till komplikationer. I utvecklade länder uppkommer öroninflammation hos 7–9 procent av alla mässlingssjuka, lunginflammation hos 1–6 procent, och diarré hos 8 procent. Därtill förekommer hjärninflammation (encefalit) hos 1–2 per 2 000 och i en dödlig form kallad subakut skleroserande panencefalit (SSPE) hos 1/100 000 [1,5,10,12].

Inte mindre än 1–3 per 1 000 mässlingssjuka dör, dödsfallen inträffar framför allt i åldrarna <5 år och >20 år [1,5]. Bland barnen är dödsorsaken i 60 procent lunginflammation. Den orsakas av en komplicerande bakteriell infektion, eller är virusorsakad. Andra förekommande komplikationer är hjärtsäcksinflammation, hjärtmuskelinflammation, leverinflammation, luftrörskatarr, inflammation i slemhinnorna i mun och tarmar, brist på blodplättar m m [5].

De nu använda mässlingvaccinerna, kombinerade med vacciner mot påssjuka och röda hund (MPR-vaccin), inducerar både specifika antikroppar och cellförmedlad immunitet mot mässlingviruset [5]. Därtill ökas produktionen av virusdödande interferon.

FN:s Generalförsamling angav år 2002 som ett mål att reducera dödligheten i mässling med 50 procent i världen. Enligt en färsk rapport beräknas att mellan 1999 och 2005 minskade denna dödlighet med 60 procent. Det innebär att nära 7,5 miljoner dödsfall i mässling förbyggdes under dessa år genom vaccination [13].

## *Svenska förhållanden*

När Socialstyrelsen år 1971 rekommenderade allmän mässlingsvaccination av svenska barn förekom initialt en diskussion om denna vaccination verkligen behövdes och om inte risken för biverkningar av vaccinet var för stor. Efter debatt infördes det allmänna vaccinationsprogrammet [14,15]. År 1982 övergick man till att i programmet använda ett kombinerat mässling–påssjuka–röda hundvaccin (MPR) [16]. På grund av oro bland allmänheten för biverkningar minskade emellertid så småningom andelen vaccinerade barn. År 2000 låg vaccinationstäckningen under den nivå där andelen immuna minskat så mycket att risk fanns för att mässlingsepidemier skulle kunna uppkomma. Om inget hade gjorts kunde Sverige ha drabbats av epidemier. Nu har emellertid vaccinationsfrekvensen åter ökat så att denna risk har minskat. Under åren 1997–2006 har mellan 3 och 77 fall av mässling inträffat per år i Sverige [17].

I Linköping insjuknade i juni 2005 under loppet av någon vecka tre vuxna kvinnor i klassisk mässling. Personerna kände inte varandra. En utredning visade att samtliga tre hade smittats av en 40-årig man som just kommit hem från Thailand. Han hade insjuknat i en utslagssjukdom som krävde sjukhusvård. En av kvinnorna var släkt med mannen och hade följt med honom till sjukhuset. En kvinna hade befunnit sig i samma väntrum som mannen och mindes honom väl. Den tredje kvinnan var en sjukhusanställd. Ingen av kvinnorna hade tidigare haft sjukdomen och ingen var vaccinerad. Ett 17 månader gammalt barn till en av kvinnorna fick gammaglobulin men insjuknade likväl 10 dagar senare i en mycket lindrig mässling [18].

## *Vaccinet*

I Sverige förkommer mässlingsvaccin enbart i kombination med vaccin mot påssjuka och röda hund (MPR-vaccin). Det separata mässlingsvaccinet avregistrerades i Sverige 31 december 2005. De mässlingsvaccinstammar, som ingår i kombinationsvacciner består av levande, försvagat mässlingvirus. En vaccinstam benämns Schwarz och en andra Enders Edmonston. Dessa virusstammar togs fram och licensierades på 1960-talet i USA [5,19]. De utvecklades från en virusstam som benämndes Edmonston, efter namnet på den mässlingssjuka tonåring som det isolerats från. Vaccinstammarna Schwarz och Enders Edmonston, som

nu används i stor omfattning i kombinationsvaccin består av levande virus som försvagats genom upprepade vävnadsodlingar, så kallade passager. I andra länder förekommer de även i separata mässlingsvacciner.

## **Påssjuka**

### ***Smittämnet, sjukdomen och dess konsekvenser***

Påssjuka, eller parotit, är en virusinfektion som idag framför allt träffar barn; förr fick man ofta påssjuka först i vuxen ålder om man levat isolerat. Inkubationstiden är vanligtvis 16–18 dagar men kan variera mellan 14 och 28 dagar [20,21]. En tredjedel av fallen visar inga symtom. Infektionen är mindre smittsam än mässling och vattenkoppor hos barn. Påssjuka orsakar först ospecifika symtom som feber, aptitförlust, sjukdomskänsla och huvudvärk. Sedan följer symtom framför allt från andningsvägarna i 40–50 procent av fallen [22], före 5 års ålder inte sällan som lunginflammation [23]. Genom spridning via blodet kan infektionen nå andra organ. Infektion i parotiskörtlarna förekommer i 60–70 procent och tycks vara särskilt vanligt hos barn i åldrarna 2–9 år [20,24]. Förstoring av körtlarna brukar finnas kvar 10 dagar eller mer. Även andra spottkörtlar engageras i 10 procent. Man kan i några fall se svåra komplikationer till påssjuka även om parotiskörtlarna inte är engagerade. De sjuka barnen brukar behöva vara hemma från skolan i genomsnitt 6–7 dagar [22,25].

Hos nyfödda orsakar påssjukeviruset vanligen lindriga infektioner, men allvarlig sjukdom kan förekomma [26,27]. I få fall får barn komplikationer i form av ledbesvär, eller infektion i bukspottkörteln [20,22]. Det har diskuterats om detta kan leda till skada på de insulinproducerande betacellerna med risk för åtföljande diabetes [28]. Påssjukevirus kan även skada hjärtmuskeln [29,30], orsaka övergående njurfunktionspåverkan [20] och infektera centrala nervsystemet [20,22,31]. En vanlig komplikation är hjärnhinneinflammation, som i regel är ganska lindrig och snabbt övergående. Påssjuka kan orsaka hörselnedsättning och dövhet [20,22,32]. Infektion i testiklarna inträffar oftast hos vuxna, men kan förekomma före puberteten [20,22,33] och kan i få fall leda till senare nedsatt fertilitet eller sterilitet [20] och ökad risk för testikelcancer [34,35]. Det senare ifrågasätts numera [36]. Dödsfall i påssjuka är inte vanliga [20].

Påssjukepidemier brukade uppträda ungefär vart tredje år och oftast på vintern–våren [37,38].

I Storbritannien har påssjuka återkommit i epidemisk form pga otillräcklig vaccination i befolkningen, i sin tur beroende på bristande tillgång till påssjukevaccin under åren 1982–1986. Under januari 2005 inträffade närmare 5 000 fall, framför allt i åldrarna 19–23 år [39].

### ***Svenska förhållanden***

Under åren 1977–1979, innan vaccination mot påssjuka hade påbörjats i Sverige, inträffade i genomsnitt 435 fall av påssjuka per 100 000 invånare och år. Efter att vaccinationen införts förkom 1993–1995 mindre än ett fall per 100 000 och år. Vaccinationen har alltså reducerat sjukdomens förekomst med mer än 99 procent [20]. Under åren 1998–2007 har 8–82 påssjukefall inträffat per år i hela Sverige [40].

### ***Vaccinet***

Bland det tiotal olika påssjukevirusstammar som används för vaccinframställning i världen används Jeryl Lynn-stammen och dess derivat RIT4385 i Sverige. De ingår i de i Sverige använda MPR-vaccinerna. Namnet Jeryl Lynn kommer från den flicka som viruset isolerades från. Hon var dotter till den kanske mest framstående forskaren bakom vaccinets tillkomst, M Hilleman [21]. Det separata påssjukevaccinet avregistrerades i Sverige 31 december 2005.

Det är känt att påssjukeviruset förekommer i flera olika genetiska varianter, vaccinet innehåller en av dem [41]. Det är ännu okänt om den immunitet som vaccinet inducerar täcker alla dessa varianter.

## **Röda hund**

### ***Smittämnet, sjukdomen och dess konsekvenser***

Röda hund (rubella) är en barnsjukdom orsakad av ett virus som bara förekommer hos människa [42]. Det finns ingen känd djurreservoar.

Sjukdomssymtomen är oftast lätta. Hos 20–50 procent av alla med serologiskt konstaterad sjukdom är symtomen inte ens märkbara. Hos yngre barn är i regel det första symtomet ett rödprickigt utslag. Äldre barn

och vuxna får vanligtvis först lite feber, allmän sjukdomskänsla och övre luftvägssymtom några dagar innan utslaget kommer. Sjukdomen ger få komplikationer, men däremot är risken stor för allvarliga komplikationer hos fostret om modern blir sjuk i början av graviditeten [42]. Efter en röda hundepidemi i Australien år 1941 upptäckte en observant ögonläkare att många barn föddes med grå starr [43].

De vanligaste fosterskadorna är dövhet, hjärtmissbildning, hjärnskada och blindhet. Den som skadats under fostertiden kan även få senkomplikationer såsom diabetes, sköldkörtelsjukdom, tidigt klimakterium och benskörhet [44].

Åren 1964–1965 förekom stora epidemier med mer än 12 miljoner rapporterade fall i USA. Dessa orsakade 11 000 fosterdödsfall och 20 000 fosterskadade barn [42]. Efter införandet av vaccination mot röda hund i USA har sedan 2001 färre än 25 fall av sjukdomen röda hund rapporterats per år. Man uppskattar att 91 procent av befolkningen nu är immun och att bevakningen för att förhindra epidemier fungerar adekvat [45].

### ***Svenska förhållanden***

I Sverige var röda hund en av de vanligaste barnsjukdomarna fram till 1980-talet. Före år 1974 rapporterades i medeltal 14 barn per år med allvarliga fosterskador orsakade av röda hund. Allmän vaccination mot röda hund infördes i Sverige av 12-åriga flickor år 1974. Trots hög vaccinationstäckning av flickorna utbröt omfattande epidemier 1978–1980 [46]. År 1982 infördes allmän vaccination av alla barn, både pojkar och flickor, vid 18 månaders ålder och vid 12 års ålder. Därmed försvann den tidigare reservoaren för virus hos pojkar och män. Efter år 1985 har inte ett enda barn rapporterats med fosterskador orsakade av röda hund. I Sverige har det under åren 1998–2007 förekommit 0–3 fall av röda hund årligen [17].

### ***Vaccinet***

Ända sedan år 1974, då vaccination mot röda hund introducerades, har virusstammen i röda hundvaccinet bestått av RA 27/3, som framställs genom passager i humana diploida fibroblaster [44]. Numera finns i Sverige endast röda hundvaccinet med denna vaccinstam i kombination

med vaccin mot mässling och påssjuka, MPR-vaccin. Det separata röda hundvaccinet avregistrerades 31 december 2005 men kan fås med generell licens.

### **Mässling–påssjuka–röda hundvaccin (MPR-vaccin)**

Målet med kombinationsvaccinet är att med enbart två injektioner kunna skydda mot alla tre sjukdomarna. I föreliggande rapport granskas den vetenskapliga dokumentation för skydd och allvarliga biverkningar efter vaccination med MPR-vaccin.

#### *Svenska förhållanden*

MPR-vaccin i tvådos-schema erbjuds sedan 1982 till alla barn vid 18 månader och 12 års ålder. Efter 1 januari 2007 rekommenderas MPR-vaccination vid 18 månaders och 6–8 års ålder för barn födda fr o m 2002 [47]. Anslutningen har sedan år 1983 varit 90 procent eller högre i båda åldersgrupperna men i början av 2000-talet inträffade en tillfällig nedgång bland de yngsta till 89 procent. I januari 2007 hade täckningsgraden åter ökat till 96 procent med en variation i olika kommuner mellan 85 och 100 procent. Risken för sjukdomsutbrott ökar om vaccinationstäckningen är under 90 procent i ett område under en längre tid. De senaste åren har antalet kommuner där mindre än 90 procent av tvååringarna är vaccinerade med MPR-vaccin minskat från 148 kommuner år 2002 till 6 kommuner år 2007 [40].

Det första MPR-vaccinet godkändes för användning år 1971 [48]. De MPR-vacciner som förekommer i Sverige framgår av Tabell 3.3.1.

**Tabell 3.3.1** Vaccinstammar ingående i MPR-vaccin som används i Sverige.

<b>Vaccinstammar från mässling, påssjuka och röda hundvirus</b>	<b>Produktnamn Tillverkare</b>
Schwarz, RIT4385 och RA 27/3	Priorix® GlaxoSmithKline
Enders Edmonston, Jeryl Lynn och RA 27/3	M-M-R®II Sanofi Pasteur MSD



# Systematisk litteraturgenomgång

## Frågeställningar

### Skyddseffekt

- Skyddar kombinationsvaccin mot mässling–påssjuka–röda hund (MPR-vaccin) barn mot insjuknande i mässling, påssjuka och röda hund och mot komplikationer av respektive sjukdomar inklusive fosterskador av röda hund?
- Ger MPR-vaccin långvarigt – livslångt skydd mot sjukdomarna och deras komplikationer?

### Biverkningar

- Ger MPR-vaccin allvarliga biverkningar? Med allvarliga biverkningar avses biverkningar som kräver sjukhusvård och/eller riskerar att ge bestående men eller död.

## Inklusions- och exklusionskriterier

### *Inklusionskriterier*

#### *Population:*

Barn 1–12 år gamla.

#### *Intervention:*

MPR-vaccin, bestående av vaccinstammar som ingår i de i Sverige idag använda MPR-vaccinerna (se Tabell 3.3.1).

- Levande försvagat mässlingsvirus (vaccinstammen Schwarz eller Enders Edmonston).
- Levande försvagat påssjukesvirus (vaccinstammen Jeryl Lynn eller RIT4385).
- Levande försvagat röda hundvirus (vaccinstammen RA 27/3).

#### *Kontroll:*

Placebo eller annat vaccin.

#### *Effektåtgång:*

Sjukdomsfall.

#### *Studietyper:*

Randomiserade kontrollerade prövningar.

Kontrollerade prövningar.

Kohortstudier.  
Fall–kontrollstudier.  
Systematisk översikt.

### ***Exklusionskriterier (avgränsningar)***

Irrelevanta effektmått.  
Serologiska korrelat som effektmått.  
Monovalenta vaccin eller någon av kombinationer av enbart två vaccin (mässling/påssjukevaccin eller mässling/röda hundvaccin).  
Vaccin till barn med sällsynta eller andra sjukdomar t ex immundefekt, hepatit A.  
Ålder <12 månader och >12 år.  
Studier som kartlägger täckningsgrad.

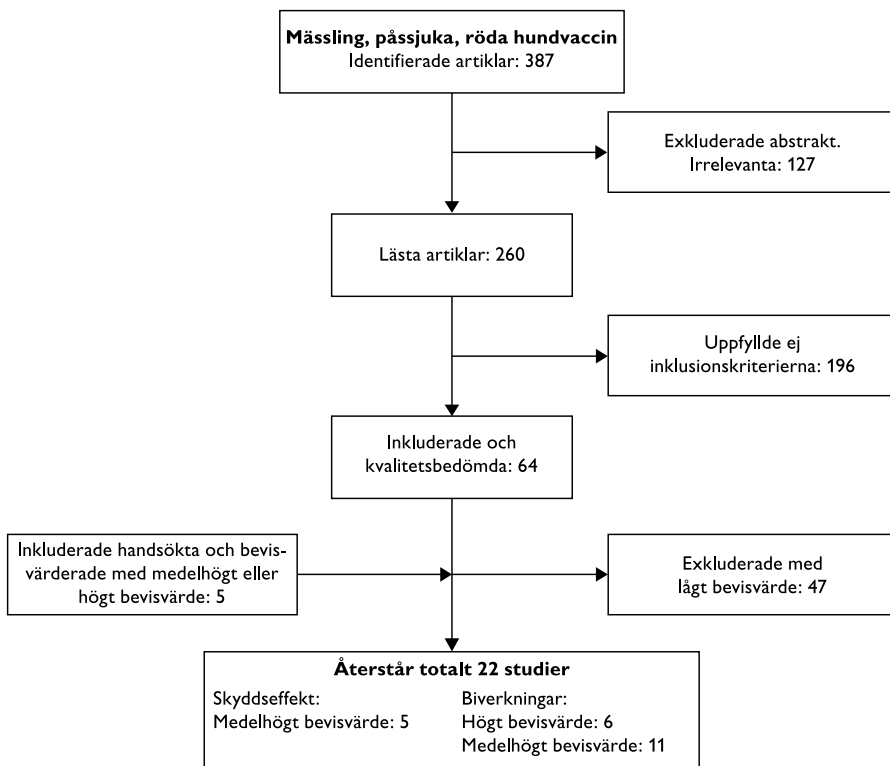
## **Resultat av litteratursökningen och urval av studier**

### **Sökstrategier**

För detaljerad redovisning av sökstrategier, se Bilaga 1.

Den systematiska översikten har fokuserats på skyddseffekt och biverkan av kombinationsvaccin mot mässling–påssjuka–röda hund eftersom det är det vaccin som används i Sverige idag. Det finns i vårt land inte några preparat registrerade som innehåller separata vaccin enbart inriktade mot mässling, påssjuka eller röda hund var för sig. Sökningen har dock initialt även omfattat de separata vaccinererna och resultaten av dessa sökningar redovisas kortfattat. Resultaten i studierna har dock ej tabellerats utan beskrivs enbart i texten.

Den systematiska litteratursökningen omfattande huvudfrågeställningarna skyddseffekt och biverkan av kombinerat mässling–påssjuka–röda hundvaccin resulterade i totalt 387 artiklar, varav 64 uppfyllde inklusionskriterierna och kvalitetsbedömdes. Bland dessa bedömdes 47 ha lågt bevisvärde. Vad avser skyddseffekt bedömdes fem studier ha medelhögt bevisvärde och för biverkan återfanns sex studier med högt bevisvärde och 11 med medelhögt (se Figur 3.3.1).



**Figur 3.3.1** Flödesschema för den systematiska genomgången av studier av skyddseffekt och misstänkta biverkningar av MPR-vaccin.

Sökningar inom området skyddseffekt och misstänkta biverkningar av vaccin enbart riktat mot mässling gav totalt 157 abstrakt varav 81 uppfyllde inklusionskriterierna. Efter ytterligare granskning av studierna i fulltextformat bedömdes 15 vara relevanta.

Sökningarna inom området skyddseffekt och misstänkta biverkningar av vaccin enbart riktat mot påssjuka resulterade totalt i 176 abstrakt. Dessa lästes och 44 artiklar bedömdes uppfylla inklusionskriterierna. Vid ytterligare granskning av studierna i fulltextformat bedömdes 5 av 19 studier vara relevanta.

Sökningar inom området skyddseffekt och misstänkta biverkningar av vaccin enbart riktat mot röda hund gav totalt 261 abstrakt, varav 103 uppfyllde de primära inklusionskriterierna. Efter ytterligare granskning av studierna i fulltextformat bedömdes 16 vara relevanta.

## Beskrivning av studier och resultat

### Skyddseffekt

#### Separat mässlingsvaccin (ej tabellerade)

Studier med medelhögt bevisvärde:

Hull och medarbetare undersökte år 1983 utbrott av mässling i tre gambianska byar [49]. Totalt 146 fall inträffade bland 1 073 barn yngre än 11 år. Bland de ovaccinerade barnen insjuknade 43 procent i mässling, jämfört med 6 procent hos de vaccinerade. Det visade sig att de som vaccinerats vid nio månaders ålder eller senare hade ett skydd av vaccin om 89 procent, medan det var 37 procent hos dem som vaccinerats vid 6–8 månaders ålder. I en analys som endast omfattade barn som insjuknat efter 1 års ålder noterades 48 fall bland 132 ovaccinerade barn medan man bland de som vaccinerats från 12 månaders ålder fann följande skyddseffekter: vaccination vid 12–14 månader 85,5 procent (95% KI 40,9–94,6%), >15 månader 90,2 procent (95% KI 76,2–95,2%). Som vaccin användes ett levande försvagat vaccin (Attenuvax<sup>®</sup>, en variant av Enders Edmonson-stammen).

År 1984 inträffade en mässlingsepidemi i Gambia i ett område där man hade vaccinerat barnen sedan år 1974 med en dos mässlingsvaccin av Schwarzstammen [50]. År 1985 hade man dokumentation att 90 procent av de 446 barnen mellan 1 och 9 års ålder var vaccinerade. Epidemin orsakade mässling hos 3,6 procent av de vaccinerade barnen, men hos 30,1 procent av dem som inte blivit vaccinerade (bortresta vid vaccinationstillfället, hade vägrat vaccination, eller var senare inflyttade). Proportionen fall bland barn som hade belägg för att de var vaccinerade var signifikant lägre än hos ovaccinerade ( $p < 0,001$ ).

En undersökning av skyddseffekten av mässlingsvaccin genomfördes i samband med en mässlingsepidemi i Kanada av DeSerres och medar-

betare och publicerades år 1995. Dels bestod den av en skolbaserad fallkontrollstudie av 563 fall med 1 126 kontroller, dels en kohortstudie av 493 syskon till fallen i skolan. Analys av den relativa risken att insjukna i mässling hos dessa barn visade att skyddet ökade från 85 procent hos dem som vaccinerats vid 12 månaders ålder till  $\geq 94$  procent hos dem som vaccinerats vid 15 månaders ålder eller senare. Trenden mot bättre skydd med ökande ålder vid vaccination var signifikant ( $p < 0,001$ ) [51].

De bättre resultaten med två vaccindoser jämfört med en framgår av en kohortstudie i Alaska utförd år 1998 av Lynn och medarbetare, som dock inte exakt identifierar det använda vaccinet (som vaccin angavs MCV= measles containing vaccine). Bland 3 679 skolbarn i två skolor hade 50,4 procent, respektive 45,5 procent fått två eller fler vaccindoser vilket gav ett skydd hos 94,1 procent (95% KI 55,9–99,2%,  $p < 0,001$ ) [52].

Sammanfattningsvis finns sedan drygt 20 år några studier från olika delar av världen av medelhögt bevisvärde som visar att vaccination mot mässling skyddar. Bland dessa studier finns sådana som använt mässlingsvaccin baserat på en av de vaccinstammar som ingår i de i Sverige använda MPR-vaccinerna.

### **Separat påssjukevaccin (ej tabellerade)**

Studier med medelhögt bevisvärde:

En påssjukeepidemi i klasserna 6–8 i en skola i USA gjorde det möjligt att efteråt värdera hur effektivt vaccination med Jeryl-Lynn-vaccinet varit, antingen givet ensamt, i kombination med röda hundvaccin, eller i form av MPR-vaccin. Det visade sig på basen av frågeformulär till de 481 eleverna att skyddseffekten oavsett vaccinform hade varit 81,2 procent. Skyddseffektens storlek påverkades inte av hur gamla de varit vid vaccinationen, eller om vaccinet givits ensamt eller i kombination med röda hund och/eller mässlingsvacciner [53].

Wharton och medarbetare studerade en epidemi om 332 fall av påssjuka som inträffade i en skola i USA där mer än 95 procent av barnen som var 8–17 år tidigare hade vaccinerats med påssjuke- eller MPR-vaccin [54]. Påssjukevaccinet gav en skyddseffekt av 78 procent (95% KI 65–86%) hos dem som man visste inte tidigare haft påssjuka.

Åren 1999–2000 inträffade två påssjukeepidemier i Schweiz. I genomsnitt 80 procent av befolkningen var vaccinerad med antingen påssjukevaccin med samma vaccinstam (Jeryl Lynn) som används i Sverige idag, eller en annan stam (Rubini). Den senare vaccinstammen visade dålig effekt medan Jeryl Lynn-vaccinet gav ett skydd om 70 procent mot sjukdomen påssjuka (95% KI 50–80%) [55].

En studie av Hersh och medarbetare visade med lågt–medelhögt bevisvärde att två doser av påssjukevaccinet med samma viruskomponent, Jeryl Lynn som används i Sverige ger avsevärt bättre skydd än en dos [25]. Undersökningen bygger på en påssjukeepidemi med 269 fall, som inträffade i en skola i USA. Studenter som enbart hade fått en dos av vaccinet hade större risk att insjukna jämfört med dem som erhållit två doser (RR = 5,2; 95% KI 1,0–206,2%). Skyddseffekten beräknades till 83 procent (95% KI 57–94%).

Sammanfattningsvis finns enstaka studier med medelhögt bevisvärde som talar för att separat påssjukevaccin skyddar mot sjukdomen påssjuka.

### **Separat röda hundvaccin (ej tabellerade)**

Vi finner ingen rapport som har högt eller medelhögt bevisvärde vad gäller skydd mot röda hund med vaccin som bara innehåller virusstammen RA 27/3.

Dock finns ekologiska studier som ger stöd för en skyddseffekt men sådana studiers bevisvärde är lågt eftersom man inte kan utesluta tillblandning av effekter av varjehanda störfaktorer. De aktuella studierna analyserar röda hundförekomst i samhället före och efter införandet av vaccination. Det är dock värt att notera att de ekologiska studierna av röda hund och röda hundorsakade fosterskador från Sverige, Finland och USA alla visar samma sak: införande av röda hundvaccination redan i barnåldern åtföljs av en dramatisk reduktion av antalet röda hundorsakade fosterskador. Detta talar för att skyddseffekten av vaccination mot röda hund är betydande och har lett till att det smittsamma viruset inte längre kan fortsätta att cirkulera i samhället när så många individer är immuna [46,56–58].

Sammanfattning: Även om de enskilda studiernas bevisvärde måste anses lågt är det ytterst osannolikt att de dramatiska effekterna på befolkningsnivå kan förklaras av inverkan av störfaktorer. Efter införandet år 1982 av det nuvarande vaccinationsprogrammet för barn med MPR-vaccinet inträffar endast enstaka fall av röda hund varje år. Inga fosterskador orsakade av röda hundvirus har rapporterats sedan år 1985. Därför är det rimligt att åsätta slutsatsen att röda hundvaccination skyddar mot röda hundinsjuknande och röda hundassocierade fosterskador.

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

Studier med medelhögt bevisvärde (Tabell 3.3.2):

I en studie av Vitek och medarbetare undersöktes effekten av en eller två doser MPR-vaccin från USA (vaccinstammar ej angivna) i samband med en mässlingsepidemi bland skolbarn år 1994 [59]. Bland 16 ovaccinerade barn insjuknade sju (44 procent), bland de 320 som fått en vaccindos insjuknade tio (3 procent) och bland de 289 som hade fått två doser insjuknade ingen. Två doser var alltså effektivare än en dos ( $p < 0,003$ ).

En mässlingsepidemi inträffade år 2003 på Marshallöarna trots att 80–90 procent av befolkningen vaccinerats med en dos av MPR-vaccin [60]. För att få bukt med epidemin var man tvungen att vaccinera >35 000 personer av en befolkning om 51 000. En detaljerad studie av 72 hushåll visade att varje hushåll i genomsnitt omfattade 11 personer med i medeltal 5,5 personer per rum. Även om MPR-vaccinets effektivitet nådde 92 procent med en dos kunde mässlingsviruset med sin extrema smittsamhet spridas vidare pga trångboddheten. Först med två vaccindoser kunde ett tillräckligt skydd uppnås med en effektivitet av 95 procent (95% KI 82–98%). Vilket MPR-vaccin som användes är ej angivet, men sannolikt är det MMRII från Merck.

En mässlingsepidemi som inträffade år 1998 i Alaska bland gymnasieelever i två skolor studerades av Lynn och medarbetare [52]. Av 3 679 elever hade 50,4 procent i den ena skolan och 45,5 procent i den andra fått två doser av MPR-vaccin. Man fann att jämfört med dem som fått en dos hade de som fått två doser en stigande skyddseffekt som var 94 procent (95% KI 56–99%). I studien betonas betydelsen av en andra MPR-vaccindos för att få tillräckligt skydd mot mässling.

I en studie av en epidemi om 332 fall av påssjuka, som inträffade i en skola i USA där >95 procent av barnen var vaccinerade med MPR-vaccin, fann man att vaccinets skyddseffekt mot påssjuka var 81 procent (95% KI 70–88%) hos dem där det fanns registrerat att de inte haft påssjuka tidigare [54].

Bland barnen i en religiös grupp i London inträffade 1998–1999 en påssjukepidemi med 161 fall. Jämförelse mellan fallen och valda kontroller tillhörande samma religiösa grupp om 192 individer visade att två doser av MPR-vaccinet gav en skyddseffekt av 88 procent (95% KI 62–96%); en dos gav 64 procent (95% KI 40–78%) [61].

Ekologiska studier med lågt bevisvärde (dessa studier är ej tabellerade): En ekologisk studie av skydd mot röda hund och dess komplikationer från Sverige följde upp effekterna av den allmänna vaccinationen mot röda hund som infördes år 1974 för 12-åriga flickor följt av vaccination av pojkar och flickor vid 18 månader och 12 års ålder med MPR-vaccin från 1982 [12]. Före år 1974 föddes i medeltal 14 barn per år med fosterskador av röda hund. Åren 1975–1985 uppträdde i medeltal bara två fall per år och efter 1985 har inga ytterligare fall förekommit.

I Finland infördes år 1982 ett tvådos vaccinationsprogram med MPR-vaccin. Inga nya inhemska fall har inträffat av påssjuka, röda hund eller mässling sedan år 1996. Enstaka importerade fall har förekommit. Det sista barnet med fosterskador av röda hundvirus registrerades år 1986 [58,62].

Sammanfattningsvis ger MPR-vacciner enligt några studier med medelhögt bevisvärde belägg för skydd mot mässling och påssjuka. Ekologiska studier från Sverige och Finland visar att MPR-vaccination leder till en kraftig minskning av röda hundinfektion och elimination av dess komplikation kongenitalt röda hundsyndrom.

De studier som finns avseende MPR:s skyddseffekt och som har medelhögt bevisvärde pekar alla åt samma håll. Sammantaget med de studier som finns för de separata vaccinerna (mässling och påssjuka), vilka också med medelhögt bevisvärde visar liknande resultat, samt de stora



effekter som införandet av vaccination haft på förekomsten av de tre sjukdomarnas utbredning motiverar att Evidensstyrkan blir 3.

## **Biverkningar**

### **Separat mässlingsvaccin (ej registrerat i Sverige, ej tabellerade)**

I en dubbelblind placebokontrollerad studie från USA år 1981 med högt bevisvärde undersökte Lerman och medarbetare förekomsten av biverkningar hos barn som fick sex olika mässling–påssjuka–röda hundvacciner, eller placebo [63]. Varje barn fick två injektioner i sådana kombinationer att man kunde värdera de biverkningar som uppträdde i relation till alla de prövade vaccinerna och placebo. Det visade sig att gruppen som fått mässlingskomponenten, Moraten, inte hade mer hudutslag än kontrollgruppen (Moratenstammen är en vidareutveckling av Edmonstonstammen). Samma gällde även för andra biverkningar såsom feber, symtom från andningsvägar, förstörade lymfkörtlar, ledbesvär och ögonirritation. Biverkningar som förekommer i mindre omfattning kan emellertid inte uteslutas pga begränsat antal deltagare (n = 85).

Swartz och medarbetare undersökte i en studie i Israel år 1968 biverkningarna av ett mässlingsvaccin innehållande Schwarzstammen jämfört med tre andra levande försvagade mässlingsvacciner och en placebo (steril koksaltlösning) [64]. Feber, 38,3–39,2°C, förekom hos 29 av de 81 undersökta barnen vilket var dubbelt så ofta som i placebogruppen som omfattade 84 barn. Högre feber, 39,3–40°C, sågs hos 12 av de vaccinerade barnen, även det dubbelt så ofta som i placebogruppen. Febern varade inte längre än i kontrollgruppen. Hudutslag uppträdde hos 23 av de 81 barnen som fått Schwarzvaccinet, men hos bara 10 i placebogruppen. Utslagen var inte mer långvariga i vaccingruppen än i placebogruppen. Symtom som ögoninflammation, snuva och diarré var inte, eller obetydligt, vanligare i vaccingruppen än hos kontrollerna. Hosta och halsont var däremot något vanligare än i kontrollgruppen.

I en välkontrollerad dubbelblind studie av Naficy och medarbetare i Iran år 1967 gavs olika levande försvagade mässlingsvacciner, inkluderande Edmonston B-, Schwarz- och Beckenhamvirusstammarna [65]. Resultaten med Beckenhamstammen kommenteras inte här eftersom det vac-

cinet inte används i Sverige. Komplikationerna kontrollerades under 15 dagar efter vaccinationen bland barnen som bodde i byar på cirka 1 000 och 2 500 meters höjd. Fler komplikationer registrerades bland barn yngre än 2 år jämfört med dem äldre än 2 år. Feber  $>38^{\circ}\text{C}$  var vanligare hos de vaccinerade än kontrollerna i alla grupper. Symtom på övre luftvägsinfektion förekom oftare bland de yngre än 2 år, men inte hos de äldre än 2 år jämfört med kontrollerna. Hudutslag var vanligare än hos kontrollerna i båda åldersgrupperna som bodde i de lägre byarna; i de på högre nivå fanns utslag frekventare än kontrollerna bara hos barnen som var  $<2$  år gamla. Diarré var vanligt, men förekom lika ofta även hos kontrollerna och kunde liksom en del andra symtom, som några fall av öroninflammation, snarast hänföras till det hårda klimatet och den fattiga miljön.

*Sammanfattningsvis* orsakar mässlingsvaccin med Schwarz- eller Edmonston B-vaccinstammarna feber som vanligaste biverkan vid första injektion; även hög feber  $>39^{\circ}\text{C}$  i en del fall. Därtill kan hudutslag förekomma och i låg frekvens symtom som vid halsinfektion. Även om studierna var väldesignade och hade högt bevisvärde var de underdimensionerade för att upptäcka subtila skillnader i förekomst av biverkningar. Rapporter med bevisvärde som belyser förekomst av allvarliga och/eller sällsynta biverkningar av separat mässlingsvaccin saknas.

### **Separat påssjukevaccin (ej registrerat i Sverige, ej tabellerat)**

I ovan nämnda dubbelblinda placebokontrollerade studie av Lerman och medarbetare sågs inte mer biverkningar i gruppen som fick påssjukevaccin bestående av virusstammen Jeryl Lynn jämfört med kontrollgruppen vare sig i hudutslag, feber, symtom från andningsvägar, förstörade lymfkörtlar, ledbesvär eller ögonirritation [63]. Biverkningar som förekommer i mindre omfattning kan emellertid inte uteslutas pga begränsat antal deltagare ( $n = 83$ ).

*Sammanfattningsvis* finns en rapport med högt bevisvärde, men baserad på få deltagare. Den talar för att påssjukeviruskomponenten i det MPR-vaccin som används i Sverige inte orsakar mer biverkningar än överk-

samt medel (placebo). Rapporter med bevisvärde som belyser förekomst av allvarliga och/eller sällsynta biverkningar av separat påssjukevaccin saknas.

### **Separat röda hundvaccin (ej registrerat i Sverige, ej tabellerat)**

Studien av Lerman och medarbetare inkluderade även barn som fick röda hundvaccinet bestående av virusstammen RA 27/3 [63]. Det förelåg ingen skillnad i förekomst av hudutslag, feber, symtom från andningsvägar, ledbesvär, ögonirritation, eller lymfkörtelförstoring mellan den grupp som vaccinerats och de som erhöll placebo. Biverkningar som förekommer i mindre omfattning kan emellertid inte uteslutas pga begränsat antal deltagare (n = 88).

*Sammanfattningsvis* finns en rapport med högt bevisvärde, men baserad på få deltagare. Den talar för att röda hundviruskomponenten i det MPR-vaccin som används i Sverige inte orsakar mer biverkningar än överksamt medel (placebo). Några ytterligare rapporter med högt till medelhögt bevisvärde som belyser förekomst av allvarliga och/eller sällsynta biverkningar av separat röda hundvaccin har inte identifierats.

### **Kombinationsvaccin mot mässling–påssjuka–röda hund (Tabell 3.3.3). Studerade biverkningar har kursiverats**

Biverkningar av MPR-vaccin undersöktes av Peltola och medarbetare år 1982–1983 bland 686 finska tvillingpar som i en dubbelblind placebokontrollerad studie antingen fick MPR-vaccin (Virivac<sup>®</sup>), eller placebo och tre veckor senare istället placebo, eller vaccin [66]. Efter bortfall återstod 581 tvillingpar. Vaccinet orsakade biverkningar hos 0,5–4,0 procent. Dessa bestod oftast av *irritabilitet* och *feber*. De förekom med ett maximum runt dag 10 efter vaccinationen. Symtom från andningsvägarna, illamående och kräkningar var däremot vanligare bland kontrollerna.

Ytterligare en välkontrollerad studie av biverkningar orsakade av MPR-vaccin (Virivac<sup>®</sup>) genomfördes med samma uppläggning som i den föregående studien bland 1 162 monozygota och heterozygota tvillingar i Finland av Virtanen och medarbetare år 2000 [67]. De flesta av de

äldre barnen hade redan vaccinerats tidigare och hälften av de återstående hade haft mässling. Totalt 6 procent av tvillingarna fick biverkningar. I åldrarna 14–18 månader uppträdde biverkningarna mellan dag 6 och 14 med ett maximum på dag 10. Vanligast var feber  $>38,5^{\circ}\text{C}$  (OR = 3,28; 95% KI 2,23–4,82). Samma trend följde symtom som *utslag*, *ledsmärtor*, *ögoninflammation*, *behov av sängläge*, *slöhet* och *irritabilitet*. Vid sex års ålder var systemreaktionerna 5–15 gånger mindre vanliga och endast ledvärk visade en relation till vaccinationen. De sexåringar som tidigare fått vaccin vid 14–18 månaders ålder uppvisade 16 gånger färre symtom än de ovaccinerade. Tvillingskap, kön, allergianamnes, eller infektioner påverkade inte förekomsten av dessa biverkningar. Inom några dagar efter vaccinationen utvecklade 15–20 procent av barnen i såväl placebo- som vaccingruppen symtom från andningsvägarna.

En dansk registerbaserad studie av Hviid och medarbetare publicerad år 2004 undersökte om det fanns något underlag för misstanken att MPR-vaccinationen kunde öka risken för *diabetes typ 1* [68]. Under 4 720 517 personårs uppföljning fann man 681 barn med typ 1-diabetes. Man bestämde den relativa risken att utveckla diabetes hos barn som hade fått åtminstone en dos av ett visst vaccin jämfört med ovaccinerade barn. Inget vaccin, inkluderande MPR-vaccin, visade något samband med diabetes. För MPR-vaccin var den relativa risken 1,14 (95% KI 0,90–1,45). Inte heller hos genetiskt predisponerade barn, som hade syskon med diabetes, fanns någon koppling till vaccination. Det fanns inte heller belegg för ansamling av diabetesfall 2–4 år efter vaccinationerna.

I en dansk studie av Hviid och medarbetare år 2005, som omfattade 2 900 463 personår letade man efter samband mellan barnvaccinationer och biverkningar i form av *infektioner som krävde sjukhusinläggning* [69]. Bakgrunden var misstanken att med dagens många vaccinationer skulle immunsystemet överlastas. Något samband fanns inte mellan MPR-vaccination och biverkningar i form av infektioner som övre luftvägsinfektioner, virus- eller bakterieorsakad lunginflammation, blodinfektion, bakterie-, eller virusorsakad hjärnhinneinflammation, eller diarré.

I en annan dansk studie av Vestergaard och medarbetare år 2004 undersöktes det eventuella sambandet mellan MPR-vaccination och feberkramper [70]. Av totalt 537 171 barn vaccinerades 439 251 med MPR-vaccin (82 procent) och av dem hade 17 986 barn *feberkramper* åtminstone vid ett tillfälle. Av dessa inträffade 973 inom två veckor efter MPR-vaccination. Den relativa risken (RR) för att feberkramper skulle inträffa ökade inom två veckor efter vaccination i förhållande till ovaccinerade (RR = 2,75; 95% KI 2,55–2,97). För senare uppträdande feberkramper var risken inte större än för icke-vaccinerade barn. Vid 15–17 månaders ålder var relativa risken för feberkramper inom 2 veckor efter MPR-vaccination 1,56 per 1 000 barn (95% KI 1,44–1,68). Däremot var risken 3,97 per 1 000 barn för syskon till barn som haft feberkramper (95% KI 2,90–5,49) och 19,47 för barn som själva tidigare haft feberkramper (95% KI 16,05–23,55). Barn som fått feberkramper efter MPR-vaccination hade en något förhöjd risk att få återkommande feberkramper (RR = 1,19; 95% KI 1,01–1,41), men ingen ökad risk för epilepsi (RR = 0,70; 95% KI 0,33–1,50).

I en randomiserad studie av 49 barn undersökte Ipp och medarbetare år 2004 förekomsten av *akut smärta* i anslutning till vaccination med två olika MPR-vacciner, Priorix<sup>®</sup> och MMR II<sup>®</sup> [71]. Det visade sig att Priorix<sup>®</sup> orsakade signifikant mindre lokal smärta än MMR II<sup>®</sup>.

I en fall–kontrollstudie av Black och medarbetare år 1991 i USA undersöktes om gängse barnvaccinationer hade något samband med fall av *invasiv bakteriell sjukdom*, som inträffat hos 223 barn [72]. Två matchade kontroller uppsöktes för varje inträffat fall av sjukdom. Man fann inget sådant samband hos barn vaccinerade med MPR-vaccin och som följts under perioderna 8–30 och 31–60 dagar efter vaccinationen (OR för perioden 8–30 dagar = 0,53; 95% KI 0,06–4,47 och OR för perioden 31–60 dagar = 0,21; 95% KI 0,03–2,19).

Hjärnhinneinflammation orsakades tidigare framför allt av påssjuevirus. *Icke-infektiös hjärnhinneinflammation* hade även noterats efter MPR-vaccination där det ingående påssjueviruset utgjordes av Urabestammen. Man gick därför över till MPR-vaccin som innehöll Jeryl Lynn-stammen, vilken ingår i det svenska MPR-vaccinet. I USA genom-

fördes mot denna bakgrund en studie för att undersöka om icke-infektiös hjärnhinneinflammation uppträdde efter användning av detta senare MPR-vaccin [73]. Genomgång av data från fyra stora hälsovårdsorganisationer (HMO:s) i USA omfattande 500 000 barn yngre än sju år baserat på automatiserade rapporter talade för en ökad risk av *icke-infektiös hjärnhinneinflammation* 0–14 dagar efter MPR-vaccination, även om antalet fall var lågt. Man gjorde därför en detaljerad genomgång av kliniska data för inlagda patienter efter MPR-vaccination där Jeryl Lynn-stammen ingick i vaccinet. Man fann inga belägg för en ökad risk för icke infektiös hjärnhinneinflammation efter vaccination med MPR-vaccin som innehöll Jeryl Lynn-stammen.

I en fall–kontrollstudie från USA undersökte Davis och medarbetare om något samband fanns mellan inflammatorisk tarmsjukdom och MPR-vaccination [74]. Sammanlagt 142 personer med diagnosen inflammatorisk tarmsjukdom födda mellan 1958–1989 inkluderades tillsammans med upp till fem matchade kontroller för var och en ( $n = 432$ ). Man fann inget samband mellan MPR-vaccinationen och insjuknande i *Crohns sjukdom*,  $n = 75$  (OR = 0,4; 95% KI 0,08–2,0), eller mellan vaccinationen och *ulcerös colit*,  $n = 67$  (OR = 0,8; 95% KI 0,18–3,56), eller mellan vaccinationen och all *inflammatorisk tarmsjukdom*,  $n = 142$  (OR = 0,59; 95% KI 0,21–1,68). Barn som vaccinerats efter 18 månaders ålder hade en signifikant minskad risk för inflammatorisk tarmsjukdom (OR = 0,16; 95% KI 0,04–0,68).

Wickens och medarbetare undersökte i en randomiserad fall–kontrollstudie på Nya Zeeland riskfaktorer för *astma* hos barn 7–9 år gamla [75]. De hade utvalts från den omfattande International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Sammanlagt 233 barn med astma och som behandlades jämfördes med 241 kontrollbarn som inte hade pipande andning och inte hade haft någon behandling för astma. Det fanns ingen signifikant association mellan MPR-vaccination och astma.

En studie av Maher och medarbetare från USA undersökte om vaccinationer i barneåldern kunde medföra en ökad risk för *astma* hos barn [76]. Sammanlagt 1 778 fullgångna barn ingick i en matchad fall–kontroll-

studie där matchningen omfattade födelsedatum, kön och status vid födelsen och att de alla hade varit inskrivna vid en läkarmottagning med gängse kontinuerlig uppföljning. Förekomst av pipande andning och vaccinationer registrerades liksom riskfaktorer för astma såsom ras, födelsevikt, ingen amning vid två månaders ålder, förekomst av astma i familjen, moderns ålder, om hon var gift och om hon rökte. Man fann att 9 procent av barnen hade astma, men det förelåg inget samband mellan barnvaccinationer, inkluderande MPR, och uppträdande av astma hos barnen.

Bremner och medarbetare från Storbritannien publicerade år 2005 en fall-kontrollstudie om förekomst av *hösnuva* hos 7 098 barn hade visat något samband med rutinvaccinationer såsom MPR, BCG och DTP [77]. En kontroll per fall matchades med avseende på ålder, kön och läkarmottagning. Jämfört med dem som MPR-vaccinerats vid 14 månaders ålder (29,5 procent av hela materialet) så hade de ovaccinerade barnen (2,3 procent) en oddskvot för hösnuva på 0,79 (95% KI 0,58–1,08), alltså ingen ökad risk för hösnuva efter MPR-vaccination. Vaccination med MPR efter två års ålder var kopplat till en minskad risk för hösnuva (OR = 0,62; 95% KI 0,48–0,80).

I en fall-kontrollstudie från USA, omfattande 252 fall av typ 1-diabetes och 768 matchade kontroller, undersöktes om det fanns något samband mellan insjuknande i *diabetes* och vaccinationer som MPR, DTP, *Haemophilus influenzae* typ b och hepatit B [78]. Man fann inget samband mellan insjuknande i diabetes typ 1 och något av dessa vacciner, inkluderande MPR-vaccinet.

Madsen och medarbetare genomförde år 2002 en befolkningsbaserad retrospektiv kohortstudie i Danmark av alla barn födda mellan januari 1991 och december 1998 för att undersöka om det fanns ett samband mellan MPR-vaccination och *autism* [79]. Danmark har liksom Sverige unika födelsenummer för alla individer vilket ger ett mycket säkert underlag för sådana studier. Via dessa födelsesiffror kunde alla barn som fått diagnosen autism återfinnas genom det danska Centrala Psykiatriregistret. Bland de 537 303 barnen i kohorten, som represen-

terade 2 129 864 personer, hade 440 655 (82 procent) fått MPR-vaccin. Man identifierade 316 barn som fått diagnosen autism och 422 som fått autismspektrumdiagnos. Sedan man tagit hänsyn till eventuella störande faktorer kunde man visa att den relativa risken för autistisk sjukdom i gruppen vaccinerade barn var 0,92 (95% KI 0,68–1,24). Den relativa risken för annat *autismspektrumtillstånd* var 0,83 (95% KI 0,65–1,07). Denna mycket stora studie talar emot att MPR-vaccin skulle kunna orsaka autism, eller autismspektrumstörning.

Taylor och medarbetare publicerade år 2002 en studie som studerade om MPR-vaccination hade något samband med uppträdande av *tarmproblem* eller *typisk/atypisk autism* hos barn [80]. Man undersökte 278 barn med autism och 195 barn med atypisk autism, födda mellan 1979 och 1998. De lokaliserades huvudsakligen via register över barn med handikapp i norra London. Under de 20 åren efter 1979 fann man ingen signifikant förändring i proportionen barn med tillbakagång av utveckling eller tarmsymtom. Under denna period introducerades MPR-vaccination i oktober 1988. Man fann ingen signifikant skillnad i förekomsten av tarmproblem eller hämmad utveckling hos barn som fick MPR-vaccination innan föräldrarna blev oroliga över deras utveckling, jämfört med dem som fått vaccinerna efter en sådan oro uppkommit och dem som inte vaccinerats. Man noterade en möjlig relation mellan icke-specifika tarmproblem och regression hos barn med autism, men detta var orelaterat till MPR-vaccination. Man fann alltså inget stöd för ett samband mellan autism, tarmproblem och MPR-vaccination.

En matchad fall–kontrollstudie genomfördes i Storbritannien av Smeeth och medarbetare år 2004 för att studera om MPR-vaccination medför ökad risk för *”genomgripande störning i utvecklingen, UNS”* [81]. Alla fall med detta tillstånd hos individer födda efter år 1973 och som fått diagnosen under tiden 1987–2001 medtogs. Studien omfattade 1 294 fall och 4 469 kontroller. Hos 1 010, eller 78,1 procent av fallen hade man registrerat MPR-vaccination före diagnosen, jämfört med 82,1 procent av 3 671 kontroller före den ålder då deras matchade fall hade insjuknat. Mot denna bakgrund beräknade man risken för genomgripande störning



i utvecklingen efter MPR-vaccination till 0,86 (95% KI 0,68–1,09), alltså ingen ökad risk. Resultatet blev detsamma, dvs ingen ökad risk, om man begränsade studien till:

- barn med diagnosen *autism*
- barn som vaccinerats med MPR-vaccin före treårsdagen, eller
- tiden innan media började diskutera ett eventuellt samband mellan MPR-vaccination och autism.

DeStefano och medarbetare genomförde i Georgia, USA, en populationsbaserad fall–kontrollstudie av åldern vid första MPR-vaccinationen hos barn med *autism* eller *autismspektrumstörning* jämfört med kontroller [82]. I studien ingick 624 fall och 1 824 kontroller matchade för ålder, kön och skola. Åldersfördelningen vid första MPR-vaccinationen var densamma. De flesta i båda grupperna, 70,5 procent respektive 67,5 procent, hade vaccinerats mellan 12 och 17 månaders ålder. Liknande proportioner av fall och kontroller hade vaccinerats före 18 eller före 24 månaders ålder. Man fann inga signifikanta kopplingar för speciella undergrupper av autismfallen. Fler fall än kontroller, 93,4 procent respektive 90,6 procent, hade vaccinerats före 36 månaders ålder (OR = 1,49; 95% KI 1,04–2,14 i hela gruppen och OR = 1,23; 95% KI 0,64–2,36 i den grupp där man kunnat ta fram information från BVC-journalen). Man fann alltså liknande proportioner fall och kontrollbarn, som vaccinerats vid rekommenderad ålder, liksom före den ålder då man vanligen känner igen den atypiska utveckling som karakteriserar barn som utvecklar autism, dvs 24 månader. Åldern för första MPR-vaccinationen skiljer sig alltså inte för barn med eller utan autism.

Sammanfattningsvis leder MPR-vaccination enligt flera studier av lågt till medelhögt bevisvärde och enstaka med högt bevisvärde inte till en ökad risk för allvarliga biverkningar som diabetes typ 1, infektioner som kräver sjukhusinläggning, autism, eller autismspektrumstörning. Där- emot ses en ökad risk för feberkramper men inte epilepsi efter MPR-vaccination.

**Tabell 3.3.2** Studier av skyddseffekt av kombinationsvaccin mot mässling–påssjuka–röda hund.

Författare År, referens Land	Studie- design  Tid för studien	Population – antal Ålder vid vaccina- tion	Vaccin Vaccinstam Antal vaccinerade	Typ av kontroll  Antal	Uppfölj- ningstid	Bortfall	Skyddseffekt	Bevisvärde  Kommentarer
Vitek et al 1999 [59] USA	Kohort- studie vid mässlings- utbrott  1994–1995	625 barn med känt vaccinationsstatus följdes i en skola i Colorado, USA. Barnen gick i för- skola till årskurs 5	MPR-vaccin från USA, vaccinstammar ej angivna. 1 dos n=320 2 doser n=289	16 barn var ovaccinerade	Ej redovisat	Ej redovisat	Efter 0 doser insjuknade: 7/16 (44%) Efter 1 dos: 10/320 (3%) Efter 2 doser: Ingen <i>Skyddseffekt</i> Efter 1 dos: 92% Efter 2 doser: 100%  Två doser var effektivare än en dos (p<0,003)	Medelhögt  Fallen identifierades via aktiv uppföljning på akut- mottagningar och rappor- tering till lokal hälsovårds- myndighet. Totalt bekräfs- tades diagnos med serologi hos 39%, resterande var epidemiologiskt kopplade till laboratorieverifierat fall
Marin et al 2006 [60] USA	Uppföljning av sekun- dära fall i hushåll med ett säkert identifierat mässlings- fall under mässlings- utbrott  2003	280 exponerade barn 6 månader t o m 15 år inkluderades från 72 hushåll  Rekommenderad vaccinationsålder är 9–12 månader på Marshallöarna	MPR-vaccin från USA, vaccinstammar ej angivna. 1 dos: n=48 2 doser: n=106 ≥3 doser: n=44	21 barn var ovaccinerade		Bland de 280 exponerade var vaccina- tionsstatus ej känt hos 61 (21,8%)	Efter 0 doser insjuknade: 11/21 (52%) Efter 1 dos: 2/48 (4%) Efter 2 doser: 3/106 (3%) <i>Skyddseffekt</i> Efter 1 dos: 92% (95% KI 67–98) Efter 2 doser: 95% (95% KI 82–98)	Medelhögt  För diagnos krävdes WHO:s kliniska definition (88%) eller positiv serologi (12%). Vaccinationsuppgifter be- kräftades av skriftliga eller elektroniska journaldata i samtliga fall
Lynn et al 2004 [52] USA	Kohort- studie vid ett mässlings- utbrott  1998	3 679 elever 13–21 år gamla i två skolor i Anchorage i Alaska. Medianålder 17 år. Ålder vid vaccina- tion var ≥12 måna- der	MPR-vaccin rekom- menderas som MCV i USA. Vaccin- stammar ej angivna. 1 dos: n=1 872 ≥2 doser: n=1 781	8 barn var ovaccinerade	<5 till >15 år varav 89% var vaccine- rade minst 13 år tidigare med en dos vaccin	Inget bort- fall angivet. Uppgifter om vaccinations- status fanns för 100% av eleverna	Efter 1 dos insjuknade 18/1 889 (10%), efter minst 2 doser 1/1 782. Relativa risken att insjukna efter två doser jämfört med en är 0,06 (95% KI 0,01–0,44)	Medelhögt  Kliniskt identifierade mäs- lingsfall bekräftades med positiv serologi eller var epidemiologiskt kopplade till laboratorieverifierat fall. Vaccinationsuppgifter från hälsojournaler i samtliga fall

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.3.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design  Tid för studien	Population – antal Ålder vid vaccina- tion  Land	Vaccin Vaccinstam Antal vaccinerade	Typ av kontroll  Antal	Uppfölj- ningstid	Bortfall	Skyddseffekt	Bevisvärde  Kommentarer
Wharton et al 1988 [54] USA	Fall- kontroll  Vid ett påssjuka- utbrott i Tennessee, USA  1986	332 fall i en skola  Ålder vid vaccina- tion 12–24 månader och 6 år	Antingen påssjuka- vaccin eller MPR- vaccin som dos 1 och MPR-vaccin som dos 2 (Stam Jeryl Lynn i påss- sjukevaccinet)  Påssjuka-fall: 31 vaccinerade av 184 fall (16,8%)	En kontroll per fall valdes genom stratifierat, randomiserat urval. Kön, åldersklass, och ras var lika fördelat  Bland kon- trollerna var 97 vaccine- rade av 201 (48,3%)	8–17 år	Bortfall för 16/210 fall (8%) och 59/311 kon- troller (19%) respektive 21/210 (10%) och 107/311 (34%)	Vaccineffektivitet 78% (95% KI 65–86)  När de med tidigare påssjuka exkluderats blev skyddseffekten 81% (95% KI 70–88)	Medelhögt  I fall-kontrollstudien inkluderades initialt 332 fall med varsin kontroll. För analys av skyddseffektivitet exkluderades alla fall som insjuknat efter start av påssjuka-vaccinationskampanj i området och kvar blev 210 fall och 311 kontroller. Baserat på olika källor får man olika vaccineffekt. När vaccinationsstatus baserades på skriftlig dokumentation från föräldrar eller från den som vaccinerat blev skyddseffekten 78% (95% KI 65–86). När de med tidigare genomgången påssjuka exkluderats blev skyddseffekten 81% (95% KI 70–88) men då ökade bortfallet till 10% för fallen och 34% för kontrollerna
Harling et al 2005 [61] Storbritannien	Fall-kon- trollstudie  vid påssju- keutbrott i London  1998–1999	161 fall i åldern 1–18 år från två läkarmottagningar	MPR-vaccin inne- hållande påssjuka- vaccinstammen Jeryl Lynn	192 kontrol- ler randomi- serade efter kön, ålder och läkar- mottagning			<u>Skyddseffekt mot påssjuka</u> Efter en dos: 64% (95% KI 40–78) Efter 2 doser: 88% (95% KI 62–96)	Medelhögt  Skyddseffekt efter justering för kön, ålder och mottagning var 69%. När enbart laboratoriekonfirmerade fall togs med blev skyddseffekten 64% och 88% för 1 respektive 2 doser. En brist i studien är att de ovaccinerade kontrollerna kan ha haft påssjuka tidigare vilket ger en underskattning av effekten

KI = Konfidensintervall; MCV = Mässling innehållande vaccin; MPR = Mässling-påssjuka-röda hund; WHO = World Health Organization

**Tabell 3.3.3** Studier av misstänkta biverkningar av mässling–påssjuka–röda hundvaccin.

Författare År, referens Land	Studiedesign Tid för studien	Population – antal Ålder vid vaccination	Vaccin Vaccinstam Antal vaccinerade	Typ av kontroll Antal	Uppföljnings- tid	Bortfall	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
Peltola et al 1986 [66] Finland	RCT, dubbel- blind tvilling- studie med crossover- teknik  1982–1983	686 tvillingpar 14 månader– 6 år	MPR-vaccin (Virivac <sup>®</sup> , Merck Sharp & Dohme). Vaccinstammar: Enders Edmonston, Jeryl Lynn, Wistar RA 27/3 581 tvillingpar =1 162 barn	Varje tvilling fick antingen vaccin eller placebo. Tre veckor senare fick tvillingen som erhållit vaccin placebo och den som fått placebo fick vaccin. Varje tvilling blev den andres kontroll. Reaktioner rap- porterades dagli- gen i 3 veckor	3 veckor vid två tillfällen	210/1 372 (15%)	Skillnad i reaktionsfrekvens var totalt 0,5–4,0% mellan vaccinerade och placebo. Vanligast var irritabilitet och feber (framför allt hög feber >39,5°C) med maximum på 9–10:e dagen efter vaccination. Luftvägssymtom, illamående och kräkningar var vanligare hos placeboinjicerade än MPR- vaccinerade. Irritabilitet, trött- het vanligare dag 0–6 hos de som fått placebo, men vanligare bland vaccinerade dag 9–10 efter vaccinationen. Från dag 13 ingen skillnad	Högt  Antalet deltagare var för litet för att studera säll- synta reaktioner
Virtanen et al 2000 [67] Finland	RCT, dubbel- blind tvilling- studie med crossover- teknik  1982–1983	686 tvillingpar 14 månader– 6 år	MPR-vaccin (Virivac <sup>®</sup> , Merck Sharp & Dohme). Vaccinstammar: Enders Edmonston, Jeryl Lynn, Wistar RA 27/3 581 tvillingpar =1 162 barn	Varje tvilling fick antingen vaccin eller placebo. Tre veckor senare fick tvillingen som erhållit vaccin placebo och den som fått placebo fick vaccin. Varje tvilling blev den andres kontroll	3 veckor vid två tillfällen	210/1 372 (15%)	I åldrarna 14–18 månader upp- trädde biverkningar dag 6–14, max dag 10. Totalt fick 6% biverkningar. Feber 3 ggr vanligare hos de vaccinerade. Även utslag, led- smärtor, ögoninflammation, slöhet och irritabilitet förekom  De tidigare vaccinerade 6-åringarna fick 16 ggr mindre ofta symtom än ovaccinerade  Hög feber förekom hos såväl placebo som vaccinerade i 0,5%	Högt  Samma studie som Peltola 1986 [66] men analys av biverk- ningsfrekvens dag för dag

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.3.3** fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Tid för studien	Population – antal Ålder vid vaccination	Vaccin Vaccinstam Antal vaccinerade	Typ av kontroll Antal	Uppföljnings- tid	Bortfall	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
Hviid et al 2004 [68] Danmark	Kohortstudie, som har ana- lyserats som en populations- baserad fall- kontrollstudie med syfte att undersöka sam- band mellan MPR-vaccination och typ 1-dia- betes  1990–2001	Alla barn födda i Danmark 1990–2000  n=739 694	Fall: 499 vaccinerade med minst 1 dos MPR-vaccin fick typ 1-diabetes under en risk- period omfat- tande 2 934 287 personår. Vaccinstammar: Moraten, Jeryl Lynn, Wistar RA 27/3	Kontroll: 124 ovaccinerade fick diabetes under en riskperiod omfat- tande 1 373 401 personår	Från födelsen till 12 års ålder  Drygt 4,7 miljoner personår	58=8,5% barn utan känd vac- cination fick typ 1-dia- betes under riskperiod som omfat- tade 412 830 personår	Relativa risken (RR) att utveckla typ 1-diabetes var 1,14 (95% KI 0,90–1,45). Resultaten talar mot ett orsaks- samband mellan MPR-vaccination och typ 1-diabetes  Inte heller hos barn med syskon med diabetes, fanns någon ökad risk, RR=0,86 (95% KI 0,34–2,14)	Medelhögt
Hviid et al 2005 [69] Danmark	Populations- baserad kohortstudie. Uppgifter från nationellt personregister länkades till vaccinations- register och information om slutenvård av 7 infektions- sjukdomar	Alla barn födda i Danmark 1990–2001  n=805 206  Barnen erbjöds MPR-vaccin vid 15 måna- ders ålder	MPR-vaccin. Vaccinstammar: Moraten, Jeryl Lynn, Wistar RA 27/3  Fall: 24 174 sjukhus- vårdades pga infektionssjuk- dom bland de vaccinerade under en risk- period omfat- tande 1 452 062 personår	Kontroll: 51 187 sjukhusvårdades pga infektions- sjukdom bland de ovaccinerade under en risk- period omfat- tande 1 166 820 personår	Totalt 2 618 882 personårs uppföljning av MPR-vac- cinerade och ovaccinerade	Uppgifter om MPR- vaccination till vaccina- tionsregist- ret saknas för 8 956 sjukhus- vårdade fall födda 1990 under en riskperiod omfattande 281 581 personår	Inget samband sågs mellan MPR- vaccination och efterföljande infektioner som krävde sjukhus- inläggning såsom övre luftvägs- infektioner, virus- eller bakterie- orsakad lunginflammation eller hjärnhinneinflammation, blod- infektion eller diarré	Medelhögt  Frågeställningen avfärdades om kombinations- vaccin med mul- tipla antigener såsom MPR-vaccin kan överlasta immunsystemet och leda till ökad risk att få infek- tionssjukdomar som kräver sjuk- husvård

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.3.3** fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Tid för studien	Population – antal Ålder vid vaccination	Vaccin Vaccinstam Antal vaccinerade	Typ av kontroll Antal	Uppföljnings- tid	Bortfall	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
Vestergaard et al 2004 [70] Danmark	Populations- baserad kohortstudie. Uppgifter från nationellt personregister länkades till vaccinations- register och 3 andra register	Alla barn födda i Danmark 1991–1998 och levande vid 3 måna- ders ålder n=537 171  MPR-vaccin erbjöds vid 15 månaders ålder	439 251 (82%) vaccinerade med MPR-vaccin. Vaccinstammar: Moraten, Jeryl Lynn, RA 27/3	10 541 (18%) icke-vaccinerade	1–8 år  Totalt 1,9 miljoner personår	Färre än 10%	Andelen barn med feberkramp inom 2 veckor efter vaccination var 10% högre bland vaccinerade jämfört med ovaccinerade. Den relativa risken (RR) för feberkramp inom 2 veckor efter vaccination var 2,75 (95% KI 2,55–2,97)  RR för upprepad feberkramp efter vaccination var 1,19 (95% KI 1,01–1,41) men ingen ökad risk för epilepsi RR=0,70 (95% KI 0,33–1,50)	Medelhögt
Ipp et al 2004 [71] Kanada	RCT, dubbelblind  2003	49 12 månader	26 vaccinerade med Priorix®. Vaccinstammar: Schwarz, RIT4385, Wistar RA 27/3	23 vaccinerade med MMR II®. Vaccinstammar: Enders Edmonston, Jeryl Lynn, Wistar RA 27/3	Inom 15 sekunder skattar föräldrar och läkare smärta med VAS-skala	0	Smärta vid vaccination var signifikant mindre med Priorix®	Högt
Black et al 1991 [72] USA	Fall–kontroll- studie med syfte att undersöka risk för invasiv bakteriell sjuk- dom efter MPR- vaccination  1986–1988	669	MPR-vaccin från USA, vaccin- stammar ej angivna. Fall: 223 barn med invasiv bakteriell sjuk- dom	Kontroll: 446	Vaccination inom 3 måna- der från insjuk- ningsdagen	8 (1,2%)	Ingen ökad risk för invasiv bakteriell sjukdom 8–30 dagar efter MPR-vaccination (OR= 0,53; 95% KI 0,06–4,47) eller 31–60 dagar efter vaccination (OR=0,21; 95% KI 0,03–2,19)	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.3.3** fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Tid för studien	Population – antal Ålder vid vaccination	Vaccin Vaccinstam Antal vaccinerade	Typ av kontroll Antal	Uppföljnings- tid	Bortfall	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
Black et al 1997 [73] USA	Fall–kontrollstudie med syfte att undersöka om det attenuerade påssjukeviruset i MPR-vaccinet (Jeryl Lynn-stammen) gav ökad risk för icke-infektiös hjärnhinneinflammation  1992–1993	500 000 barn <7 år  12–23 månader	Fall: 59 barn med icke-infektiös hjärnhinneinflammation  16/59 (27%) var vaccinerade med MPR-vaccin med Jeryl Lynn-stammen	Kontroll: 118 friska. 2 matchade per fall  43/118 (36%) var vaccinerade med MPR-vaccin med Jeryl Lynn-stammen	0–14/30 dagar	–	Ingen ökad risk för icke-infektiös hjärnhinneinflammation efter vaccination med MPR-vaccin med Jeryl Lynn-stammen	Medelhögt
Davis et al 2001 [74] USA	Fall–kontrollstudie med syfte att undersöka samband mellan IBD och MPR-vaccination	574 barn  12–18 månader	Fall: 142 med IBD  94 (66%) var vaccinerade med MPR-vaccin, 27% med mässlingvaccin, 7% ovaccinerade	Kontroller: 432 utan IBD  300 (69%) var vaccinerade med MPR-vaccin, 25% med mässlingvaccin och 5% ovaccinerade	–	9%	Vaccination med MPR/mässling-innehållande vaccin ökar inte risken för inflammatorisk tarmsjukdom såsom Crohns sjukdom (OR=0,4; 95% KI 0,08–2,0), ulcerös kolit (OR=0,8; 95% KI 0,18–3,56) eller all inflammatorisk tarmsjukdom (OR=0,59; 95% KI 0,04–0,68)	Medelhögt
Wickens et al 2001 [75] Nya Zeeland	Randomiserad fall–kontrollstudie av riskfaktorer för astma	3 318 barn som deltog i astma, allergi-studie ISAAC  7–9 år	Fall: De med diagnostiserad astma n=302  233 deltog (77%) MPR-vaccination n=194, Ingen vaccination n=26	Kontroll: Inga astmasymtom n=342  241 deltog (69%) MPR-vaccination n=192, Ingen vaccination n=39	–	23% av fallen och 33% av kontrollerna deltog ej	Justerat OR för MPR-vaccination och astma = 1,43 (95% KI 0,85–2,41). Ingen signifikant association mellan MPR-vaccination och astma	Medelhögt
DeStefano et al 2001 [78] USA	Fall–kontrollstudie  Tid för studien 1998–2000	1 020 barn	Fall: 252 barn med diabetes  232 deltog	Matchade kontroller: 768 utan diabetes  696 deltog	–	20 (7,9%) av fallen  72 (9,4%) av kontrollerna	Över 90% vaccinerade bland både fall och kontroller. Inga belägg för att MPR-vaccination ger diabetes (OR=1,36; 95% KI 0,7–2,6)	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.3.3** fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Tid för studien	Population – antal Ålder vid vaccination	Vaccin Vaccinstam Antal vaccinerade	Typ av kontroll Antal	Uppföljnings- tid	Bortfall	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
Madsen et al 2002 [79] Danmark	Retrospektiv kohortstudie av data från officiella danska register över vaccinationer och diagnosen autism och autismspekt- rumstörning  1991–1998	Alla barn födda i Dan- mark januari 1991 t o m december 1998 n=537 303  MPR-vacci- nation vid 17 månaders ålder (medel- tal)	440 665 (82%) fick MPR-vaccin Virivac®.  Vaccinstammar: Moraten, Jeryl Lynn, Wistar RA 27/3  Fall: Bland de vaccinerade fick 263 barn (0,06%) autism	96 648 (18%) ej vaccinerade  Bland de ovac- cinerade kontrol- lerna fick 53 barn (0,05%) autism	1–8 år		Den relativa risken (RR) för att få autism av MPR-vaccin är 0,92 (95% KI 0,68–1,24)  RR att få autismspektrumstörning är 0,83 (95% KI 0,65–1,07)  Talar mot att MPR-vaccin ger autism	Högt
Taylor et al 2002 [80] Storbritan- nien	Retrospektiv kohortstudie av barn med autism och atypisk autism födda 1979– 1998 med syfte att stu- dera långvariga tarmproblem och utvecklings- regression i anslutning till MPR-vaccina- tion	473 barn identifierades via register över barn med funk- tionshinder, journaler från specialskolor och barn- psykiatriska kliniker i norra London och sam- kördes med uppgifter från elektroniskt vaccinations- register	278 individer med autism och 195 med atypisk autism identi- fierades  I oktober 1988 introducerades allmän vaccination med MPR-vaccin		Max 20 år	Saknades information om utveck- lingen hos 4/473	Andel barn med autism eller atypisk autism som fick tillbakagång i ut- veckling eller tarmproblem ökade inte under undersökningsperioden som innebar införandet av MPR- vaccin 1988. Ingen signifikant trend per år sågs  Totalt hade 17% tarmproblem. Tillbakagång i utvecklingen var dokumenterat hos 118/469 (18%)	Medelhögt  Studien talar mot att en ny typ av autism med till- bakagång av ut- vecklingen och eller med tarm- problem upp- träder efter MPR-vaccination  Data baserades på register och journalutdrag och var inte systematiskt följda

Tabellen fortsätter på nästa sida



**Tabell 3.3.3** fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Tid för studien	Population – antal Ålder vid vaccination	Vaccin Vaccinstam Antal vaccinerade	Typ av kontroll Antal	Uppföljnings- tid	Bortfall	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
Maheer et al 2004 [76] USA	Kohortstudie av fullgångna barn för att studera sam- band mellan astma och vaccinationer  1998	1 778 barn födda 1991– 1994 och inskrivna i en hälsovårds- organisation och under 1998 minst 6 månader	1 395 barn fick en eller flera doser av MPR- vaccin de första 18 månaderna  Stammar ej angivna	383 ej vaccinerade	12 månader		125/1 395 (9%) fick astma och 32/383 (8%) ovaccinerade fick astma. Ingen ökad risk för astma efter MPR-vaccination. OR=1,19 (95% KI 0,78–1,82)	Medelhögt
Smeeth et al 2004 [81] Storbritan- nien	Fall–kontroll- studie i Stor- britannien med syfte att under- söka samband mellan MPR- vaccination och risk för autism eller genom- gripande stör- ning i utveck- lingen	Uppgifter om barn med diagnosen autism och ”genom- gripande störning i utvecklingen UNS” födda 1973 eller senare identi- fierades från en primär- vårdsdatabas 1987–2001	Fall: 1 294 barn med genomgri- pande utvecklings- störning	Kontroller: 4 469 barn utan diagnos och matchade för ålder, kön, och läkarmottagning		9% av fallen och 31% av kontrollerna	1 010/1 294 (78,1%) var vaccine- rade före diagnos och 3 671/4 469 (82,1%) av kontrollerna var vac- cinerade  Efter justering för ålder för an- slutning till databasen blev odds- kvoten (OR) för att MPR-vaccin ger genomgripande störning i utvecklingen 0,86 (95% KI 0,68– 1,09)  Vid motsvarande analys avseende autism och MPR-vaccination före 3 års ålder, blev OR likartat; 0,88 (95% KI 0,67–1,15)	Medelhögt  Studien talar för att MPR-vaccina- tion inte är associe- rad med ökad risk att utveckla autism eller annan genom- gripande störning i utvecklingen

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.3.3** fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Tid för studien	Population – antal Ålder vid vaccination	Vaccin Vaccinstam Antal vaccinerade	Typ av kontroll Antal	Uppföljnings- tid	Bortfall	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
Bremner et al 2005 [77] Storbritan- nien	"Nested" fall- kontrollstudie med syfte att studera risken för barn att utveckla hö- snuva efter MPR-vaccina- tion	Inom en kohort med 116 493 barn födda 1989–1997, registrerade sedan minst 5 år i två primärvårds- databaser i Storbritan- nien, fann man 7 098 barn med eller utan diagno- sen hösnuva	97,5% av fall och kontroller var vaccinerade med MPR-vaccin Fall: barn med diagnosen hö- snuva	Kontroll: ett barn utan hösnuva per fall valdes som kontroll matchad för läkarpraktik, ålder och gender	–	1,9%–2,5% saknade upp- gift om MPR- vaccination	Vaccination med MPR-vaccin ökade inte risken att få hösnuva  Vaccination vid 15 månaders ålder OR=0,89 (95% KI 0,75–1,06), vid 18–24 månaders ålder OR=0,89 (95% KI 0,70–1,14)  Vaccinerade efter 2 års ålder hade minskad risk att utveckla hösnuva OR=0,62 (95% KI 0,48–0,80)	Medelhögt
DeStefano et al 2004 [82] USA	Fall-kontroll- studie med syfte att studera ålder vid MPR- vaccination för barn med eller utan autism/ autismspekt- rumstörning  1996	2 448 barn 12–24 måna- der	Fall: 624 barn med autism eller autismspekt- rumstörning (70,5% vac- cinerade 12–17 månaders ålder) identifierades från många källor	Kontroller: Matchade för ålder, gender och skola. n=1 824 barn utan autism eller autismspektrum- störning (67,5% vaccinerade 12–17 månaders ålder)	–	37% av fallen  0,8% av kon- trollerna	Ålder <24 månader vid första MPR-vaccinationen skiljer sig ej för barn med eller utan autism OR=1,21 (95% KI 0,93–1,57)	Medelhögt

IBD = Inflammatorisk tarmsjukdom; ISAAC = International Study of Asthma and Allergies in Childhood; KI = Konfidensintervall; MPR = Mässling-påssjuka-röda hund; OR = Oddsquot; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk; UNS = Utan närmare specifikation (avser diagnos)

## Referenser

1. Black F. Measles. In: Evans A, editor. *Viral infections of humans: Epidemiology and control*. New York: Plenum Publ; 1989. p 451-65.
2. Langmuir AD. Medical importance of measles. *Am J Dis Child* 1962;103:224-6.
3. Moss WJ, Polack FP. Immune responses to measles and measles vaccine: challenges for measles control. *Viral Immunol* 2001; 14:297-309.
4. Panum P. Observations made during the epidemic of measles on the Faroe Islands in the year 1846. *Med Classics* 1939;3:839-86.
5. Strebel PM, Papania MJ, Halsey NA. Measles vaccine. In: Plotkin SA, editor. *Vaccines*: Elsevier; 2004. p 389-440.
6. Chen RT, Goldbaum GM, Wassilak SG, Markowitz LE, Orenstein WA. An explosive point-source measles outbreak in a highly vaccinated population. Modes of transmission and risk factors for disease. *Am J Epidemiol* 1989;129:173-82.
7. Hilleman MR, Weibel RE, Buynak EB, Stokes J, Jr, Whitman JE, Jr. Live attenuated mumps-virus vaccine. IV. Protective efficacy as measured in a field evaluation. *N Engl J Med* 1967;276:252-8.
8. Griffin DE. Immune responses during measles virus infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995;191:117-34.
9. Griffin DE, Ward BJ, Jauregui E, Johnson RT, Vaisberg A. Immune activation in measles. *N Engl J Med* 1989; 320:1667-72.
10. Johnson RT, Griffin DE, Hirsch RL, Wolinsky JS, Roedenbeck S, Lindo de Soriano I, Vaisberg A. Measles encephalomyelitis – clinical and immunologic studies. *N Engl J Med* 1984;310:137-41.
11. McChesney MB, Fujinami RS, Lerche NW, Marx PA, Oldstone MB. Virus-induced immunosuppression: infection of peripheral blood mononuclear cells and suppression of immunoglobulin synthesis during natural measles virus infection of rhesus monkeys. *J Infect Dis* 1989;159:757-60.
12. Bottiger M. Immunity to rubella before and after vaccination against measles, mumps and rubella (MMR) at 12 years of age of the first generation offered MMR vaccination in Sweden at 18 months. *Vaccine* 1995;13:1759-62.
13. Wolfson LJ, Strebel PM, Gacic-Dobo M, Hoekstra EJ, McFarland JW, Hersh BS. Has the 2005 measles mortality reduction goal been achieved? A natural history modelling study. *Lancet* 2007;369:191-200.
14. Grubb R, Hedlund P, Lagercrantz R, Lundback H, Norrby E, Svedmyr A. [Reasons to recommend measles vaccination in Sweden]. *Lakartidningen* 1972; 69:702-4.
15. Rabo E. [Is general measles vaccination justified in Sweden?]. *Lakartidningen* 1972;69:698-701.
16. Christenson B, Bottiger M, Heller L. Mass vaccination programme aimed at eradicating measles, mumps, and rubella in Sweden: first experience. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:389-91.

17. Smittskyddsinstitutet. Statistik. <http://www.smittskyddsinstitutet.se/statistik/roda-hund/>; 2008.
18. Smittskyddsinstitutet. Sjukdomsinformation om mässling. <http://www.smittskyddsinstitutet.se/sjukdomar/massling/>; 2007.
19. Hilleman MR. Current overview of the pathogenesis and prophylaxis of measles with focus on practical implications. *Vaccine* 2001;20:651-65.
20. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bull World Health Organ* 1999; 77:3-14.
21. Plotkin S. Mumps vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editor. *Vaccines*. 4 ed: Saunders; 2004. p 441-69.
22. Falk WA, Buchan K, Dow M, Garson JZ, Hill E, Nosal M, et al. The epidemiology of mumps in southern Alberta 1980–1982. *Am J Epidemiol* 1989;130:736-49.
23. Foy HM, Cooney MK, Hall CE, Bor E, Maletzky AJ. Isolation of mumps virus from children with acute lower respiratory tract disease. *Am J Epidemiol* 1971;94: 467-72.
24. Cooney MK, Fox JP, Hall CE. The Seattle Virus Watch. VI. Observations of infections with and illness due to parainfluenza, mumps and respiratory syncytial viruses and *Mycoplasma pneumoniae*. *Am J Epidemiol* 1975;101:532-51.
25. Hersh BS, Fine PE, Kent WK, Cochi SL, Kahn LH, Zell ER, et al. Mumps outbreak in a highly vaccinated population. *J Pediatr* 1991;119:187-93.
26. Lacour M, Maherzi M, Vienny H, Suter S. Thrombocytopenia in a case of neonatal mumps infection: evidence for further clinical presentations. *Eur J Pediatr* 1993;152:739-41.
27. Reman O, Freymuth F, Laloum D, Bonte JF. Neonatal respiratory distress due to mumps. *Arch Dis Child* 1986; 61:80-1.
28. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA* 1994;271: 1602-5.
29. Arita M, Ueno Y, Masuyama Y. Complete heart block in mumps myocarditis. *Br Heart J* 1981;46:342-4.
30. Roberts WC, Fox SM, 3rd. Mumps of the heart. Clinical and pathologic features. *Circulation* 1965;32:342-5.
31. Reed D, Brown G, Merrick R, Sever J, Feltz E. A mumps epidemic on St. George Island, Alaska. *JAMA* 1967;199:113-7.
32. Hall R, Richards H. Hearing loss due to mumps. *Arch Dis Child* 1987; 62:189-91.
33. Dejuq N, Jegou B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001;65:208-31; first and second pages, table of contents.
34. Brown LM, Pottorn LM, Hoover RN. Testicular cancer in young men: the search for causes of the epidemic increase in the United States. *J Epidemiol Community Health* 1987;41:349-54.

35. Swerdlow AJ, Huttly SR, Smith PG. Testicular cancer and antecedent diseases. *Br J Cancer* 1987;55:97-103.
36. Richiardi L, Bellocco R, Adami HO, Torrang A, Barlow L, Hakulinen T, et al. Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:2157-66.
37. Galbraith NS, Young SE, Pusey JJ, Crombie DL, Sparks JP. Mumps surveillance in England and Wales 1962–81. *Lancet* 1984;1:91-4.
38. Nokes DJ, Wright J, Morgan-Capner P, Anderson RM. Serological study of the epidemiology of mumps virus infection in north-west England. *Epidemiol Infect* 1990;105:175-95.
39. Gupta RK, Best J, MacMahon E. Mumps and the UK epidemic 2005. *BMJ* 2005;330:1132-5.
40. Smittskyddsinstitutet. Vaccinationsstatistik från barnavårdscentraler. <http://www.smittskyddsinstitutet.se/sjukdomar/massling/>; 2007.
41. Jin L, Rima B, Brown D, Orvell C, Teclé T, Afzal M, et al. Proposal for genetic characterisation of wild-type mumps strains: preliminary standardisation of the nomenclature. *Arch Virol* 2005;150:1903-9.
42. Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet* 2004;363:1127-37.
43. Gregg NM. Congenital cataract following german measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1941;3:35-46.
44. Plotkin S, Reef S. Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editor. *Vaccines*. 4 ed: Saunders; 2004. p 707-43.
45. Achievements in public health: elimination of rubella and congenital rubella syndrome – United States, 1969–2004. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5411a5.htm>; 2005.
46. Bottiger M, Forsgren M. Twenty years' experience of rubella vaccination in Sweden: 10 years of selective vaccination (of 12-year-old girls and of women postpartum) and 13 years of a general two-dose vaccination. *Vaccine* 1997;15:1538-44.
47. Socialstyrelsen. Meddelandebblad. Nya föreskrifter om vaccination av barn fr o m 1 januari 2007. SOSFS 2006:22.
48. Decker M, Edwards KM, Bogaerts HH. Combination vaccines. In: Plotkin S, Orenstein WA, editor. *Vaccines*. 4 ed: Saunders; 2004. p 825-61.
49. Hull HF, Williams PJ, Oldfield F. Measles mortality and vaccine efficacy in rural West Africa. *Lancet* 1983;1:972-5.
50. Lamb WH. Epidemic measles in a highly immunized rural West African (Gambian) village. *Rev Infect Dis* 1988; 10:457-62.
51. De Serres G, Boulianne N, Meyer F, Ward BJ. Measles vaccine efficacy during an outbreak in a highly vaccinated population: incremental increase in protection with age at vaccination up to 18 months. *Epidemiol Infect* 1995;115:315-23.
52. Lynn TV, Beller M, Funk EA, Middaugh JP, Ritter D, Rota PA, et al.

- Incremental effectiveness of 2 doses of measles-containing vaccine compared with 1 dose among high school students during an outbreak. *J Infect Dis* 2004; 189 Suppl 1:S86-90.
53. Sullivan KM, Halpin TJ, Marks JS, Kim-Farley R. Effectiveness of mumps vaccine in a school outbreak. *Am J Dis Child* 1985;139:909-12.
54. Wharton M, Cochi SL, Hutcheson RH, Bistowish JM, Schaffner W. A large outbreak of mumps in the postvaccine era. *J Infect Dis* 1988;158:1253-60.
55. Richard JL, Zwahlen M, Feuz M, Matter HC. Comparison of the effectiveness of two mumps vaccines during an outbreak in Switzerland in 1999 and 2000: a case-cohort study. *Eur J Epidemiol* 2003; 18:569-77.
56. Koskiniemi M, Vaheri A. Effect of measles, mumps, rubella vaccination on pattern of encephalitis in children. *Lancet* 1989;1:31-4.
57. Reef SE, Frey TK, Theall K, Abernathy E, Burnett CL, Icenogle J, et al. The changing epidemiology of rubella in the 1990s: on the verge of elimination and new challenges for control and prevention. *JAMA* 2002;287:464-72.
58. Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heinonen OP. Mumps and rubella eliminated from Finland. *JAMA* 2000;284:2643-7.
59. Vitek CR, Aduddell M, Brinton MJ, Hoffman RE, Redd SC. Increased protections during a measles outbreak of children previously vaccinated with a second dose of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:620-3.
60. Marin M, Nguyen HQ, Langidrik JR, Edwards R, Briand K, Papania MJ, et al. Measles transmission and vaccine effectiveness during a large outbreak on a densely populated island: implications for vaccination policy. *Clin Infect Dis* 2006;42: 315-9.
61. Harling R, White JM, Ramsay ME, Macsween KF, van den Bosch C. The effectiveness of the mumps component of the MMR vaccine: a case control study. *Vaccine* 2005;23:4070-4.
62. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P. Epidemiology of rubella in Finland. *Euro Surveill* 2004;9:13-4.
63. Lerman SJ, Bollinger M, Brunken JM. Clinical and serologic evaluation of measles, mumps, and rubella (HPV-77:DE-5 and RA 27/3) virus vaccines, singly and in combination. *Pediatrics* 1981;68:18-22.
64. Swartz T, Klingberg W, Nishmi M, Goldblum N, Gerichter C, Yofe Y, Cockburn WC. A comparative study of four live measles vaccines in Israel. *Bull World Health Organ* 1968;39:285-92.
65. Naficy K, Saidi S, Nategh R, Mostatab A, Akbarshahy E. Comparative study of live attenuated and further attenuated measles vaccines in rural areas of Iran. *Arch Gesamte Virusforsch* 1967;22:11-22.
66. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet* 1986;1: 939-42.

67. Virtanen M, Peltola H, Paunio M, Heinonen OP. Day-to-day reactogenicity and the healthy vaccinee effect of measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2000;106:E62.
68. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350:1398-404.
69. Hviid A, Wohlfahrt J, Stellfeld M, Melbye M. Childhood vaccination and nontargeted infectious disease hospitalization. *JAMA* 2005;294:699-705.
70. Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM, Wohlfahrt J, Thorsen P, Schendel D, et al. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA* 2004;292: 351-7.
71. Ipp M, Cohen E, Goldbach M, Macarthur C. Effect of choice of measles-mumps-rubella vaccine on immediate vaccination pain in infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:323-6.
72. Black SB, Cherry JD, Shinefield HR, Fireman B, Christenson P, Lampert D. Apparent decreased risk of invasive bacterial disease after heterologous childhood immunization. *Am J Dis Child* 1991;145:746-9.
73. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Chen R, Glasser J, et al. Risk of hospitalization because of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in one- to two-year-old children: an analysis of the Vaccine Safety Datalink (VSD) Project. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16: 500-3.
74. Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, Benson P, Thompson RS, Mullooly J, et al. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:354-9.
75. Wickens K, Crane J, Kemp T, Lewis S, D'Souza W, Sawyer G, et al. A case-control study of risk factors for asthma in New Zealand children. *Aust N Z J Public Health* 2001;25:44-9.
76. Maher JE, Mullooly JP, Drew L, DeStefano F. Infant vaccinations and childhood asthma among full-term infants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:1-9.
77. Bremner SA, Carey IM, DeWilde S, Richards N, Maier WC, Hilton SR, et al. Timing of routine immunisations and subsequent hay fever risk. *Arch Dis Child* 2005;90:567-73.
78. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, Chen RT, Marcy SM, Ward JI, et al. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001;108:E112.
79. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002;347: 1477-82.

80. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002;324:393-6.
81. Smeeth L, Cook C, Fombonne E, Heavey L, Rodrigues LC, Smith PG, Hall AJ. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 2004;364:963-9.
82. DeStefano F, Bhasin TK, Thompson WW, Yeargin-Allsopp M, Boyle C. Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan atlanta. *Pediatrics* 2004; 113:259-66.





## 3.4 Skyddseffekter och biverkningar av hepatit B-vaccin

### Slutsatser

- Hepatit B-vaccin till barn 0–15 år har en god skyddseffekt i studerade riskpopulationer (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 varar är ofullständigt känt – långtidsstudier av barn vaccinerade i lågprevalensländer saknas (Otillräckligt vetenskapligt underlag).
- Anafylaxi har beskrivits efter hepatit B-vaccination men det är mycket sällsynt.
- Det finns ej 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 samband.
- För övriga allvarliga biverkningar som beskrivits i fallrapporter; dödsfall, annan demyeliniserande sjukdom än multipel skleros (MS), artrit, kroniskt trötthetssyndrom ger den sammanlagda litteraturen inga säkra hållpunkter för ett orsakssamband.

### Inledning

#### Epidemiologi och klinik

Hepatit B-infektion orsakas av ett DNA-virus som kan överföras via blod och slemhinnekontakt. I västvärlden är de vanligaste smittvägarna via intravenöst missbruk eller via sexuell kontakt. I utvecklingsländerna är en vanlig smittväg från mor till barn i samband med förlossningen eller via sår och slemhinnekontakt under småbarnsåren.

Man beräknar att det finns mer än 350 miljoner kroniska bärare av hepatit B-infektion, varav 75 procent finns i Asien [1]. WHO indelar världens länder i tre olika prevalensområden, högprevalensområden där mer än 8 procent av befolkningen är bärare (Afrika söder om Sahara, Sydostasien, Kina), intermediär prevalens där 2–8 procent av befolkningen är bärare (Östeuropa, Medelhavsområdet, Sydamerika) och lågprevalensländer (Västeuropa, Nordamerika) där bärarskapet är mindre än 2 procent. I Sverige anmäls mellan 200–300 nya fall av akut hepatit B varje år och majoriteten är smittade via intravenöst missbruk eller via sexuell kontakt. Under de senaste tio åren har det anmälts ungefär 1 000 nya kroniska bärare per år. De flesta av dessa är invandrare som smittats tidigare i livet i sina ursprungsländer.

Hepatit B-virus kan efter en inkubationstid på 2–6 månader ge upphov till en akut infektion i levern med gulfärgning av hud, illamående, magtarmsymtom, trötthet samt ibland led- och muskelvärk eller hudutslag. I enstaka fall kan en akut hepatit B-infektion resultera i en fulminant hepatit som är ett livshotande tillstånd.

Barn får sällan symtom vid en akut infektion medan vuxna får symtom i cirka hälften av fallen. Risken att utveckla en kronisk infektion, som definieras som ett bärarskap av virus mer än sex månader, är omvänt proportionell till åldern. För ett barn som smittas i samband med förlossningen är risken att utveckla en kronisk infektion cirka 90 procent medan risken för ett barn som smittas vid 1–3 års ålder är cirka 30–50 procent samt för en vuxen cirka 5 procent [2]. Kronisk infektion innebär en risk för att utveckla skrumplever och levercancer. Man har beräknat att cirka 1 miljon människor dör varje år pga skrumplever eller levercancer som orsakats av hepatit B-infektion [3]. Dessa allvarliga komplikationer inträffar vanligen efter många års bärarskap. Studier visar att upp till 25 procent av kroniska bärare utvecklar skrumplever och/eller levercancer [4].

Det finns antiviral behandling samt interferon som kan användas vid kronisk hepatit B-infektion. Behandlingen syftar till att reducera virusmängden men det finns ingen riktigt bra behandling som kan ge fullständig utläkning [5]. Resistensutveckling är ett problem vid

långtidsbehandling. Många av de svåra fallen behöver levertransplantation men det finns risk för att den nya levern återinfekteras med hepatit B-virus.

## **Vaccin**

De första vaccinerna mot hepatit B-infektion kom under början av 1980-talet och var plasmaderiverade vilket innebar att man tog fram antigen till vaccinet från patienter som var bärare av hepatit B. Man renade plasman och inaktiverade virus genom olika processer. Tidiga studier gjordes i grupper med en hög risk för att smittas med hepatit B-infektion bl a homosexuella män i USA och man såg då en god skyddseffekt [6]. Senare under 1980-talet utvecklades rekombinanta hepatit B-vacciner (HBV) som framställs i jästceller med hjälp av DNA-teknik. Det är huvudsakligen de rekombinanta vaccinerna som används idag. De finns som monovalenta vacciner men också ingående i olika kombinationsvacciner där andra vacciner som ges i barnåren ingår.

Vaccinet ges intramuskulärt och primärimmunisering omfattar tre doser. WHO rekommenderar sedan år 1997 att hepatit B ska ingå i varje lands nationella barnvaccinationsprogram. Sverige har liksom övriga Skandinavien, Nederländerna och England ännu ej infört detta.

## **Skyddseffekt och serologiskt svar**

Det finns många studier som visar god skyddseffekt för barn som föds till mödrar som är bärare av hepatit B-virus [7]. Dessa barn vaccineras direkt i samband med förlossningen och får sedan uppföljande vaccinationer under det första levnadsåret. I Sverige erbjuds alla gravida mödrar test för hepatit B och barnet vaccineras då direkt i samband med förlossningen om modern är bärare av hepatit B och får sedan uppföljande vaccinationer under det första levnadsåret. Taiwan som var ett av de länder som tidigt började med hepatit B-vaccination av spädbarn visade att bärarfrekvensen av hepatit B sjönk från 9,8 procent till 1,3 procent under en tioårsperiod [8]. Studier från Taiwan har också visat att efter införandet av allmän vaccination har frekvensen hepatit B-associerad levercancer minskat [9].

Man räknar med att mer än 95 procent av immunkompetenta barn och vuxna utvecklar ett skyddande antikroppssvar, som definieras som en anti-HBs-titer högre än 10 IU/L [10–12]. Antikroppssvaret är sämre vid högre ålder, hos rökare, vid övervikt, bland män och vid vissa kroniska sjukdomar som nedsätter immunförsvaret. Skydd mot klinisk sjukdom och utveckling av hepatit B-bärarskap finns kvar även om antikropps-nivåerna med tiden kan sjunka under 10 IU/L vilket beror på att det också bildas ett så kallat cellulärt minne där olika delar av immunförsvaret snabbt kan återaktiveras vid kontakt med virus [13]. Skyddet beräknas kvarstå upp till 15 år, sannolikt längre [14,15]. Detta gäller framför allt studier på vuxna.

### **Effektstudier och studier av serologiskt svar**

För att studera effekten av hepatit B-vaccin gjordes i början av 1980-talet flera studier i riskgrupper som t ex barn födda till mammor som var bärare av hepatit B-virus, män som har sex med män och hälso- och sjukvårdspersonal som har frekvent blodkontakt.

Beasley och medarbetare studerade i en randomiserad kontrollerad studie hepatit B-immunglobulin och hepatit B-vaccin givet till nyfödda barn till mammor med hepatit B [16]. Barnen i vaccinationsgruppen fick immunglobulin vid födseln och sedan uppföljande vaccinationer medan kontrollgruppen inte fick någon profylax. I gruppen som vaccinerades utvecklade 9 av 159 (6 procent) hepatit B jämfört med 88 procent i kontrollgruppen. André och medarbetare sammanställde år 1994 studier både med plasmaderiverat (24 stycken) och rekombinant (9 stycken) framställt vaccin till nyfödda barn som löpte risk att smittas av hepatit B i samband med förlossning pga mammans hepatit B-infektion [7]. Resultaten varierar mellan 55 och 100 procent men visar sammantaget att HBV-vaccin är effektivt för att förhindra infektionsöverföring till det nyfödda barnet. De varierande resultaten beror till viss del på om immunglobulin ges som tillägg till vaccination vid förlossningen, när vaccinationen påbörjas och vilket schema och vaccindos som används. Med rekombinanta vacciner ligger skyddseffekten med normaldos vaccin för barn på >90 procent. God skyddseffekt har också nyligen visats i en systematisk översikt av 29 olika studier [17].

Studier med homosexuella män gjordes också tidigt med hepatit B-vaccin för att se skyddseffekt. Män ( $n = 1\ 083$ ) med hög risk för hepatit B-infektion randomiserades till vaccination med plasmaderiverat vaccin alternativt placebo [18]. Under 18 månaders uppföljning inträffade klinisk eller subklinisk (icke symtomgivande) hepatit B-infektion hos 1,4–3,5 procent i den vaccinerade gruppen jämfört med 18–27 procent i placebogruppen ( $p < 0,0001$ ). Reduktionen av hepatit B-incidensen i den vaccinerade gruppen var 92,3 procent. I en annan studie i USA randomiserades 1 402 homosexuella män till att få vaccination mot hepatit B eller placebo [6]. I den vaccinerade gruppen inträffade 11 fall av hepatit eller subklinisk infektion 3–15 månader efter första dosen jämfört med 56 i placebogruppen ( $p = 0,0004$ ). Skyddseffekten beräknades till 82 procent. Man får komma ihåg att dessa studier gjordes i en population med hög risk för HIV som kan ha inneburit att man fick ett sämre svar på vaccinet. Bägge studierna som är av hög metodologisk kvalitet visar också att serologiskt svar korrelerar till skyddseffekt.

Effektstudier har gjorts i flera länder där man mätt prevalensen av hepatit B före och efter allmän vaccination. I Italien minskade incidensen av hepatit B med 37,7 procent hos barn 0–14 år fyra år efter införandet av allmän barnvaccination samt vaccination av tonåringar [19]. I Taiwan minskade bärarfrekvensen från knappt 10 procent till drygt 1 procent under en tioårsperiod [8]. I dessa länder hade man före införandet av allmän barnvaccination medelhög till hög prevalens av hepatit B.

Grundvaccination mot hepatit B inkluderar 3 doser där dos 1 och 2 ges med cirka en månads intervall och dos 3 cirka sex månader efter dos 1. Det finns flera olika scheman studerade hos barn där man ibland startar redan vid förlossningen för att på så sätt även skydda barn som exponerats av HBsAg-positiva mödrar. I dessa fall ges ofta även en extra dos under det första levnadsåret. I flera länder har man studerat hepatit B-vaccin som tillägg i det ordinarie barnvaccinationsschemat och hepatit B-vaccin ges då antingen som monovalent vaccin i separat injektion eller som del i ett kombinationsvaccin där övriga vacciner i schemat ingår.

Studier av hepatit B-vaccination till barn har gjorts med olika typer av vaccin, olika doser samt olika scheman. Vi har begränsat vårt urval av studier till rekombinant framställda vacciner eftersom det är de som finns registrerade i Sverige idag. En antikropps-nivå (anti-HBs) över 10 IU/L anses som skyddande [13,20]. I de flesta studier har antikropps-svaret bestämts ungefär en månad efter dos 3. Hur länge skyddet sedan kvarstår är ofullständigt känt, för vuxna brukar skyddet anges till minst 15 år, sannolikt längre [13,15].

## **Systematisk litteraturgenomgång**

### **Skyddseffekt**

#### **Frågeställningar**

- Ger vaccination mot hepatit B ett skydd mot sjukdom/bärarskap?
- Om anti-HBs används som surrogatmarkör och en skyddande nivå uppskattas till >10 IU/L hur stor andel av barn som vaccineras uppnår denna nivå efter grundvaccination?

#### **Inklusionskriterier**

Vi valde att se på studier utförda med rekombinant framställt vaccin och givet till barn 0–15 år som pre-expositionsprofylax dvs vi har ej studerat effekten hos de barn som exponerats för hepatit B från HBV-positiva mödrar i samband med förlossning. Vi valde också att studera effekten på i övrigt friska, fullgångna barn. Vi studerade ej heller kombinationsvaccin där hepatit B ingick som en komponent (se Kapitel 3.6). I vår genomgång av studier är dessa utförda på barn som ej tillhör riskgrupp och det är därför svårt att mäta effekten av vaccination annat än som serologiskt svar och använda detta som en surrogatmarkör. För att mäta skyddseffekt får man gå tillbaka till de tidigare refererade studierna utförda på riskgrupper.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

För detaljerad redovisning av sökstrategier, se Bilaga 1.

De övergripande söktermerna var:

- Hepatitis B vaccines
- Viral hepatitis vaccines
- Viral vaccines and hepatitis

Denna sökning resulterade i 230 abstrakt som granskades och utifrån denna granskning utvaldes 45 artiklar som bedömdes uppfylla inklusionskriterierna och som innehöll data om vaccination av barn med monovalent vaccin mot hepatit B som pre-expositionsprofylax.

De 45 artiklarna lästes och ytterligare 17 sorterades bort pga att de studerade plasmaderiverat vaccin, inkluderade barn födda till mammor som var HBV-bärare eller studerade barn med låg födelsevikt. Därvid återstod 28 studier som bevisgraderades, 10 av dessa hade lågt bevisvärde eller utgick framför allt pga för stora bortfall. Arton studier hade högt till medelhögt bevisvärde. Vi har listat de randomiserade kontrollerade studierna med högt till medelhögt bevisvärde se Tabell 3.4.1. Nedan beskrivs studierna med högt bevisvärde lite närmare.

### Beskrivning av studier och resultat

Poovorawan och medarbetare studerade två olika doser av rekombinant hepatit B-vaccin (Engerix<sup>®</sup>-B) 10 µg respektive 20 µg givet till 320 friska 12–18 åringar utan immunosuppression, lever-, njur-, hjärt- eller lungsjukdom [21]. Barn med akut sjukdom eller överkänslighet mot jäst exkluderades också. Vaccinet gavs vid 0, 1 och 6 månader och 282 barn fullföljde studien. Serologi mätt en månad efter dos 3 visade att 97,9 procent i gruppen som fått den högre dosen svarat med en skyddande antikroppstiter jämfört med 97,1 procent i gruppen som fått den lägre dosen. Medelvärdet för antikroppsnivåer var högre för den högre dosen 4 774 vs 2 705 IU/L.

del Canho och medarbetare studerade Engerix<sup>®</sup>-B i dosen 20 µg i olika scheman till spädbarn, vid 3, 4, 5 och 11 månader, 0, 1 och 6 månader samt 0, 1, 2 och 11 månader [22]. Exklusionskriterier var födelsevikt



<2 000 gram, Apgar-score vid 5 minuter <7 samt mor som var hepatit B bärare. Etthundraåttio barn randomiserades, 162 barn vaccinerades i de tre olika grupperna och hos 155 kunde det serologiska svaret analyseras. Alla barnen hade vid kontroll efter sista dos ett anti-HBs svar >10 IU/L. Medelvärdet för antikropps nivåer en månad efter sista vaccinationen var 20 768, 3 090 respektive 10 495 IU/L för de tre olika grupperna. Dosen som användes är dubbelt så hög som den dos som idag rekommenderas till barn.

Bassily och medarbetare studerade två olika scheman för vaccination av nyfödda respektive spädbarn [23]. Femhundra nittio barn kunde inkluderas i studien. Exklusionskriterier var mor som var hepatit B-bärare, födelsevikt <2 000 gram, njur-, blod-, lever-, hjärt- eller lungsjukdom och/eller immunsuppressiv behandling. Barnen indelades i tre grupper, grupp A vaccinerades med hepatit B-vaccin, Recombivax<sup>®</sup> HB 2,5 µg vid 0, 2 och 6 månaders ålder, grupp B vaccinerades vid 2, 4 och 9 månaders ålder och grupp C utgjorde en kontrollgrupp som vaccinerades enligt schema med BCG, polio, mässling, difteri, kikhosta och stelkramp vilket också gavs till grupp A och B. En månad efter tredje dosen hade 91 procent av barnen i grupp A och 97 procent av barnen i grupp B anti-HBs >10 IU/L, vid 18 månaders ålder var motsvarande siffror 83 procent respektive 93 procent. Medelvärdet för antikropps nivåer en månad efter sista vaccinationen var 306 IU/L i grupp A och 1 492 för grupp B.

Goldfarb och medarbetare studerade immunsvaret efter rekombinant hepatit B-vaccin givet i två olika doser (5 µg och 10 µg) vid 2, 4 och 6 månaders ålder till 190 friska barn [24]. Barn med hematologisk, lever-, njur-, hjärt- eller lungsjukdom exkluderades. Antikropps svaret bestämdes två månader efter dos 3. Etthundra femtiotre barn kunde utvärderas serologiskt. Bägge doserna tolererades väl utan några allvarliga biverkningar och det serologiska svaret (>10 IU/L anti-HBs) var 98,5 procent i bägge grupperna (67/68 respektive 65/66). Medelvärdet för antikropps svaret var dock högre för den grupp som fick 10 µg/dos, 1 641 IU/L jämfört 880 IU/L.

Egemen och medförfattare studerade GenHevac B<sup>®</sup> 10 µg intramuskulärt respektive 2 µg intradermalt givet till nyfödda och till 3–6-åringar

i Turkiet [25]. Från respektive åldersgrupp randomiserades 200 barn. Före studien kontrollerades 3–6-åringar avseende hepatit B-bärarskap eller immunitet. Spädbarnen skulle vara födda efter 37 veckor, friska och mamman fick ej vara hepatit B-bärare. Trehundrasextiosju barn fullföljde studien (92%). Åtta veckor efter sista dosen hade 98 procent av spädbarnen som fått vaccin intramuskulärt och 94 procent av dem som fått vaccinet intradermalt anti-HBs titer mer än 10. Motsvarande siffror för 3–6-åringarna var 100 procent och 98 procent. Medelvärdet för antikropps nivåer åtta veckor efter sista vaccinationen var för spädbarnen 935 IU/L för de som fått vaccinet intramuskulärt respektive 621 IU/L för de som fått vaccinet intradermalt och för 3–6 åringarna var motsvarande siffror 1 393 respektive 804 IU/L.

Seto och medarbetare studerade Engerix<sup>®</sup>-B 10 µg givet vid födseln och sedan Recombivax<sup>®</sup> HB 2,5 µg vid en och sex månaders ålder (ERR) respektive Engerix<sup>®</sup>-B vid födseln och vid en månads ålder och därefter Recombivax<sup>®</sup> HB 2,5 µg vid sex månaders ålder (EER) [26]. Exklusionskriterier var mor som var hepatit B-bärare, födelsevikt mindre än 2 500 gram. En månad efter tredje dosen hade 98 procent i ERR-gruppen och 96 procent i EER-gruppen anti-HBs mer än 10 IU/L. Studien är ganska liten med 53 respektive 52 patienter i vardera studiegruppen. Medelvärdet för antikropps nivåer en månad efter sista vaccinationen var 587 IU/L (ERR) respektive 666 IU/L (EER).

Leroux-Roels och medarbetare jämförde två olika rekombinanta vacciner givna i två olika doser (Engerix<sup>®</sup>-B 10 µg och Recombivax<sup>®</sup> HB 5 µg) till friska ungdomar mellan 11–18 år [27]. Vaccinet gavs med en månads intervall mellan dos 1 och 2, den tredje dosen gavs sex månader efter den första. I studien inkluderades 100 barn i varje grupp. Barn med immunosuppression, hjärt-, lung-, lever eller njursjukdom eller barn med tidigare vaccination mot hepatit B exkluderades. Nittioåtta procent av de som fick Recombivax<sup>®</sup> HB och 99 procent av de som fick Engerix<sup>®</sup>-B uppnådde en anti-HBs titer över 10 IU/L en månad efter tredje dosen och medelvärdet för antikropps svaret var 1 001 IU/L versus 3 691 IU/L.

Cassidy och medarbetare studerade ungdomar mellan 11–19 år i USA [28]. Man studerade två olika doser av Recombivax<sup>®</sup> HB, 5 respektive

10 µg samt olika scheman. Fem µg gavs vid 0 och 6 månader, 0, 1 och 6 månader samt 0, 2 och 4 månader och 10 µg gavs vid 0 och 4 månader samt 0 och 6 månader. Till de olika grupperna randomiserades 1 026 ungdomar i en öppen studie och 94,2 procent av dessa fick alla planerade doser. Antikroppsvaret mättes en månad efter sista dosen (samt hos en del av de vaccinerade vid senare tillfällen också). Anti-HBs var över 10 IU/L hos 95,1 procent av de som fått 5 µg vid 0 och 6 månader, 96,7 procent hos de som fått 5 µg vid 0, 2 och 4 månader, 98,9 procent hos de som fått 5 µg vid 0, 1 och 6 månader, 97,9 procent hos de som fått 10 µg vid 0 och 4 månader och 97,3 procent hos de som fått 10 µg vid 0 och 6 månader.

Sammanfattningsvis finns det studier som visar att vaccination mot hepatit B är effektiv för att minska insjuknande/bärarskap av hepatit B. Dessa studier är huvudsakligen utförda på riskgrupper med plasma-deriverat vaccin och dessa visar god korrelation mellan skyddseffekt och serologiskt svar. Studier där serologiskt svar används som surrogatmarkör för skyddseffekt visar att barn svarar bra på vaccination och uppnår skyddande antikropps nivåer efter fullföljd grundvaccination i 93–100 procent av de studerade fallen. De antikropps nivåer som uppnås efter fullföljd grundvaccination skiljer sig mellan olika doser och också mellan olika vacciner.

### **Långtidsskydd hos barn**

Hur länge skyddet varar för barn som vaccineras i spädbarnsåldern är inte klarlagt [29]. Denna fråga inkluderades inte initialt i våra frågeställningar. Under arbetets gång har dock denna frågeställning aktualiserats mer. I följande stycke redovisas därför översiktligt om studier som belyser långtidsskydd.

I en studie från Italien har man visat att 64 procent av vaccinerade spädbarn hade anti-HBs nivåer över 10 IU/L 10 år efter vaccination och att 97 procent svarade på en påfyllnadsinjektion [30]. Ett barn hade tecken på genomgången hepatit (anti-HBc-positiv). En liknande studie med 12-års uppföljning av barn som vid 12 års ålder vaccinerats med en vuxendos av rekombinant hepatit B-vaccin i Italien visade att mer än

90 procent hade anti-HBs över 10. Ingen genombrottsinfektion eller subklinisk infektion kunde påvisas [31].

Skyddet hos barn som vaccineras och växer upp i högprevalensländer är mer studerat och där ser man också en tydlig skyddseffekt med ett fåtal som infekteras men behovet av påfyllnadsdos är ej helt klarlagt [32–43]. I dessa länder har vaccination av spädbarn införts för att minska risken för tidig infektion som leder till kroniskt bärarskap och långtidskomplikationer som cirrhos och levercancer. De olika långtidsstudierna använder olika typer av vaccin, olika scheman och doser, ges vid olika åldrar samt är utförda i områden med olika risker för att komma i kontakt med hepatit B-smitta (resulterande i risk för infektion eller naturlig ”booster”). I en del av studierna är barnen födda av mammor som är bärare av hepatit B och då är vaccinationen att betrakta som post-expositionsprofylax, dvs man vaccinerar efter det att man kan ha kommit i kontakt med smitta.

Gemensamt för långtidsstudierna är en hög bortfallsfrekvens vilket gör bevisvärdet svårt att bedöma. Trots brister visar dessa studier få genombrottsinfektioner ledande till kroniskt bärarskap även om nivåerna av anti-HBs ligger under 10 IU/mL efter flera år. Generellt så har de barn som svarat med en hög titer av anti-HBs efter primärvaccinationen också högre titrar vid långtidsuppföljning, äldre barn får ett högre svar jämfört med de som startar vaccination tidigt t ex i samband med förlossningen. Ingen av dessa studier av barn har emellertid specifikt studerat vad som händer med barn som vaccinerats som spädbarn i ett lågprevalensland och sedan utsätts för risk för smitta som unga vuxna via sexuell kontakt eller via intravenöst missbruk, dvs hur skyddet mot akut hepatit B i vuxen ålder ser ut. Studier med uppföljningstid  $\geq 5$  år är listade i Tabell 3.4.3. I en nyligen publicerad 20-årsuppföljning av vaccinationsprogrammet i Taiwan studerades drygt 17 000 individer under 20 års ålder (dvs födda efter det att allmän hepatit B-vaccination införts) [44]. Bland dessa fann man HBsAg hos 1,2 procent, anti-HBs hos 50 procent och anti-HBc hos 3,7 procent. Man kunde också följa en och samma födelsekohort och såg då att risken att smittas med hepatit B inte ökade med stigande ålder.

## Biverkningar

### Frågeställningar

- Förekommer allvarliga sjukdomssymtom oftare hos vaccinerade med hepatit B-vaccin jämfört med ovaccinerade.

I denna rapport granskas artiklar som studerat ett eventuellt samband mellan hepatit B-vaccin och misstänkta allvarliga, sällsynta biverkningar. Vi har granskat studier på både plasma och rekombinant framställda vacciner. Lokala biverkningar och mindre allvarliga, snabbt övergående biverkningar som lokala symtom, feber, trötthet, illamående, huvudvärk berörs ej i detta kapitel.

### Litteratursökning och urval av studier

För detaljerad sökstrategi, se Bilaga 1.

Vår sökning gav 446 abstrakt, varav 221 artiklar bedömdes som relevanta för frågeställningen. Det fanns nio studier avseende multipel skleros/demyeliniserande sjukdom och dessa bevisgraderades. Sexton olika översiktsartiklar angående demyeliniserande sjukdom granskades men innehöll ej ytterligare studiedata som kunde bevisvärderas. Trettioåtta var allmänna översikter och studier av biverkningar efter hepatit B-vaccination varav flera var av fallseriekaraktär t ex från passiv registrering i olika databaser. Övriga artiklar var fallbeskrivningar, små fallserier eller diskussionsinlägg med olika sjukdomssymtom efter hepatit B-vaccination som granskades men dessa uppfyllde ej krav för att bevisgraderas.

### Demyeliniserande sjukdom – multipel skleros

Multipel skleros (MS) är en kronisk autoimmun demyeliniserande sjukdom i det centrala nervsystemet som vanligen debuterar mellan 20 och 40 års ålder. Sjukdomen är vanligare hos kvinnor än hos män. Symtom och förlopp varierar hos olika personer. Demyelinisering innebär att nervtrådarnas omgivande skydd förstörs vilket leder till att nervtrådarna

skadas. Vanliga debutsymtom är känslnedsättningar, dubbelseende och andra synförändringar, trötthet och balanssvårigheter. Olika områden i hjärnan drabbas av inflammationer och den vanligaste formen av MS innebär att sjukdomen går i skov med övergående perioder med funktionsnedsättning. Orsaken till MS är ofullständigt känd men genetiska faktorer har betydelse och miljöfaktorer kan också vara av betydelse. MS är vanligt i norra Europa, speciellt i Skandinavien men även i Nordamerika och Kanada. I Sverige är prevalensen cirka 1 per 1 000.

I Frankrike infördes år 1994 allmän spädbarnsvaccination, vaccination av skolbarn samt vaccination av riskgrupper mot hepatit B [45]. Under fyra år vaccinerades mellan 21–27 miljoner av en befolkning på cirka 60 miljoner. Under denna massvaccinationskampanj rapporterades fall av MS bland personer som nyligen blivit vaccinerade och därför utfördes flera studier för att följa upp detta men ingen visade någon statistisk signifikant ökad risk [46–48]. Franska Hälsoministeriet beslöt ändå år 1998 att upphöra med skolvaccinationerna men behöll spädbarnsvaccinationerna och detta har lett till flera uppföljande studier av ett eventuellt samband.

Demyeliniserande sjukdom som multipel skleros, opticusneurit (synnervsinflammation som leder till nedsatt syn) och transversell myelit (inflammation i ryggmärgen med smärta och förlamningssymtom) har rapporterats efter hepatit B-vaccination. Flera studier har publicerats där man evaluerat eventuellt samband mellan dessa sjukdomar och hepatit B-vaccination.

## Resultat av litteratursökning

Vi har värderat fem fall-kontrollstudier [47–51], en retrospektiv kohortstudie [52], en ”case cross-over” [53] samt två ekologiska studier [46,54] (se Tabell 3.4.2). Flera av dessa studier har även utvärderats i en systematisk översikt [55]. IOM (”Institute of Medicine”) har också studerat samband mellan hepatit B-vaccination och demyeliniserande sjukdom år 1994 samt 2002 [56,57].

## Beskrivning av studier och resultat

### Demyeliniserande sjukdom

#### *Multipel skleros*

Ascheiro och medarbetare studerade risken för MS hos individer som ingick i två stora studier i USA (Nurses' Health Study som inkluderade 121 700 kvinnor följda sedan år 1976 och Nurses' Health Study II som inkluderade 116 671 kvinnor följda sedan 1989) [50]. Från dessa studier inkluderades de kvinnor som själva rapporterat diagnosen MS i ett frågeformulär. Efter patienternas tillåtelse kontaktades behandlande läkare som bekräftade diagnosen. Datum för första neurologiska symtom efterfrågades både hos patienterna och från läkaren och det tidigaste datumet användes som datum för MS-debut. Totalt fann man 318 fall av MS. Till varje kvinna med MS matchades fem friska kontroller samt en kontroll med bröstcancer (matchades avseende ålder, studiekohort samt datum för diagnos hos de med bröstcancer). Uppgifter om vaccination inhämtades från ett frågeformulär. Från de kvinnor som svarat att de blivit vaccinerade inhämtades tillstånd att ta del av vaccinationsdokument hos deras arbetsgivare. Hos 35 procent av fallen fanns ingen dokumentation om vaccination och dessa exkluderades (jämförbart antal hos kontrollerna). Kvinnor som rapporterat att de ej blivit vaccinerade bedömdes som ovaccinerade.

Totalt inkluderades 192 fall av MS, 534 friska kontroller och 111 kontroller med bröstcancer. Relativa risken att få MS hos de som vaccinerats jämfört med de som ej vaccinerats mot hepatit B var 0,7 (95% KI 0,3–1,7) för vaccination inom två år före MS-debut och 0,9 (95% KI 0,5–1,6) för vaccination någon gång före symtomdebut för friska kontroller och motsvarande siffror för kontroller med bröstcancer var 1,0 (95% KI 0,3–4,2) respektive 1,2 (95% KI 0,5–2,9). Man gjorde även en multivariat analys där man tog hänsyn till rökning, ursprung och födelseort samt tidigare infektion med mässling, påssjuka eller körtelfeber. Denna analys gav ungefär samma resultat avseende den relativa risken. Eftersom rekombinant hepatit B-vaccin introducerades år 1987 gjordes en separat analys av de kvinnor som fått MS-diagnos efter år 1986 och den relativa risken blev då 0,6 (95% KI 0,2–1,5) för vaccination inom två år före MS-debut och 0,8 (95% KI 0,4–1,4) för vaccination någon gång före MS-debut.

Författarna konstaterar att de inte kunnat finna någon association mellan hepatit B-vaccination och MS hos kvinnor. Studien har ett medelhögt bevisvärde, se Tabell 3.4.2.

Hernan och medarbetare studerade i en fall-kontrollstudie sambandet mellan MS och hepatit B-vaccination i England [49]. Man studerade fall av MS från en databas i Storbritannien som inkluderar mer än 3 miljoner invånare (General Practitioners Research Database, GPRD). Man inkluderade fall av MS som hade sin första diagnos mellan januari 1993 och december 2000. Respektive läkare kontaktades och ombads att skicka in data på all dokumentation om MS-fallen. Två läkare bedömde oberoende av varandra därefter dokumentationen och klassificerade patienterna i olika diagnoser, MS, möjlig MS eller ej MS enligt standardkriterier [58]. Av ursprungligen funna 713 fall klassificerades 438 som MS. Av dessa 438 hade 98 procent bedömts och klassificerats av neurolog i Storbritannien. I genomsnitt var datum för första symtom 24 månader senare i den datoriserade dokumentationen jämfört med dokumentation från "pappersjournaler". Det tidigaste datumet användes i beräkningarna. Därefter krävdes att patienten skulle ha varit registrerad i databasen minst tre år före första symtom. Upp till 10 kontroller matchades för ålder, kön samt läkarmottagning och datum för besök på läkarmottagningen. Uppgifter om vaccination inom tre år före symtomdebut hämtades ur databasen. Totalt inkluderades 163 fall och 1 604 kontroller. Elva av fallen med MS (6,7 procent) jämfört med 39 av kontrollerna (2,4 procent) var vaccinerade med hepatit B-vaccin. Oddsquot (OR) för MS för vaccinerade jämfört med ovaccinerade var 3,1 (95% KI 1,5-6,3). Data justerades för rökning, kön, ålder, typ av MS-förlopp och typ av första symtom men resultaten ändrades ej. Om även fall av möjlig MS-diagnos inkluderades blev oddsquoten 2,4 (95% KI 1,2-4,8). Resultaten delades också upp på tidsintervall för vaccination före första symtom; för intervallet 0-1 år var OR = 1,8 (95% KI 0,5-6,3), intervall 1-2 år OR = 4,1 (95% KI 1,3-13,6), och för intervallet 2-3 år OR = 4,4 (95% KI 1,3-14,5). Om man beräknade OR efter diagnosdatum istället för datum för första symtom blev OR = 1,0 (95% KI 0,5-2,1). Författarna konkluderar att de visat att det finns en ökad risk för MS inom tre år efter hepatit B-vaccination. Studien har ett medelhögt bevisvärde se Tabell 3.4.2. I England som ej har allmän vaccination mot hepatit B är de flesta som vaccinerats



hälso- och sjukvårdspersonal, missbrukare eller annan riskgrupp vilket kan ha medfört att resultaten inte är representativa för hela befolkningen. Det var också ett stort bortfall. En del av patienterna i denna studie kan också ha ingått i studien av Sturkenboom och medarbetare [47].

Confavreux och medarbetare studerade risken för återfall av MS efter vaccination [53]. Studiepopulationen hämtades från neurologiska enheter som var anslutna till en europeisk databas för MS (EDMUS). Man valde ut enheter med mer än 500 patienter registrerade i Frankrike, Spanien och Schweiz. Patienterna skulle ha haft minst ett återfall (mellan åren 1993–1997) och vara diagnostiserade enligt Posers kriterier [58]. Före återfallet skulle det föreligga en återfallsfri period på 12 månader. Återfallet skulle vara konfirmerad av neurolog. Vaccinationsdata mellan åren 1992 och 1997 inhämtades via brev och telefonintervju. Data från dessa intervjuer konfirmerades med skriftlig dokumentation. Riskperioden bedömdes föreligga två månader före återfallet och som kontrollperioden valdes de 10–2 månaderna dvs upp till ett år före återfallet, på så sätt var patienterna sin egen kontroll. Studien beräknades att behöva inkludera 600 patienter för att kunna påvisa en OR på 2,0 med en power på mer än 90 procent. En information via brev sändes till 1 009 patienter varav 960 accepterade att bli intervjuade. Studien stoppades dock när 643 patienter intervjuats eftersom man då hade nått målet för inklusion. Under två månader före återfallet hade 0,6 procent av patienterna fått hepatit B-vaccination och under kontrollperioden 10–2 månader före återfallet hade 0,9 procent fått hepatit B-vaccination. Detta gav en relativ risk för återfall på 0,67 (95% KI 0,20–2,17). Man varierade också riskperioden mellan en och tre månader i analyserna men detta förändrade ej resultaten. Författarna konkluderar att de ej funnit någon ökad risk för återfall hos MS-patienter efter vaccination hos dem som varit återfallsfria i minst 12 månader. Långtidsrisken kan ej bedömas. Patienter med täta relaps kunde ej inkluderas. Studien tillmäts medelhögt bevisvärde, se Tabell 3.4.2.

Touzé och medarbetare studerade sambandet mellan hepatit B-vaccination och en första episod av demyelinisering i centrala nervsystemet (CNS) hos vuxna i en fall-kontrollstudie [48]. Sjutton olika neurologkliniker i Frankrike deltog. Alla journalanteckningar på patienter som

besökt klinikerna under åren 1994 och 1995 kontrollerades och fall som inkluderas i studien var de som hade haft en första episod av demyelinisering i synnerven, ryggmärgen, hjärnstammen eller hjärnan. Två kontroller/fall från respektive neurologklinik matchades för ålder, kön och besöksdatum. Kontrollerna hade diagnoser som huvudvärk, migrän, icke-inflammatorisk reumatologisk sjukdom och andra neurologiska sjukdomar som inte ansågs påverka vaccinationsstatus. Studiepopulationen utgjordes av 402 fall och 722 kontroller. Efter att flera ej kunde nås via brev eller telefon, ej ville delta, ej kunde följas upp, ej kunde matchas m m återstod 236 fall (193 med MS-diagnos) och 355 kontroller. Vaccinationsdata från mitten av år 1993 fram t o m 1995 kontrollerades via telefonintervju. Sextiofyra procent av fallen och 71 procent av kontrollerna hade vaccinationsintyg. Vaccinationsfrågorna inkluderade flera olika vacciner mot olika sjukdomar som hepatit A och B, stelkramp, polio, difteri, gula febern, meningit, influensa, tuberkulos och kolera.

Med ”conditional logistic regression” räknades OR ut för hela studiepopulationen respektive för de som hade dokumenterad vaccination. För hela studiepopulationen var OR för demyeliniserande sjukdom och vaccination 1,8 (95% KI 0,7–4,6) 0–2 månader före symtomdebut och 0,9 (95% KI 0,4–2,0) 2–12 månader före. Motsvarande siffror för de som hade dokumenterad vaccination var OR = 1,4 (95% KI 0,4–4,5) och OR = 1,0 (95% KI 0,6–1,9). Om man bara inkluderar de som hade MS-diagnos (tar bort de med annan demyeliniserande sjukdom) blir OR = 1,6 (95% KI 0,4–5,6) för de som hade dokumenterad vaccination och OR = 2,0 (95% KI 0,8–5,4) för hela studiepopulationen.

Författarna utesluter ett starkt samband mellan en första episod av demyeliniserande sjukdom eller MS efter vaccination mot hepatit B men kan pga låg power i studien ej utesluta att det föreligger en liten ökad risk för en första episod av demyeliniserande sjukdom inom två månader efter vaccinationstillfället.

Sadovnick och medarbetare studerade förekomsten av MS hos ungdomar 11–17 år som vaccinerats som 11–12-åringar i en okontrollerad observationsstudie [54]. Studien är publicerad som ett ”research letter”.

Man jämför incidensen av MS före och efter införandet av hepatit B-vaccination till 11–12 åringar ("grade six") i British Columbia, Kanada. Åren 1992–1998 vaccinerades 267 412 barn vilket gav en uppföljningstid på 966 000 personår och som jämförelse fanns det mellan åren 1986 och 1992, dvs före införandet av allmän vaccination, varje år 41 237 barn i motsvarande ålder vilket ger en uppföljningstid på 1,14 miljoner personår. Data om incidensen av MS hämtades från det enda pediatrika sjukhuset i regionen och databas för MS-diagnos. Dessutom kontakades alla pediatrika neurologer för att konfirmera att alla kända MS-fall hade identifierats. Från åren före vaccination fann man nio fall och hos de vaccinerade fann man fem fall av MS hos 11–17 åringar. Författarna finner ingen relation mellan hepatit B-vaccination och MS. Man anger att resultaten ej visar någon signifikant skillnad med  $\chi^2$ -test. Någon relativ riskökning är ej uträknad men kan räknas från data i tabell till 0,55. Det förefaller som observationstiden för barn som ej vaccinerats var längre än för de barn som vaccinerats. Detta är en ekologisk studie och bevisvärdet är lågt, se Tabell 3.4.2.

DeStefano och medarbetare studerade i en fall–kontrollstudie sambandet mellan hepatit B-vaccination och MS eller opticus neurit (synnervsinflammation) hos vuxna [51]. Fall och kontroller hämtades från tre olika hälsoorganisationers register (Health Maintenance Organization, HMO) i USA. Man identifierade fall i olika dataregister både för ineliggande och öppenvård. Personerna var mellan 18 och 49 år med första diagnos av MS eller opticus neurit mellan åren 1995 och 1999 för ett område och mellan 1996 och 1999 för de två andra. Fallen skulle ha varit registrerade i respektive HMO minst ett år före MS-diagnos. Fallen konfirmerades efter journalgenomgång och en bekräftad diagnos av läkare. Därefter klassificerades patienterna efter de som hade fått sin diagnos av neurolog eller ögonspecialist och efter de som klassificerats efter standardkriterier för MS, två separerade demyeliniserande episoder [58]. Upp till tre kontroller/fall matchades för ålder, och kön. Information om vaccination hämtades från dataregister, journalkopior och telefonintervjuer. Efter journalgenomgång identifierades 556 fall av MS eller opticus neurit under tidsperioden och av dessa kunde 440 intervjuas (332 med MS och 108 med opticus neurit). Av 2 047 kontroller kunde 950 delta och matchas till fallen. Oddskvoten för någon av diagnoserna

efter vaccination mot hepatit B var 0,8 (95% KI 0,5–1,4), för opticus neurit 1,2 (95% KI 0,5–3,1) samt för MS-diagnos 0,9 (95% KI 0,6–1,5). Resultaten var justerade för ärftlighet, ras, ursprung, födelseplats, skandinavisk härkomst, rökning och civilstånd. Man delade också upp analysen i olika tidsintervall för vaccination. Oddsquoten för MS eller opticus neurit inom ett år efter hepatit B-vaccination var 0,8 (95% KI 0,4–1,8), efter 1–5 år 1,6 (95% KI 0,8–3,0) samt efter mer än 5 år 0,6 (95% KI 0,2–1,4). Resultaten skilde sig inte om man tog bara de patienter som fått sin diagnos av en specialist eller de som uppfyllde standardkriterier för MS-diagnos. Man gjorde även analys av flera andra vaccinationer samtidigt där inget av de studerade vaccinerna visade en ökad risk. Författarna finner ingen indikation på en ökad risk för demyeliniserande sjukdom efter vaccination. Studien får ett lågt bevisvärde, se Tabell 3.4.2.

Zipp och medarbetare studerade i en retrospektiv kohortstudie 134 698 individer från en hälsovårdsdatabas mellan 1988–1995 [52]. Studien är publicerad som ett "letter to the editor". Individerna skulle ha varit inskrivna i databasen minst ett år och ej tidigare haft demyeliniserande sjukdom. Databasen innehöll information om all medicinsk vård samt läkemedel inom sex olika HMO (Health Maintenance Organization). Man jämförde frekvensen demyeliniserande sjukdom i CNS hos individer som var vaccinerade mot hepatit B med ålders- och könsmatchade kontroller som ej var vaccinerade. Uppföljningstiden var tre år efter vaccination. Varje vaccinerad individ matchades med 3–4 kontroller. De diagnoser som inkluderades var opticus neurit, myelit (inflammation i ryggmärgen), demyelinisering i CNS, akut disseminerad encefalomyelit och MS. Klassificeringen gjordes av ögonläkare eller neurolog. Den relativa risken för demyeliniserande sjukdom beräknades inom olika tidsintervall efter vaccination och för olika åldrar. Sex månader efter vaccination var den relativa risken för demyeliniserande sjukdom 1,3 (95% KI 0,4–4,8), efter ett år 1,0 (95% KI 0,3–3,0), efter två år 1,0 (95% KI 0,4–2,4) och efter tre år 0,9 (95% KI 0,4–2,1). Efter tre år gjordes även uppdelning på olika åldrar, i åldersgruppen 0–14 år var den relativa risken 0,40 (95% KI 0,1–3,1), i åldersgruppen 15–44 år 1,2 (95% KI 0,3–4,5) och för ålder >44 år 1,09 (95% KI 0,2–5,3). Författarna finner

inget bevis för ett samband mellan vaccination mot hepatit B och demyeliniserande sjukdom. Studien är publicerad som ett "letter" och bevisvärdet är lågt.

Sturkenboom och medarbetare rapporterar en fall-kontrollstudie gjord på patienter som registrerats i en databas i England (General Practitioners Research Database) [47]. Fallen definierades som alla personer med en diagnos av demyelinisering, MS, opticus neurit eller myelit. Till varje fall matchades upp till sex kontroller för ålder, kön och till vilken läkarpraktik de hörde. Vaccinationsdata hämtades från registrerade data. Totalt identifierades 360 fall av MS och 140 fall av demyelinisering. Den relativa risken var 1,6 (95% KI 0,6–4,0) för exposition för hepatit B-vaccination inom 12 månader före första symtom. Författarna konkluderar att deras resultat inte har tillräcklig power för att ge någon säker konklusion. Eftersom studien är publicerad enbart som ett abstrakt år 1999 kan den inte bevisvärderas.

Fourrier och medarbetare gjorde en undersökning där man jämförde antalet rapporterade fall av demyeliniserande sjukdom fram till december 1999 hos individer 20–44 år som vaccinerats mot hepatit B mellan åren 1994–1996 jämfört med förväntat antal fall under samma tidsperiod, om man förutsätter att det inte föreligger ett samband mellan vaccination och hepatit B [46]. Man beräknar att 53 miljoner doser av hepatit B-vaccin gavs mellan 1994 och 1996 i Frankrike och att 7,18 miljoner människor i åldrarna 20–44 år blev vaccinerade. Man tittade specifikt på intervallet två månader efter vaccination. Det vaccinationsschema som användes mest frekvent var tre doser med en månads intervall vilket ger en kalkylerad riskperiod på fyra månader. Förväntat antal fall uppgavs till 102,7. Neurologer validerade alla fall av CNS-demyelinisering som rapporterats till franska myndigheter och man kunde för motsvarande ålder och tidsintervall identifiera 108 fall. Detta resultat var ej signifikant skilt från det förväntade antalet men författarna konkluderar att en ökning med mer än 1,12 gånger skulle ha givit ett signifikant resultat. Man diskuterar också att det kan föreligga en underrapportering av fall vilket gör att resultaten av denna studie inte kan utesluta att det finns ett samband. Studien publiceras som ett "letter" och kan ej bevisvärderas.

Samtliga studier har brister i power och studiedesign. En studie har visat signifikant ökad risk för MS inom tre år efter vaccination medan de övriga ej kunnat påvisa något signifikant samband. Ingen av studierna har tillräcklig styrka för att utesluta ett samband. Studierna skiljer sig på flera olika punkter. Vissa studier använder dag för första symtom som indexdatum medan andra använder diagnosdatum. Uppföljningstiden skiljer sig liksom hur vaccinationsinformationen inhämtats.

### ***Andra demyeliniserande sjukdomar***

Det finns fallbeskrivningar med myelit (inflammation i ryggmärgen) [59–65], Guillain Barrés Syndrom (GBS, symmetriska förlamningssymtom som börjar i nedre kroppshalvan och sprider sig uppåt) [66–68] och akut disseminerande encefalomyelit (ADEM, akut eller subakut inflammation och demyelinisering i hjärnan) [69] efter hepatit B-vaccination. Det finns ett tidssamband som spänner mellan en dag och flera månader mellan vaccination och symtom. Det går inte utifrån dessa och andra fallrapporter att fastställa ett orsakssamband och studierna uppfyller därmed ej kraven för bevisvärdering. Institute of Medicine fann ej heller vid sin genomgång att det fanns tillräcklig information för att acceptera eller förkasta ett samband mellan hepatit B-vaccin och ovanstående diagnoser [57].

### ***Övriga biverkningsstudier där man specifikt tittat på neurologiska biverkningar***

I Alaska gjorde man år 1983 en massvaccination av befolkningen pga hög förekomst av hepatit B-infektion [70]. Totalt 43 618 patienter vaccinerades med plasmaderiverat vaccin (Hepatavax<sup>®</sup>, 101 360 doser). Man följde misstänkta biverkningar genom att de vaccinerade ombads att rapportera in dessa. Man rapporterade alla möjliga biverkningar förutom lokal smärta, övergående feber eller muskelvärk som varade mindre än tre dagar. Frekvensen av Guillain Barrés Syndrom (GBS) och transversell myelit (TM) undersöktes från sjukhusets databas under perioden 1979–1988.

Trettionio personer rapporterade misstänkta biverkningar, av dessa var det två som hade samma reaktion efter första och andra dosen. Tjugosex procent var <20 år (1 per 2 500), 59 procent var mellan 20–40 år

(1 per 500) och 15 procent >40 år (1 per 1 100). Symtom som rapporterades var muskel- och ledvärk (n = 14), urticaria (upphöjda kliande hudutslag) (n = 2), ont i arm i mer än 3 dagar (n = 4), dåsighet (n = 7), ökade kramper (n = 1), hudrodnad (n = 6), andfåddhet (n = 2), apné hos ett spädbarn (n = 1).

Trettiofyra fall av GBS eller TM fanns registrerade i databasen varav 11 bedömdes uppfylla kriterier för diagnos av neurologisk expertis. Bland tio GBS var fem vaccinerade varav två före symtomdebut och ett fall med TM var ej vaccinerad. Av de två som vaccinerats före diagnos var det nio månader mellan vaccination och diagnos, i det andra fallet tre månader. Årlig incidens av GBS var 1,4 per 100 000 i Alaska mellan 1979–1988. Hos de vaccinerade var incidensen 1,22 per 100 000 jämfört med 1,46 hos ovaccinerade. Författarna bedömer det osannolikt med samband mellan vaccination och GBS då det var ett långt tidsintervall mellan exposition och symtom.

I USA skapades år 1982 ett system för övervakning av biverkningar efter hepatit B-vaccination i samarbete med myndigheter (CDC) och tillverkare. Efter tre år sammanställdes en rapport [71]. Vaccinet som studerades var ett plasmaderiverat vaccin (Heptavax-B<sup>®</sup>) som gavs mellan åren 1982–1985. Rapporter kom från patienter, hälso- och sjukvården och tillverkare. Man publicerade en artikel samt skickade ut brev för att uppmuntra rapportering. För neurologiska sjukdomar som krävt sjukhusvård gick man igenom journaler och för öppenvårdspatienter kontaktades behandlande läkare. I GBS-fall skickades journaler till fyra olika specialister för bedömning. Antal sålda doser användes för att uppskatta hur många individer som vaccinerats. Man gjorde sedan ett räkneexempel för att uppskatta hur många som fått 1, 2 eller 3 doser. Uppskattning av incidens av de olika sjukdomstillstånden hos ovaccinerade vuxna hämtades från olika studier och rapporter. Tidsintervall för ökad risk skattades till tre veckor men för GBS upp till 8 veckor. Totalt rapporterades mellan juni 1982 och maj 1985 fyrtyo personer med neurologiska symtom, kramper (n = 5), Bell's pares (ansiktsförlamning) (n = 10), GBS (n = 9), lumbar radiculopati (smärttillstånd utstrålande från ländryggen) (n = 5), brachial plexus neuropati (smärttillstånd i axel-arm) (n = 3), opticus neurit (n = 5) och transvers myelit (n = 4). Medelåldern var 40,7 år. Efter

första dosen inträffade 21 reaktioner, 15 efter andra och fem efter tredje. Av de som rapporterade kramper hade en person tidigare haft epilepsi och en intagit alkohol. Av de nio rapporterade GBS-fallen bedömdes ett som atypiskt fall och en skulle kunna ha en annan diagnos (nervpåverkan i samband med diabetes). De sex övriga hade också andra faktorer som kan ha bidragit till sjukdomen. GBS rapporterades oftare än bakgrundsdata som hämtades från CDC. Studien bygger på spontanrapportering vilket kan innebära en underrapportering, antal sålda doser användes för att uppskatta antalet vaccinerade och bakgrundsdata för sjukdomsincidens hämtades från olika studier. Författarna konkluderar att man inte kan dra några slutsatser angående epidemiologiskt samband mellan neurologisk sjukdom och hepatit B-vaccin.

I Institute of Medicines rapport 2002 sammanfattar man då tillgängliga data och slutsatsen blir att det inte finns tillräckligt med data för opticus neurit, GBS, myelit och ADEM men att de data som finns talar mot ett samband mellan MS och hepatit B-vaccination [57]. WHO har också haft expertmöten och publicerat uttalanden från Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) som inte finner hållpunkter som talar för ett samband mellan hepatit B-vaccination och MS.

Sammanfattningsvis finns det ej tillräckligt med data för att bekräfta eller utesluta ett samband mellan demyeliniserande sjukdom och hepatit B-vaccination. De data som finns talar sammantaget mot ett samband.

## **Dödsfall**

Det finns rapporter från Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) i USA där man tittat på dödlighet hos barn yngre än 29 dagar och jämfört frekvensen oväntade dödsfall hos vaccinerade respektive ovaccinerade barn samt även förväntade dödsfall och SIDS (plötslig spädbarnsdöd) [72]. Man samlade in data från två stora områden och fann då 361 696 nyfödda barn varav 1 363 dog inom 29 dagar efter födseln. Av dessa barn hade 72 fått hepatit B-vaccination och dessa matchades avseende ålder, födelseår, kön och område med 196 ovaccinerade barn som dött inom 29 dagar efter födseln. Av de som vaccinerats dog 22 av 72 (31 procent) oväntat medan motsvarande siffra för ovaccinerade



var 68 av 196 (35 procent). I denna grupp av oväntade dödsfall ingick SIDS, nekrotiserande enterocolit, blödning i CNS och sepsis. Man tittade även på SIDS neonatalt och i den vaccinerade kohorten var siffran 8 vilket ger en frekvens av 3,3 per 100 000 födselar jämfört med fyra fall hos 120 979 ovaccinerade barn vilket också ger en frekvens av 3,3 per 100 000. Studien konkluderar att man ej finner något samband mellan ökad neonatal dödlighet och hepatit B-vaccination. Svårigheten med studien är att det finns en stark ”confounding”-faktor som innebär att det är framför allt friska barn som erhåller vaccination medan de med underliggande sjukdomar, låg födelsevikt och andra komplikationer ej vaccineras i samma utsträckning. Man har dock i studien försökt kontrollera för detta på olika sätt. Studien tillmäts ett medelhögt till lågt bevisvärde.

Det finns en rapport från VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System, USA) som tittat på alla dödsfall som rapporterats efter hepatit B-vaccination hos barn 0–28 dagar gamla mellan år 1991 och oktober 1998 [73]. Man fann då 18 dödsfall varav 12 bedömdes som SIDS, tre orsakades av olika infektioner och de tre övriga av CNS-blödning sekundärt till ”shaken baby syndrome”, kvävning respektive medfött hjärtfel. Detta är en rapport av biverkningsanmälningar i systemet och någon jämförelse med ovaccinerade barn finns ej. Man anger att neonatal dödlighet i USA minskat från 7/1 000 levande födda år 1985 till 4,8/1 000 födda år 1996. Orsakerna till detta anges framför allt till att vara förbättrad prenatal och obstetrisk vård samt förbättrad neonatal intensivvård.

Sammanfattningsvis finns inga data som visar på en ökad risk för död inom 28 dagar efter födseln efter hepatit B-vaccination.

## **Anafylaxi**

Anafylaxi är en akut överkänslighetsreaktion med andningsbesvär och cirkulationspåverkan. Anafylaxi efter vaccination mot hepatit B har beskrivits [74,75] och IOM anger fem rapporterade fall till VAERS mellan åren 1990–1992 [56]. I en studie från Alaska där man vaccinerade 43 618 individer såg man ej någon anafylaxi [70], ej heller i en studie

från Nya Zeeland där 166 757 barn vaccinerades [56]. IOM anger att det finns ett kausalt samband mellan hepatit B vaccin och anafylaxi baserat på VAERS rapporter. Man kan ej beräkna någon risk men den förefaller vara mycket låg.

### **Ledvärk och/eller ledinflammation**

Det finns fallbeskrivningar och fallserier med artrit efter hepatit B-vaccination [76–86]. Man vet att hepatit B-infektion i sig kan ge ledbesvär och man diskuterar om besvären skulle kunna utlösas av antigen/antikroppskomplex på samma sätt vid vaccination. I vaccinationsstudien från Alaska där 43 618 personer fick hepatit B-vaccination rapporterades 14 fall av muskel- eller ledvärk som varade mer än tre dagar [70]. Fisher och medarbetare studerade rapporterade biverkningar hos barn under sex år efter hepatit B-vaccination via en intervjudatabas (NHIS, National Health Interview Survey). År 1993 fanns det 5 505 barn yngre än 6 år och 1994 fanns 6 515 barn yngre än 6 år registrerade i databasen. Dokumentation om vaccination förelåg hos 62,7 procent, annars självrapport via föräldrar. Man studerade kronisk artrit (ledvärk), akut öroninfektion och faryngit (halsinfektion). Risken för kronisk artrit var 5,91 (95% KI 1,05–33,14) gånger högre hos vaccinerade jämfört med ovaccinerade år 1994 men samma siffror för år 1993 visade 1,53 (95% KI 0,38–6,13) dvs ingen signifikant ökad risk. Det gjordes ingen medicinsk verifikation av diagnosen. För diagnoserna faryngit respektive öroninfektion var motsvarande siffror 1,41 (95% KI 0,95–2,09) för år 1994 respektive 1,60 (95% KI 1,00–2,58) och för år 1993 var siffrorna 1,48 (95% KI 0,95–2,29) respektive 0,61 (95% KI 0,31–1,20). Man fann ingen förklaring till skillnaderna mellan 1993 och 1994 för kronisk artrit.

Institute of Medicine granskade artrit i samband med hepatit B-vaccination och man fann att det ej fanns tillräckligt med data för att utesluta eller bekräfta ett samband [56].

Det finns inga kontrollerade studier och det går ej att fastställa eller att utesluta ett orsakssamband mellan hepatit B-vaccination och ledbesvär.

## **Kroniskt trötthetssyndrom**

TVå fall-kontrollstudier finns som ej kan påvisa samband mellan hepatitis B-vaccination och kroniskt trötthetssyndrom [87,88]. Det finns också fallrapporter och efter TV-program år 1990 i Kanada uppmanades folk att anmäla kroniskt trötthetssyndrom efter hepatitis B-vaccination, 69 patienter gjorde detta. Sextio av dessa kunde kontaktas och 59 samtyckte till att ingå i studie och svara på frågeformulär [89]. Falldefinition för kroniskt trötthetssyndrom användes (US Centers for Disease Control) och 31 av 59 uppfyllde dessa kriterier. Tid från vaccination till symptom varierade mellan 1 timme och 1 år. Efter detta tillsattes en arbetsgrupp som skulle utvärdera detta närmare och man fann inga belägg för ett samband mellan kroniskt trötthetssyndrom och hepatitis B-vaccination [90]. Kontrollerade studier saknas.

## **Övriga studier av biverkningar hos barn**

Niu och medarbetare studerade rapporter efter hepatitis B-vaccination som inkommit till VAERS under perioden 1991-1994 som gällde nyfödda och spädbarn [91]. Vaccindoser bedömdes utifrån vaccinations-täckning. Vanliga biverkningsrapporter hos nyfödda var feber, agitation, cyanos, kramper, apné och onormala fynd vid lumbalprovtagning (så kallat ryggvätskeprov). Man fann 6 dödsfall hos nyfödda och 20 hos spädbarn – inget av dessa bedömdes relaterat till vaccinet. Författarna konkluderar att man ej fann några oväntade biverkningsrapporter hos nyfödda och spädbarn trots 12 miljoner doser men betonar att VAERS har sina begränsningar som t ex att den bygger på spontanrapportering och att databasen bara registrerar ett tidsmässigt samband men ej gör bedömningen om biverkan verkligen orsakats av vaccinet.

Ett skolbaserat vaccinationsprogram i Kanada utvärderades [74]. År 1992 erbjöds allmän vaccination till "grade 6 students" (10-12 åringar). Engerix<sup>®</sup>-B 20 µg gavs med intervall på 0, 1 och 6 månader. Totalt gavs 127 992 doser till 43 358 studenter (95,4 procent accepterade). Fyrahundrafemtiofyra studenter valdes ut och följdes upp med besök efter vaccination för att specifikt efterfråga biverkningar 24 timmar efter vaccinationen. Dessutom uppmanades till spontanrapporter samt att

man aktivt gick ut till barnläkare och bad dem att rapportera in möjliga biverkningar. Efter första dosen upplevde 4,6 procent av skolbarnen biverkningar. Vanligast var huvudvärk, gastrointestinala besvär, trötthet, hosta, lokala symtom från injektionsstället och halsont. Efter andra dosen rapporterades 1,8 procent biverkningar och efter tredje dosen 1,4 procent. Av 90 rapporter om allvarlig biverkan bedömdes 69 vara utvärderbara, av dessa var lokalsymtom vanligast (23 procent), svimning (20 procent), hudrodnad (17 procent), ledvärk eller ledinflammation inom 30 dagar (6 procent) och feber (4 procent). En anafylaktisk reaktion rapporterades. Trettionio av de rapporterade fallen (59 procent) bedömdes med hög sannolikhet ha orsakats av hepatit B-vaccinet. En student fick astmaanfall både efter första och andra dosen. Tretton barn avråddes från fortsatt vaccination. Av de som testades hade 98 procent (248 av 253)  $> 10$  IU/L i anti-HBs titer.

### **Andra rapporterade symtom efter vaccination**

Förutom nämnda biverkningsrapporter har vi vid vår genomgång funnit flera rapporter om olika symtom som tidsmässigt har ett samband med vaccination men där orsakssamband ej går att bedöma. Detta gäller t ex hud och slemhinnesymtom annat än lokalsymtom vid platsen för injektion, vaskulit (kärlinflammation), påverkan på bildandet av blodkroppar och reumatiska sjukdomar. Vaccinet har givits i mer än 1 000 miljoner doser.

**Tabell 3.4.1** Randomiserade kontrollerade studier rörande skyddseffekt av rekombinant hepatit B-vaccin.

Författare År, referens Land	Studie- design	Typ av vaccination  Ålder vid vaccination	Uppföljnings- tid efter vaccination	Typ av kontroll	Exposition	Antal	Skyddseffekt/ AntiHBs >10 IU/mL vid uppföljningstid efter vaccination	Bevisvärde  Kommentarer
Poovorawan et al 1993 [21] Thailand	RCT	Engerix®-B I: 10 µg II: 20 µg  12–18 år	1 månad efter sista dos	Olika doser 10 och 20 µg	0, 1 och 6 måna- ders ålder	320  282 fullföljde studien	<u>1 månad efter sista dos</u> I: 97,1% II: 97,9%	Högt  Statistisk ej redovisad metod. Urvalet ej helt förklarat. Exklusion efter randomisering. 282/320 fullföljde
del Canho et al 1993 [22] Nederländerna	RCT	Engerix®-B 20 µg  3, 4, 5 och 11 månader 0, 1 och 6 månader 0, 1, 2 och 11 månader	12 månaders ålder	Olika tidsscheman	20 µg 3 eller 4 doser (se ålder vid vaccination)	162 vaccinerades	100%	Högt  Relativt liten grupp
Bassily et al 1995 [23] Egypten	RCT	Recombivax® HB 2,5 µg  Nyfödda – spädbarn	1 månad efter 3:e dosen	Olika tidsscheman	I: 0, 2 och 6 månader  II: 2, 4, 9 månader + kontrollgrupp	I: 178  II: 167	I: 91%  II: 97%	Högt  >90% fullföljde och kunde utvärderas serologiskt. Följdes upp till 18 måna- der då anti-HBs >10 IU/L hos 83 respektive 93%
Goldfarb et al 1996 [24] USA	RCT	Engerix®-B 10 respektive 5 µg  2, 4 och 6 månader	8 månaders ålder	Olika doser	10 respektive 5 µg	190	98,5% anti-HBs >10 IU/L vid 8 månaders ålder i bägge grupperna. Högre titrar i grupp med högre dos	Högt  1 i varje grupp som ej hamnade >10 alla >1
Egemen et al 1998 [25] Turkiet	RCT	GenheVac B® 10 µg intramuskulärt 2 µg intradermalt  Nyfödda och 3–6-åringar	8 veckor efter sista dos	Intramuskulärt Intradermalt	0, 1 och 6 månader	400	8 veckor efter sista dos. Intramuskulärt Nyfödda: 98% 3–6 år: 100% Intradermalt: 94% 3–6 år: 98%	Högt  Svårt följa hur urvalet gick till. 367/400 fullföljde

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.4.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Typ av vaccination  Ålder vid vaccination	Uppföljnings- tid efter vaccination	Typ av kontroll	Exposition	Antal	Skyddseffekt/ AntiHBs >10 IU/mL vid uppföljningstid efter vaccination	Bevisvärde  Kommentarer
Seto et al 1999 [26] Hawaii	RCT	Engerix®-B 10 µg Recombivax® HB 2,5 µg  Nyfödda	7 månaders ålder	Engerix®-B och Recombivax® HB mixat i scheman	Engerix®-B vid födelsen sedan Recombivax® HB vid 1 och 6 måna- der vs Engerix®-B vid födelsen och 1 månad och Recombivax® HB vid 6 månaders ålder	119 (60 res- pektive 59)	98% vs 96%	Högt  Anledning till bortfall ej given men endast fåtal. Liten studie
Leroux-Roels et al 2000 [27] Belgien	RCT	I: Engerix®-B 10 µg II: Recombivax HB® 5 µg  11–18 år <i>Stratifierat i grupp</i> 11–12 år 13–15 år 16–18 år	1 månad efter sista dos (7 månader)	I: Engerix®-B II: Recombivax® HB	0, 1 och 6 månader	100 vs 100	7 månader I: 99% II: 98%	Högt  Flera var >15 år. Enstaka bortfall ej redovisat
Cassidy et al 2001 [28] USA	RCT	Recombivax® HB  11–19 år	1 månad efter sista dos	Olika doser/ tidsintervall	I: 5 µg 0 och 6 månader II: 10 µg 0 och 4 månader III: 10 µg 0 och 6 månader IV: 5 µg 0, 2 och 4 månader V: 5 µg 0, 1 och 6 månader	I: 162 II: 109 III: 185 IV: 121 V: 179	I: 95,1% II: 97,9% III: 97,3% IV: 96,7% V: 98,9%	Högt  Oklart urval. 87% kunde utvärderas serologiskt
Lai et al 1993 [92] Hong Kong	RCT	I och II : Hepatit B rekombinant DNA "yeast vaccine" III: Plasmaderiverat hepatit B-vaccin  3 månader–11 år	8 månader efter första dos	I: 0 och 1 månad II: 0, 1 och 6 månader III: 0, 1 och 6 månader	Alla hade släktingar som var HBsAg- positiva	318	I: 92,9% II: 99% III: 99,1%	Medelhögt  Följdes upp till 5 år men då stort bortfall men <10% upp till 2 år. Oklart hur urvalet gjordes och om konsekutivitet

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.1** fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Typ av vaccination  Ålder vid vaccination	Uppföljnings- tid efter vaccination	Typ av kontroll	Exposition	Antal	Skyddseffekt/ AntiHBs >10 IU/mL vid uppföljningstid efter vaccination	Bevisvärde  Kommentarer
del Canho et al 1994 [93] Nederländerna	RCT	HB-Vax DNA® 10 vs 5 µg 3, 4, 5 och 11 månader	12 månaders ålder	Olika doser	5 vs 10 µg (3, 4, 5 och 11 månader)	174	100% i bägge grupperna efter 12 månader	Medelhögt  Randomiserade trots att exklusionskriterier var uppfyllda. Anledning till bortfall ej angivet
Goldfarb et al 1994 [94] USA	RCT	Engerix®-B 10 µg  Nyfödda	7 månaders ålder	Olika tidsscheman	I: 0, 1 och 6 månader II: 0, 1 och 2 månader	299	Efter 7 månader I: 96,1% II: 98,1%	Medelhögt  Bortfall efter randomise- ringen. 193/299 fullföljer och kan utvärderas. Få som kom på alla kon- troller
Aristegui et al 1995 [95] Spanien	CT	Engerix®-B 10 µg vid 0, 2 och 6 månader  Nyfödda	7 månaders ålder	I: Engerix®-B vid 0, 2 och 6 månader II: Plus DTP vid 2, 4 och 6 månader	0, 2 och 6 månader + DTP i kontroll- grupp	655  731	93%	Medelhögt  Ej randomiserad. 590/ 655 fullföljer och kan följas upp serologiskt. Bortfall ej redovisat
Schiff et al 1995 [96] USA	RCT	Engerix®-B 10 µg vs 20 µg  Medelålder 14 år	2 månader efter sista dos	10 vs 20	0, 1 och 6 månader	258	2 månader efter sista dos 97% vs 99%	Medelhögt  Frivilliga 11–19 år. Oklart hur urvalet gjordes. Randomiseringsmetod och anledning till bortfall ej redovisat
Goldfarb et al 1996 [97] USA	RCT	Engerix®-B 10 respektive 5 µg  Mellan 2–6 år	2 månader efter tredje dosen	0, 1 och 6 månader med 2 olika doser	10 respektive 5 µg	223	98% >10 i bägge grupperna. Högre värden med högre dos	Medelhögt  Öppen studie. 223 barn fick minst en dos vaccin men bara 103 kom på alla kontroller

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.4.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Typ av vaccination  Ålder vid vaccination	Uppföljnings- tid efter vaccination	Typ av kontroll	Exposition	Antal	Skyddseffekt/ AntiHBs >10 IU/mL vid uppföljningstid efter vaccination	Bevisvärde  Kommentarer
Greenberg et al 1996 [98] USA	RCT	Engerix®-B 10 µg  2, 4 och 6 månader	1, 6 och 9 månader	Hib-vaccin	2, 4 och 6 månader	5 065 vaccinerades men endast 269 serologi	1 månad 99% 6 månader 97% 9 månader 99%	Medelhögt  135 hade blodprov tagna sekventiellt. Övriga 134 tog bara ett prov vid 12 månader
Greenberg et al 1996 [99] USA	RCT	Engerix®-B 10 µg Recombivax® HB 2,5 µg  2, 4 och 6 månader	15 månaders ålder 9 månader efter dos 3	Olika vacciner	2, 4 och 6 månader I: Engerix®-B II: Recombivax® HB	428 (fas I: 228) (fas 2: 200) Dessa läggs ihop i utvär- dering av skyddseffekt	I: 99,2% II: 96,4%	Medelhögt  Svårbedömd. 2 olika faser >5 000 barn fick vaccination i första fasen men endast en liten del provtagna (de som samtyckte). Två studie- perioder med betydande olikhet i andel av inklu- derade i de båda studie- armarna
Mallet et al 2000 [100] Frankrike	RCT	Hexavac® Pentavac® Hexavac® II  2 månader	7 månaders ålder	Olika vacciner	2, 4 och 6 månader	848 (423/425)	1 månad efter dos 3: 96,6% vs 100% Geometric mean titers: 434 vs 983	Medelhögt  Relativt högt bortfall (provtagning i semester- period)
Greenberg et al 2002 [101] USA	RCT	Infanrix®+ hepatit B 10 µg i kombination vs Engerix®-B 10 µg  0 eller 2 månader vid start	7 månaders ålder	I: Infanrix®+ hepatit B i kom- bination vs II: Engerix®-B	I: 2, 4 och 6 månader  II: 0, 1 och 6 månader	280	7 månader: 99% vs 100%	Medelhögt  Relativt stort bortfall

CT = Kontrollerad undersökning; DTP = Difteri, stelkramp och kikhostevaccin;  
HBsAg = Hepatit b-glantigen; I = Intervention; RCT = Randomiserad kontrollerad  
studie



**Tabell 3.4.2** Observationella studier över misstänkta biverkningar av hepatit B-vaccin.

Författare År, referens Land	Studie- design	Land Population Ålder	Uppföljnings- tid	Typ av kontroll	Exposition	Antal	Relativ risk (95% konfidens- intervall)	Bevisvärde  Kommentarer
Ascherio et al 2001 [50] USA	CC nested	USA Data från studier på sjuksköterskor. Frågeformulär om MS och vac- cination. Neurolog kontaktade för verifikation  38 år	2 år efter vaccination men även vaccinerad någon gång tidigare (1976–1998)	Matchade 5 friska samt 1 bröstcancer- patient per konstaterat fall av MS. Ålder, kön, studie kohort	Vaccination före symtomdebut (minst en dos). Även uppdelat efter 1987. Endast doku- menterad vaccination	192 MS 534 friska 111 bröst- cancer	0,7 (95% KI 0,3–1,7) 0,9 (95% KI 0,5–1,6) vaccination någon gång före diagnos. MS efter 1986 0,6 (95% KI 0,2–1,5) respektive 0,8 (95% KI 0,4–1,4)	Medelhögt  Analys utifrån vaccina- tionstjournal men även på självrapporterade vaccina- tionsdata, RR 1,0. Många hade ej dokumenterad vac- cination och exkluderades. MS diagnostiserad av neuro- log + kriterier. Datum för första symtom
Hernan et al 2004 [49] Storbritannien	CC nested	England Data från läkar- mottagningar. MS-diagnos + utvärdering av journaler. 1993–2000  36 år	3 år efter vaccination	Slumpmässigt utvalda från databas. Matchade ålder, kön + samma läkarpraktik. 10 friska kon- troller per fall	Vaccination inom 3 år före symtomdebut MS. Från databasen	163 MS 1 604 kon- troller	3,1 (95% KI 1,5–6,3)  11/163 MS-patien- ter vaccinerade 39/1 565 kontroller	Medelhögt  Inriktad på dag för första symtom. Stort bortfall, speciella riskgrupper som vaccinerats – representativa för hela populationen? Vaccinerade från datasyste- met. Skulle kunna vara vac- cinerade någon annanstans? Definierad diagnos av MS. MS diagnostiserad av neurolog
Confavreux et al 2001 [53] Frankrike	Case cross-over	Frankrike, Spanien, Schweiz. Databas för MS. Återfall som före- gått av återfallsfri period 12 månader. Brev ut till patienter + telefonintervju  37 år	1992–1997 dvs upp till 6 år (återfall fr o m 1993)	Kontrollperiod 2–10 månader före återfall. Patienten var sin egen kontroll	Vaccination inom 10 måna- der före återfall. 2 månader sattes som gräns för riskperiod. 80% av vaccina- tionerna kunde dokumenteras	643 av dessa hade totalt 260 (40%) fått minst en vaccination	0,67 (95% KI 0,2–2,17)	Medelhögt  Relaps bedömdes av neurolog inom 2 månader. Vaccination inom 2 måna- der före. Patienten var sin egen kontroll då före- gående kontrollperiod utan återfall inkluderades (2 x 4 månader före). Flera olika vacciner kontrollerades

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.2** fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Land Population Ålder	Uppföljnings- tid	Typ av kontroll	Exposition	Antal	Relativ risk (95% konfidens- intervall)	Bevisvärde  Kommentarer
Touzé et al 2002 [48] Frankrike	CC	Frankrike Olika neurolog- avdelningar under åren 1994–1995. Neurolog som gick igenom alla journaler. Brev till patienterna om deltagande, telefon- intervju  34 år	Demyelinise- rande sjuk- domsdiagnos 1994–1995. 1998 gjordes studien	2 kontroller per fall  Ålder och könsmatchat  Till samma mot- tagning för t ex huvudvärk inom 2 månader	Dokumenterad vaccination + intervju (analys separat)	Ursprung 402 fall 722 kontroller  Telefon 311 445  I studie 236 355	OR Alla (demyelini- serande sjukdom) 1,8 (95% KI 0,7–4,6) 0–2 månader 0,9 (95% KI 0,4–2,0) 2–12 månader  Enbart de med doku- menterad vaccination 1,4 (95% KI 0,4–4,5) 2 månader 1,0 (95% KI 0,6–1,9) 2–12 månader  MS-diagnos enbart Alla 2,0 (95% KI 0,8–5,4) Dokumenterad vaccination 1,6 (95% KI 0,4–5,6)	Lågt  Stort bortfall >50% av kontrollerna  Kontroller från samma neurologavdelning. Representativt för befolkningen?  Författarna anger själva för låg power
Sadovnick et al 2000 [54] Kanada	Ekologisk studie	Kanada  11–17 år	Vaccinerade under åren 1992–1998: 966 000 personår. Ovaccine- rade åren 1986–1992: 1,14 miljoner personår	Ovaccinerade tidsperiod före allmän vaccination "grade six stu- dents" 11–12 år	Vaccination i "grade six" från 1992	267 412 vac- cinerade  288 657 ovaccinerade	5/267 412 MS-fall bland vaccinerade  9/288 657 MS-fall bland ovaccinerade  RR 0,55	Lågt  Förefaller som om de som ej var vaccinerade fick längre uppföljningstid  MS-diagnos verifierad liksom vaccination
DeStefano et al 2003 [51] USA	CC	USA 3 olika HMO  18–49 år	Åren 1995–1999 Åren 1996–1999. MS diagnos i databas eller av specialist. Vaccin när som helst till- baka i tiden	Från samma upp- tagningsområde. Matchade ålder och kön	Vaccination dokumenterad i databas men även självrapporterat	440 fall 332 MS 108 opticus neurit  950 kontroller (2 047)	OR 0,8 (95% KI 0,5–1,4) för MS eller opticus neurit  Opticus neurit: OR 1,2 (95% KI 0,5–3,1) MS-diagnos: OR 0,9 (95% KI 0,6–1,5)	Lågt  Många kontroller föll bort! Följde upp flera olika vacciner. "Recall bias"? Kontrollerad för "confoun- ding factors" som ärftlig- het, ursprung m m. Stort bortfall

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.2** fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Land Population Ålder	Uppföljnings- tid	Typ av kontroll	Exposition	Antal	Relativ risk (95% konfidens- intervall)	Bevisvärde  Kommentarer
Zipp et al 1999 [52] USA	Retro- spektiv kohort	USA  Demyeliniserande sjukdom definierad som opticus neurit, myelit och opticus neurit, demyelinis- ering i CNS, akut disseminerad encef- alomyelit och MS (diagnos av oftalmo- log eller neurolog)	US Health Care Database 1988–1995 3 år efter vaccinering Totalt 134 698 i databasen	Matchade ålder och kön 3–4/fall	Från databasen	27 229 vac- cinerade 107 469 ovac- cinerade	6 månader 1,3 (95% KI 0,4–4,8)  1 år 1,0 (95% KI 0,3–3,0)  2 år 1,0 (95% KI 0,4–2,4)  3 år 0,9 (95% KI 0,4–2,1)  2 månader 1,3 ej uträknat i artikeln – för få?	Lågt  Tänkbara störfaktorer ej belyst. ”Lost to follow-up” ej visat men ändå stor studie. Använt diagnosdatum istället för första symtom. Svårt eftersom bara publicerat som letter
Sturkenboom et al 1999 [47] Storbritannien	CC	England  Ålder ej angivet	Retrospek- tivt MS-fall + kontroller hämtades från General Practioners Research Database (GPRD) (dia- gnostiserades av specialist, första symtom indexdatum)	Matchade ålder, kön och praktik	Från journal- anteckningar och liknande dvs dokumen- terat. Vaccination inom 12 måna- der före första symtomtillfälle	360 MS-fall 140 demy- eliniserande sjukdom. Ofullständigt redovisat	1,6 (95% KI 0,6–4,0)	Kan ej bedömas  Endast i abstrakt vilket gör att det är svårt att värdera resultaten. Redovisas ej hur många av fallen eller kontrollerna som föll bort. Man vet ej heller hur många kontroller som togs med
Fourrier et al 2001 [46] Frankrike	Observa- tionsstudie  Rappor- terade fall jämfört med för- väntat antal	Frankrike  20–44 år	Under 1994– 1996. Alla som vaccinerats, 20–44 år. Första episod av CNS de- myelinisering 2 månader efter vaccine- ring	Förväntat antal fall av demyeli- nerande sjukdom i befolkningen			108 fall rapporterades mot 102,7 förväntat	Kan ej bedömas  Viss underrapportering av fall kan inte uteslutas varför resultaten inte utesluter ett samband. Författarna anger att en ökning med 1,12 gångar hade givit signifikant resultat

CC = Fall-kontrollstudie; CNS = Centrala nervsystemet; HMO = Health maintenance organization; MS = Multipel skleros; OR = Oddsquot; RR = Relativ risk

**Tabell 3.4.3** Långtidsstudier hepatit B. Dessa studier ingår ej i den systematiska litteraturgenomgången.

Författare År, referens Land	Ålder vid vaccination	Vaccin	Testning efter primärvaccination	Uppföljningstid	Anti-HBs >10 vid upp- följningen	Genombrott	Kommentarer (Ej bevisgraderade)
Yuen et al 1999 [43] Kina	3 måna- der–11 år	I1: 5 µg rekombinant 0 och 1 månad I2: 5 µg rekombinant 0, 1 och 6 månader I3: 10 µg plasma- deriverat 0, 1 och 6 månader	Testades 8 månader efter 1:a dos. Bara de som hade anti-HBs >10 följdes	12 år Bortfall >50% 148/307 följdes	I1: 60% I2: 81% I3: 79%	Ingen HBsAg-positiv  Två anti-HBc-positiva (en vardera i grupp I1 och I2)	Släktingar HBsAg- positiva. Testades före vaccination
Yuen et al 2004 [102] – fortsättning på studie ovan Kina	Se ovan	Se ovan	Se ovan	18 år 88/307 kunde följas	I1: 48% I2: 73% I3: 58%	Ingen HBsAg-positiv. Tre anti-HBc-positiva	Se ovan  70 st hade anam- nestiskt respons
Liao et al 1999 [33] Kina	3–36 måna- der	17,5 µg plasmaderiverat 0, 1 och 6 månader	Testades 6 månader efter 1:a dos	15 år Bortfall >70% 52/308 följdes	50%	En HBsAg-positiv men var positiv redan vid första kontrollen  Tre anti-HBc	Testades före vaccina- tion. Mödrar kunde ha varit HBsAg-posi- tiva. Fler genom- brottsinfektioner tidigare efter vacci- nation
Poovorawan et al 2000 [38] Thailand	0, 2 och 6 månader	I1: 3 µg plasmaderiverat I2: 10 µg plasmaderiverat I3: 10 µg rekombinant	Nej	Testade 742 barn som då var mellan 6 månader och 10 år  Bortfall framgår ej. Valde ut 742 barn från olika provinser som fått 3 doser	Hos 10-åring- arna var anti- HBs >10 hos 56% (9/16)	Fem HBsAg-positiva totalt  41 anti-HBc	Oklart hur mammans HBsAg-status var
Wu et al 1999 [42] Taiwan	0, 1 och 6 månader	Olika doseringar – randomiserat 20, 10, 5 och 2,5 µg plasmaderiverat	Vid 12 månaders ålder  (138 barn var infekterade redan vid 12 månaders ålder och följdes ej upp)	10 år Bortfall >30% 646/972 följdes	84,9% hade påvisbart anti-HBs	4 HBsAg-positiva mellan 12 månader och 10 års ålder 113 anti-HBc	Alla mammor HBsAg- positiva. Dosen hade betydelse

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.3** fortsättning

Författare År, referens Land	Ålder vid vaccination	Vaccin	Testning efter primärvaccination	Uppföljningstid	Anti-HBs >10 vid upp- följningen	Genombrott	Kommentarer  (Ej bevisgraderade)
Lin et al 2003 [34] Taiwan	0, 1, 2 och 12 månader	I1: 5 µg plasmaderiverat I2: (+ HBIg om mor HBeAg-positiv)	Nej	7–12 (14) år  566/951 Bortfall >40%  Från början 1 200 men 249 fick booster	I1: 71,1% vid 7 års ålder I2: 37,4% vid 12 års ålder	8 HBsAg, 9 anti-HBc vid 7 års ålder. Därefter 11 ytterligare anti- HBc-positiva	16,6% av mödrar positiva
Zanetti et al 2005 [30] Italien	3, 5 och 11 månader  12 års ålder 3 doser 0, 1 och 6 månader	I1: 10 µg rekombinant I2: 20 µg rekombinant	Nej	10 år  Valde ut två grupper som man testade 12 år efter vacci- nation  1 212 barn respek- tive 446 rekryter	I1: 64% I2: 89%	I1: 1 anti-HBc I2: 4 anti-HBc	Mödrar HBsAg- negativa. 332/342 barn som "boostrades" hade ett anamnestiskt svar liksom 46/48 av de som vaccineras vid 12 års ålder
Williams et al 2003 [41] Samoa	0, 1 och 6 månader	I1: 5 µg rekombinant I2: 10 µg plasma- deriverat	I1: Vid 13 månaders ålder I2: Nej	I1: 5 år I2: 8–9 år  Två grupper valdes ut – hur ej redovisat ej heller bortfall	I1: 41% I2: 39%	Alla negativa anti-HBc	"Boostrades" efter 5 respektive 8–9 år. 95 respektive 93% hade ett anamnes- tiskt svar. Mödrars HBsAg- status ej angivet
Boxall et al 2004 [103] Storbritannien	0, 1, 2 och 6 månader	10 µg oklart om rekombinant eller plasmaderiverat + HBIg	I1: Kontroll 9 måna- ders ålder I2: Nej (grupp I2 var yngre syskon till grupp I1 och vacci- nerades enligt allmän rekommendation)	I1: 14 år (7–17), 66 barn I2: 11 år (6–18), 52 barn  Valdes ut om de bodde i området och ville vara med	I1: 50% I2: 46%	I1: 1 anti-HBc I2: 1 anti-HBc	Mödrar HBsAg- positiva  Barnen "boostrades". 1 månad efter "booster": Grupp I1: 89% anti-HBs >10 Grupp I2: 77%
Lu et al 2004 [35] Taiwan	0, 1, 2 och 12 månader	5 µg plasmaderivat	I1: Kontroll 18 månader I2: Nej	15 år  I1: 78 barn I2: 113 barn	I1: 70% I2: 37%	I1: 1 HBsAg, 26 anti-HBc I2: 4 HBsAg, 5 anti-HBc	Mödrar HBsAg- positiva  "Booster" 91,3% res- pektive 96,8% svarade

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.3** fortsättning

Författare År, referens Land	Ålder vid vaccination	Vaccin	Testning efter primärvaccination	Uppföljningstid	Anti-HBs >10 vid upp- följningen	Genombrott	Kommentarer  (Ej bevisgraderade)
Mc Mahon et al 2005 [36] Alaska, USA	Blandade åldrar (vuxna + barn)	I1: 10 µg plasmaderivat om <20 år I2: 20 µg plasmaderivat om >20 år	91% testades efter 6 månader  (1 436/1 578)	15 år Bortfall 47% 841/1 578 testades	66%	16 anti-HBc (6 av dessa HBV-DNA- positiva)  8 möjliga genom- brott. Ingen hade symtom	Man fann den största nedgången i anti-HBs hos de som vaccine- rats vid 0–4 års ålder
Van der Sande et al 2006 [39] Gambia	0–5 år	I1: 20 µg plasmaderivat 3 gånger dagligen I2: 20 µg plasma- derivat intramuskulärt + 2 doser 2 µg intra- dermalt I3: 3 µg plasmaderivat intradermalt 3 gånger dagligen I4: 10 µg plasmaderivat 4 gånger dagligen I5: 5 µg rekombinant 3 gånger dagligen I6: 10 µg rekombinant 3 gånger dagligen I7: 2,5 µg plasmaderivat 3–4 gånger dagligen I8: 10 µg rekombinant 3 gånger dagligen	80% kontrollerades vid 11 månaders ålder	Upp till 19 år Man började vac- nera 1984, 2003 fann man 1 350 som var vaccinerade (1–24 år gamla)  Test efter >15 år n=254	Gruppen som testades efter >15 år: 49,6%	111 positiva för anti-HBc  8 HBsAg, 5 av dessa be- dömdes primärt som "non responders"	Skyddseffekt mot infektion 83,4% och mot kroniskt bärarskap 96,5%
Dentinger et al 2005 [32] Alaska, USA	0, 1 och 6 månader	10 µg plasmaderivat 2,5 µg rekombinant 5 µg rekombinant 10 µg rekombinant  Totalt fick 305 av barnen plasmaderiverat vaccin	Alla hade >10 efter grundvaccination	>10 år Bortfall ca 60%	8%	6 anti-HBc  Ingen HBsAg	41% av mödrar HBsAg-positiva

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.3** fortsättning

Författare År, referens Land	Ålder vid vaccination	Vaccin	Testning efter primärvaccination	Uppföljningstid	Anti-HBs >10 vid upp- följningen	Genombrott	Kommentarer  (Ej bevisgraderade)
Petersen et al 2004 [37] Alaska, USA	0, 4–6 veckor och 6 månader	I1a: 10 µg plasma- deriverat I1b: 2,5 rekombinant I2a: 10 µg plasma- deriverat I2b: 2,5 µg rekombinant I2c: 10 µg plasma- deriverat	Grupp I1a + b: nej  Grupp I2a, b och c: alla hade > 10 efter grundvaccination	I1a: 9 år I1b: 5 år I2a: 13 år I2b: 7 år I2c: 12 år  Urval via dator- register – bortfall ej redovisat	I1a: 42/102 (41%) I1b: 26/208 (12,5%) I2a: 4/17 (24%) I2b: 0 I2c: 5/16 (31%)	Alla negativa för anti-HBc  60–90% svarade på ”booster”	Mödrar HBsAg- negativa förutom i grupp 2c
Coursaget et al 1994 [104] Senegal	3–24 månader	3–4 doser plasma- deriverat	Ja, kontrollerades årligen första 5 åren	9–12 år 203 barn Oklart hur många det var från början eller hur dessa valdes ut	Av 92 som full- vaccinerats fick 51 en ”booster” i skolåldern. Bland de 21 som kontrol- lerades hade 81% anti-HBs >10. 41 fick ej ”booster” och av 31 testade hade 68% anti- HBs	2 HBsAg  18 anti-HBc (11 i gruppen utan ”booster” och 7 i gruppen som fick ”booster”)	Det fanns också en kontrollgrupp (n=48) där HBsAg var 18,7% och anti-HBc 73%
Stevens et al 1992 [105] USA	I1: 0, 1 och 6 månader I2: 1, 2 och 6 månader I3: 0, 1 och 9 månader	I1: 20 µg plasma 0, 1 och 6 eller 1, 2 och 6 månader I2: 10 µg plasma 0, 1 och 6 eller 1, 2 och 6 månader I3: 5 µg rekombinant 0, 1 och 6 eller 0, 1 och 9 månader	Ja, bara de som var HBsAg-negativa följdes	4–9 år (medel 6 år)  104 av ursprung- ligen 679	81%	Ingen HBsAg-positiv  7 anti-HBc	Alla mammor HBsAg- och HBeAg-positiva

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.3** fortsättning

Författare År, referens Land	Ålder vid vaccination	Vaccin	Testning efter primärvaccination	Uppföljningstid	Anti-HBs >10 vid upp- följningen	Genombrott	Kommentarer  (Ej bevisgraderade)
Milne et al 1994 [106] Nya Zeeland	2–3 års ålder	2 mcg x 3 0, 1 och 2 månader	Nej	9 år  Totalt vaccinerdes 1 800 barn, 178 följdes upp. Fram- går ej riktigt hur urvalet gjordes. En grupp fick "booster"	108/114 som vaccinerats vid 3 års ålder och ej fått "boos- ter" hade mät- bara anti-HBs efter 9 år	Ingen var HBsAg- positiv  11 anti-HBc	Låg dos. Endast publicerat som letter
Da Villa et al 1997 [107] Italien	1, 2 och 3 månader 3, 5 och 11 månader 3 och 5 månader	Plasmaderiverat	Ja 94%  96,7%  95,6% i varje grupp hade skyddande nivåer	10 år 65/101  53/92  50/68	60%  66%  56%	1 anti-HBc-positiv	Studien innehöll även rekombinant vaccin i 5-årsuppföljning
Da Villa et al 1996 [108] Italien	3, 5 och 11 månader 3, 5 och 11 månader 3, 5 och 11 månader 1, 2, 3 och 12 månader	Plasmaderiverat Rekombinant Plasmaderiverat Plasmaderiverat	Nej	5 år 5 år 10 år 10 år	80% 97% 58% 77%	1 anti-HBc 3 anti-HBc 1 anti-HBc Ingen HBsAg	Mammor negativa. Av 174 som fick booster svarade 167
Resti et al 1997 [109] Italien	3 veckor, 2 månader, 12 månader + Immuno- globulin vid födelsen	Plasmaderiverat 5 µg	Ja Alla svarat >10	10 år  53 barn som ej fick booster	68%	Ingen HBsAg  Ingen anti-HBc	Mor HBsAg-positiv. Alla svarade på booster

anti-HBc = Antikropp mot hepatit B core (kärn-)antigen; anti-HBs = Antikropp mot hepatit B surface (yt-)antigen HBsAg = Hepatit B surface (yt-)antigen; HBV-DNA = Hepatit B-nukleinsyra; I = Intervention



## Referenser

1. Sung JL. Hepatitis B virus eradication strategy for Asia. The Asian Regional Study Group. *Vaccine* 1990;8 Suppl: S95-9.
2. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis* 1991;11:84-92.
3. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995;13 Suppl 1:S47-9.
4. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
5. Perrillo RP. Current treatment of chronic hepatitis B: benefits and limitations. *Semin Liver Dis* 2005;25 Suppl 1:20-8.
6. Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, Maynard JE, Ostrow DG, Altman N, et al. The prevention of hepatitis B with vaccine. Report of the centers for disease control multi-center efficacy trial among homosexual men. *Ann Intern Med* 1982;97:362-6.
7. Andre FE, Zuckerman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. *J Med Virol* 1994;44:144-51.
8. Chen HL, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee PI, Lee CY, Chen DS. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: Ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 1996;276:906-8.
9. Chang MH. Decreasing incidence of hepatocellular carcinoma among children following universal hepatitis B immunization. *Liver Int* 2003;23:309-14.
10. Assad S, Francis A. Over a decade of experience with a yeast recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1999;18:57-67.
11. Coates T, Wilson R, Patrick G, Andre F, Watson V. Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. *Clin Ther* 2001;23:392-403.
12. Banatvala J, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine* 2000;19:877-85.
13. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996;14: 1019-27.
14. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine – do we need boosters? *J Viral Hepat* 2003;10:1-6.
15. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000;355:561-5.
16. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2: 1099-102.
17. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen:

- systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006;332:328-36.
18. Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980;303:833-41.
19. Squarcione S, Pompea MG, Vellucci L. Morbidity from hepatitis B after introduction of nationwide immunisation in Italy. *Lancet* 1997;350:114.
20. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1991;40:1-25.
21. Poovorawan Y, Pongpunlert W, Theamboonlers A, Vimolgej L, Chumdermpadetsuk S, Vandepapeliere P, Safary A. Randomized, single-blind comparison of the immunogenicity and reactogenicity of 20 micrograms and 10 micrograms doses of hepatitis B vaccine in adolescents. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24:255-9.
22. del Canho R, Grosheide PM, Voogd M, Huisman WM, Heijntink RA, Schalm SW. Immunogenicity of 20 micrograms of recombinant DNA hepatitis B vaccine in healthy neonates: a comparison of three different vaccination schemes. *J Med Virol* 1993;41:30-4.
23. Bassily S, Kotkat A, Gray G, Hyams KC, Brown FM, Imam IZ, Arthur R. Comparative study of the immunogenicity and safety of two dosing schedules of hepatitis B vaccine in neonates. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:419-22.
24. Goldfarb J, Medendorp SV, Garcia H, Nagamori K, Rathfon H, Krause D. Comparison study of the immunogenicity and safety of 5- and 10-microgram dosages of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:764-7.
25. Egemen A, Aksit S, Kurugol Z, Erensoy S, Bilgic A, Akilli M. Low-dose intradermal versus intramuscular administration of recombinant hepatitis B vaccine: a comparison of immunogenicity in infants and preschool children. *Vaccine* 1998;16:1511-5.
26. Seto D, West DJ, Gilliam RR, Ioli VA, Ferrara DK, Rich B. Antibody responses of healthy neonates of two mixed regimens of hepatitis B vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:840-2.
27. Leroux-Roels G, Abraham B, Fourneau M, De Clercq N, Safary A. A comparison of two commercial recombinant vaccines for hepatitis B in adolescents. *Vaccine* 2000;19:937-42.
28. Cassidy WM, Watson B, Ioli VA, Williams K, Bird S, West DJ. A randomized trial of alternative two- and three-dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: antibody responses, safety, and immunologic memory. *Pediatrics* 2001;107:626-31.
29. Fitzsimons D, Francois G, Hall A, McMahon B, Meheus A, Zanetti A, et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants. *Vaccine* 2005;23:4158-66.

30. Zanetti AR, Mariano A, Romano L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 2005; 366:1379-84.
31. Gabbuti A, Romano L, Blanc P, Meacci F, Amendola A, Mele A, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents. *Vaccine* 2007;25:3129-32.
32. Dentinger CM, McMahon BJ, Butler JC, Dunaway CE, Zanis CL, Bulkow LR, et al. Persistence of antibody to hepatitis B and protection from disease among Alaska natives immunized at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:786-92.
33. Liao SS, Li RC, Li H, Yang JY, Zeng XJ, Gong J, et al. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine among Chinese children: a 12-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 1999;5: 165-66.
34. Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003;187: 134-8.
35. Lu CY, Chiang BL, Chi WK, Chang MH, Ni YH, Hsu HM, et al. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology* 2004;40:1415-20.
36. McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med* 2005; 142:333-41.
37. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, Parkinson AJ. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:650-5.
38. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Hirsch P, Vimolket T, Sinlaparatsamee S, Chaiear K, et al. Persistence of antibodies to the surface antigen of the hepatitis B virus (anti-HBs) in children subjected to the Expanded Programme on Immunization (EPI), including hepatitis-B vaccine, in Thailand. *Ann Trop Med Parasitol* 2000;94:615-21.
39. van der Sande MA, Waight P, Mendy M, Rayco-Solon P, Hutt P, Fulford T, et al. Long-term protection against carriage of hepatitis B virus after infant vaccination. *J Infect Dis* 2006;193:1528-35.
40. Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U, Collinson A, Hall A. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 2002; 325:569.
41. Williams IT, Goldstein ST, Tufa J, Tauillii S, Margolis HS, Mahoney FJ. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:157-63.
42. Wu JS, Hwang LY, Goodman KJ, Beasley RP. Hepatitis B vaccination in high-risk infants: 10-year follow-up. *J Infect Dis* 1999;179:1319-25.
43. Yuen MF, Lim WL, Cheng CC, Lam SK, Lai CL. Twelve-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine versus

- plasma-derived vaccine without booster doses in children. *Hepatology* 1999;29: 924-7.
44. Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007;132:1287-93.
45. DeStefano F, Verstraeten T, Chen RT. Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. *Expert Rev Vaccines* 2002;1: 461-6.
46. Fourrier A, Begaud B, Alperovitch A, Verdier-Taillefer MH, Touze E, Decker N, Imbs JL. Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders: a comparison between reported and expected number of cases. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:489-90.
47. Sturkenboom MCJM AL, Wolfson C, Roulet E, Heinzlf O, Gout O. Vaccination, Demyelination and Multiple Sclerosis Study (VDAMS). A population-based study in the UK. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1999;8:170-71.
48. Touze E, Fourrier A, Rue-Fenouche C, Ronde-Oustau V, Jeantaud I, Begaud B, Alperovitch A. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiology* 2002;21:180-6.
49. Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004;63:838-42.
50. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, Walker AM. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344:327-32.
51. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003;60:504-9.
52. Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med* 1999; 5:964-5.
53. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:319-26.
54. Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000;355:549-50.
55. Demicheli V, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Clements CJ, Jefferson T. Hepatitis B vaccination and multiple sclerosis: evidence from a systematic review. *J Viral Hepat* 2003;10:343-4.
56. Hepatitis B vaccines. Institute of Medicine; 1994.
57. Stratton KR, Almario DA, McCormick M. Immunization Safety Review. Institute of Medicine; 2002.
58. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.

59. Song HK, Kim HC, Yun YH. Acute Myelitis after hepatitis B vaccination. *J Korean Med Sci* 1997;12:249-51.
60. Fonseca LF, Noce TR, Teixeira ML, Teixeira AL, Jr, Lana-Peixoto MA. Early-onset acute transverse myelitis following hepatitis B vaccination and respiratory infection: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:265-8.
61. Trevisani F, Gattinara GC, Caraceni P, Bernardi M, Albertoni F, D'Alessandro R, et al. Transverse myelitis following hepatitis B vaccination. *J Hepatol* 1993;19:317-8.
62. Bantz PM, Peiser C, Groneberg DA. Peripheral neurological symptoms after hepatitis B virus vaccination. *QJM* 2003;96:611.
63. Karaali-Savrun F, Altintas A, Saip S, Siva A. Hepatitis B vaccine related-myelitis? *Eur J Neurol* 2001;8:711-5.
64. Creange A, Temam G, Lefaucheur JP. Lumbosacral acute demyelinating polyneuropathy following hepatitis B vaccination. *Autoimmunity* 1999;30:143-6.
65. Tartaglino LM, Heiman-Patterson T, Friedman DP, Flanders AE. MR imaging in a case of postvaccination myelitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:581-2.
66. Tuohy PG. Guillain-Barre syndrome following immunisation with synthetic hepatitis B vaccine. *N Z Med J* 1989;102:114-5.
67. Seti NK, Reddi R, Anand I, Sethi PK. Guillane Barre syndrome following vaccination with hepatitis B vaccine. *J Assoc Physicians India* 2002;50:989.
68. Kakar A, Sethi PK. Guillain Barre syndrome associated with hepatitis B vaccination. *Indian J Pediatr* 1997;64:710-2.
69. Tourbah A, Gout O, Liblaur R, Lyon-Caen O, Bougniot C, Iba-Zizen MT, Cabanis EA. Encephalitis after hepatitis B vaccination: recurrent disseminated encephalitis or MS? *Neurology* 1999;53:396-401.
70. McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Trimble BA, Wainwright K. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons. *Am J Med* 1992;92:254-6.
71. Shaw FE, Jr, Graham DJ, Guess HA, Milstien JB, Johnson JM, Schatz GC, et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am J Epidemiol* 1988;127:337-52.
72. Eriksen EM, Perlman JA, Miller A, Marcy SM, Lee H, Vadheim C, et al. Lack of association between hepatitis B birth immunization and neonatal death: a population-based study from the vaccine safety datalink project. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:656-62.
73. Niu MT, Salive ME, Ellenberg SS. Neonatal deaths after hepatitis B vaccine: the vaccine adverse event reporting system, 1991-1998. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:1279-82.
74. Dobson S, Scheifele D, Bell A. Assessment of a universal, school-based hepatitis B vaccination program. *JAMA* 1995;274:1209-13.
75. Hudson TJ, Newkirk M, Gervais F, Shuster J. Adverse reaction to the recom-

- binant hepatitis B vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:821-2.
76. Gross K, Combe C, Kruger K, Schattenkirchner M. Arthritis after hepatitis B vaccination. Report of three cases. *Scand J Rheumatol* 1995;24:50-2.
77. Hassan W, Oldham R. Reiter's syndrome and reactive arthritis in health care workers after vaccination. *BMJ* 1994;309:94.
78. Birley HD, Arya OP. Hepatitis B immunisation and reactive arthritis. *BMJ* 1994;309:1514.
79. Fraser PA, Wilson JD. Reiter's syndrome attributed to hepatitis B immunisation. *BMJ* 1994;309:1513.
80. Vautier G, Carty JE. Acute seropositive rheumatoid arthritis occurring after hepatitis vaccination. *Br J Rheumatol* 1994;33:991.
81. Bracci M, Zoppini A. Polyarthritis associated with hepatitis B vaccination. *Br J Rheumatol* 1997;36:300-1.
82. Rogerson SJ, Nye FJ. Hepatitis B vaccine associated with erythema nodosum and polyarthritis. *BMJ* 1990;301:345.
83. Shapiro E, Kopicky J. Comment on the article "can immunization precipitate connective tissue disease? Report of 5 cases of systemic lupus erythematosus and review of the literature". *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:215-6.
84. Geier DA, Geier MR. A one year follow-up of chronic arthritis following rubella and hepatitis B vaccination based upon analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:767-71.
85. Pope JE, Stevens A, Howson W, Bell DA. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. *J Rheumatol* 1998;25:1687-93.
86. Maillefert JF, Sibilia J, Toussirot E, Vignon E, Eschard JP, Lorcerie B, et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:978-83.
87. De Becker P, McGregor N, De Meirleir K. Possible triggers and mode of onset of chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* 2002;10:3-16.
88. Salit I. Precipitating factors for the chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res* 1996;31:59-65.
89. Alleged link between hepatitis B vaccine and chronic fatigue syndrome. *CMAJ* 1992;146:37-8.
90. House A. Alleged link between hepatitis B vaccine and chronic fatigue syndrome. *CMAJ* 1992;146:1145.
91. Niu MT, Davis DM, Ellenberg S. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety data from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:771-6.
92. Lai CL, Wong BC, Yeoh EK, Lim WL, Chang WK, Lin HJ. Five-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine vs. plasma-derived vaccine in children: immunogenicity and anamnestic responses. *Hepatology* 1993;18:763-7.

93. del Canho R, Grosheide PM, Voogd-Schotanus M, Huisman WM, Heijtkink RA, Schalm SW. Immunogenicity of two different dosages (10 and 5 micrograms) of recombinant DNA hepatitis B vaccine in healthy neonates. *Vaccine* 1994;12:1323-6.
94. Goldfarb J, Baley J, Medendorp SV, Seto D, Garcia H, Toy P, et al. Comparative study of the immunogenicity and safety of two dosing schedules of Engerix-B hepatitis B vaccine in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:18-22.
95. Aristegui J, Muniz J, Perez Legorburu A, Imaz M, Arrate JP, Suarez MD, Goiri MD. Newborn universal immunisation against hepatitis B: immunogenicity and reactogenicity of simultaneous administration of diphtheria/tetanus/pertussis (DTP) and oral polio vaccines with hepatitis B vaccine at 0, 2 and 6 months of age. *Vaccine* 1995;13:973-7.
96. Schiff GM, Sherwood JR, Zeldis JB, Krause DS. Comparative study of the immunogenicity and safety of two doses of recombinant hepatitis B vaccine in healthy adolescents. *J Adolesc Health* 1995;16:12-7.
97. Goldfarb J, Medendorp SV, Nagamori K, Buscarino C, Krause D. Comparison study of the immunogenicity and safety of 5- and 10-microgram dosages of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:768-71.
98. Greenberg DP, Vadheim CM, Marcy SM, Partridge S, Jing J, Chiu CY, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine administered to infants at 2, 4 and 6 months of age. The Kaiser-UCLA Vaccine Study Group. *Vaccine* 1996;14:811-6.
99. Greenberg DP, Vadheim CM, Wong VK, Marcy SM, Partridge S, Greene T, et al. Comparative safety and immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines given to infants at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:590-6.
100. Mallet E, Fabre P, Pines E, Salomon H, Staub T, Schodel F, et al. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1119-27.
101. Greenberg DP, Wong VK, Partridge S, Howe BJ, Ward JI. Safety and immunogenicity of a combination diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-hepatitis B vaccine administered at two, four and six months of age compared with monovalent hepatitis B vaccine administered at birth, one month and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:769-77.
102. Yuen MF, Lim WL, Chan AO, Wong DK, Sum SS, Lai CL. 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:941-5.
103. Boxall EH, J AS, El-Shuhkri N, Kelly DA. Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. *J Infect Dis* 2004;190:1264-9.
104. Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M, le Cann P, Yvonnet B, Chiron JP, et al. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. *J Hepatol* 1994;21:250-4.

105. Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, Lee T, Yip HY. Prospects for control of hepatitis B virus infection: implications of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 1992;90:170-3.
106. Milne A, Hopkirk N, Moyes CD. Hepatitis B vaccination in children: persistence of immunity at 9 years. *J Med Virol* 1994;44:113-4.
107. Da Villa G, Pelliccia MG, Peluso F, Ricciardi E, Sepe A. Anti-HBs responses in children vaccinated with different schedules of either plasma-derived or HBV DNA recombinant vaccine. *Res Virol* 1997; 148:109-14.
108. Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, Bencivenga M, Elia S, Pelliccia MG. Persistence of anti-HBs in children vaccinated against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine* 1996;14:1503-5.
109. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Rossi ME, Lionetti P, Vierucci A. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine* 1997;15:1338-40.





## 3.5 Skyddseffekter och biverkningar av BCG-vaccin

### 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 disseminerad tuberkulos och tuberkulös meningit är högre och ligger i storleksordningen 75–85 procent (Evidensstyrka 2).
- Allvarliga biverkningar med dödlig utgång (disseminerad fatal BCG-infektion) efter BCG-vaccination förekommer, men är ytterst sällsynt (Evidensstyrka 1). Risken, som inte exakt kan anges, är i storleksordning 1 fall per 100 000 vaccinerade, och drabbar personer med en sällsynt genetiskt betingad immunbristsjukdom, som inte bara innebär en ökad risk för allvarlig biverkan av BCG-vaccinet. 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.

### Inledning

#### Tuberkulos och BCG-vaccination

Tuberkulos är en sjukdom som orsakas av bakterier inom det så kallade *Mycobacterium tuberculosis*-komplexet. Infektionen kan drabba många olika organ, men den helt dominerande manifestationen är lungtuberkulos, som också i praktiken är den enda form som innebär en smittrisk för omgivningen. Sjukdomen har en global utbredning. Enligt Världshälsoorganisationen WHO är cirka en tredjedel av världens befolkning infekterad med tuberkelbakterier, men endast en mindre del av de infekterade utvecklar sjukdom och blir därigenom smittsamma. Nästan två miljoner dödsfall årligen orsakas av tuberkulos [1]. Tuberkulos är speciellt allvarlig hos barn, som lättare utvecklar spridd (miliär) sjukdom eller meningit.

Tuberkulos omfattas av den svenska smittskyddslagen (2004:168), där sjukdomen klassas som allmänfarlig sjukdom, vilket innebär att alla nya fall måste anmälas, att undersökning, vård och behandling som minskar smittsamheten är kostnadsfri för patienten och att smittspårning ska bedrivas kring varje upptäckt fall.

För drygt ett sekel sedan tillhörde Sverige ett av de mest drabbade länderna i världen, för att nu tillhöra de med lägst förekomst av tuberkulos. Så sent som i början av 1960-talet registrerades årligen omkring 50 fall per 100 000 invånare. För närvarande anmäls cirka 5 nyupptäckta fall per 100 000 invånare och år i Sverige.

Det är en missuppfattning att Sverige en period varit fritt från tuberkulos – för att de senaste åren åter ha drabbats. Men sjukdomen har inte varit försvunnen. För drygt tio år sedan anmäldes årligen över 600 fall (år 1992 och 1993). Det lägsta antalet fall som registrerats var år 2003 med 410 fall. De två senaste åren har 575 (år 2005) respektive 498 (år 2006) nya fall av tuberkulos anmäls. En majoritet (>70 procent) av fallen de senaste åren gäller personer som är födda utanför Sverige [2].

Tuberkulos behandlas idag som regel framgångsrikt med specifika läkemedel som ges under flera månader. Minskningen av antalet fall påbörjades dock redan innan det fanns effektiva läkemedel. Människors allmänt förbättrade levnadsförhållanden med minskad trångboddhet och bättre näringstillstånd anses ha betydelse för motståndskraften. Risken för smittspridning påverkas av flera faktorer. Stor betydelse har smittdos, dvs mängden bakterier som sprids med upphostningar. Avancerad infektion i lungorna eller struphuvudet innebär därför stor smittrisk. Tuberkulos i andra organ utgör mycket sällan någon smittrisk. Graden av närkontakt påverkar också risken, vilket kan illustreras av det utbrott inom barnomsorgen i Stockholm som beskrivits år 2005. De flesta barn som smittades hade där haft mycket nära kontakt med en person ur personalen med oupptäckt lungtuberkulos i avancerat stadium [3]. Även mottagligheten varierar. Det är väl känt att nedsatt immunförsvar – av sjukdom (t ex HIV-infektion) eller medicinering – ökar risken för tuberkulos.

## Vaccin

Vaccination mot tuberkulos har en lång historia. Det så kallade BCG-vaccinet (Bacille Calmette-Guérin, efter de två franska forskare som utvecklade vaccinet) har använts sedan 1920-talet och är därigenom världens äldsta nu använda vaccin, med alltjämt stor global användning [4]. Vaccinet innehåller levande försvagade bakterier som har nära släktskap med tuberkulosbakterier. Vaccinationen introducerades i Sverige redan år 1928 och på 1940-talet infördes allmänna vaccinationsprogram för nyfödda, skolbarn och värnpliktiga. Vaccinet har uppfattats ha varierande skyddseffekt i olika delar av världen, och främst kunnat förebygga allvarliga sjukdomsformer hos barn, som hjärnhinneinflammation eller spridd (miliär) tuberkulos. Skyddseffekten för alla åldersgrupper sammantaget varierar i olika studier från inget skydd upp till 80 procent. Som för alla vacciner finns också ett spektrum av biverkningar rapporterade, en del knutna till att vaccinet består av levande bakterier och således ger upphov till en infektion. När risken för tuberkulosmitta minskade i vårt land och man dessutom såg flera fall av vaccinassocierad skelettinfektion (osteit) avslutades den generella vaccinationen. Sedan år 1975 rekommenderas BCG-vaccination endast till sådana individer som löper en högre risk att utsättas för tuberkulosmitta, jämfört med normalbefolkningen. Forskning och utveckling pågår för att få fram vacciner med god skyddseffekt utan ökad risk för biverkningar [5–7].

Ett flertal möjliga orsaker till den stora variationen i skyddseffekt har diskuterats. Det har framförts att tuberkulinreaktivitet (mätt med PPD, ”pure protein derivative of tuberculin”, renat proteinderivat av tuberkulin, se nedan) påverkar skyddseffekten så till vida att personer, som redan före BCG-vaccination, i sin omgivning stött på vissa mykobakterier närbesläktade med tuberkulosbakterien redan har ett skydd, varvid den eventuellt additiva effekten av BCG kan vara svår att visa. En tendens till bättre skydd av BCG med ett ökat avstånd från ekvatorn har av vissa ansetts bero på en minskad exposition i dessa miljöer för mykobakterier i omgivningen. Det finns också en risk, i högendemiska områden där en del av de vaccinerade redan infekterats med tuberkulos, att BCG-vaccinationens effekt inte kan bedömas. Att personer med avsaknad av

tuberkulinreaktivitet löper avsevärt ökad risk att insjukna i tuberkulos är uppenbart från exempelvis tidiga skandinaviska erfarenheter där sjuksköterskor på tuberkulossanatorier hade en markant ökad risk att insjukna och dö i tuberkulos i jämförelse med PPD-positiva kollegor. Samtidigt vet vi att i en lågendemisk situation så är det personer som är PPD-positiva som på sikt löper risk att insjukna i klinisk tuberkulos. Det finns dock pga den latens som flertalet uppvisar som infekteras med tuberkulos, ingen motsättning mellan dessa skenbart motsägelsefulla observationer. Ofta har därför stort avseende fästs vid att man i studier vid inklusionen mätt tuberkulinreaktivitet i behandlings- och kontrollgrupp för att se om grupperna därvidlag är jämförbara. Ofta har dessutom personer med positivt PPD uteslutits för att personer som redan har tuberkulinreaktivitet som kan interferera med vaccineffekt inte ska ingå. Man har i dessa fall vanligen exkluderat personer med en reaktion av 5–8 mm eller större (olika i olika studier) på varierande styrka av PPD. Omvänt så talar detta för att man även i dessa studier inkluderat personer med, visserligen låg, PPD-reaktivitet som kan tala för såväl exposition för mykobakterier i omgivningen, som infektion med tuberkulos. Det har anförts att om personer med låg PPD-reaktivitet BCG-vaccineras kan denna lågreaktiva reaktion omvandlas till en kraftigare tuberkulinreaktivitet med vävnadsreaktion och symtomgivande infektion som följd. Detta fenomen har anförts som en möjlig förklaring till varför en randomiserad studie i södra Indien [8] (Tuberculosis Prevention Trial, Madras, 1980) och en fall-kontrollstudie i Colombia [9] under de första åren av uppföljningsperioden t o m visat på en skadlig effekt av BCG-vaccination och varför det i andra studier noterats sämst skydd åren närmast BCG-vaccinationen. Även om PPD-reaktiviteten hos studiepersoner således teoretiskt kan vara av betydelse saknas ändå säkra belegg för en avgörande inverkan på utfall efter BCG-vaccination och i en studie från Puerto Rico [10] var utfall av BCG-vaccinationen oberoende av tuberkulinreaktivitet.

Det har vidare anförts att effekten av BCG kan variera med BCG-stam och vaccindosens storlek. Stora skillnader i skyddseffekt har setts i olika studier trots att samma vaccinstam använts. Någon systematisk skillnad mellan olika stammar ses inte. I tre studier har en kontrollerad jämförelse mellan två stammar skett utan att någon skillnad påvisas

i skyddseffekt [8,11,12]. I Madrasstudien ingick också en jämförelse mellan två doser (ena dosen 1/10 av full dosen) men ingen skillnad i skyddseffekt kunde heller relateras till dos. I den subgruppsanalys av Medical Research Councils stora studie i Storbritannien av 14-åringar som vaccinerats med fyra olika beredningar av den danska BCG-stammen med olika mängd levande bakterier per dos sågs en jämförbar skyddseffekt oavsett dos [11]. Även om de olika beredningarna i denna studie gav upphov till skillnad i PPD-reaktivitet mellan grupperna så saknades korrelation mellan PPD-reaktivitet och skyddseffekt. Ingen av dessa studier avseende dos och stam tillåter en bedömning av vaccination av nyfödda. Vid uttalad undernäring ses också en nedsatt reaktionsförmåga på mykobakteriellt antigen [13] och skillnader i skyddseffekt till följd av nutritionsstatus kan därför teoretiskt tänkas förklara geografiska skillnader i skyddseffekt av BCG, men även här saknas studier som belyser dessa mer teoretiska förklaringar till olika utfall efter BCG-vaccination. Tidigare studier av BCG-vaccinerade personer som avlidit talar för att vaccinationen inte förhindrar infektion, men minskar risken för spridning i lungan och därmed risken för allvarlig sjukdom [14]. Dessa data motsägs av fynd i en nyligen genomförd studie [15], där möjligheten att med ny metodik separera tuberkulinreaktivitet som uppstått efter BCG och naturlig infektion utnyttjats, vilken kan tala för att personer som BCG-vaccinerats också har ett skydd mot infektion, inte bara mot klinisk sjukdom.

### *PPD*

PPD ("purified protein derivative") består av renade beståndsdelar av tuberkulosebakterien. Vid injektion i huden uppstår en fördröjd överkänslighetsreaktion med en svullnad framför allt hos personer som utsatts för tuberkulossmitta, men även efter BCG-vaccination. Denna så kallade tuberkulinreaktion används såväl vid diagnostik av tuberkulos som för att mäta skydd av given vaccination. Metoden har dock påtagliga brister och kan hos den enskilde individen vara svårvärderad.

### **Aktuell utveckling**

Även om de nordiska länderna har låg förekomst av sjukdomen är tuberkulos globalt sett ett ökande problem. En viktig förklaring är den samtidigt förekommande globala utbredningen av HIV-infektion, som ökar

mottagligheten och ökar spridningsrisken av tuberkulos. Dessutom ökar förekomsten av resistenta tuberkulosstammar, dvs bakterier med motståndskraft mot tidigare effektiva antibiotika.

Antalet fall av tuberkulos som upptäcks i Sverige domineras idag av personer födda utomlands. Dessa patienter har som regel smittats i sina ursprungsländer, områden med högre förekomst av sjukdomen. Det har dock visat sig att smittspridning också förekommer bland immigranter i Sverige, i miljöer med människor från länder där tuberkulos har större utbredning. Det finns alltså anledning att i ökad utsträckning erbjuda hälsoundersökning i dessa grupper. Det blir då en del av målsättningen att så tidigt som möjligt hitta smittsamma personer och genom behandling och smittspårning förebygga sjukdomens vidare utbredning.

## **Systematisk litteraturgenomgång**

### **Frågeställningar**

1. Ger dermal primovaccination (intradermal injektion eller multipunktionsteknik) med BCG-vaccination under första levnadsåret ett skydd mot allvarlig tuberkulos under barnets fem första levnadsår?
  - a. Oberoende av tuberkulos endemicitet, etnicitet eller socioekonomiska förhållanden.
  - b. Oberoende av BCG-stam, dos, volym och teknik för intradermal applikation.
  - c. Oberoende av andra vacciner givna under första levnadsåret.
2. Förekommer allvarliga biverkningar av BCG-vaccin givet under barnets första levnadsår? Med allvarliga biverkningar avses biverkningar som riskerar att ge bestående men eller död.

Avgörande för valet att avgränsa frågeställningen rörande skyddseffekt under de fem första levnadsåren av BCG givet under första levnadsåret, är små barns känslighet för allvarlig tuberkulos. De i huvudsak teoretiska resonemang rörande olika faktorer som kan tänkas inverka på utfallet av BCG (diskuterat ovan) talar också för att vaccination av små barn teoretiskt har störst möjlighet att visa på effekt av BCG-vaccination, om någon sådan effekt föreligger.

Av flera skäl har däremot inte litteratursökningen avseende biverkningar begränsats till de fem första levnadsåren. Dels för att inte underskatta förekomsten av allvarliga sällsynta biverkningar, dels för att biverkningar av vaccination under nyföddhetsperioden skulle kunna manifesteras sig långt senare.

## **Resultat av litteratursökningen och urval av studier**

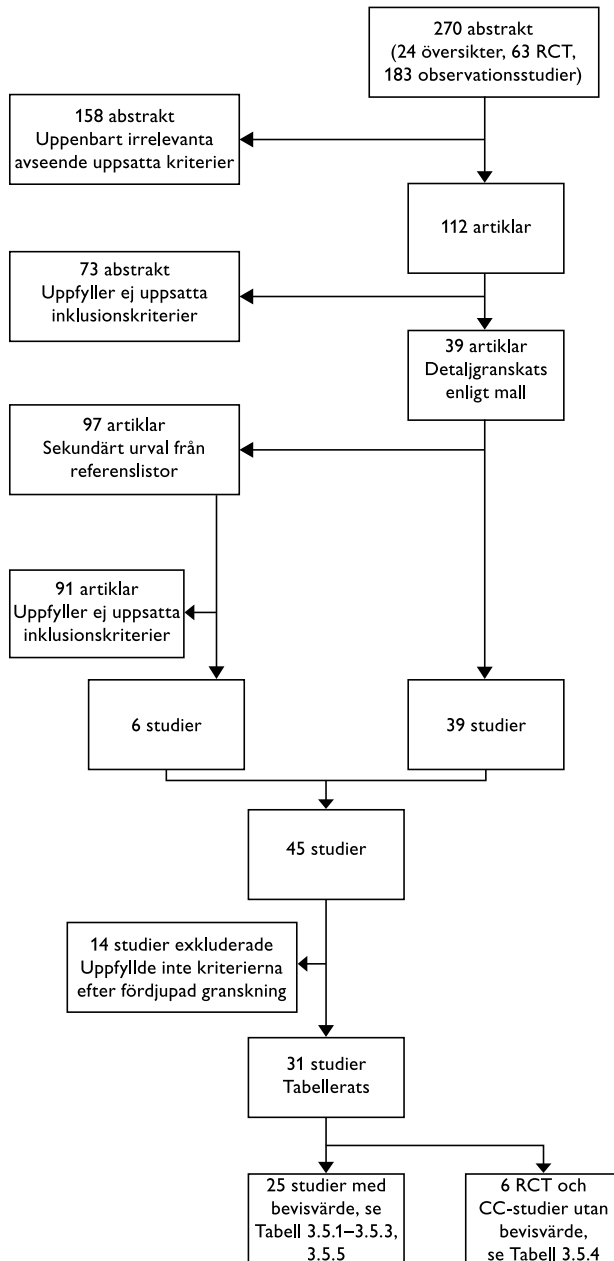
Mot bakgrund av att BCG-vaccinet började utvecklas år 1908 och kom i kliniskt bruk under 1920-talet är ett betydande antal publikationer som avser skyddseffekt och biverkningar ej sökbara via tillgängliga databaser. Artiklar som inte fångats i sökningen men som angivits i referenslistor i granskade arbeten och då befunnits som möjligen relevanta utifrån gällande urvalskriterier har genomgått bedömning huruvida de uppfyller gällande urvalskriterier ej.

### **Effektstudier**

#### ***Utfall av sökning***

Sökning har genomförts i PubMed från och med år 1950 med söktermerna "BCG vaccine" och "Tuberculosis" och "Metaanalysis, RCT, Random, Randomized, Randomised, Epidemiological Studies, Cohort, Prospective, Case-control study". Sökningen gav 270 abstrakt varav 24 översiktsartiklar, 63 RCT och 183 epidemiologiska studier (se Bilaga 1 "Sökstrategier"). Av dessa har utifrån arbetets titel och abstrakt 158 bedömts som uppenbart irrelevanta för ovanstående frågeställningar. Av återstående 112 artiklar har vid förnyad granskning 73 inte uppfyllt inklusionskriterier, i samtliga fall pga att skyddseffekten under de fem första barnåren inte redovisats/studerats alternativt primovaccination med BCG ej givits under första levnadsåret alternativt att det ej går att utvärdera den grupp som vaccinerats under första levnadsåret. Återstoden bestående av 39 artiklar har granskats systematiskt. Ur referenslistor i arbeten som identifierats i sökningen har ytterligare 97 arbeten preliminärt befunnits som intressanta för vidare granskning, huvuddelen arbeten som publicerats före år 1950. Av dessa 97 arbeten har sex artiklar uppfyllt inklusionskriterierna och systematiskt granskats, värderats och primärt tabellerats.





**Figur 3.5.1** Flödesschema över funna och exkluderade studier.

Totalt har 45 studier värderats och primärt tabellerats. Av dessa 45 systematiskt granskade studier har 14 efter fördjupad granskning inte heller visat sig uppfylla inklusionskriterierna. Av återstående tabellerade studier har slutligen 6 RCT och fall-kontrollstudier som saknar bevisvärde presenterats med referenser i särskild tabell. I gruppen ”Övriga studier” har de med lågt eller inget bevisvärde exkluderats [16–21]. Dessutom har de tre svenska kohortstudier av skyddseffekten av BCG bedömts ha särskilt intresse och presenteras i en tabell över svenska effektstudier [19–21]. I en uppföljande ny sökning har inga ytterligare artiklar tillkommit som bedömts som relevanta för systematisk granskning och tabellering.

## **Biverkningar**

### *Utfall av sökning*

Mycket av den litteratur som beskriver biverkningar har publicerats före 1950-talet och är inte sökbar via tillgängliga databaser. På initiativ av IUAT (International Union Against Tuberculosis) påbörjades med start år 1974 en mycket noggrann retrospektiv genomgång av all tillgänglig dokumentation av möjliga BCG-biverkningar. Dessutom genomfördes under 1975–1977 en enkätundersökning bland 312 läkare anslutna till IUAT i 103 länder avseende allvarliga biverkningar efter BCG-vaccination som de hade kännedom om, nyligen inträffade eller tidigare beskrivna biverkningar, oavsett om de publicerats eller inte. Under åren 1921–1982 identifierades på detta sätt totalt 1 064 dokument, publicerade artiklar och personliga kommunikationer, som beskriver 10 371 möjliga komplikationer till BCG-vaccination. Samtliga dessa dokument värderades och sammanställdes [22].

Gruppen har bedömt att det inte är tekniskt möjligt att genomföra en likvärdig och därmed kvalitativt jämförbar sökning av misstänkta biverkningar inträffade i samband med BCG-vaccination. Vi har därför valt att koncentrera granskningen till den litteratur som publicerats från 1982 och framåt.

Två sökningar dels med termerna ”BCG vaccine/adverse effect” och ”Tuberculosis”, dels med termerna ”BCG vaccine” och ”Adverse events, side effects” icke ”Intravesical” gav 348 titlar varav 274 publicerade från 1982 och framåt (Bilaga 1 ”Sökstrategier”). Av detta utfall av 274 titlar

bedömdes 76 titlar uppfylla kriterierna för vidare granskning, 64 var fallrapporter och retrospektiva sammanställningar av rapporterade biverkningar och 12 översikter. I en uppföljande ny sökning har ingen ytterligare artikel tillkommit som bedömts som relevant och granskats.

### ***Klassifikation***

Den klassifikation av biverkningar som använts av Lotte och medarbetare [22] är allmänt vedertagen (Faktaruta 3.5.1). För att möjliggöra jämförelse med tidigare litteratur har vi därför valt att använda samma klassifikation. I denna översikt ligger fokus på allvarliga lokala eller allmänna biverkningar. Mindre allvarliga övergående händelser, alternativt effekter av BCG-vaccination som kan anses vara en naturlig del i vaccinationsförloppet, berörs inte.

Vid den typ av biverkan som kan verifieras genom påvisande av vaccinstam med mikrobiologisk teknik alternativt som uppvisar för mykobakteriell infektion typisk histologisk bild bedömer vi kausalitet och därmed högt bevisvärde föreligga, även om sådan verifikation bara redovisas i en minoritet av samtliga fall.

**Faktaruta 3.5.1** Biverkningar beskrivna efter BCG-vaccination, klassifikation enligt Lotte och medarbetare [22].

Kategori	Typ av biverkningar	Mikrobiologisk alternativt histologisk verifikation
<b>Kategori 1</b>	<b>Önormalt kraftigt BCG-primärkomplex</b>	
1.1	Lokalt stort, djupt sår med långdraget förlopp, subkutan abscess, hudnekros av typ Koch-reaktion	Ja
1.2	Regional lymfadenit med smältning, fistulerande adenit, stor lymfkörtel adherent till huden	Ja
<b>Kategori 2</b>	<b>Icke-dödlig lokaliserad eller generaliserad BCG-infektion till följd av disseminering</b>	
2.1*	Mediaotit med eller utan mastoidit	Ja
2.2*	Retropharyngeal abscess	Ja
2.3	Lupus vulgaris	Ja
2.4	Annan tuberkulosliknande hudförändring	Ja
2.5	Metastatisk subkutan eller intramuskulär abscess	Ja
2.6	Led- och benengagemang inklusive synovit	Ja
2.7	Uro-genitalt engagemang	Ja
2.8	Engagemang av lunga eller hiluskörtlar	Ja
2.9	Metastatisk lymfadenit	Ja
2.10	Multipel lymfadenit, lever- eller mjältengagemang, annan disseminering såsom till benmärg och CNS	Ja
<b>Kategori 3</b>	<b>Dödlig disseminerad BCG-infektion</b>	Ja
<b>Kategori 4</b>	<b>Biverkningar i anslutning till BCG-vaccination som ej kan verifieras med mikrobiologisk eller histologisk metodik</b>	
4.1	Lokala kroniska hudförändringar framför allt stora keloider på platsen för BCG-vaccinationen alternativt ärrbildning efter föregående regional lymfadenit	Nej
4.2	Akuta hudmanifestationer inklusive erytema nodosum på platsen för vaccinationen eller utanför	Nej
4.3	Ögonmanifestationer (phlyctenular konjunktivit, iridocyklit, chorioidit, retinal periphlebit)	Nej
4.4	Andra icke-dödliga accidentella komplikationer i anslutning till vaccination såsom bakteriell superinfektion och stelkramp som bedöms ha utgått från BCG-vaccinationsstället	Nej
4.5	Andra dödliga accidentella komplikationer i anslutning till vaccination såsom bakteriell superinfektion och stelkramp som bedöms ha utgått från BCG-vaccinationsstället	Nej

\* Endast observerat efter oral BCG-vaccination.

Då flertalet allvarliga biverkningar av BCG är associerade till lokal eller disseminerad spridning av vaccinstammen råder därmed ingen oklarhet avseende orsakssamband mellan BCG-vaccinering och dessa rapporterade kategorier av biverkningar. Undantag utgör biverkningar i kategori 4.2, 4.3, 4.4 och 4.5 som saknar en mikrobiologisk eller histologisk verifikation och ett accidentellt samband mellan dessa typer av komplikationer och BCG-vaccination ej kan uteslutas. Kategori 4.2 och 4.3 utgörs dock av allergiska biverkningar som är väl kända även för andra mykobakteriella infektioner, vanligen *Mycobacterium tuberculosis*, vilket styrker att ett orsakssamband föreligger. Även för kategori 4.4 och 4.5 finns ofta en biologiskt rimlig koppling mellan biverkan och vaccination genom att BCG-såret påvisats som trolig ingångsport för infektionen.

### **Studier av biverkningar, allmänna synpunkter**

Allvarliga komplikationer till följd av BCG-vaccination är så sällsynta att ingen av de många prospektiva kontrollerade BCG-vaccinstudier som finns är tillräckligt stora för att belysa incidensen av dessa biverkningar. Man är därför till stor del hänvisad till ofullständiga icke systematiska retrospektiva sammanställningar över rapporterade fall, biverkningsregister, eller enskilda fallrapporter, med den osäkerhet som detta innebär. Osäkerhet råder också beträffande antalet givna vaccinationer och deras fördelning mellan primo- och revaccination samt antal givna doser i olika åldersgrupper (dvs relevanta nämnardata). Av de länder som över huvud taget rapporterat komplikationer till BCG-vaccinering dominerar europeiska länder. I IUAT-studien [22] anges att under perioden 1948–1974 utgjorde antalet doser givna från rapporterande länder i Europa endast 33 procent av samtliga givna doser av BCG. Bortfallet av antalet länder som rapporterat till IUAT var, frånsett länder i Europa som hade ett bortfall på 21 procent, 76 procent eller större. Med hänsyn till oacceptabla bortfall är endast data från europeiska länder användbara för att uppskatta incidens i retrospektiva sammanställningar, som trots sina brister utgör den i litteraturen fram till 1982 i särklass bästa beskrivningen och kvantifieringen av komplikationer till BCG-vaccination. Möjligheten av att t ex genetiska skillnader och skillnad i exposition för andra typer av mykobakterier skulle kunna påverka risken för biverkningar kan ej uteslutas, varför europeiska data kan vara av större relevans för svenska förhållanden. Författarna till IUAT-studien bedömer att det i denna

studie föreligger en avsevärd underrapportering av biverkningar även för Europa då mindre allvarliga och välkända biverkningar ofta undgår rapportering, medan å andra sidan rapporter rörande allvarliga biverkningar har förutsättningar att vara mer korrekta. Incidensen av biverkningar inom kategori 1 och 4.1 är särskilt svåra att uppskatta. Varierande uppmärksamhet för olika typer av misstänkta biverkningar mellan länder kan dessutom bidra till att relationen mellan olika biverkningar är svårvärderad. Bevisvärde avseende incidens av biverkningar i studien saknas medan kvalitativa data rörande typer av biverkningar har för flertalet biverkningar ett högt bevisvärde.

## **Beskrivning av studier och resultat**

### **Skyddseffekt**

Totalt har, om alla åldrar som BCG-vaccinerats inkluderas, minst 19 kontrollerade prospektiva studier redovisats avseende effekt av BCG. I huvuddelen av dessa studier har effekt av BCG-vaccination studerats hos barn utanför nyföddhetsperioden, vanligen skolbarn, samt yngre vuxna. I 10 av dessa 19 studier har någon form av randomisering skett.

### ***Randomiserade och kontrollerade studier (RCT)***

Endast fem RCT, samtliga påbörjade mellan 1926 och 1941, uppfyller inklusionskriterierna [23–27]. I övriga RCT redovisas inte skyddseffekt hos små barn (upp till 5 års ålder) alternativt har primovaccination ej genomförts under första levnadsåret. Undantaget utgörs av studien bland indianer i USA [23], där huvudstudien anger ett skydd av BCG mot död i tuberkulos upp till fyra års ålder på 53 procent men det är oklart exakt vid vilken ålder vaccination av dessa barn skett. Övriga data avseende skyddseffekt i denna studie hänför sig till en delstudie av BCG-vaccinerade i nyföddhetsperioden som redovisas separat i tabellen. I dessa studier kan effekten under de första levnadsåren utläsas med viss inskränkning så till vida att i spädbarnsstudien av Aronsson [23] var uppföljningstiden 6–8 år och i studien av Ferguson och medarbetare [24] var medeluppföljningstiden drygt sex år medan uppföljningstiden hos Rosenthal och medarbetare [26] visserligen var 19 år men samtliga fall utom ett i kontroll- respektive vaccingrupp, insjuknade före fem års ålder. Av de fem RCT som uppfyller inklusionskriterierna varierar bevis-

värde liksom skyddseffekt från avsaknad av bevisvärde med en skyddseffekt på 17 procent [25], lågt bevisvärde med skyddseffekt 59 procent [23] (avser delstudien på spädbarn), medelhögt bevisvärde med skyddseffekt 80 procent [24] och högt bevisvärde med ett skydd på 74 procent i två studier (70 procent  $\leq$  4 års ålder) [26,27]. Inkluderade studier med högt, medelhögt respektive lågt bevisvärde redovisas i Tabell 3.5.1, medan studien utan bevisvärde redovisas separat i Tabell 3.5.4.

Vaccinationerna i Rosenthal och medarbetares studier [26,27] har utförts med multipunktionsteknik till skillnad från övriga som använt intradermal injektion. Multipunktionstekniken har aldrig använts i Sverige och övergivits i andra länder pga att tekniken ansågs ge ett sämre anslag, var smärtsam och därmed svår att använda. I ingen av studierna har moderna krav på randomisering iakttagits. Skyddseffekten avser i huvudsak skydd mot lungtuberkulos, även om alla former av tuberkulos inkluderats. Skyddet mot död i tuberkulos varierar i studier med minst medelhögt bevisvärde från 78 procent till 100 procent. Skyddet mot död i tuberkulos under de fem första levnadsåren kan endast utläsas i en studie där skyddseffekten (100 procent) endast utvärderats i en högriskgrupp med hushållskontakter som har tuberkulos [26]. Skyddet mot död förefaller dock även i övriga studier i huvudsak representera död under de första levnadsåren. Ingen av studierna inkluderar tillräckligt många individer för att skyddet mot disseminerad tuberkulos och tuberkulosmeningit ska kunna utvärderas.

### ***Fall-kontrollstudier (CC)***

Av 21 studier som inkluderats bedömdes två ha medelhögt bevisvärde [28,29], 14 lågt bevisvärde och fem inget bevisvärde [9,30–33]. De med medelhögt och lågt bevisvärde redovisas i Tabell 3.5.2 och studier som saknar bevisvärde i Tabell 3.5.4. I de två studierna med medelhögt bevisvärde har skyddseffekten enbart mot tuberkulös meningit studerats med ett OR varierande mellan 0,26 [28] och 0,16 respektive 0,20 (vägt OR) med grannar respektive sjukhusvårdade som kontroller [29]. Den utvidgade studien av Wunsch-Filho och medarbetare där hushållskontakter istället använts som kontroller gav ett OR (justerat) på 0,71 [33]. Studien saknar bevisvärde då hushållskontakter kan befaras vistas i en särskild riskmiljö och kan ha smittats före effekt av BCG-vaccination. Av de 14

studier med lågt bevisvärde (Tabell 3.5.2) avser tre skydd mot tuberkulös meningit [34–36] med ett OR på 0,44 (0,53 vägt OR), 0,23 respektive 0,13. I sju studier [37–43] med lågt bevisvärde har skyddet mot all form av tuberkulos studerats med ett OR (vägt OR används i de fall där det redovisas) på 0,27–0,62, i tre studier [44–46] skydd mot lungtuberkulos med OR 0,39–0,51 och i en studie [47] skydd mot extrapulmonell tuberkulos med ett OR på 0,19. Ett flertal av studierna har bristande intern validitet beroende på stort bortfall, alternativt ej redovisat bortfall. Dessutom finns tveksamhet avseende diagnostiska kriterier, vilket tillsammans sänkt bevisvärdet. I något fall kan enbart effekten under alla barnåren urskiljas och inte specifikt för åldern upp till fem år.

### ***Observationella studier***

Upphörandet av allmän BCG-vaccination i bl a Tyskland och Sverige under 1970-talet har möjliggjort jämförelse av retrospektiva kohorter före och efter upphörandet med BCG-vaccination. Nationella register på anmälda fall har då utgjort grunden för jämförelserna. Vid bedömning av resultat av retrospektiva kohortstudier av sådant slag i ett lågendemiskt land som Sverige utgör en förväntad successiv minskning av fall av tuberkulos över tid ett problem liksom en möjlig ökad uppmärksamhet och rapportering av fall när allmän vaccination upphört. Även variationer i invandring över tid från såväl högendemiska som lågendemiska områden kan innebära problem vid en jämförelse mot historiska kontroller, då incidensen även i många lågendemiska områden kan vara avsevärt högre än hos personer födda i Sverige av svenska föräldrar. I tre svenska studier [19–21] som belyser utvecklingen före och efter upphörandet av allmän BCG-vaccination är skyddseffekten av BCG mot alla former av tuberkulos hos barn  $\leq 5$  års ålder 81–85 procent (Tabell 3.5.5). Bevisvärdet är dock lågt pga låg intern validitet. En svårförklarlig ökning av fall med icke-tuberkulös lymfadenit efter upphörd allmän vaccination noterades. Detta kan tala för att BCG-vaccinationen givit ett skydd mot andra tuberkulosliknande mykobakterier som också kan orsaka lymfadenit alternativt beroende på en ökad uppmärksamhet och därmed rapportering av icke-tuberkulös adenit efter BCG-vaccinationens upphörande. I en likartad studie från forna Västtyskland [48] med medelhögt bevisvärde som baseras på en aktiv spårning (enkät) på alla sjukhus i landet av fall av meningit hos barn före fem års ålder som vaccinerats



vid födelsen sågs en hundraprocentig skyddseffekt mot tuberkulös meningit (Tabell 3.5.3). Motsvarande höga skyddseffekt kunde noteras även vid jämförelse av fall av tuberkulosmeningit i Västtyskland under en period av låg vaccinationstäckning med anmälda fall av tuberkulös meningit i forna Östtyskland som behållit en hög vaccinationstäckning under studieperioden. Femtiosju fall av tuberkulos sågs i den ovaccinerade kohorten jämfört med inget fall av tuberkulos-meningit i den vaccinerade kohorten i såväl Väst- som Östtyskland. I en studie från Centralafrikanska republiken inkluderande alla typer av tuberkulos sågs en skyddseffekt på 71 procent under det första halvåret efter exposition [49] (Tabell 3.5.4).

### ***Skyddsduration***

Ett flertal kontrollerade studier, redovisade av Sterne och medarbetare [50], tillåter analys av variation av skyddseffekt över längre tid än fem år efter BCG-vaccination. Endast i en longitudinell uppföljningsstudie, redovisad i fem publikationer [23,51–54], där effekten efter vaccination av nyfödda kan särskiljas har en signifikant förändring skett under en tioårig uppföljningstid. I denna studie sågs en signifikant ökad skyddseffekt. I övriga kontrollerade studier avseende vaccination under första levnadsåret har hos barn ingen signifikant skillnad i skyddseffekt under uppföljningstiden rapporterats [50]. I studier som avser vaccination av en blandad ålderspopulation eller äldre barn har stationär skyddseffekt eller en tendens till sänkt skyddseffekt över tid setts. Endast i studien av BCG-vaccinerade skolbarn i Storbritannien av Medical Research Council [50,55] har en signifikant sänkning av skyddseffekten setts över en mer än 15-årig uppföljningstid. Tillkomst av andra faktorer förutom tidsfaktorn såsom t ex graden av exposition för mykobakterier i omgivningen, som teoretiskt kan ge korsprotektion, kan påverka den långsiktiga skyddseffekten. Detta tillsammans med ofta stora konfidensintervall pga bortfall under uppföljningstiden i många studier gör att bedömning av varaktigheten av immuniteten efter primovaccination ej kan anges. Tillgängliga data talar dock för att hos barn som vaccinerats i nyföddhetsperioden kvarstår skyddet under förskoleåldern.

## Biverkningar

### IUAT-studien [22] – sammanfattande litteraturen 1921–1982

I 99 procent av samtliga misstänkta biverkningar kunde vaccinstam härledas och 14 subtyper från 44 olika tillverkare har använts. De tre mest använda subtyperna var Pasteur, Copenhagen och Göteborg. Olika antigenmängder har också använts i olika länder och antigenmängderna per dos har också varierat över tid.

Komplikationerna baseras i 89,3 procent på intradermal vaccination och är i det avseendet representativa för aktuell vaccinationsteknik i Sverige. I 9,9 procent användes oral och 0,8 procent på subkutan administrering, den senare upphörde år 1935 pga överrepresentation av subkutana abscesser.

Av samtliga biverkningar inträffade 75 procent efter primovaccination, 6 procent efter revaccination och i övriga fall var det ej angivet. Revaccinerade uppvisade en oproportionerligt hög andel Koch-reaktioner, dvs snabbt inträdande lokal hudnekros (52 procent), lupus vulgaris (20 procent), hudreaktioner med eller utan feber (15 respektive 13 procent) och keloider (16,5 procent).

### *Antal och karaktäristika för allvarliga biverkningar*

Den mest allvarliga icke fatala biverkningen, disseminerad BCG-infektion (kategori 2.10) rapporterades i 31 fall, varav ett fall erhållit peroralt vaccin. Femtiotvå procent var barn (med en majoritet pojkar) vaccinerade vid födelsen. Endast ett land (Egypten) utanför västvärlden (vanligen Europa) rapporterade fall. Hos 86 procent diagnostiserades biverkan inom 6 månader och 100 procent inom 1 år från vaccinationstillfället. Det kan noteras att två av tre hade långdragna lokala hudlesioner alternativt suppurativa lymfadeniter samtidigt eller föregående disseminering. I 20 av 31 rapporterade fall hade ingen påvisbar immundefekt i denna kategori.

Fatal disseminerad BCG-infektion (kategori 3) sågs hos 35 patienter varav inget fall efter oral vaccinering. Arton länder (12 europeiska, USA, Israel, Japan, Turkiet, Chile och Uruguay) varav inget land från Afrika och Asien rapporterade fall. Två av tre var pojkar och 90 procent var vaccinerade före två års ålder, varav en överväldigande majoritet som nyfödda. Sjuttiofem procent diagnostiserades inom sex månader och

9 procent mer än ett år efter vaccinationstillfället. I likhet med kategori 2.10 förelåg vanligen samtida eller föregående onormala lokala eller regionala BCG-reaktioner. Alla fall utom två var histologiskt alternativt mikrobiologiskt verifierade. Ingen av de 33 patienter som fick antituberkulös behandling uppvisade behandlingsvar. Samtliga bedömdes ha en underliggande cellulär immundefekt, och två av tre hade vid fördjupad penetration en anamnes talande för en familjär immundefekt.

Övriga fatala komplikationer sågs i 31 fall varav dödsorsaken bedömdes vara bakteriell superinfektion utgåendet från vaccinationsstället (5 fall), akut överkänslighetsreaktion (2 fall), progressiv avtackling med eller utan symtom från luftvägar, mag-tarmkanalen eller nervsystem (17 fall), samt tecken på tuberkulos (7 fall).

### ***Incidens av vissa övriga biverkningar***

Risk för lokal suppurativ komplikation kan variera med färdigheten att ge vaccinet intradermalt, platsen för vaccination, antigendos och ålder vid vaccinationstillfället [56,57]. En ökning av antalet levande bakterier tycks också öka risken för lokal suppurativ adenit [58]. Byte av vaccin alternativt justering av antigendos har också förknippats med stora plötsligt uppträdande av skillnader i risken för lokala suppurativa komplikationer [59].

Risken för lokal subkutan varbildning rapporterade under åren 1962–1975 i Danmark var 0,6 promille hos nyfödda och 0,06 promille hos äldre barn, jämfört med 4 promille under åren 1942–1951. En utveckling som noterats också i andra länder sannolikt beroende på en minskning av antigenmängden i vaccinet.

Risk för suppurativ lymfadenit vid vaccination före ett års ålder i olika länder i Europa under 1964–1978 varierade från 0,2–4,0 promille, medan risken hos äldre barn var en femte- till en tiondel av risken hos nyfödda. I en studie omfattande 4 030 vaccinerade nyfödda barn år 1975 i det forna Västtyskland sågs en incidens på 14 promille vaccinerade med Copenhagen 1331-stammen medan en biverkningsfrekvens på 0,5 promille sågs i en sammanställning från Statens Seruminstitut i Köpenhamn baserat på 10 184 nyfödda vaccinerade med stam Copenhagen. På samma sätt som för lokal subkutan smältning tycks incidensen av

suppurativ lymfadenit minskat i Danmark till mindre än 1 promille från 1940–1950-talens nivå på 20–50 promille sannolikt beroende på en justering av antigenmängden i vaccinet. Liknande erfarenheter finns från forna Västtyskland.

Risken för disseminerad eller persisterande BCG-infektion (kategorierna 2.3–2.10 och 3, se Faktaruta 3.5.1) bland de som vaccinerats i Europa, under åren 1948–1954 och 1955–1974, var 4,91 respektive 0,93 per miljon vaccinerade, med betydande variation i incidens mellan länderna. Under den senare 20-årsperioden hade barn i Norden som var under ett år den högsta incidensen av alla länder, med 104 i Finland, 76 i Norge, 55 i Danmark och 54 i Sverige per miljon vaccinerade. I åldersgruppen över ett år kunde inte ett enda fall konstateras i Sverige, Norge eller Finland.

Risken för generaliserad icke-fatal (kategori 2.10) och fatal (kategori 3) BCG-infektion var för Europa 0,5 respektive 0,5 under perioden 1948–1974. Motsvarande siffror för den senare delen av perioden 1955–1974 var 0,03 respektive 0,04 per miljon vaccinerade. Risken per miljon vaccinerade för hela perioden var för Sverige (0,29 respektive 0,88), Danmark (0,44 respektive 0,88), Norge (0 respektive 0,86) och Finland (0,36 respektive 0,36). Incidenssiffrorna för de nordiska länderna var därmed bland de högsta i Europa. Sjuttio procent av de som insjuknat var vaccinerade under första levnadsmånaden. I länder som rapporterade fall även hos äldre barn var incidensen hos barn över fem år endast cirka en tiondel av den hos gruppen under fem år. Incidensen av fatal disseminerad BCG-infektion hos barn vaccinerade före ett års ålder var i Sverige 1,1 per miljon.

Incidensen av lupus vulgaris (kategori 2.3) under perioden 1948–1974 var 6,1 per miljon vaccinerade i Danmark. Incidensen var lägre hos barn under 15 år (6,2) jämfört med barn över 15 år (114,8 per miljon vaccinerade). Detta liknar förhållandena i andra länder i Europa och visar på ett omvänt åldersspektrum i jämförelse med persisterande och disseminerade komplikationer. Under periodens senare del sjönk incidensen av lupus kraftigt i Danmark till mindre än 2 per miljon. Under motsvarande period rapporterades i Sverige och Norge inte något enda fall av lupus, trots hög incidens av andra biverkningar. Denna skillnad tolkas

av författarna som orsakad av i första hand en högre antigenmängd i det danska vaccinet.

Risken för skelett- och ledkomplikationer (kategori 2.5 och 2.6, se Fakturata 3.5.1) i Europa åren 1948–1954, 1955–1964 och 1965–1974 uppgick till 0,26, 0,28 respektive 0,86 per miljon vaccinerade. En majoritet av dessa var histologiskt alternativt mikrobiologiskt verifierade. Risken ökade således under tidsperioden till skillnad från många andra biverkningar. För hela tidsperioden var incidensen i Europa 0,57 per miljon invånare, med uttalade nationella variationer: Finland (45,9), Sverige (35,4), Danmark (1,75) och Norge (0,86). Utveckling av risken över tid fördelat på tidsperioderna 1948–1954, 1955–1974 var slående med en låg incidens (omkring 1) i Danmark och Norge under båda perioderna medan incidensen tiofaldigades i Finland (79) och Sverige (44) under den senare perioden. Siffrorna är dock delvis missvisande om man ser till incidensen för vaccinerade före ett års ålder under hela tidsperioden 1948–1974 som i Finland var 78, i Sverige 43, i Danmark 54 och Norge 33. Risken förefaller således kraftigt relaterad till låg ålder vilket styrks av att man i Finland och Sverige inte rapporterade något enda fall över ett års ålder och i Danmark var incidensen före ett år 54,1 jämfört med 0,9 per miljon över ett års ålder. I Sverige och Finland låg under perioden 1965–1974 incidensen så högt som drygt 300 respektive 200 per miljon före ett års ålder. Orsaken till denna mycket höga incidens är oklar men god rapportering och observans har framförts som en bidragande orsak. Förändrad tillverkningsprocedur av Göteborgsstammen som användes i Sverige och Finland har framförts som en viktig bidragande alternativ huvudsaklig förklaring. Intressant är att i Finland efter övergång till BCG-vaccin från annan tillverkare noterades att incidensen sjönk mycket kraftigt.

Samtliga överkänslighetsreaktioner (kategori 4.2–4.5) i Europa sjönk från 6,1 under 1948–1954 till 0,2 per miljon vaccinerade åren 1955–1974. Barn vaccinerade före ett års ålder utgjorde endast 8 procent av de med överkänslighetsreaktioner. Orsaken till denna nedgång och den tydliga åldersfördelning är oklar, men en förklaring kan vara att graden av endemicitet för tuberkulos sjunkit över tid och med den risken för immunaktivering.

Inga fall av anafylaxi rapporterades i studien.

## Studier rapporterade 1982 och senare

### *Prospektiva studier*

En enda prospektiv studie finns där ett tillräckligt stort antal BCG-vaccinerade inkluderats för att incidensen av allvarlig biverkan (att hänföra till kategori 2.10 och 3, se Faktaruta 3.5.1) ska kunna studeras [60]. I denna studie, koordinerad av International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, mellan åren 1979–1989 deltog sex europeiska länder (dock inte Sverige) med en kohort bestående av totalt 5,5 miljoner BCG-vaccinerade barn, varav 2,5 miljoner mindre än ett år. Uppföljningstiden var 2–4 år. Studien har flera svagheter såsom varierande grad av medvetenhet avseende biverkningar hos det stora antal läkare som rapporterar misstänkta biverkningar, svårigheter att känna igen en biverkan, t ex att inte förväxla en generaliserad BCG-infektion med annan sjukdom, varierande diagnostiska kriterier och graden av följsamhet till gemensamma falldefinitioner. Studien bygger på passiv identifiering av inträffade fall av misstänkt biverkan. Bortfallet (graden av underreportering) är oklart. Olika vacciner har använts och den lokala skickligheten att ge intradermal vaccination kan variera. Resultaten av studien är därmed osäkra, och en betydande underrapportering av biverkningar kan ej uteslutas.

För barn vaccinerade före ett års ålder var incidensen av *lokala suppurativa komplikationer inklusive adenit* 38,7 per 100 000 (med betydande regionala variationer från 0,7–1 720 per 100 000), varav 24 procent verifierats med odling alternativt typisk histologi. Motsvarande sammanvägd risk för *persisterande och disseminerad BCG-infektion* (kategori 2.3–2.10 och 3, se Faktaruta 3.5.1) samt överkänslighetsreaktion (kategori 4.2–4.5) var 4,29 per miljon vaccinerade varav risken för fatal disseminerad BCG-infektion var 1,56 per miljon (86 procent verifierade med odling alternativt histologi). Det är anmärkningsvärt att inget fall av osteomyelit diagnostiserades.

### *Retrospektiva studier, fallserier och fallrapporter*

*Allvarlig persisterande och disseminerad BCG-infektion (kategorierna 2.10 och 3).*

Under senare år har vi fått en ökad kunskap om immundefekter som, förutom SCID (Severe Combined Immune Deficiency), kan leda till ökad känslighet för mykobakteriella infektioner. Detta har bidragit

till att minska antalet fall av idiopatisk disseminerad BCG-infektion. Förutom HIV, där en viss ökad risk för disseminerad BCG-infektion även noterats vid asymtomatisk HIV, har ett flertal andra tillstånd beskrivits med ökad risk för BCG-disseminering. Här ingår genetiska immundefekter ledande till nedsatt funktion av cytokiner viktiga för försvaret mot mykobakterier (t ex defekt i gamma-interferon receptor 1 och IL-12 beta-1-receptor) och hyper-immunglobulin E-syndrom. Olika histologisk bild i fall av idiopatisk disseminerad BCG-infektion talar också för en betydande heterogenitet bakom disseminerad BCG-infektion, där defekt granulombildning ses vid fall med dålig prognos [61].

Två större sammanställningar av verifierade fall av disseminerad BCG-infektion finns sedan år 1988. I en sammanställning baserad på 28 fall rapporterade från olika länder åren 1980–1995 hade 4 fall ingen påvisbar immundefekt, 9 fall HIV, 5 fall SCID, 3 fall kronisk granulomatös sjukdom och 7 fall nedsatt cellförmedlad immunitet av oklar orsak [62]. Åtta av de 28 patienterna överlevde, varav samtliga utan påvisbar immundefekt. I en annan sammanställning av 30 fall från Frankrike 1974–1994 var 13 associerade till SCID, 2 till HIV och 15 hade en icke klassificerbar (idiopatisk) ökad känslighet för BCG-infektion [63]. Enligt författarna förelåg i flera av de idiopatiska fallen en familjär anhopning talande för viktig genetisk predisposition. En senare fransk sammanställning av 16 fall (15 ingående i tidigare studie) av idiopatisk immundefekt vid disseminerad BCG-infektion beräknades den lägsta incidensen av disseminerad BCG-infektion till följd av idiopatisk immundefekt till 0,59 per miljon vaccinerade [64]. Den i Frankrike uppskattade incidensen av disseminerad BCG-infektion utifrån retrospektiva data av registrerade fall är 1,6 per 100 000 [65]. Jämförande siffror från Tjeckoslovakien och Finland är 0,3 respektive 1,3 per 100 000 [66,67]. Hur många fall av disseminerad BCG-infektion som kan förebyggas genom fördröjd primovaccination går inte att uppskatta från dessa eller tidigare studier och det går inte heller att utifrån dessa material avgöra tillförlitligheten i proportionerna mellan klassificerbar eller icke klassificerbar immundefekt och normalt immunförsvar.

I en svensk retrospektiv sammanställning av biverkningar rapporterade under perioden 1979–1991 redovisades en risk för disseminerad BCG-

infektion på 4 per 100 000, dvs nära fyra gånger den risk som rapporterades i den europeiska prospektiva studien [68]. Denna incidens kan jämföras med en incidens av SCID i Sverige på cirka 1 per 100 000 [69]. Studien visar den högsta incidensen av disseminerad BCG-infektion i litteraturen, men kan inte heller ge en säker uppskattning av risken. Anledningen till denna höga incidens i Sverige kan eventuellt bero på en högre frekvens av genetisk predisposition för disseminerad BCG-infektion i den grupp av framför allt invandrarbarn som riskgruppsvaccineras i vårt land.

### ***Onormalt kraftigt BCG-primärkomplex (kategori 1.1 och 1.2)***

I en prospektiv studie från Sydafrika omfattande närmare 10 000 barn som BCG-vaccinerats under nyföddhetsperioden med det danska BCG-vaccinet sågs lokala hudabscesser i 1,2 procent och regional lymfadenit större än 1,5 cm i 0,6 procent [70]. Detta är jämförbart med retrospektiva svenska data med samma vaccin där regionala suppurativa komplikationer sågs i 1,4 per 1 000 av 139 000 vaccinerade [68]. I en prospektiv jämförelse av barn vaccinerade under första tre levnadsdagarna alternativt vid tre månaders ålder sågs signifikant färre lymfadeniter mer än 10 mm hos de äldre barnen [71]. Flera studier bekräftar också tidigare erfarenhet att risken för lokal suppurativ komplikation i hud eller regional lymfkörtel tycks öka med ökad antigenhalt och ett närmast dos-responsförhållande avseende risk för lokal suppurativ adenit föreligger [72,73]. Nationella erfarenheter av plötslig ökning av suppurativa komplikationer som har satts i samband med byte av BCG-stam och antigenmängd finns också beskrivna under senare år [74,75].

### ***Skelett- och ledkomplikationer (kategori 2.5 och 2.6)***

En retrospektiv sammanställning av rapporterade fall av osteit i Sverige under åren 1969–1980 [20,76,77] visar en kraftig ökning av antalet fall av BCG-orsakad osteit från 1972 vilket sammanföll i tiden med byte av tillverkare från Sverige till Danmark av den i Sverige använda Göteborgsstammen. Incidensen var före vaccinbytet med svensk tillverkning 5 per 100 000 och den ökade åren 1972–1978 till 29–54 per 100 000. Att denna kraftiga ökning av antalet fall av BCG-osteit orsakats av en mer virulent BCG-stam stöds av att motsvarande utveckling av BCG-orsakad osteit även kunde noteras i Finland, som under samma period



också använde den dansktillverkade Göteborgsstammen [78]. En lika dramatisk sänkning sågs, från 26 per 100 000 till 1,4 per 100 000 bland neonatalt vaccinerade [68], då vi i Sverige år 1979 bytte till Copenhagen 1331-stammen. Även om siffrorna är okontrollerade och skillnader i t ex uppmärksamhet av denna biverkan under olika perioder kan föreligga är anmälda skillnader i fall av osteit under perioden så dramatiska att ett orsakssamband är sannolikt. I nationella retrospektiva sammanställningar från Tjeckoslovakien och Finland från senare år ligger incidensen för BCG-osteit i storleksordningen 1–2 per 100 000 vaccinerade barn [66,67].

### ***Övriga biverkningar och effekter av BCG-vaccination som ej rapporterats i tidigare sammanställningar***

- Ett fall av bilateral opticusneurit fem dagar efter BCG-vaccination [79].
- Ett fall av recurrent lupus vulgaris i samband med revaccination med BCG (verifierad med PCR för mykobakteriellt DNA) [80].
- Anafylaxi i sex fall [81].
- Ett fall av debut av juvenil sarkoidos efter BCG-vaccination [82].
- Ett fall av BCG-reakivering vid Mb Kawasaki [83,84].
- Ett fall av utbredd erytematös hudförändring med telieangiectasier (ej möjliga att klassificera i enlighet med tidigare kända histologiska förändringar efter BCG-vaccination) på stora delar av överkroppen inklusive armar som långsamt progredierat från vaccination vid två års ålder till diagnos vid 25 års ålder [85]. Läkning erhöles med anti-tuberkulös behandling.
- Ett fall av fördröjd tuberkuloid granulombildning på platsen för BCG-vaccination tre år tidigare. Mikrobiologisk verifikation [86].
- Ett fall av återkommande fixed läkemedelsutslag på platsen för tidigare BCG-vaccination utlöst av trimetoprim-sulfabehandling [87].

- I en studie av barn med olika vaccinationsstatus i Guinea Bissau sågs en sänkt dödlighet hos barn som BCG-vaccinerats [88]. I en studie från Västafrika har man också spekulerat i om BCG-ärr eller positiv PPD kan vara associerat med minskad sjuklighet såsom en sekundär effekt av BCG-vaccination [89]. Studierna är okontrollerade beträffande skillnader i övrigt vaccinationsstatus.

Inte i någon av dessa fallbeskrivningar/studier kan ett eventuellt orsaks-samband bedömas.

***Reaktivering med klinisk BCG-infektion hos tidigare BCG-vaccinerad med utläkt BCG-vaccination***

- Ett fall av BCG-meningit 12 år efter BCG-vaccination hos en patient med symptomatisk HIV-infektion [90].
- Ett fall av disseminerad BCG-infektion 30 år efter BCG-vaccination under första levnadsåret hos patient med AIDS [91].
- Ett fall av BCG-adenit 30 år efter BCG-vaccination hos patient med AIDS [92].
- Ett fall av immunrekonstruktionssyndrom med lokal axillär lymfadenit där BCG-bakterier kunde odlas fram fem månader efter insatt effektiv anti-retroviral behandling hos ett 18 månader gammalt barn [93].
- Ett fall av lymfadenit med verifierad BCG-infektion 18 år efter BCG-vaccination utan samtidigt påvisbar immundefekt [94]. En så lång fördröjning har aldrig tidigare rapporterats.
- Ett fall av ulceration av tidigare läkt BCG-ärr och trolig spridning med generell BCG-infektion hos 2,5-årigt tidigare BCG-vaccinerat barn med malnutrition och mässling [86].

Dessa fall stöder det teoretiska antagandet att en latent infektion kan etableras efter BCG-vaccination som i sällsynta fall kan reaktiveras.

**Tabell 3.5.1** Randomiserade kontrollerade studier (RCT). Skyddseffekt BCG.

Författare År, referens Land	Typ av studie	Bas för tuberkulosdiagnos  Tuberkuloslokalisation  Uppföljningstid	Typ av kontroll	Exposition Studiepopulation Ålder för BCG	Utfall Antal fall per BCG-vaccinerad	Utfall kontroller	Relativ risk (RR) alternativt oddskvot (OR) 95% konfidensintervall	Skyddseffekt	Bevisvärde  Kommentarer
Aronsson 1948 [23] USA	RCT  1935	Lungröntgen och PPD  Alla, men huvudsakligen lungtuberkulos  Uppföljningstid: ≤11 år	Placebo (kok-salt) PPD-negativ. Dels varannan kontroll, dels "slumpvis" allokering	Intradermal vaccination  USA (indianer) (exklusive spädbarnsstudie som redovisas nedan)  <20 år	182/1 551  Endast typisk primär lungtuberkulos: 22/1 551  Död i tuberkulos: alla åldrar 6/1 551  Död 0–4 år: 0,7 per 1 000 personår  Biverkning: 5% axillär lymfadenit alla utan ulceration	423/1 457  Endast typisk primär lungtuberkulos: 120/1 457  Död i tuberkulos: alla åldrar 53/1 457  Död 0–4 år: 1,5 per 1 000 personår	RR=0,40  Endast typisk primär lungtuberkulos: 0,17  Död i tuberkulos: 0,11  Död 0–4 år: 0,47	60%	Medelhögt  Randomisering enligt varannanprincip. PPD-positiva exkluderade. Ej angivet hur urvalet av PPD-negativa genomfördes "as many as possible were tested". Bortfall <10% första 5 åren, ca 20% efter 11 år. 41% av fallen i BCG-grupp och 27% hos kontroller etiologi på basen av lungröntgen fortfarande preliminär. Inga konfidensintervall angivna
Aronsson 1948 [23] USA	RCT  1938	85% lungröntgen och 77% PPD vid första uppföljning. 95% respektive ca 80% lungröntgen vid första respektive sista uppföljning  Alla  Uppföljningstid: 6–8 år	Ej placebo	Intradermal vaccination  USA (indianer) (spädbarnsstudie)  Nyfödda	4/123  Död i tuberkulos: 0/123	11/139  Död i tuberkulos: 4/139	RR=0,41	59%	Lågt  Ej placebo som i huvudstudien. Oklart hur randomisering genomförts (anges som slumpvis fördelning?). Ej PPD före vaccination. Brist i precision och dålig beskrivning av urval och bortfall

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.5.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Typ av studie  År för start av studie	Bas för tuberkulosdiagnos  Tuberkuloslokalisation  Uppföljningstid	Typ av kontroll	Exposition Studiepopulation Ålder för BCG	Utfall Antal fall per BCG-vaccinerad	Utfall kontroller	Relativ risk (RR) alternativt oddskvot (OR) 95% konfidensintervall	Skyddseffekt	Bevisvärde  Kommentarer
Ferguson et al 1949 [24] Kanada	RCT  1933	Lungröntgen, post-mortem undersökning  Alla. Läkt primärkomplex ej inkluderade  Uppföljningstid: 1,5–14 år (medel 6,58)	Ej placebo. Val av barn i en av parade familjer som kontroll den andra till vaccinationsgrupp, årlig rotation	Intradermal vaccination  Kanada (indianer)  Nyfödda	6/306  Död i tuberkulos: 2/306	29/303  Död i tuberkulos: 9/303	RR=0,20  Död: RR=0,22  Inga konfidensintervall eller signifikanta nivåer angivna	80%	Medelhögt  Fåtal vaccineras oralt (21/306). Bortfall 1,3 respektive 0,99% avseende lungröntgen. Precision ej utvärderad, troligen för liten studie för att bedöma död. Skillnad i obduktionsfrekvens mellan vaccinerade och kontroller
Rosenthal et al 1960 [26] USA	RCT  1941	Uppföljning med klinisk bedömning var 6:e månad. Lungröntgen, sputum och ventrikelsköljning med mikroskopi (ej odling) vid behov  Alla  Uppföljningstid: ≤19 år	Jämförbara med samma expositionsrisik. Varannan kontroll. Ej placebo	BCG med multipunktionsteknik. Placebo med koksalt  USA  <1 år. Om ej moder tuberkulosvaccinerad som nyfödd. Om moder ej öppen tuberkulosvaccinerad vid 1–2 månaders ålder om barnet PPD-negativ. Om moder öppen tuberkulosvaccinerad vid 3 månader om negativ lungröntgen och PPD	3/231  Död: 0/231	11/220  Död: 4/220	RR=0,26 p=0,043  Död: RR=0,12	74%  Död: 100% (p>0,1)	Högt  Studie hos barn med hushållskontakter med tuberkulos. Barn separerade från sputum positiv kontakt tills negativt prov. Alla fall utom 1 i kontrollgrupp och 1 i vaccinationsgrupp insjuknat <5 års ålder. Bortfall 25 respektive 21%, i övrigt väl genomförd studie. Viss osäkerhet om bias i allokering till kontroll respektive behandlingsgrupp

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.5.1** fortsättning

Författare År, referens Land	Typ av studie  År för start av studie	Bas för tuberkulosdiagnos  Tuberkulos-lokalisation  Uppföljningstid	Typ av kontroll	Exposition Studiepopulation Ålder för BCG	Utfall Antal fall per BCG-vaccinerad	Utfall kontroller	Relativ risk (RR) alternativt oddskvot (OR) 95% konfidensintervall	Skyddseffekt	Bevisvärde  Kommentarer
Rosenthal et al 1961 [27] USA	RCT  1937	Uppföljning med klinisk bedömning var 6:e månad. Lungröntgen, sputum och ventrikel-sköljning med mikroskop (ej odl) vid behov  Alla  Uppföljningstid: ≤23 år (medel 9 år)	Varannan kontroll	BCG med multipunktionsteknik. Placebo med koksalt  USA  Nyfödda. Om familjemedlem positiv lungröntgen som spontant normaliserades inom 3 månader efter födseln vaccinerades barnet vid 3 månaders ålder	Alla år: 17/1 716 0–5 år: 14/1 716 Enbart död alla åldrar: 1/1 716	Alla år: 65/1 665 0–5 år: 47/1 665 Enbart död alla åldrar: 6/1 665	Alla år: RR=0,26 (p<0,001) 0–5 år: 0,30 (p<0,001)  Enbart död alla åldrar: 0,16 (p=0,11)	74% varav 70% under åren 0–5 års ålder	Högt  Studie av barn i hushåll utan känd tuberkulos (negativ lungröntgen). Urval av familjer t ex konsekutivitet som uppfyllt inklusionskriterier oklart (extern validitet). Bortfall totalt 27–28%. Död hos yngre barn ej redovisat separat

BCG = Bacille Calmette-Guérin OR = Oddskvot; PPD = Renat proteinderivat av tuberkulin; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk

**Tabell 3.5.2** Fall–kontrollstudier (CC). Skyddseffekt BCG.

Författare År, referens Land	Typ av studie	Bas för tuberkulosdiagnos  Tuberkuloslokalisation  Uppföljningstid	Typ av kontroll	Exposition  Studiepopulation  Ålder för BCG	Utfall Antal fall per BCG-vaccinerad	Utfall kontroller	Relativ risk (RR) alternativt oddskvot (OR) 95% konfidensintervall	Skyddseffekt	Bevisvärde  Kommentarer
Awasthi et al 1999 [34] Indien	CC	Lumbalpunktion eller 4 tuberkulosläkemedel  Meningit  Uppföljningstid: 0,83–9 år	Sjukhusvårdade	BCG-ärr  Indien  Nyfödda (anges enligt program)	111/192	53/70	OR=0,44 (95% KI 0,24–0,81) AOR=0,53	47%	Lågt  Bortfall ej redovisat. Tveksamhet avseende diagnostik
Camargos et al 1988 [28] Brasilien	CC	Konfirmerade fall men ej angivet hur  Meningit  Uppföljningstid: 0–12 år	Sjukhusvårdade	Journal eller anamnes  Brasilien  <1 år	13/45	54/89	OR=0,26	74%	Medelhögt  Diagnostisk metod ej redovisad
Houston et al 1990 [37] Kanada	CC	Mikrobiologi/PAD eller svar på behandling  Alla  Uppföljningstid: ≤31 år	Indianer. Samhällskontroller. Register	Dokument  Kanada (indianer)  Nyfödda	65/143	148/251	OR=0,58  Efter exklusion av BCG-vaccin efter diagnos av tuberkulos OR=0,55; AOR=0,43	42%	Lågt  20% <5 år. 6/160 miliär tuberkulos eller meningit. Låg intern validitet

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.5.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Typ av studie	Bas för tuberkulos diagnos  Tuberkulos-lokalisation  Uppföljningstid	Typ av kontroll	Exposition  Studiepopulation  Ålder för BCG	Utfall Antal fall per BCG- vaccinerad	Utfall kontroller	Relativ risk (RR) alter- nativt odds- kvot (OR) 95% konfidens- intervall	Skyddseffekt	Bevisvärde  Kommentarer
Kotb et al 1993 [44] Egypten	CC	0,5–12 år  Barn 6 månader– 12 år vårdade för lungtuberkulos ej närmare specificerat – ej odlat (4 sjukhus)  Uppföljningstid: ≤12 års ålder	Sjukhusvårdade	BCG-ärr  Egypten  Fall: 48,5% Kontroll: 38,7% <1 år	69/175	204/350	OR=0,47 (95% KI 0,32–0,69)  AOR (trång- boddhet)= 0,51 (95% KI 0,43–0,75)	53%  Vägt: 49%	Lågt  Författaren diskuterar eventuella risker med felklassifikation – under- värderad skyddseffekt. Effekten för vaccinering <1 år ej redovisat men <5 år respektive >5 år ingen skillnad i utfall. Ingen redovisning av bortfall i fall respektive kontrollgrupp
Miceli et al 1988 [38] Argentina	CC	Klinik + laboratorie- verifierad. <16,6% bakterierio- logiskt verifierade  Alla  Uppföljningstid: ≤6 år	Sjukhusvårdade	BCG-ärr eller dokument  Argentina  Nyfödda	50/175	519/875	OR=0,27	73% (95% KI 62–82)	Lågt  Bortfall ej redovisat – ej säkert konsekutiva fall
Murhekar et al 1995 [45] Indien	CC	Sputumpositiva  Lunga  Uppföljningstid: ≤30 års ålder	Sjukhusvårdade	BCG-ärr eller dokument  Indien  Nyfödda	60/144	291/432	OR=0,35 AOR=0,51 (95% KI 0,41–0,64)	65%  49%	Lågt  Ej redovisat bortfall. Finns stratifierade estimat för ålder, kön, socioekonomi 51,8–68,2% skydd

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.5.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Typ av studie	Bas för tuberkulosdiagnos  Tuberkuloslokalisation  Uppföljningstid	Typ av kontroll	Exposition  Studiepopulation  Ålder för BCG	Utfall Antal fall per BCG-vaccinerad	Utfall kontroller	Relativ risk (RR) alternativt oddskvot (OR) 95% konfidensintervall	Skyddseffekt	Bevisvärde  Kommentarer
Myint et al 1987 [39] Burma	CC	Barn <5 år prospektivt diagnostiserade med hög score enligt WHO-kriterier  Alla  Uppföljningstid: <5 år	Vårdade i slutet eller öppenvård med icke tuberkulosdiagnos och ej kronisk sjukdom (huvudsakligen akuta infektioner)	BCG-ärr, journal och anamnes  Burma  Nyfödda	162/311	977/1 536	Alla: OR=0,62 (95% KI 0,48–0,79)	38% (95% KI 21–52) Tuberkulosmeningit: 52% (95% KI 13–73) Dissemerad tuberkulos: 80% (95% KI 45–92)	Lågt  Socioekonomiska skillnader kan föreligga mellan grupperna. Enbart sjukhuskontroller. Visst bortfall avseende fullständig diagnostisk score (ca 10%). Skyddsduration 0–3 års ålder OR=0,54 och >3–5 år OR=0,80
Packe et al 1988 [40] Storbritannien	CC	Bakteriologi/histologi och/eller röntgen + behandlingseffekt  Alla  Uppföljningstid: <13 år	Randomisering från register matchat för ålder, kön, etnicitet	BCG-dokumenterat  England (asiatiska barn i Birmingham)  Nyfödda	62/108	336/432	OR=0,39 (95% KI 0,24–0,61)	61% Enligt författaren 64% (95% KI 43–77)	Lågt  60% i tuberkulosgruppen varav flertalet, 42%, exkluderade pga kemoprofylax. Kan leda till bias om t ex kemoprofylax gavs till en högre riskutsatt grupp. Dubbelt så många i denna studie hade fått kemoprofylax jämfört med genomsnittet i England och Wales. Kontroller ej matchade efter socioekonomiskt status
Rodrigues et al 1991 [41] Storbritannien	CC	Klinik. Flertalet ej bakterieodlade  Alla  Uppföljningstid: 8 månader–12 års ålder 57% <5 år	Samhälle/område med asiatiska namn i hälsoregistret	BCG-journal eller annat dokument  England (barn med indiska namn)  Medel 5 veckor. Fåtal >1 år	57/111	215/336	OR=0,59 (vår beräkning)	Enligt författarna 49% (95% KI 14–70) matchat. Vår beräkning 41%	Lågt  Bortfall ej redovisat. Urval pga indiska namn. Diagnostiska kriterier oklara. Av 555 avsedda kontroller återstår 336 dvs 40% av kontrollerna fallit bort utan redovisning

Tabellen fortsätter på nästa sida



**Tabell 3.5.2** fortsättning

Författare År, referens Land	Typ av studie	Bas för tuberkulosdiagnos  Tuberkuloslokalisation  Uppföljningstid	Typ av kontroll	Exposition  Studiepopulation  Ålder för BCG	Utfall Antal fall per BCG-vaccinerad	Utfall kontroller	Relativ risk (RR) alternativt oddskvot (OR) 95% konfidensintervall	Skyddseffekt	Bevisvärde  Kommentarer
Sirinavin et al 1991 [42] Thailand	CC	Kliniskt score, PPD, 20% mikrobiologiskt verifierade  Alla  Uppföljningstid: 0,25–14 år	Sjukhuvårdade per område	BCG-ärr, dokumenterat eller anamnes  Thailand  Nyfödda	57/75	189/207	Egen uträkning OR=0,30	83% (96% om endast laboratorie-verifierade fall)	Lågt  Stort bortfall, svårt att förstå hur författarna räknat
Thilothammal et al 1996 [35] Indien	CC	Bakterier i CSF  Meningit  Uppföljningstid: <12 år; 69% <5 år	Sjukhusvårdade	Anamnes och BCG-ärr  Indien  Nyfödda	35/107	219/321	OR=0,23 (95% KI 0,14–0,37)	77%	Lågt  Bortfall kontroller ej redovisat. Fall lägre socioekonomisk än kontroll
Wunsch Filho et al 1990 [29] Brasilien	CC	Klinik + CSF mikroskopi eller odling  Meningit  Uppföljningstid: Vaccinerade ≥1979, uppföljda 1981–1983	Område grannar + sjukhus	Dokumenterat och BCG-ärr  Brasilien  <1 år	42/72	463/505 grannar 72/81 sjukhuskontroll	OR=0,13 respektive 0,18. Vår beräkning	Grannar 84,5% (95% KI 66,7–92,8). Sjukhuskontroll 80,2% (95% KI 40,6–93,4)	Medelhögt  Bortfall redovisat

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.5.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Typ av studie	Bas för tuberkulosdiagnos  Tuberkuloslokalisation  Uppföljningstid	Typ av kontroll	Exposition  Studiepopulation  Ålder för BCG	Utfall Antal fall per BCG-vaccinerad	Utfall kontroller	Relativ risk (RR) alternativt oddskvot (OR) 95% konfidensintervall	Skyddseffekt	Bevisvärde  Kommentarer
Young et al 1986 [43] Kanada	CC	Alla. Ingen tuberkulosmeningit, ett fall av disseminerande tuberkulos  Register anmälda fall diagnostiserade 1979–1983  Uppföljningstid: 0–18 år. Vaccinerade 1965–1983 med diagnos 1979–1983	Tre kontroller per fall i befolkningsregister: Indianer i samma kommun	Vaccinationsjournal  Kanada (indianer)  Nyfödda	35/71	163/213	OR=0,30 (95% KI 0,17–0,52) AOR 0,39 (95% KI 0,22–0,70)  Enbart mikrobiologiskt verifierade fall AOR 0,27 (95% KI 0,13–0,56)	”Minst 60%” enligt författarna	Lågt  Inget bortfall redovisat. Oklart om socioekonomiska skillnader mellan fall och kontroller. Utfallet för åldersgruppen 0–5 år kan ej särskiljas. Merparten av fallen primärkomplex (70%). Andelen barn som fått tidigare isoniazid (INH)-profylax lägre i kontrollgruppen (skillnad i exposition?)
Zodpey et al 1996 [36] Indien	CC	Meningit  CSF mikrobiologisk konfirmerad  Uppföljningstid: ≤12 år	Matchade sjukhuskontroller	Ärr, journal om tillgänglig, föräldrainformation  Indien  Nyfödda	25/92	70/92	OR=0,13 (95% KI 0,06–0,29)	86,5% (95% KI 67–94%)	Lågt  Bortfall ej redovisat
Zodpey et al 1996 [47] Indien	CC	Extrapulmonell  Mikrobiologisk konfirmerad  Uppföljningstid: 0–30 år	Matchade sjukhuskontroller	Ärr, journal om tillgänglig, föräldrainformation  Indien  Nyfödda	34/125	254/375	OR=0,19 (95% KI 0,13–0,27)	81%	Lågt  Bortfall ej redovisat. OR=0,16 (95% KI 0,07–0,36) för ålder 0–10 år

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.5.2** fortsättning

Författare År, referens Land	Typ av studie	Bas för tuberkulosdiagnos  Tuberkuloslokalisation  Uppföljningstid	Typ av kontroll	Exposition  Studiepopulation  Ålder för BCG	Utfall Antal fall per BCG-vaccinerad	Utfall kontroller	Relativ risk (RR) alternativt oddskvot (OR) 95% konfidensintervall	Skyddseffekt	Bevisvärde  Kommentarer
Zodpey et al 1998 [46] Indien	CC	Pulmonell  Mikrobiologisk konfirmerad  Uppföljningstid: ≤12 år	Matchade sjukhuskontroller	Ärr, journal om tillgänglig, föräldra-information  Indien  Nyfödda	73/126	98/126	OR=0,39	61%	Lågt  Bortfall ej redovisat

AOR = Justerad oddskvot (adjusted odds ratio); BCG = Bacille Calmette-Guérin; CC = Fall-kontrollstudie; CSF = Cerebrospinalvätska (likvor); KI = Konfidensintervall; PAD = Patologanatomisk diagnos; PPD = Renat proteinderivat av tuberkulin; RR = Relativ risk

**Tabell 3.5.3** Övriga studier. Skyddseffekt BCG.

Författare År, referens Land	Typ av studie	Bas för tuber- kulosdiagnos  Tuberkulos- lokalisering  Uppföljningstid	Typ av kontroll	Exposition  Studiepopulation  Ålder för BCG	Utfall Antal fall per BCG- vaccinerad	Utfall kontroller	Relativ risk (RR) alter- nativt odds- kvot (OR) 95% konfi- densintervall	Skydds- effekt	Bevisvärde  Kommentarer
Lanckriet et al 1995 [49] Centralafrika	Kohort- studie	Röntgen + klinisk score  Huvudsakligen lungtuberkulos  Uppföljningstid: 6 månader efter exposition		BCG-ärr eller dokumenterat  Centralafrika  Nyfödda	31/896	14/104	RR=0,26 (95% KI 0,16–0,47). Med olika falldefinitioner RR=0,25–0,29	74% (95% KI 53–86%). Med olika fall- defini- tioner 71–75%	Medelhögt  Barn <7 år i hushåll med tuberkulos. Kort uppföljningstid
Wasz-Hockert et al 1988 [48] Tyskland	Kohort- studie, retrospektiv	Kriterier för diagnos tuberkulosmeningit baseras på uppgift behandlande läkare, journaluppgift "gran- skade" av författaren  Meningit  Uppföljningstid: 16–59 månader		–  Tyskland  Nyfödda	57 fall alla ovaccinerade i dåvarande Västtyskland, inga fall av meningit i dåvarande Östtyskland	Inga fall av tuberkulos meningit i vaccinations- gruppen vare sig i dåvarande Västtyskland eller Östtysk- land		100%	Medelhögt  Stora kohorter 1,29 miljoner ovaccinerade. 0,77 miljoner vaccinerade. Enkät till "alla" sjukhus i dåvarande Västtyskland. Jämförelse mellan period då alla barn var ovaccine- rade, kohort i dåvarande Västtyskland 1975–1977 med period 1977–1978 (17 månader) då vaccina- tion åter introducerades i dåvarande Västtyskland. Också jämfört med då- varande Östtyskland med hög vaccinationstäckning 99,7% 1975–1978 baserat på nationellt register

AOR = Justerad oddskvot; BCG = Bacille Calmette-Guérin; KI = Konfidensintervall;  
OR = Oddskvot; RR = Relativ risk

**Tabell 3.5.4 RCT och fall–kontrollstudier som exkluderats pga avsaknad av bevisvärde.**

Författare År, referens Land	Typ av studie  År för start av studie	Bas för tuberkulosdiagnos  Tuberkulos-lokalisation  Uppföljningstid	Typ av kontroll	Exposition  Studiepopulation  Ålder för BCG	Utfall Antal fall per BCG-vaccinerad	Utfall kontroller	Relativ risk (RR) alternativt oddskvot (OR) 95% konfidensintervall	Skyddseffekt	Bevisvärde  Kommentarer
Levine et al 1948 [25] USA	RCT ≥år 1933 CC <år 1933  1933	Post mortem + klinisk bedömning varje månad av sjuksköterska och var sjätte månad av läkare. Tämligen regelbunden lungröntgen och PPD  Huvudsakligen lungtuberkulos  Uppföljningstid: 0–4 års ålder	Ej placebo. ≥år 1933 varannan kontroll	≥år 1933 enbart interdermal vaccination, dessförinnan även oral vaccination  USA  <10 dagar ålder	Död i tuberkulos före 5 års ålder: 8/566  Subgrupp isolerad 3 månader före och 3 månader efter inklusion: 1/91	Död i tuberkulos före 5 års ålder: 8/528  Subgrupp isolerad 3 månader före och 3 månader efter inklusion: 3/96	OR=0,93  Subgrupp isolerad 3 månader före och 3 månader efter inklusion: 0,35	17%	Saknas  Alla inkluderade kontakter i familjer med aktuell tuberkulos. Möjlighet för smitta innan vaccination. Segregation av barn tuberkulossmittad familjekontakt endast i en liten subgrupp. Selekterat urval <1933. Endast data från andra delen av studien ≥1993 givna i tabellen. För få barn i subgruppsanalysen. Färre svarta och puertorikaner och högre socioekonomisk standard i kontrollgrupp. Färre obduktioner hos kontroller
Bhattacharjee et al 1993 [30] Indien	CC	TB meningit (likvorfynd)	Två ålders- och köns-matchade kontroller från samma bostadsområde	Dokumenterat eller BCG-ärr  Indien, Delhi  Spädbarnsåret	10/21	30/42	OR (totalt)= 0,36 (95% KI 0,11–1,23) OR (triplet)= 0,43	57% (95% KI 0–89%)	Saknas (osäker intern validitet)  Otillräcklig power. 75 fall identifierade av vilka 21 inkluderats i studien

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.5.4 fortsättning

Författare År, referens Land	Typ av studie  År för start av studie	Bas för tuberkulosdiagnos  Tuberkulos-lokalisation  Uppföljningstid	Typ av kontroll	Exposition  Studiepopulation  Ålder för BCG	Utfall Antal fall per BCG-vaccinerad	Utfall kontroller	Relativ risk (RR) alternativt oddskvot (OR) 95% konfidensintervall	Skyddseffekt	Bevisvärde  Kommentarer
Mittal et al 1996 [31] Indien	CC	Tuberkulos meningit, inga kriterier angivna  Meningit  Uppföljningstid: Ingen uppföljning	Barn vårdade på samma sjukhus utan tuberkulosmeningit (2 år efter avslutad studieperiod)	BCG-ärr  Indien  Nyfödda	Före 12 års ålder: 55/128 Före 5 års ålder: 25/77 5–11 års ålder: 30/51	Före 12 års ålder: 90/182 Före 5 års ålder: 60/105 5–11 års ålder: 30/77	Före 12 års ålder: OR=0,77 (95% KI 0,48–1,25) Före 5 års ålder: OR=0,36 (95% KI 0,19–0,70) 5–11 års ålder: OR=2,24 (95% KI 1,02–4,92)	Ej signifikant	Saknas  Osäker intern validitet. Ej redovisat diagnoskriterier. Endast vaccinationsärr som exposition. Kontroller valda två år efter avslutad studieperiod. Inga försök till matchning eller stratifiering av fall och kontroller. Författaren har tolkat resultaten så att skyddseffekten mot tuberkulosmeningit före 5 år kompenseras av en ökad risk i åldern 5–12 år
Shapiro et al 1985 [9] Columbia	CC	Barn <15 år som behandlats för tuberkulos pga hosta och typiskt röntgenfynd  Lungtuberkulos  Uppföljningstid: 0–5 år	Fallens hushållskontakter <15 år	BCG-ärr  Columbia  Nyfödda	178 Går ej att säkert identifiera andel BCG-vaccinerade och ovaccinerade	320 Går ej att säkert identifiera andel BCG-vaccinerade och ovaccinerade	Rådata RR=1,09 (0,61–1,94). Ålders- och könsjusterad RR=0,84 (0,43–1,62)	Ingen skyddseffekt	Saknas  Otillräcklig power. Val av hushållskontakter som kontroller gör att samvariation uppstår. Svårbegriplig regressionsanalys. Endast 7% av alla 498 inkluderade BCG-vaccinerade vilket ger utrymme för bias i urval
Sharma 1989 [32] Indien	CC	Likvor, klinik, röntgen, direkt mikroskopi  Meningit  Uppföljningstid: 65% <2 år; 5% >9 år		Anamnes, ärr alternativt dokumenterat  Dehli, Indien  Nyfödda	15/37	61/74	OR=0,16 (95% KI 0,03–0,31)	84%	Saknas  Bortfall 90/127 dvs 71%

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.5.4** fortsättning

Författare År, referens Land	Typ av studie  År för start av studie	Bas för tuberkulosdiagnos  Tuberkuloslokalisation  Uppföljningstid	Typ av kontroll	Exposition  Studiepopulation  Ålder för BCG	Utfall Antal fall per BCG-vaccinerad	Utfall kontroller	Relativ risk (RR) alternativt oddskvot (OR) 95% konfidensintervall	Skyddseffekt	Bevisvärde  Kommentarer
Wunsch-Filho et al 1993 [33] Brasilien	CC	Likvor  Meningit  Uppföljningstid: Vaccinerade ≥1979, uppföljda 1981–83		Brasilien  Troligen <1 år	72 fall av tuberkulos meningit. 36 vaccinerade 60% av tuberkulos meningit <1 år 26% av tuberkulos meningit inträffat <60 dagar efter vaccinering	505 boende i samma område kontroller  Dessutom 81 sjukhuskontakter 75 hushållskontakter		86,8%  92% sjukhuskontakt, 29,5% hushållskontakt	Saknas  Bör bedömas tillsammans med Wunsch-Filho 1993 [33]  Rådata saknas för uträkning. Bortfall ej redovisat. Ej ny studie, tillägg av hushållskontakter som kontrollgrupp till tidigare studie visar skillnad i utfall beroende på kontrollgrupp. Saknar bevisvärde då hushållskontroller saknas

CC = Fallkontrollstudie; BCG = Bacille Calmette-Guérin; KI = Konfidensintervall; OR = Oddskvot; PPD = Renat proteinderivat av tuberkulin; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk

**Tabell 3.5.5 Svenska retrospektiva kohortstudier avseende skyddseffekt.**

Författare År, referens Land	Typ av studie	Bas för tuberkulosdiagnos  Tuberkuloslokalisation  Uppföljningstid	Typ av kontroll	Exposition  Studiepopulation  Ålder för BCG	Utfall Antal fall per BCG-vaccinerad	Utfall kontroller	Relativ risk (RR) alternativt oddskvot (OR) 95% konfidensintervall	Skydds-effekt	Bevisvärde  Kommentarer
Romanus 1983 [77] Sverige	Kohortstudie med historiska kontroller	Odling 46%, lung-röntgen positiv 93%  Lungtuberkulos, miliär tuberkulos, tuberkulos meningit  Uppföljningstid: 5,75 år	Retrospektiv vaccinationsgrupp 1969–1975 jämfört med ovaccinerad kohort. April 1975–december 1980	Anmälda fall av tuberkulos till nationellt register  Sverige  Nyfödda	5/637 000  Biverkningar: Osteit redovisas i detalj för olika år 1969–1980	23/557 000	RR=0,19 (95% KI 0,06–0,53) barn 0–5 år	81%	Lågt  Samma material som Romanus 1987 [19] men kortare uppföljningstid. Lågt bevisvärde framför allt pga låg intern validitet
Romanus 1987 [19] Sverige	Kohortstudie med historiska kontroller	Odling 46%, lung-röntgen positiv 93%  Alla  Uppföljningstid: Ovaccinerad och vaccinerad kohort ≤10 år (4–10 år)	Retrospektiv vaccinationsgrupp 1969–1975 jämfört med ovaccinerad kohort. April 1975–december 1980	Anmälda fall av tuberkulos till nationellt register  Sverige  Nyfödda	8/637 200 barn varav ca 95% BCG-vaccinerade  (Barn 0–4 år sju fall)	49/558 700 barn varav cirka 5% BCG-vaccinerade  (Barn 0–4 år 42 fall)	RR=0,14 (alla barn) Relativ riskökning 6,0 (2,3–16,1) hos ovaccinerade  0,15 barn 0–4 år	86% (alla barn)  85% barn 0–4 år	Lågt  Ökning av tuberkulos efter avslutad allmän BCG-vaccination beroende på ökat intresse för anmälan kan ej uteslutas. Möjlighet till varierande utfall pga invandring olika år med olika risk för tuberkulos. Låg intern validitet
Romanus et al 1992 [21] Sverige	Kohortstudie med historiska kontroller	Odling (46%), PPD-röntgen  Alla  Uppföljningstid: Fall som inträffat före 5 års ålder. Under studieperioden totalt omfattande 15 år	Retrospektiv grupp ovaccinerade 1969–1975	Anmälda fall av tuberkulos till nationellt register  Sverige  Nyfödda	7 vaccinerade bland fallen  Hela födelsekohorten 1975–1989 ca 1 miljon barn	78 av fallen icke vaccinerade	RR=0,18	82% (38–95%)  65% (–20–90%) om inciden-sen minskat 40% under observe-ringstiden	Lågt  Olika perioder med vaccinationstäckning. 1969–1975 >90% (1969–1974). 1975–1989 (1,8%–13,7%) Matematisk modellering av effekt av vaccination baserat på antaganden om minskad risk för tuberkulos i samhället över tid. >1975 enbart vaccination av högselektad riskgrupp

BCG = Bacille Calmette-Guérin; KI = Konfidensintervall; OR = Oddskvot; PPD = Renat proteinderivat av tuberkulin; RR = Relativ risk



## Referenser

1. WHO. Tuberculosis. Fact sheet No 104 (revised March 2006). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>; 2006.
2. Smittskyddsinstitutet. Epidemiologisk årsrapport 2005. Solna: Smittskyddsinstitutet. <http://smittskyddsinstitutet.se/statistik/tuberkulos/>; 2006.
3. Berggren-Palme I, Larsson LO, Zedenius I, Gillman A, Bennet R. Outbreak of tuberculosis in a Stockholm nursery affects 35 children. *Euro Surveill* 2005;10:E051027.5.
4. Smith K, Starke J. Bacille Calmette-Guérin vaccine. In: Plotkin SA, editor. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2004.
5. Doherty TM, Rook G. Progress and hindrances in tuberculosis vaccine development. *Lancet* 2006;367:947-9.
6. Garwood P. New tools for an old disease. *Bull World Health Org* 2007;85:331-2.
7. Wiker HG, Bjune G. Vaksiner mot tuberkulose [Tuberculosis vaccines]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006;126:2678-81.
8. Baily GV. Tuberculosis prevention Trial, Madras. *Indian J Med Res* 1980; 72 Suppl:1-74.
9. Shapiro C, Cook N, Evans D, Willett W, Fajardo I, Koch-Weser D, et al. A case-control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Colombia. *Int J Epidemiol* 1985;14:441-6.
10. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99:131-8.
11. Hart DA, Sutherland I, Thomas J. The immunity conferred by effective BCG and vole bacillus vaccines, in relation to individual variations induced sensitivity and to technical variations in the vaccine. *Tubercle* 1967;48:201-10.
12. Vandiviere HM, Dworski M, Melvin IG, Watson KA, Begley J. Efficacy of bacillus Calmette-Guerin and isoniazid-resistant bacillus Calmette-Guerin with and without isoniazid chemoprophylaxis from day of vaccination. II. Field trial in man. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:301-13.
13. Seth V, Kukreja N, Sudaram KR, Malaviya AN. Delayed hypersensitivity after BCG in preschool children in relation to nutritional status. *Indian J Med Res* 1981;74:392-98.
14. Sutherland I, Lindgren I. The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. *Tubercle* 1979;60: 225-31.
15. Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ, et al. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 2005;366:1443-51.
16. Curtis HM, Leck I, Bamford FN. Incidence of childhood tuberculosis after neonatal BCG vaccination. *Lancet* 1984; 1:145-8.
17. Murthagh K. Efficacy of BCG (letter). *Lancet* 1980;i:423.

18. Padungchan S, Konjanart S, Kasiratta S, Daramas S, ten Dam HG. The effectiveness of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in Bangkok. *Bull World Health Organ* 1986;64:247-58.
19. Romanus V. Tuberculosis in Bacillus Calmette-Guerin-immunized and unimmunized children in Sweden: a ten-year evaluation following the cessation of general Bacillus Calmette-Guerin immunization of the newborn in 1975. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:272-80.
20. Romanus V. First experience with BCG discontinuation in Europe. Experience in Sweden 15 years after stopping general BCG vaccination at birth. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1990;65:32-5.
21. Romanus V, Svensson A, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. *Tuber Lung Dis* 1992;73:150-61.
22. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res* 1984;21:107-93.
23. Aronsson JD. Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination *Am Rev Tuberc* 1948;58:255-81.
24. Ferguson RG, Simens AB. BCG vaccination of Indian infants in Saskatchewan. *Tubercle* 1949;30:5-11.
25. Levine MI, Sackett MF. Results of BCG immunization in New York City. *Am Rev Tuberc* 1948;53:517-32.
26. Rosenthal SR, Loewinsohn E, Graham ML, et al. BCG vaccination in tuberculosis households. *Am Rev Respir Dis* 1960;84:690-704.
27. Rosenthal SR, Loewinsohn E, Graham ML, Liveright D, Thorne G, Johnson V. BCG vaccination against tuberculosis in Chicago. A twenty-year study statistically analyzed. *Pediatrics* 1961;28:622-41.
28. Camargos PA, Guimaraes MD, Antunes CM. Risk assessment for acquiring meningitis tuberculosis among children not vaccinated with BCG: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1988;17:193-7.
29. Wunsch Filho V, de Castilho EA, Rodrigues LC, Huttly SR. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis: a case-control study in Sao Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ* 1990;68:69-74.
30. Bhattacharjee J, Sharma RS, Singh J, Datta KK, Verghese T. Case series evaluation of BCG vaccine efficacy against tubercular meningitis in children in Delhi. *J Commun Dis* 1993;25:71-4.
31. Mittal SK, Aggarwal V, Rastogi A, Saini N. Does B.C.G. vaccination prevent or postpone the occurrence of tuberculous meningitis? *Indian J Pediatr* 1996;63:659-64.
32. Sharma RS, Srivastava DK, Singh AA, Kumaraswamy RK, Mullick DN, Rungnung N, et al. Epidemiological evaluation of BCG vaccine efficacy in Delhi – 1989. *J Commun Dis* 1989;21:200-6.
33. Wunsch-Filho V, Moncau JE, Nakao N. Methodological considerations in case-

- control studies to evaluate BCG vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol* 1993;22:149-55.
34. Awasthi S, Moin S. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis. *Indian Pediatr* 1999;36:455-60.
35. Thilothammal N, Krishnamurthy PV, Runyan DK, Banu K. Does BCG vaccine prevent tuberculous meningitis? *Arch Dis Child* 1996;74:144-7.
36. Zodpey SP, Maldhure BR, Shrikhande SN, Tiwari RR. Effectiveness of bacillus of Calmette-Guerin (BCG) vaccination against tuberculous meningitis: a case-control study. *J Indian Med Assoc* 1996;94:338-40.
37. Houston S, Fanning A, Soskolne CL, Fraser N. The effectiveness of bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination against tuberculosis. A case-control study in Treaty Indians, Alberta, Canada. *Am J Epidemiol* 1990;131:340-8.
38. Miceli I, de Kantor IN, Colaiacovo D, Peluffo G, Cutillo I, Gorra R, et al. Evaluation of the effectiveness of BCG vaccination using the case-control method in Buenos Aires, Argentina. *Int J Epidemiol* 1988;17:629-34.
39. Myint TT, Win H, Aye HH, Kyaw-Mint TO. Case-control study on evaluation of BCG vaccination of newborn in Rangoon, Burma. *Ann Trop Paediatr* 1987;7:159-66.
40. Packe GE, Innes JA. Protective effect of BCG vaccination in infant Asians: a case-control study. *Arch Dis Child* 1988;63:277-81.
41. Rodrigues LC, Noel Gill O, Smith PG. BCG vaccination in the first year of life protects children of Indian subcontinent ethnic origin against tuberculosis in England. *J Epidemiol Community Health* 1991;45:78-80.
42. Sirinavin S, Chotpitayasunondh T, Suwanjutha S, Sunakorn P, Chantarajanasiri T. Protective efficacy of neonatal Bacillus Calmette-Guerin vaccination against tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:359-65.
43. Young TK, Hershfield ES. A case-control study to evaluate the effectiveness of mass neonatal BCG vaccination among Canadian Indians. *Am J Public Health* 1986;76:783-6.
44. Kotb MM, Azza AT. Evaluation of the efficacy of routine BCG vaccination: a case-control study. *J Egypt Public Health Assoc* 1993;68:469-85.
45. Murhekar MV, Kulkarni HR, Zodpey SP, Dehankar AG. Effectiveness of mass neonatal BCG vaccination in the prevention of pulmonary tuberculosis: a case-control study in Nagpur, India. *Tuber Lung Dis* 1995;76:545-9.
46. Zodpey SP, Shrikhande SN, Maldhure BR, Vasudeo ND, Kulkarni SW. Effectiveness of Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination in the prevention of childhood pulmonary tuberculosis: a case control study in Nagpur, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998;29:285-8.
47. Zodpey SP, Maldhure BR, Dehankar AG, Shrikhande SN. Effectiveness of bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination against extra-pulmonary tuberculo-

- sis: a case-control study. *J Commun Dis* 1996;28:77-84.
48. Wasz-Hockert O, Genz H, Landmann H, Ocklitz H. The effects of systematic BCG vaccination of newborns on the incidence of postprimary tuberculosis meningitis in childhood. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988;63:49-51.
49. Lanckriet C, Levy-Bruhl D, Bingono E, Siopathis RM, Guerin N. Efficacy of BCG vaccination of the newborn: evaluation by a follow-up study of contacts in Bangui. *Int J Epidemiol* 1995; 24:1042-9.
50. Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:200-7.
51. Aronson JD, Aronson CF. Appraisal of protective value of BCG vaccine. *JAMA* 1952;149:334-43.
52. Aronson JD, Aronson CF, Taylor HC. A twenty-year appraisal of BCG vaccination in the control of tuberculosis. *Arch Intern Med* 1958;101:881-93.
53. Aronson JD, Palmer CE. Experience with BCG vaccine in the control of tuberculosis among North American Indians. *Public Health Rep* 1946;61:802-20.
54. Stein SC, Aronson JD. The occurrence of pulmonary lesions in BCG-vaccinated and unvaccinated persons. *Am Rev Tuberc* 1953;68:695-712.
55. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life: fourth report. *Bull World Health Organ* 1972;46: 371-85.
56. Bhandari B, Khurana R, Mandowara SL. Management of post-BCG lymphadenitis. *Indian J Pediatr* 1980;47:367-70.
57. Bhandari B, Mandowara SL, Chhapparwal R. B.C.G. – dilemma. *Indian Pediatr* 1982;19:165-73.
58. Guld J, Magnus K, Tolderlund K, Biering-Sorensen K, Edwards PQ. Suppurative lymphadenitis following intradermal BCG vaccination in the newborn: a preliminary report. *BMJ* 1955;1048-54:
59. Belcourt J-P. Experiments in dosage requirements of BCG intradermal for infants. *Symposium series Immunobiology. Standard* 1971;17:85-8.
60. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Engbaek H, Landmann H, Quast U, et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988;63:47-59.
61. Emile JF, Patey N, Altare F, Lamhamedi S, Jouanguy E, Boman F, et al. Correlation of granuloma structure with clinical outcome defines two types of idiopathic disseminated BCG infection. *J Pathol* 1997; 181:25-30.
62. Talbot EA, Perkins MD, Silva SFM, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997;24:1139-46.
63. Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamedi S, Blanche S, Fischer A. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet* 1995;346:581.
64. Casanova JL, Blanche S, Emile JF, Jouanguy E, Lamhamedi S, Altare F,

- et al. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guerin infection: a French national retrospective study. *Pediatrics* 1996;98:774-8.
65. Tuberculosis, place of vaccination in control of disease. INSERM (National Institute for health and medical research) Collective Expert Report; 2004.
66. Trnka L, Dankova D, Svandova E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. 2. Cost and benefit of mass BCG vaccination. *Tuber Lung Dis* 1993;74:288-92.
67. Tala-Heikkila M, von Reyn CF, Hersh A, et al. Evaluation of the Finnish newborn BCG vaccination programme. Publisher: National Public Health Institute publications (KTL B 12), FINLAND <http://www.ktl.fi/publications/2001/b12.pdf>; 2001.
68. Romanus V, Fasth A, Tordai P, Wiholm BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for vaccine policy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993;82:1043-52.
69. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children, 1974-1979. *Journal of Clinical Immunology* 1982;2:86-92.
70. Jeena PM, Chhagan MK, Topley J, Coovadia HM. Safety of the intradermal Copenhagen 1331 BCG vaccine in neonates in Durban, South Africa. *Bull World Health Organ* 2001;79:337-43.
71. Ildirim I, Sapan N, Cavusoglu B. Comparison of BCG vaccination at birth and at third month of life. *Arch Dis Child* 1992;67:80-2.
72. Nyerges G, Drinoczy M. Significance of the number of viable units in BCG vaccines. Development in biological standardization 1986;58 (Pt A):331-6.
73. Quast U, Merkle W, Bijok U. Side-effects of BCG-vaccination with strain Copenhagen 1331. *Dev Biol Stand* 1986;58:321-9.
74. Kabra SK, Jain Y, Madhulika, Seth V. BCG-associated adenitis (letter). *Lancet* 1993;341:970-1.
75. Hengster P, Fille M, Menardi G. Suppurative lymphadenitis in newborn babies after change of BCG vaccine. *Lancet* 1991;337:1168-9.
76. Bottiger M, Romanus V, de Verdier C, Boman G. Osteitis and other complications caused by generalized BCG-itis. Experiences in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:471-8.
77. Romanus V. Childhood tuberculosis in Sweden: An epidemiological study made six years after the cessation of general BCG vaccination of the newborn. *Tubercle* 1983;64:101-10.
78. Kroger L, Brander E, Korppi M, Wasz-Hockert O, Backman A, Kroger H, et al. Osteitis after newborn vaccination with three different Bacillus Calmette-Guérin vaccines: twenty years of experience. *Pediatr Infect Dis* 1994;13:113-6.
79. Yen MY, Liu JH. Bilateral optic neuritis following bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination. *J Clin Neuroophthalmol* 1991;11:246-9.

80. Sasmaz R, Altinyazar HC, Tatlican S, Eskioglu F, Yurtsever P. Recurrent lupus vulgaris following repeated BCG (Bacillus Calmette Guerin) vaccination. *J Dermatol* 2001;28:762-4.
81. Assendelft AHW, Jukkara A. BCG anaphylaxis (letter). *Tubercle* 1986;67: 233-5.
82. Osborne GEN, Mallon E, Mayou SC. Juvenile sarcoidosis after BCG vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:S99-102.
83. Kuniyuki S, Asada M. An ulcerated lesion at the BCG site during the course of Kawasaki disease. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:303-4.
84. Plantin P, Blayo M, Dupre D, et al. BCG reactivation: a rare but specific sign of Kawasaki disease. *Presse Medicale* 1998; 27:716.
85. Lee SM, Hann SK, Chun SI, Lee SH, Park YK. An unusual form of skin tuberculosis following B.C.G. vaccination. *J Dermatol* 1994;21:106-10.
86. Eregie CO. Ulceration of a previously healed BCG scar in suspected disseminated BCG infection. *Ann Trop Paediatr* 1997;17:135-9.
87. Kanwar AJ, Kaur S, Nanda A, Sharma RS. Fixed drug eruption at the site of BCG vaccination. *Pediatr Dermatol* 1988;5:289.
88. Kristensen I, Aaby P, Jensen H. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *BMJ* 2000;321:1-8.
89. Garly ML, Martins CL, Bale C, et al. BCG scar and positive tuberculin reaction associated with reduced child mortality in West Africa *Vaccine* 2003;21:2782-90.
90. van Deutekom H, Smulders YM, Roozendaal KJ, van Soelingen D. Bacille Calmette-Guerin (BCG) meningitis in an AIDS patient 12 years after vaccination with BCG. *Clin Infect Dis* 1996; 22:870-1.
91. Armbruster C, Junker W, Vetter N, Jaksch G. Disseminated bacille Calmette-Guerin infection in an AIDS patient 30 years after BCG vaccination. *J Infect Dis* 1990;162:1216.
92. Reynes J, Perez C, Lamaury I, et al. Bacille Calmette-Guérin adenitis 30 years after immunization in a patient with AIDS. *J Infect Dis* 1989;4:
93. Krodil A, Huck K, Weinspach S, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) due to Bacille Calmette Guérin (BCG) in an HIV-positive child. *Scand J Infect Dis* 2006;38:716-8.
94. Easton PA, Hershfield ES. Lymphadenitis as a late complication of BCG vaccination. *Tubercle* 1984;65:205-8.



## 3.6 Biverkningar av kombinationsvacciner

### Slutsatser

- Det finns inga 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 hypoton hyporesponsiv episod eller av långvarig otröstlig gråt efter vaccination med hexa-, penta- eller tetravalenta vaccin jämfört med trivalent 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).

### Inledning

Kombinationsvaccin eller polyvalenta vaccin består av antigen från flera mikroorganismer och erbjuder därmed vaccination mot flera sjukdomar i en och samma injektion. I Sverige började vi använda kombinationsvacciner redan i slutet av 1940-talet då difteri- och tetanusvaccin (DT) infördes. Under 1950-talet lade man till kikhostevaccin av helcellstyp (Pw) i ett trivalent DTPw-vaccin. Från 1960-talet kombinerades i flera länder, som Frankrike och Nederländerna, 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. I detta avsnitt diskuteras sådana vacciner baserade på DTPa (Faktaruta 3.6.1) med särskild inriktning på biverkningar.



## Aktuella vacciner i Sverige

Inom barnhälsovården används idag år 2008 i regel femvalenta kombinationsvaccin som innehåller vaccin mot de fem sjukdomarna 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>, Sanofi Pasteur MSD) innehåller ett tvåkomponents acellulärt kikhostevaccin, Pa2, medan det andra (Infanrix<sup>®</sup>-Polio+Hib, GlaxoSmithKline) innehåller ett trekomponents kikhostevaccin, Pa3. Dessutom marknadsförs för närvarande 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 att smittas med hepatit B.

### Faktaruta 3.6.1 Exempel på polyvalenta vaccinkombinationer.

Vaccin	Difteri (D)	Stelkramp (T)	Acellulär kikhosta (Pa)	Inaktiverat Poliovaccin (IPV)	<i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib)	Hepatit B-vaccin (HBV)
Hexavalent vaccin	X	X	X	X	X	X
Pentavalent vaccin	X		X	X	X	
Tetravalent vaccin	X	X	X	X		
Trivalent vaccin	X	X	X			

# Systematisk litteraturgenomgång

## Kapitlets avgränsningar

Granskningen har inriktats mot biverkningar av kombinationsvacciner som utöver DTPa innehåller antigen mot polio, *Haemophilus influenzae* typ b och hepatit B, var för sig eller i kombination till tetra-, penta- eller hexavalenta vaccin.

Vår uppgift har inte varit att överpröva LäkeMedelsverkets och EMEA:s underlag för godkännande av kombinationsvacciner baserade på DTPa. Därför har vi inte granskat serologiska resultat eller studier av eventuella serologiska korrelerat till skydd.

## Biverkningar efter vaccination till barn (<18 år)

### Frågeställningar

- Skiljer sig frekvensen av biverkningar efter vaccination med ett tetravalent vaccin som innehåller inaktiverat poliovaccin (IPV) utöver acellulärt vaccin mot kikhosta, difteri och stelkrampsvaccin (DTPa) jämfört med enbart DTPa?
- Skiljer sig frekvensen av biverkningar efter vaccination med ett penta-valent vaccin som innehåller *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 hexavalent vaccin som innehåller hepatit B-vaccin (HBV) utöver 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)?

## Faktaruta 3.6.2 Falldimensioner för studier av biverkningar.

### **Lokalreaktion**

- Rodnad/svullnad:  $\geq 2$  cm
- Stor rodnad/svullnad:  $\geq 5$  cm
- Utbredd rodnad/svullnad: Minst området över två angränsande leder
- Kliande knuta med tillkomst veckor till månader efter vaccination, på injektionsstället

### **Allmänsymtom (inom 2–3 dygn)**

- Feber:  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ . Hög feber:  $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ . Mycket hög feber:  $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$
- HHE: Hypoton hyporesponsiv episod (akut slapphet-blekhet-kontaktlöshet)
- Kramper: Med eller utan feber
- Otröstligt skrik:  $\geq 1$  timme
- Långvarigt otröstligt skrik:  $\geq 3$  timmar

### **Allvarliga händelser efter vaccination**

- Dödsfall, alla rapporterade (i prövningar inom hela uppföljningstiden)
- Encefalit/encefalopati
- Invasiv bakteriell infektion (odlingsfynd från vanligtvis steril vävnad/kroppsvätska)
- Andra livshotande tillstånd, t ex anafylaxi
- Övrigt, t ex buktande fontanell, Retts syndrom, Gianotti Crosti m fl

## Inklusionskriterier och begränsningar

### 1. För icke-allvarliga ogynnsamma händelser efter grundvaccination eller påfyllnadsdoser

För vanliga ( $>1/100$ ) eller ovanliga ( $<1/100$  men  $\geq 1/1\ 000$ ) ogynnsamma händelser begränsas litteratursökningen till att omfatta lokalreaktion samt feber.

### **Inklusionskriterier**

Typ av studie: Randomiserad kontrollerad prövning, kontrollerad prövning, kohortstudie.

För sällsynta ( $<1/1\ 000$  och  $\geq 1/10\ 000$  eller mycket sällsynta ( $<1/10\ 000$ ) ogynnsamma händelser begränsas sökningen till utbredd lokalreaktion, mycket hög feber, otröstligt skrik, HHE och kramper.

### ***Inklusionskriterier***

Typ av studie: Randomiserad kontrollerad prövning, kontrollerad prövning, kohortstudie, registerundersökning.

Uppföljningstid: Ingen övre gräns.

Begränsningar i studiestorlek: Gruppstorlek >100

### ***Exklusionskriterier***

Första vaccindos given efter 1 års ålder.

Polyvalenta vaccin baserade på kikhostevaccin av helcellstyp, huvudsaklig jämförelse med vacciner som innehåller sådant helcellsvaccin. Polyvalenta vacciner som innehåller andra antigen utöver: difteri, stelkramp, kikhosta, polio, *Haemophilus influenzae* typ b eller hepatit B.

## **2. För allvarliga, ogynnsamma händelser efter vaccination med polyvalent vaccin till barn (<18 år)**

För allvarliga ogynnsamma händelser begränsas litteratursökningen till dödsfall, encefalit/encefalopati, invasiv bakteriell infektion, sjukhusinläggning respektive akuta sjukvårdsbesök samt andra allvarliga händelser (enligt Läkemedelsverkets definitioner för kliniska prövningar).

### ***Inklusionskriterier***

Vaccinationsschema som innefattar första dos av acellulärvaccin före 1 års ålder.

Typ av studier: Alla typer av studier utom enskild fallrapport.

Uppföljningstid: Ingen övre gräns.

Begränsningar i studiestorlek: Nej

### ***Exklusionskriterier***

Enskilda fallrapporter.

## **3. För tidigare okänd ogynnsam händelse efter vaccination med polyvalenta vaccin enligt ovan till barn (<18 år)**

För denna typ av händelser har sökningen inte begränsats.

### ***Inklusionskriterier***

Typ av studier: Alla typer av studier, även enskild fallrapport.

Uppföljningstid: Ingen övre gräns.

Begränsningar i studiestorlek: Nej

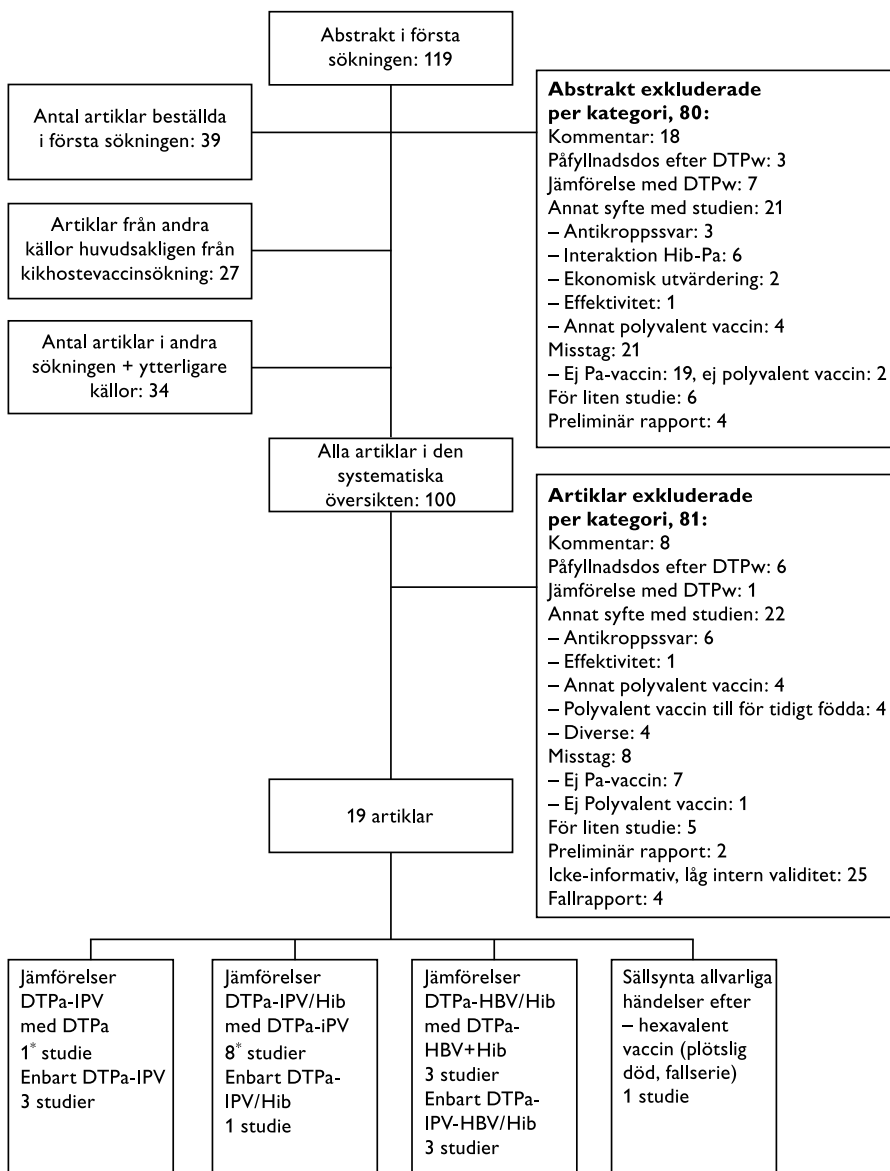
### ***Exklusionskriterier***

Ogynnsam händelse identifierad under fråga 1–2.

## **Resultat av litteratursökningen och urval av studier**

För sökstrategi, se Bilaga 1.

Primärsökningen resulterade i 119 abstrakt varav valdes 39 artiklar. Från andra källor tillkom ytterligare 27 artiklar huvudsakligen identifierade i de tidigare sökningarna för studier av kikhostevaccin. Således granskades först 66 artiklar. I en kompletterande andra sökning identifierades ytterligare 34 artiklar. Totalt exkluderas 81 studier enligt listade kriterier, se Figur 3.6.1. Kvarvarande artiklar tabellerades (Se Tabell 3.6.1–3.6.4).



\* En artikel innehåller både jämförelse mellan DTPa-IPV och DTPa, och mellan DTPa-IPV och DTPa-IPV/Hib.

**Figur 3.6.1** Flödesschema för den systematiska genomgången av misstänkta biverkningar (ogynnsamma händelser efter vaccination).

## Beskrivning av studier och resultat

### Tetravalenta vacciner med och utan IPV

I en randomiserad kontrollerad studie från Chile jämfördes ett pentavalent DTPa2-IPV/Hib och ett tetravalent DTPa2-IPV med DTPa2 + IPV + Hib givna samtidigt till sammanlagt 711 spädbarn i tre doser intramuskulärt vid åldern 2, 4 och 6 månader [1]. Uppföljning skedde med föräldradagbok och hembesök under tre dagar. Frekvensen lokala reaktioner och feber skilde sig inte mellan vaccinerna. Studien har medelhögt bevisvärde.

I en kohortstudie med två centra från Kanada gavs en femte dos tetravalent DTPa3-IPV intramuskulärt till 205 barn i åldern 4–6 år [2]. Barnen hade tidigare fått samma DTPa3-vaccin vid 2, 4, 6 och 18 månaders ålder. Uppföljning skedde med föräldradagbok i tre dagar samt hembesök dag tre och sju. Studien visade att det tetravalenta vaccinet i samma utsträckning gav stora lokala reaktioner som historiska kontroller med en femte dos trivalent DTPa3. Studien har medelhögt bevisvärde.

I en kohortstudie med fem centra från Kanada gavs en femte dos tetravalent DTPa5-IPV intramuskulärt till 324 barn i åldern 4–6 år [3]. Barnen hade tidigare fått fyra doser av samma DTPa5-vaccin. Uppföljning skedde med föräldradagbok med uppgifter vid 4, 8, 12, 24, 48, 72 timmar, samt 7 och 28 dagar efter vaccinationstillfället, som insamlades per telefon eller hembesök. Studien visade att det tetravalenta vaccinet i samma utsträckning gav stora lokala reaktioner som historiska kontroller med en femte dos trivalent DTPa. Studien har medelhögt bevisvärde.

I en blind randomiserad kontrollerad prövning vid två centra från Kanada gavs en femte dos tetravalent DTPa5-IPV eller tetravalent Tdpa5-IPV med lägre doser av difteri- och pertussisvaccin intramuskulärt till sammanlagt 288 barn i åldern 4–6 år [4]. Barnen hade tidigare fått fyra doser av samma DTPa5-vaccin. Uppföljning skedde med föräldradagbok under sju dagar och telefonintervju efter 48 timmar och en vecka. Studien visade att det tetravalenta vaccinet med lägre mängd difteri- och pertussisantigen (Tdpa5-IPV) gav signifikant färre stora lokala reaktioner än standardvaccinet ( $p = 0,0017$ ). Studien har högt bevisvärde.

## **Polyvalenta vaccin med och utan Hib**

I en svensk randomiserad kontrollerad studie jämfördes ett pentavalent DTPa1-IPV/Hib-vaccin med ett tetravalent DTPa1-IPV givet samtidigt med Hib till sammanlagt 407 spädbarn i tre doser intramuskulärt vid 3, 5 och 12 månaders ålder [5]. Uppföljning skedde med föräldradagbok med uppgifter vid 6, 24 och 48 timmar, samt telefonintervju efter en vecka samt en och tre månader. Frekvensen lokala reaktioner,  $\geq 6$  cm, och feber skilde sig inte mellan vaccinerna. Studien har medelhögt till lågt bevisvärde.

I en studie från Chile jämfördes ett pentavalent DTPa2-IPV/Hib och ett tetravalent DTPa2-IPV med DTPa2 + IPV + Hib givna samtidigt [1], se ovan.

I en blindad randomiserad kontrollerad studie omfattande 532 spädbarn från Indonesien jämfördes DTPa2-Hib med DTPa2 utan samtidig Hib och med DTPw-Hib i tre doser intramuskulärt vid 2, 4 och 6 månaders ålder [6]. Uppföljning skedde med föräldradagbok under sju dagar och undersökning på dag ett, två, och endera dag fem till sju. Frekvensen lokala reaktioner och feber skilde sig inte mellan de acellulära vaccinerna. Studien har högt bevisvärde.

I en svensk randomiserad kontrollerad studie gavs ett pentavalent DTPa2-IPV/Hib till sammanlagt 231 spädbarn i tre doser intramuskulärt vid 2, 4, 6 och 13 eller 3, 5 och 12 månaders ålder [7]. Uppföljning skedde med föräldradagbok under tre dagar. Frekvensen lokala reaktioner och feber var likartad oavsett vaccinationsschema. Studien har medelhögt till lågt bevisvärde.

I en randomiserad kontrollerad studie vid fyra centra från Kanada jämfördes ett pentavalent DTPa3-IPV/Hib med tetravalent DTPa3-IPV + Hib givna samtidigt till sammanlagt 180 spädbarn i tre doser intramuskulärt vid 2, 4, 6 och 16–19 månaders ålder [8]. Uppföljning skedde med föräldradagbok under tre dagar, samt telefonintervju efter 24 och 70–74 timmar. Frekvensen lokala reaktioner och feber skilde sig inte mellan vaccinerna men ökade efter fjärde dosen. Studien har medelhögt till lågt bevisvärde.



I en randomiserad kontrollerad studie vid tre centra från Kanada jämfördes ett pentavalent DTPa5-IPV/Hib och ett tetravalent DTPa5-IPV+Hib med ett registrerat DTPw-IPV/Hib på sammanlagt 560 spädbarn i tre doser intramuskulärt vid 2, 4, 6 samt 16 och 19 månaders ålder [9]. Uppföljning skedde med föräldradagbok under tre dagar samt telefonintervju efter 24 och 70–74 timmar. Frekvensen lokala reaktioner och feber skilde sig inte mellan de acellulära vaccinerna. Studien har medelhögt till lågt bevisvärde.

I en randomiserad kontrollerad studie vid tre centra från Kanada jämfördes en fjärde dos kombinerat DTPa5/Hib, samtidig DTPa5 + Hib eller enbart DTPa5 givet till sammanlagt 468 barn i 17–21 månaders ålder [10]. Uppföljning skedde med föräldradagbok under tre dagar samt telefonintervju efter 24 och 70–74 timmar. Andelen barn med lokal rodnad  $\geq 3,5$  cm var högre i kombinationsgruppen än vid samtidig vaccination (RR 2,02 (95% KI 1,05–2,41)) men skilde sig inte från gruppen som fått separat DTPa5. Förekomst av feber skilde sig inte mellan grupperna. Studien har medelhögt till lågt bevisvärde.

I en blind randomiserad kontrollerad studie vid fem centra från Kanada jämfördes en fjärde dos kombinerad DTPa5-IPV/Hib eller DTPa3-IPV/Hib på sammanlagt 433 barn vid 15–20 månaders ålder (barnen hade tidigare fått tre doser DTPa5-IPV/Hib) [11]. Uppföljning skedde med föräldradagbok under åtta dagar. Andelen barn med lokal reaktion  $\geq 5$  cm eller med feber skilde sig inte mellan pentavalent vaccin baserat på Pa5 respektive Pa3. Studien har högt bevisvärde.

I en randomiserad kontrollerad studie vid fem centra från Kanada gavs en fjärde dos kombinerad DTPa5-IPV/Hib till sammanlagt 1 782 barn vid 15, 16, 17 eller 18 månaders ålder [12]. Barnen hade tidigare fått tre doser av samma vaccin. Uppföljning skedde med föräldradagbok under åtta dagar, samt telefonintervju dag fyra och åtta. Andelen barn med lokal reaktion  $\geq 5$  cm eller feber är likartad oavsett ålder för dos fyra. Studien har medelhögt bevisvärde.

## **Polyvalenta vaccin med och utan HBV och Hib**

I en öppen randomiserad kontrollerad studie vid två Kaiser Permanente-centra i USA jämfördes ett pentavalent DTPa3-HBV/Hib, ett tetravalent DTPa3-HBV + Hib och de registrerade DTPa3 + HBV + Hib givet samtidigt till sammanlagt 405 spädbarn i tre doser intramuskulärt vid 2, 4 och 6 månaders ålder [13]. Uppföljning skedde med föräldradagbok efter sex timmar och under tre dagar samt telefonintervju dag ett och tre. Frekvensen lokala reaktioner och feber skilde sig inte mellan grupperna med penta-, tetra- och trivalenta vaccin. Studien har medelhögt till lågt bevisvärde.

I en öppen randomiserad kontrollerad studie vid 11 centra från Grekland, Spanien och Schweiz jämfördes ett pentavalent DTPa3-HBV/Hib och tetravalent DTPa3-HBV + Hib givet samtidigt till sammanlagt 886 spädbarn i tre doser intramuskulärt vid 2, 4 och 6 månaders ålder [14]. Uppföljning skedde med föräldradagbok under fyra dagar. Frekvensen lokala reaktioner och feber skilde sig inte mellan grupperna. Studien har medelhögt till lågt bevisvärde.

## **Hexavalent vaccin med HBV och Hib**

I en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie vid fem centra, Santiago, Chile gavs hexavalent DTPa2-IPV-HBV/Hib till sammanlagt 1 028 barn i tre doser vid 2, 4 och 6 månaders ålder [15]. Uppföljning skedde med föräldradagbok under tre dagar. Andelen barn med lokal reaktion  $\geq 5$  cm eller feber var liten och skilde sig inte mellan dos ett och dos tre. Studien har högt bevisvärde.

I en tysk kohortstudie med 44 centra, gavs hexavalent DTPa2-IPV-HBV/Hib till sammanlagt 1 783 barn i fyra doser vid 2, 4, 6 och 12–18 månaders ålder [16]. Uppföljning skedde med föräldradagbok under 3 dagar. Andelen barn med lokal reaktion  $\geq 5$  cm eller feber var liten och skilde sig inte mellan dos 1 och dos 4. Studien har medelhögt bevisvärde.

I en randomiserad kontrollerad studie med 389 barnläkare från Frankrike gavs till 7 136 barn antingen hexavalent DTPa2-IPV-HBV/Hib eller pentavalent DTPw-IPV/Hib + HBV i tre doser vid 2, 4 och 6 månaders

ålder och DTPa2-IPV-HBV/Hib vid 12–18 månaders ålder [17]. Uppföljning skedde med föräldradagbok under tre dagar och kvällstemperatur dag 0–2, samt efter påfyllnadsdos även dag 14–16. Andelen barn med temperatur  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  under dag 0–1 var låg efter dos 1–3 av det hexavalenta vaccinet, 0,09 procent (95% KI 0,02–0,05). Efter dos fyra av hexavalent vaccin var andelen något högre under dag 0–2, 0,45% (95% KI 0,3–0,65) men skillnaden mot kontrollperioden dag 14–16 var liten. Studien har högt för dos 1–3 och medelhögt bevisvärde för dos 4.

## Sammanfattning, biverkningar

### Icke-allvarliga ogynnsamma händelser efter vaccination efter grundvaccination och/eller påfyllnadsdoser

#### *Tetravalent vaccin*

##### *Rodnad, svullnad*

Endast en studie med högt bevisvärde jämför tetravalent DTPa-IPV med trivalent DTPa (Tabell 3.6.1D [15]). Studien påvisar ingen skillnad i frekvensen rodnad/svullnad,  $\geq 2$  cm, efter dos 1 till 4. Andelen vaccinerade med dessa lokalreaktioner är på samma låga nivå som i tidigare studier av DTPa [18–23] (se Kapitel 3.2, Tabell 3.2.3A och 3.2.3B).

I en studie med högt [4] och två med medelhögt bevisvärde av en femte dos DTPa-IPV [3,24] redovisas frekvenser rodnad/svullnad,  $\geq 5$  cm, på samma högre nivå som setts efter fem doser DTPa [25–28] (se Kapitel 3.2, Tabell 3.2.3A och 3.2.3B). Sammantaget påvisas med Evidensstyrka 2 inga (kliniskt betydelsefulla) skillnader mellan tetravalent DTPa-IPV och trivalent DTPa vad avser förekomst av rodnad eller svullnad efter grundvaccination eller påfyllnadsdoser.

Frågan om skillnad i frekvensen lokalreaktioner mellan DTPa-IPV med olika mängder av antigen belyses i en studie med högt bevisvärde som visar lägre frekvens lokalreaktioner efter en femte påfyllnadsdos med reducerad antigenmängd vid 4–6 års ålder [4]. Dessutom finns en studie som med medelhögt bevisvärde visar något lägre frekvens vid reducerad antigenmängd i fjärde dos DTPa som ges före tre års ålder [29] (se Kapitel 3.2, Tabell 3.2.3). Evidensstyrkan för denna iakttagelse är dock otillräcklig.

### *Feber*

Endast en studie med medelhögt bevisvärde jämför tetravalent DTPa-IPV med trivalent DTPa (Tabell 3.6.1B [1]). Studien påvisar ingen skillnad i frekvensen feber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  efter dos 1 till 4 mellan de tetra- och trivalenta vaccinerna. Andelen barn med feber är på samma nivå som i tidigare studier av DTPa [18–22] (se Kapitel 3.2, Tabell 3.2.3A och 3.2.3B).

I en studie med högt [4] och två med medelhögt bevisvärde av en femte dos DTPa-IPV [3,24] redovisas ingen kliniskt relevant skillnad i förekomst av feber  $>38^{\circ}\text{C}$  för påfyllningsdos med tetravalent vaccin jämfört med trivalent DTPa i tidigare studier av sen påfyllningsdos [3,28,30].

Det bör noteras att frekvensen av hög feber är låg oavsett om barnen vaccineras med DTPa-IPV (Tabell 3.6.1A–3.6.1D) eller DTPa [20,21,31] (se Kapitel 3.2, Tabell 3.2.3A–3.2.3D) och oavsett antal doser givna.

Sammantaget påvisas med Evidensstyrka 2 inga (kliniskt betydelsefulla) skillnader mellan tetravalent DTPa-IPV och trivalent DTPa vad avser förekomst av feber efter grundvaccination eller påfyllningsdoser.

### ***Pentavalent vaccin***

#### *Rodnad, svullnad*

En studie med högt [6], två med medelhögt [1,8] och tre med medelhögt till lågt bevisvärde [5,9,10] jämför pentavalent DTPa-IPV/Hib med tetravalent DTPa-IPV (Tabell 3.6.1A–3.6.1D). Studierna påvisar ingen skillnad i frekvensen rodnad/svullnad,  $\geq 1$ –2 cm, efter dos 1 till 3 eller 4. En av studierna med medelhögt till lågt bevisvärde visar dock högre frekvens rodnad för fjärde dosen pentavalent vaccin jämfört med en fjärde dos tetravalent vaccin [10]. Andelen vaccinerade med dessa lokalreaktioner är på samma låga nivå som i tidigare redovisade studierna av DTPa [18–22] (se Kapitel 3.2, Tabell 3.2.3A och 3.2.3B).

I två studier med högt bevisvärde av en fjärde dos DTPa-IPV/Hib [11,12] och en studie med medelhögt till lågt bevisvärde av fyra doser DTPa-IPV/Hib [7] redovisas frekvenser rodnad/svullnad,  $\geq 2$  och

≥5 cm, på samma nivåer som setts efter DTPa [25–28] (se Kapitel 3.2, Tabell 3.2.3A och 3.2.3B).

Sammantaget påvisas med Evidensstyrka 2 inga kliniskt betydelsefulla skillnader mellan pentavalent DTPa-IPV/Hib, tetravalent DTPa-IPV och trivalent DTPa vad avser förekomst av rodnad eller svullnad efter grundvaccination eller påfyllnadsdoser.

### *Feber*

En studie med högt [6], en med medelhögt [1] och fyra med medelhögt till lågt bevisvärde [5,8,9,10] jämför pentavalent DTPa-IPV/Hib med tetravalent DTPa-IPV (Tabell 3.6.1B). Studierna påvisar ingen skillnad i frekvensen feber ≥38°C efter dos 1 till 4 mellan de penta- och tetravalenta vaccinerna. Andelen barn med feber är på samma nivå som i tidigare studier av DTPa [18–22] (se Kapitel 3.2, Tabell 3.2.3A och 3.2.3B).

I en studie med högt bevisvärde [11], en studie med medelhögt [12] och en studie med medelhögt till lågt bevisvärde [7] med en fjärde dos DTPa-IPV/Hib redovisas ingen kliniskt relevant skillnad i förekomst av feber >38°C för påfyllnadsdos med pentavalent vaccin jämfört med trivalent DTPa i tidigare studier, [3,28,30]. Det bör noteras att frekvensen av hög feber efter vaccination med DTPa-IPV/Hib (Tabell 3.6.1A–3.6.1D) är låg oavsett antal givna doser.

Sammantaget påvisas med Evidensstyrka 2 inga (kliniskt betydelsefulla) skillnader mellan pentavalent DTPa-IPV, tetravalent DTPa-IPV och trivalent DTPa vad avser förekomst av feber efter grundvaccination eller påfyllnadsdoser.

### ***Hexavalent vaccin***

#### *Rodnad, svullnad*

En randomiserad kontrollerad studie med högt [15] och en med medelhögt bevisvärde [16] jämför hexavalent DTPa-IPV-HBV/Hib med pentavalent DTPa-IPV/Hib, varav en studie också jämför med DTPa (Tabell 3.6.1D). Studierna påvisar ingen kliniskt betydelsefull skillnad i frekvensen rodnad/svullnad, ≥2 cm, efter dos 1 till 3. Andelen vaccinerade med dessa lokalreaktioner är på samma låga nivå som tidigare

redovisade studierna av DTPa [18,23] (se Kapitel 3.2, Tabell 3.2.3A och 3.2.3B).

I en randomiserad kontrollerad studie [15] med högt bevisvärde och en kohortstudie [16] med medelhögt bevisvärde av vaccination med tre eller fyra doser DTPa-IPV-HBV/Hib redovisas frekvenser rodnad/svullnad,  $\geq 2$  och  $\geq 5$  cm, på samma nivå som setts efter tre eller fyra doser DTPa [25–28] (se Kapitel 3.2, Tabell 3.2.3A och 3.2.3B).

Sammantaget påvisas med Evidensstyrka 2 inga kliniskt betydelsefulla skillnader mellan hexavalent DTPa-IPV-HBV/Hib, pentavalent DTPa-IPV/Hib, tetravalent DTPa-IPV och trivalent DTPa vad avser förekomst av rodnad eller svullnad efter grundvaccination eller påfyllnadsdoser.

### *Feber*

En randomiserad kontrollerad studie med högt [15] och två med medelhögt bevisvärde [16,17] jämför hexavalent DTPa-IPV-HBV/Hib med pentavalent DTPa-IPV/Hib, varav en studie också jämför med DTPa (Tabell 3.6.1D). Studierna påvisar ingen kliniskt betydelsefull skillnad i frekvensen feber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  efter dos 1 till 3 mellan de hexa- och pentavalenta vaccinerna. Andelen barn med feber är på samma nivå som i tidigare studier av DTPa [18–22] (se Kapitel 3.2, Tabell 3.2.3A och 3.2.3B).

I en randomiserad kontrollerad studie med högt bevisvärde [15] och en kohortstudie med medelhögt bevisvärde [16] av vaccination med tre eller fyra doser DTPa-IPV-HBV/Hib redovisas ingen kliniskt relevant skillnad i förekomst av feber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  för påfyllnadsdos med pentavalent vaccin jämfört med trivalent DTPa i tidigare studier [3,28,30]. De två studierna samt en randomiserad kontrollerad prövning med högt bevisvärde [17] visar också låg frekvens hög feber  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ . Det bör noteras att frekvensen av hög feber är låg också efter vaccination med DTPa-IPV-HBV/Hib (Tabell 3.6.1D) oavsett antal givna doser.

Sammantaget påvisas med Evidensstyrka 2 inga kliniskt betydelsefulla skillnader mellan hexavalent DTPa-IPV-HBV/Hib, pentavalent DTPa-IPV, tetravalent DTPa-IPV och trivalent DTPa vad avser förekomst av feber efter grundvaccination eller påfyllnadsdoser.

## Sällsynta men ofarliga reaktioner

I de studier som presenteras i Tabell 3.6.1A–3.6.1D redovisas inga fall av hypoton hyporesponsiv episod, HHE, efter tetravalenta (exponerade barn = 1 891) eller pentavalenta vacciner (exponerade barn = 4 155). En kortvarig svimning med möjlig kramp 3–5 minuter noterades efter en femte dos DTPa5-IPV [3]. Det sammanlagda antalet exponerade barn är för litet för att ge en skattning av biverkningsfrekvensen (Otillräckligt vetenskapligt underlag). Emellertid rapporterades i tre studier av hexavalent DTPa2-IPV-HBV/Hib med sammanlagt 6 373 exponerade barn med långvarig otröstlig gråt i en frekvens av 0,2–0,7%, och två fall av hypoton hyporesponsiv episod [1,16,17] (Evidensstyrka 3).

Sammantaget finns inga hållpunkter för ökad förekomst av hypoton hyporesponsiv episod eller långdragen otröstlig gråt efter vaccination med tetra-, penta- eller hexavalenta vacciner jämfört med trivalent DTPa (Evidensstyrka 3).

## Allvarliga händelser

### Dödsfall

I de studier som presenteras i Tabell 3.6.1A–3.6.1D redovisas under hela uppföljningsperioden sex dödsfall varav tre plötslig spädbarnsdöd (SIDS) efter tetravalenta eller pentavalenta vacciner (6 046 exponerade barn), och nio dödsfall varav fem SIDS efter hexavalent vaccin (6 373 exponerade barn), således sammanlagt 15 dödsfall (0,12%) varav åtta (0,06%) SIDS bland 12 419 exponerade barn. Inget av de rapporterade dödsfallen bedömdes ha samband med vaccination. Den rapporterade mortaliteten skiljer sig inte från den förväntade i populationen.

I Tyskland rapporterades under åren 2000–2003 en misstänkt ökning av plötslig oväntad död under andra levnadsåret, en till två dagar efter vaccination med ett hexavalent vaccin, DTPa2-IPV-HBV/Hib [32]. För detta vaccin var Standardiserad mortalitet (SMR; SMR är förhöjd om >1); inom en dag efter vaccination 31,3 (95% KI 3,8–113,1), två observerade fall mot förväntat 0,06; inom två dagar 23,5 (95% KI 4,8–68,6), tre observerade fall mot förväntat 0,13. Ingen ökning av plötslig oväntad död rapporterades under första levnadsåret efter detta vaccin. Ett annat

hexavalent vaccin baserat på DTPa3 visade ingen ökning av SMR, dvs SMR var <1 oberoende av antal dagar efter vaccination eller ålder. Sammanlagt användes i Tyskland cirka fyra miljoner doser av endera hexavalent vaccin under åren 2000–2003. Fyndet uppfattades som en signal som motiverade intensifierad övervakning av oväntade dödsfall efter vaccination med det hexavalenta vaccinet baserat på DTPa2. Detta vaccin är numera avregistrerat.

### **Encefalit/encefalopati och övriga allvarliga händelser**

I de studier som presenteras i Tabell 3.6.1A–3.6.1D redovisas endast enstaka fallrapporter av encefalit eller andra allvarliga händelser.



**Tabell 3.6.1A** Biverkningar av kombinationsvacciner (polyvalent) med och utan IPV. Jämförelse mellan DTPa-IPV och DTPa.

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administreringsätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljnings- tid	Antal expon- erade per grupp	Antal expo- nerade för polyvalent DTPa-vaccin	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp RR, p-värde eller 95% konfidens- intervall (KI)	Resultat – dödsfall, livs- hotande händelse, anafylaxi, kramper, HHE – antal eller andel per grupp P-värde eller RR	Bevisvärde Kommentarer
Lagos et al 1998 [1] Chile	RCT n=711 Santiago, Chile ~1996	I1: DTPa2-IPV/Hib I2: DTPa2-IPV+Hib I3: DTPa2-eIPV K1: DTPa2+ eIPV K2: DTPa2 PMC USA 2, 4 och 6 månader Påfyllnadsdos 6 månader	Föräldradagbok & besök dag 1–3	I3: n~140 K1: n~140	140	<u>Rodnad: <math>\geq 2</math> cm efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I3: 1, 3, 7 och 16% K1: 1, 4, 9 och 35% NS; Mer efter fjärde dosen jämfört med första, andra och tredje dosen i båda grupperna  <u>Svullnad: <math>\geq 2</math> cm efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I3: 5, 15, 16 och 11% K1: 6, 18, 24 och 22% NS  <u>Feber: <math>\geq 38^\circ\text{C}</math> efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I3: 11, 7, 14 och 22% K1: 9, 8, 23 och 20% NS	I2: 1 dödsfall (SIDS) 6 dagar efter första dosen. Inga kramper eller livshotande händelser  (Se även resultat i Tabell 3.6.1B)	Medelhögt
Scheifele et al 2001 [24] Kanada	Kohortstudie n=205 Två studie- orter, Kanada ~1999	I: DTPa3-IPV, dos 5, 4–6 år	Föräldradag- bok i 3 dagar. Hembesök dag 3 och 7	I: 205	205	Rodnad: $\geq 2,0$ cm efter dos 5 I: 37,6%, $\geq 5$ cm 24,4%  Svullnad: $\geq 2,0$ cm efter dos 5 I: 50,2%, $\geq 5$ cm 20,5%  Feber: $\geq 38^\circ\text{C}$ efter dos 5: 0%		Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.6.1A fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administreringssätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljnings- tid	Antal expone- rade per grupp	Antal expo- nerade för polyvalent DTPa-vaccin	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp RR, p-värde eller 95% konfidens- intervall (KI)	Resultat – dödsfall, livs- hotande händelse, anafylaxi, kramper, HHE – antal eller andel per grupp P-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Halperin et al 2003 [3] Kanada	Kohortstudie n=324, Fem studie- orter, Kanada ~2002	I: DTPa5-IPV, dos 5, 4–6 år	Föräldradagbok vid 4, 8, 12, 24, 48 och 78 timmar samt 7 och 28 dagar	I: 324	324	Rodnad: $\geq 5$ cm efter dos 5 I: 32,8% (95% KI 27,6–38,3)  Svullnad: $\geq 5$ cm efter dos 5 I: 29,6% (95% KI 24,6–35,1)  Feber: $\geq 38,3^\circ\text{C}$ efter dos 5 I: 7,6% (95% KI 4,9–11,1)	En övergående svim- ningsattack och möjli- gen kramp 7 minuter efter injektion	Medelhögt
Scheifele et al 2005 [4] Kanada	RCT n=288 Två studie- orter, Kanada 2002	I1: DTPa5-IPV I2: Tdpa-IPV, dos 5, 4–6 år	Föräldradag- bok i 7 dagar, telefonintervju 48 timmar & 1 vecka	I1: 145 I2: 143	288	<u>Rodnad: efter dos 5</u> I1: $\geq 2,5$ cm: 38 (26,2%) $\geq 5$ cm: 25 (17,2%) I2: $\geq 2,5$ cm: 14 (9,8%) $\geq 5$ cm: 9 (6,3%)  I1: >I2 för $\geq 2,5$ cm; p=0,0003 $\geq 5$ cm; p=0,004  <u>Svullnad: efter dos 5</u> I1: $\geq 2,5$ cm: 52 (35,9%) $\geq 5$ cm: 20 (13,8%) I2: $\geq 2,5$ cm: 33 (23,1%) $\geq 5$ cm: 11 (7,7%)  I1: >I2 för $\geq 2,5$ cm p=0,0017  <u>Feber: <math>\geq 38^\circ\text{C}</math> dos 5</u> I1: 9/6,3% I2: 2/1,4% NS	Inga rapporterade	Högt

DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin; eIPV = Inaktiverat poliovaccin med förhöjd effekt; HHE = Hypoton hyporesponsiv episod; Hib = *Haemophilus influenzae* typ b; I = Intervention; IPV = Inaktiverat poliovaccin; K= Kontroll; KI = Konfidensintervall; NS = Ej signifikant; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk; SIDS = Plötslig spädbarnsdöd

**Tabell 3.6.1B** Biverkningar av kombinationsvaccin (polyvalent) med och utan Hib. Jämförelse mellan DTPa-IPV/Hib och DTPa-IPV+Hib.

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administrerings- sätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljnings- tid	Antal expon- erade per grupp	Antal expo- nerade för polyvalent DTPa-vaccin	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp  RR, p-värde eller 95% konfidens- intervall (KI)	Resultat – dödsfall, livs- hotande händelse, anafylaxi, kramper, HHE – antal eller andel per grupp p-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Knutsson et al 2001 [5] Sverige	RCT n=407, Göteborg, Sverige ~1997	I: DTPa1-IPV/Hib SSI K: DTPa1-IPV SSI+Hib PMC, Frankrike 3, 5 och 12 månader	Föräldradagbok 6, 24, 48 timmar. Strukturerad telefonintervju 1 vecka, 3 och 12 månader	I: 204 K: 203	204	<u>Rodnad: efter dos 1, 2 och 3</u> I: $\geq 2$ cm: 6,4, 10,8 och 13,3% $\geq 6$ cm: 0, 0 och 1,5% K: $\geq 2$ cm: 6,9, 19,4 och 24,9% $\geq 6$ cm: 0, 0 och 2,0%  I>K $\geq 2$ cm efter dos 2; p=0,018 efter dos 3; p=0,003  <u>Svullnad: efter dos 1, 2 och 3</u> I: $\geq 2$ cm: 6,2–16,3%, $\geq 6$ cm: 0, 0 och 0,5% K: $\geq 2$ cm: 8,4, 25,9 och 24,9%; $\geq 6$ cm: 0, 0,5 och 1,5%  I>K $\geq 2$ cm efter dos 2; p=0,02, efter dos 3; p=0,03  <u>Feber: efter dos 1, 2 och 3</u> I: $\geq 38^\circ\text{C}$ : 13, 23 och 24%, $\geq 39^\circ\text{C}$ : 1, 4 och 5% K: $\geq 38^\circ\text{C}$ : 6, 20 och 17%, $\geq 39^\circ\text{C}$ : 0,5–1,53  I>K $\geq 38^\circ\text{C}$ efter dos 1; p=0,029	Inga allvarliga händel- ser rapporterade	Medelhögt–lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.6.1B fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administrerings- sätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljnings- tid	Antal expone- rade per grupp	Antal expo- nerade för polyvalent DTPa-vaccin	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp RR, p-värde eller 95% konfidens- intervall (KI)	Resultat – dödsfall, livs- hotande händelse, anafylaxi, kramper, HHE – antal eller andel per grupp p-värde eller RR	Bevisvärde Kommentarer
Lagos et al 1998 [1] Chile	RCT n=711, Santiago, Chile ~1996	I1: DTPa2-IPV/Hib, I2: DTPa2-IPV+Hib, I3: DTPa2-eIPV, K1: DTPa2+ eIPV, K2: DTPa2 PMC USA 2, 4 och 6 månader, påfyllnadsdos 6 månader	Föräldradagbok & besök dag 1–3	I1: n~140 I2: n~140 K1: n~140	240	<u>Rodnad: <math>\geq 2</math> cm efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I1: 5, 9, 8 och 29% I2: 3, 6, 7 och 28% NS; Mer efter fjärde dosen jämfört med första, andra och tredje dosen i båda grupperna  <u>Svullnad: <math>\geq 2</math> cm efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I1: 20, 25, 24 och 17% I2: 12, 18, 21 och 18% NS; Mer efter fjärde dosen jämfört med första, andra och tredje dosen i båda grupperna  <u>Feber: <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I1: 4, 10, 17 och 23% I2: 18, 17, 15 och 20% NS	I2: 1 dödsfall (SIDS) 6 dagar efter dos 1. Inga kramper eller andra livshotande händelser	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.6.1B fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administrerings- sätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljnings- tid	Antal expon- erade per grupp	Antal expo- nerade för polyvalent DTPa-vaccin	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp RR, p-värde eller 95% konfidens- intervall (KI)	Resultat – dödsfall, livs- hotande händelse, anafylaxi, kramper, HHE – antal eller andel per grupp p-värde eller RR	Bevisvärde Kommentarer
Richie et al 1999 [6] Indonesien	RCT n=930 Jakarta, Indonesien, 1995	I: DTPa2-Hib, K1: DTPa2 ingen Hib (K2: DTPw-Hib) Swiss SI 2, 4 och 6 månader, påfyllnadsdos 15–18 månader	Föräldradagbok i 7 dagar. Läkar- undersökning dag 1, 2 & 5, 6 eller 7	I: 360 K1: 172 (K2: 329)	360	<u>Rodnad: <math>\geq 1</math> cm efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I: 4,3, 6, 5,1 och 10% K1: 7,9, 10,7, 8,7 och NA% NS; I: dos 4 > dos 1–3  <u>Svullnad: <math>\geq 1</math> cm efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I: 1,8, 1,6, 2,8 och 1,8% K1: 0, 3,4, 1,5 och NA% NS  <u>Feber: <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> efter dos 1, 2 och 3</u> I: 14, 17 och 15% K: 14, 21 och 15% NS	3 dödsfall: 1 pneumoni, diarré med uttorkning; 1 luftvägsinfektion. 1 diarré med ut- torkning. Inget bedömdes ha sam- band med vaccination	Högt
Carlsson et al 1998 [7] Sverige	RCT n=231 Trollhättan, Vänersborg, Sverige 1994	I: DTPa2-IPV/Hib PMC Frankrike 3, 5 och 12 månader K: DTPa2-IPV/Hib PMC Frankrike 2, 4, 6 och 13 månader	Föräldradagbok dag 0–3	I: 113 K: 118	231	<u>Rodnad: <math>\geq 2</math> cm efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I: 0,9, 4,5 och 13,4% K: 0,8, 0,9, 6,0 och 9,5% NS  <u>Svullnad: <math>\geq 2</math> cm efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I: 1,8, 8,6 och 12,5% K: 3,4, 3,6, 7,7 och 10,3% NS  <u>Feber: <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I: 9,7, 15,2, 29,3 och NA% K: 3,4, 12,0, 8,5 och 25,0% NS	I: Ett fall med SIDS 56 timmar efter dos 1, Ingen HHE; I + K: 45 sjukhusvår- dade allvarliga händel- ser. Ingen bedömdes ha samband med vaccination	Medelhögt–lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.6.1B fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administrerings- sätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljnings- tid	Antal expone- rade per grupp	Antal expo- nerade för polyvalent DTPa-vaccin	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp RR, p-värde eller 95% konfidens- intervall (KI)	Resultat – dödsfall, livs- hotande händelse, anafylaxi, kramper, HHE – antal eller andel per grupp p-värde eller RR	Bevisvärde Kommentarer
Halperin et al 1999 [8] Kanada	RCT n=180 fyra platser, Kanada  ~1996	I: DTPa3-IPV/Hib K: DTPa3-IPV + Hib SKB 2, 4, 6 och 16–19 månader	Föräldradagbok i 3 dagar, telefon- intervju vid 24 timmar & 70–74 timmar	I: 90 K: 90	180	<u>Rodnad: <math>\geq 2</math> cm efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I: 2,2, 0, 0 och 33,8% K: 0, 0, 1,1 och 25,0% NS; Mer efter fjärde dosen jämfört med första, andra och tredje dosen i båda grupperna  <u>Svullnad: <math>\geq 2</math> cm efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I: 3,3, 0, 0 och 21,5% K: 0, 0, 1,1 och 14,1% NS; Mer efter fjärde dosen jämfört med första, andra och tredje dosen i båda grupperna  <u>Feber: efter dos 1, 2, 3 och 4 <math>\geq 38^\circ\text{C}</math></u> I: 5,6, 12,5, 12,8 och 40,0% $\geq 39,5^\circ\text{C}$ : 0, 0, 0 och 2,5% K: 11,1, 13,5, 13,6 och 25,0% $\geq 39,5^\circ\text{C}$ : 0, 0, 0 och 6,3% NS; Mer efter fjärde dosen jämfört med första, andra och tredje dosen i båda grupperna	Allvarliga händelser I: 1 K: 4 Matstrupsreflux, urinvägsinfektion, virusutslag, misstänkt kikhosta och kraniosy- nostos, ingen bedöm- des ha samband med vaccination	Medelhögt–lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.6.1B fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administrerings- sätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljnings- tid	Antal expone- rade per grupp	Antal expo- nerade för polyvalent DTPa-vaccin	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp RR, p-värde eller 95% konfidens- intervall (KI)	Resultat – dödsfall, livs- hotande händelse, anafylaxi, kramper, HHE – antal eller andel per grupp p-värde eller RR	Bevisvärde Kommentarer
Mills et al 1998 [9] Kanada	RCT n=560 Tre studie- orter, Kanada ~1996	I: DTPa5-IPV/Hib, 3 tillverkningssatser, K1: DTPa5-IPV+Hib, K2: DTPw-IPV/Hib PMC, Kanada, 2, 4, 6, 16–19 månader	Färälldradagbok i 3 dagar, telefon- intervju vid 24 timmar & 70–74 timmar	I: 110+ 112+112 =334 K1: ~108 K2: 111	442	<u>Rodnad: <math>\geq 1</math> cm efter dos 1, 2, 3 och 4</u> I: 4,5, 5,8 och 6,0% K2: 11,7, 15,3 och 16,0%  <u>Svullnad: <math>\geq 1</math> cm efter dos 1, 2 och 3</u> I: 10,2, 8,8 och 5,3% K2: 21,6, 35,1 och 24,5% Grupp I jämfört med grupp K2: p<0,05  <u>Feber: <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> efter dos 1, 2 och 3</u> I: 6,0, 0,6 och 0,6% K2: 9,0, 8,2 och 12,3%  Feber efter dos 1, 2 och 3: Grupp I jämfört med grupp K2: p<0,05	I: Dos 1; 1 barn med fyra kortvariga apnéer efter 15–35 timmar; Dos 2; 1 barn hosta, och två 5 sekunders kloniska huvudrörelser efter 51 timmar, feberfri, inga neurologiska fynd; K2: Dos 1; HHE efter 5 timmar	Medelhögt–lågt  Huvudsakligen jämförelse med kombinations- vaccin med helcellsikhoste- vaccin, underlag för godkännande av DTPa5-IPV/ Hib i Kanada

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.6.1B fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administrerings- sätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljnings- tid	Antal expone- rade per grupp	Antal expo- nerade för polyvalent DTPa-vaccin	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp RR, p-värde eller 95% konfidens- intervall (KI)	Resultat – dödsfall, livs- hotande händelse, anafylaxi, kramper, HHE – antal eller andel per grupp p-värde eller RR	Bevisvärde Kommentarer
Halperin et al 1997 [10] Kanada	RCT n=468 Tre studie- orter, Kanada ~1996	I: DTPa5/Hib K1: DTPa5+Hib samtidigt K2: DTPa5 (Hib givet separat en annan dag). Dos 4 vid 17–21 måna- der. Grundvaccinerade med DTPa5+IPV+Hib	Föräldradagbok i 3 dagar, telefon- intervju vid 24 timmar & 70–74 timmar	I: 156 K1: 156 K2: 156	156	<u>Rodnad: <math>\geq 1</math> cm efter dos 4</u> I: 32,5% (95% KI 25,2–40,5) K1: 26,1% (95% KI 19,4–33,9) K2: 31,4% (95% KI 24,3–39,3) NS  <u>Svullnad: efter dos 4</u> I: $\geq 1$ cm: 26,6% (95% KI 19,8–34,35) $\geq 3,5$ cm: 22,7% K1: $\geq 1$ cm: 17,6% (95% KI 12,0–24,6) $\geq 3,5$ cm: 11,1 K2: $\geq 1$ cm: 22,0% (95% KI 15,8–29,3) RR $\geq 3,5$ cm I – K1: 2,02 (95% KI 1,05–2,41)  <u>Feber: <math>\geq 38^\circ\text{C}</math> efter dos 4</u> I: 31,6% (95% KI 24,3–39,6, K1: 34,4% (95% KI 26,9–42,6) K2: 26,5% (95% KI 19,7–34,1) NS	Inga kramper eller HHE	Medelhögt–lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida



Tabell 3.6.1B fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administrerings- sätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljnings- tid	Antal expone- rade per grupp	Antal expo- nerade för polyvalent DTPa-vaccin	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp RR, p-värde eller 95% konfidens- intervall (KI)	Resultat – dödsfall, livs- hotande händelse, anafylaxi, kramper, HHE – antal eller andel per grupp p-värde eller RR	Bevisvärde Kommentarer
Halperin et al 2006 [11] Kanada	RCT n=433 Fem studie- orter, Kanada, ~2004	I1: DTPa5-IPV/Hib, Kanada I2: DTPa3-IPV/Hib, SKB, Belgien. Dos 4 vid 15–20 måna- der. Grundvaccinerade med tre doser DTPa5- IPV/Hib, SP, Kanada vid 2, 4 och 6 månader	Föräldradagbok under 8 dagar	I1: 217 I2: 216	433	<u>Rodnad</u> I1: $\geq 2$ cm: 11,5% (95% KI 7,6–16,5) $\geq 5$ cm: 2% I2: 5,6% (95% KI 2,9–9,5) $\geq 5$ cm: 1% I1>I2 $\geq 2$ cm; p=0,038  <u>Svullnad</u> I1 $\geq 2$ cm: 6% $\geq 5$ cm: 2% I2 $\geq 2$ cm: 3% $\geq 5$ cm: 1% NS  <u>Feber</u> I1 $\geq 38^\circ\text{C}$ : 10% $\geq 39,5^\circ\text{C}$ : 0,5% I2 $\geq 38^\circ\text{C}$ : 12% $\geq 39,5^\circ\text{C}$ : 0% NS	Sjukhusvård I1: 1 nedre luftvägs- infektion & pipande andning på dag 25. I2: 1 Kawasaki sjuk- dom efter 21 dagar; 1 RSV bronkiolit efter 25 dagar	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.6.1B fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administstrerings- sätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljnings- tid	Antal expone- rade per grupp	Antal expo- nerade för polyvalent DTPa-vaccin	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp RR, p-värde eller 95% konfidens- intervall (KI)	Resultat – dödsfall, livs- hotande händelse, anafylaxi, kramper, HHE – antal eller andel per grupp p-värde eller RR	Bevisvärde Kommentarer
Scheifele et al 2005 [12] Kanada	RCT n=1 782 Fem studie- orter, Kanada 2000	DTPa5-IPV/Hib PMC Kanada, dos 4  I1: Vid 15 månader I2: Vid 16 månader I3: Vid 17 månader I4: Vid 18 månader	Föräldradagbok under 8 dagar telefonintervju dag 4 & 8. Allvarliga hän- delser dokumen- terade från 12 månaders ålder till 60 dagar efter vaccination	I1: 445 I2: 449 I3: 450 I4: 438	1 782	<u>Rodnad: <math>\geq 5</math> cm</u> I1: 2,5% I2: 4,8% I3: 3,7% I4: 5,7% Alla: 4,1% NS  <u>Svullnad: <math>\geq 5</math> cm</u> I1: 2,3% I2: 2,3% I3: 2,8% I4: 1,7% Alla: 2,3% NS  <u>Feber: <math>\geq 38^\circ\text{C}</math> dos 4</u> I1: 14,7% $\geq 39,5^\circ\text{C}$ 0,2% I2: 19,1% $\geq 39,5^\circ\text{C}$ 0,7% I3: 19,1% $\geq 39,5^\circ\text{C}$ 1,6% I4: 18,5% $\geq 39,5^\circ\text{C}$ 1,2% I1–4: 17,5% $\geq 39,5^\circ\text{C}$ 0,9% NS	29 barn (1,7%) hade 42 allvarliga händelser under perioden 0–60 dagar efter vaccina- tion, huvudsakligen infektioner. Ingen HHE eller livs- hotande händelse	Medelhögt  Kvaliteten sänkt pga bortfall efter randomisering vid 12 månaders ålder före vac- cination vid 15 till 18 månaders ålder

DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin; DTPw = Difteri, stelkramp och helcellskikhostevaccin; HHE = Hypoton hyporesponsiv episod; Hib = Haemophilus influenzae typ b; I = Intervention; IPV = Inaktiverat poliovaccin; K = Kontroll; KI = Konfidensintervall; PMC = Pasteur Merieux Connaught; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk; RSV = Respiratoriskt syncytiellt virus; SIDS = Plötslig spädbarnsdöd; SKB = SmithKline Beecham; SSI = Statens Serum Institut, Danmark

**Tabell 3.6.1C** Biverkningar av kombinationsvaccin (polyvalent) med och utan HBV och Hib. Jämförelse mellan DTPa-HBV/Hib och DTPa-HBV+Hib eller DTPa+HBV+Hib.

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administrerings- sätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppföljnings- tid	Antal expon- erade per grupp	Antal expo- nerade för polyvalent DTPa-vaccin	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp p-värde eller RR	Resultat – dödsfall, livs- hotande händelse, anafylaxi, kramper, HHE – antal eller andel per grupp  p-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Greenberg et al 2000 [13] USA	RCT, öppen n=405 Två Kaiser Permanente- centra, USA ~1998	I: DTPa3-HBV/Hib K1: DTPa3-HBV+Hib K2: DTPa3 +HBV+Hib, 2, 4 och 6 månader	Föräldradagbok vid 6 timmar, dag 1–3 och telefonintervju dag 1 & 3	I: 135 K1: 135 K2: 135	270	<u>Feber: Efter dos 1, 2 och 3:</u> ≥38,3°C I: 0, 2,4 och 1,7% K1: 0,7, 1,6 och 1,7% K2: 2,2, 5,6 och 6,6% NS	SIDS 1 dödsfall 52 dagar efter dos 1, 4 allvarliga händelser bedömdes inte ha sam- band med vaccination – inga detaljer – vaccin- grupp ej angivet	Medelhögt–lågt
Omenaca et al 2001 [14] Schweiz	RCT, öppen n=886 Elva studie- orter i Grek- land, Spanien & Schweiz 1997	I: DTPa3-HBV/Hib, I2: DTPa3-HBV+Hib 2, 4 och 6 månader	Föräldradagbok under 4 dagar. Allarliga händel- ser under hela studieperioden till 30–35 dagar efter dos 3	I1: 665 I2: 221	886	<u>Rodnad: ≥2 cm efter dos 1, 2 och 3 sammantaget</u> I: 2,1% (95% KI 1,5–2,8) K: 2,2% (95% KI 1,2–3,6) NS  <u>Svullnad: ≥2 cm efter dos 1, 2 och 3 sammantaget</u> I1: 3,0% (95% KI 2,3–3,9) I2: 2,9% (95% KI 1,8–4,5)  <u>Feber: Efter dos 1, 2 och 3:</u> ≥38°C I1: 15,3% (95% KI 13,7–17,0) ≥39,5°C I1: 0,4% (95% KI 0,1–0,7) I2: 13,4% (95% KI 10,9–16,3) ≥39,5°C I1: 0,3% (95% KI 0,0–1,1)	Allvarliga händelser 18 av vilka 17 bedömdes inte ha samband med vaccination – inga detaljer. I1: 1 barn utvecklade generellt atopiskt eksem 3 dagar efter dos 2 – till- frisknade – dos 3 inget återfall	Medelhögt–lågt

DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin; HBV = Hepatit B-vaccin; HHE = Hypoton hyporesponsiv episod; Hib = *Haemophilus influenzae* typ b; I = Intervention;

K = Kontroll; KI = Konfidensintervall; NS = Ej signifikant; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

**Tabell 3.6.1D** Biverkningar av kombinationsvaccin (polyvalent) med HBV och Hib.

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administrerings- sätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppfölj- ningstid	Antal expo- nerade per grupp	Antal expo- nerade för polyvalent DTPa- vaccin	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp  p-värde eller RR	Resultat – dödsfall, livs- hotande händelse, anafylaxi, kramper, HHE – antal eller andel per grupp  p-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Lagos et al 2005 [15] Chile	RCT n=1 028. Fem hälso- centraler, Santiago, Chile 1997	I: 1–3 DTPa2-HBV-IPV/ Hib, tre tillverknings- satser, SPMSD, 2, 4 och 6 månader	Föräldra- dagbok under 3 dagar	I: 1 028	1 028	<u>Rodnad: Efter dos 1, 2 och 3</u> I: $\geq 2$ cm: 2,4, 10,2 och 17,4% $\geq 5$ cm: 0,9, 2,3 och 1,4%  $\geq 2$ cm: dos 1 < dos 2 < dos 3  <u>Svullnad: Efter dos 1, 2 och 3</u> I: $\geq 2$ cm: 9,4, 17,7 och 23,8% $\geq 5$ cm: 0,1, 2,2 och 1,3%  $\geq 2$ cm: dos 1 < dos 2 < dos 3  <u>Feber: Efter dos 1, 2 och 3</u> I: $\geq 38^\circ\text{C}$ : 12,1, 26,8 och 27,2% $\geq 40,0^\circ$ : 0,1, 0,1 och 0,3%  $\geq 38^\circ\text{C}$ dos 1 < dos 2 och 3 (ingen statistik)	I: 1–3: 4 SIDS 16, 23, 47 dagar efter dos 1 samt 8 dagar efter dos 2 alla bedömdes inte ha samband med vaccination. I: 1 HHE	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.6.1D fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyper Antal vid studiestart Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administrerings- sätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppfölj- ningstid	Antal expo- nerade per grupp	Antal expo- nerade för polyvalent DTPa- vaccin	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp p-värde eller RR	Resultat – dödsfall, livs- hotande händelse, anafylaxi, kramper, HHE – antal eller andel per grupp p-värde eller RR	Bevisvärde  Kommentarer
Liese et al 2001 [16] Tyskland	Kohort n=1 783. 44 studieorter, München, Tyskland ~1997	I: DTPa2-IPV-HBV/ Hib, SPMSD, 2, 4, 6, 12–18 månader	Föräldradag- bok under 3 dagar	I: 1 783 Efter dos 4: 1 689	1 783	<u>Rodnad: Efter dos 1, 2, 3 och 4</u> ≥2 cm I: 4,7% (95% KI 3,7–5,8) 7,5% (95% KI 6,3–8,8) 8,1% (95% KI 6,8–9,5) 13,4% (95% KI 11,8–15,1) ≥5 cm: 1,4, 0,7, 1,0 och 2,2%  ≥2 cm: dos 1 < dos 3 < dos 4 (icke överlappande konfidensintervall)  <u>Svullnad: Efter dos 1, 2, 3 och 4</u> ≥2 cm: I: 7,0% (95% KI 5,8–8,3) – 7,6% (95% KI 6,4–9,5) 6,7% (95% KI 5,6–8,0) 12,0% (95% KI 10,5–13,7) ≥5 cm: 0,6, 0,4, 0,6 och 1,9%  ≥2 cm: dos 1 till 3 < dos 4 (icke överlappande konfi- densintervall)  <u>Feber: Efter dos 1, 2, 3 och 4</u> ≥38°C I: 9,2, 17,1, 19,9 och 28,5% ≥40,0°C 0, 0,1, 0,2 och 0,9%  ≥38,0°C: dos 1 < dos 4	1 SIDS 52 dagar efter dos 2, 1 dödsfall i pneumo- kocksepsis 5 måna- der efter dos 3. Båda bedömdes inte ha samband med vaccination. Skrik >3 timmar: I: 12/0,7% (6 efter dos 1, 5 efter dos 2, 1 efter dos 3)	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.6.1D fortsättning

Författare År, referens Land	Studietyp Antal vid studiestart Land Startår	Intervention (I), vaccintyp och tillverkare Kontroll (K), vaccintyp och tillverkare Schema åldrar, administrerings- sätt (intramuskulärt eller subkutant)	Uppfölj- ningstid	Antal expo- nerade per grupp	Antal expo- nerade för polyvalent DTPa- vaccin	Resultat, per dos – antal/andel fall per grupp p-värde eller RR	Resultat – dödsfall, livs- hotande händelse, anafylaxi, kramper, HHE – antal eller andel per grupp p-värde eller RR	Bevisvärde Kommentarer
Reinert et al 2006 [17] Frankrike	RCT (dos 1–3) Tidsserie (dos 4) n=7 151 389 barn- läkare, Frankrike 2001	I: DTPa2-IPV-HBV/Hib K: DTPw-IPV/ Hib+HBV SPMSD, 2, 4 och 6 månader. I & K: DTPa2-IPV-HBV/ Hib, 12–18 månader	Föräldradag- bok under 3 dagar, kvälls- temperatur dessa dagar och dag 14–16 efter dos 4. Sjuksköter- ske- telefonkon- takt dag 3–5 & dag 17, sex sjuk- sköterske- besök under studietiden ~365–590 dagar	I: 3 562 (K: 3 574) I & K: dos 4 7 136	3 562	<i>Feber: <math>\geq 40,0^{\circ}\text{C}</math></i> <i>Dos 1, 2 och 3 sammantaget</i> I: 3/0,09% (95% KI 0,02–0,25) K: 6/0,17% (95% KI 0,06–0,38) Dos 4, I & K: Dag 0–2: 28/0,45% (95% KI 0,3–0,65) Dag 14–16: 12/0,20% (95% KI 0,10–0,35)  Dos 4: dag 0–2 > dag 14–16, (0,26% (övre 95% KI 0,45%)) protokollet accepterade tröskelvärdet 3%	I: 3 dödsfall K: 3 dödsfall, <i>Ej specificerade</i> <i>allvarliga händelser</i> I: 7 (0,20%) K: 5 (0,14%). Ingen bedömdes ha samband med vaccination. <i>HHE</i> I: 1 K: 0 <i>Skrik &gt;3 timmar</i> I: 1 K: 3	Medelhögt (högt om bedömd som RCT, dos 1–3)

DTPa = Difteri, stelkramp och acellulärt khostevaccin; HBV = Hepatit B-vaccin; HHE = Hypoton hyporesponsiv episod; I = Intervention; IPV = Inaktiverat polio-vaccin; K = Kontroll; KI = Konfidensintervall; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk; SIDS = Plötslig spädbarnsdöd; SPMSD = Sanofi Pasteur Merck Sharp & Dohme

## Referenser

1. Lagos R, Kotloff K, Hoffenbach A, San Martin O, Abrego P, Ureta AM, et al. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b conjugate antigens in two-, four- and six-month-old Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:294-304.
2. Breau LM, McGrath PJ, Craig KD, Santor D, Cassidy KL, Reid GJ. Facial expression of children receiving immunizations: a principal components analysis of the child facial coding system. *Clin J Pain* 2001;17:178-86.
3. Halperin SA, Scheifele D, Mills E, Guasparini R, Humphreys G, Barreto L, Smith B. Nature, evolution, and appraisal of adverse events and antibody response associated with the fifth consecutive dose of a five-component acellular pertussis-based combination vaccine. *Vaccine* 2003; 21:2298-306.
4. Scheifele DW, Halperin SA, Ochnio JJ, Ferguson AC, Skowronski DM. A modified vaccine reduces the rate of large injection site reactions to the preschool booster dose of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine: results of a randomized, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: 1059-66.
5. Knutsson N, Trollfors B, Taranger J, Bergfors E, Sundh V, Lagergard T, et al. Immunogenicity and reactogenicity of diphtheria, tetanus and pertussis toxoids combined with inactivated polio vaccine, when administered concomitantly with or as a diluent for a Hib conjugate vaccine. *Vaccine* 2001;19:4396-403.
6. Richie E, Punjabi NH, Harjanto SJ, Wangsaputra F, Sukandar M, Supriatman M, et al. Safety and immunogenicity of combined diphtheria-tetanus-pertussis (whole cell and acellular)-Haemophilus influenzae-b conjugate vaccines administered to Indonesian children. *Vaccine* 1999; 17:1384-93.
7. Carlsson RM, Claesson BA, Selstam U, Fagerlund E, Granstrom M, Blondeau C, Hoffenbach A. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio vaccine-Haemophilus influenzae type b vaccine administered at 2-4-6-13 or 3-5-12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1026-33.
8. Halperin SA, King J, Law B, Mills E, Willems P. Safety and immunogenicity of Haemophilus influenzae-tetanus toxoid conjugate vaccine given separately or in combination with a three-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine for the first four doses. *Clin Infect Dis* 1999;28:995-1001.
9. Mills E, Gold R, Thipphawong J, Barreto L, Guasparini R, Meekison W, et al. Safety and immunogenicity of a combined five-component pertussis-diphtheria-tetanus-inactivated poliomyelitis-Haemophilus B conjugate vaccine administered to infants at two, four and six months of age. *Vaccine* 1998;16:576-85.
10. Halperin SA, Barreto L, Eastwood BJ, Medd L, Guasparini R, Mills E. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis diphtheria tetanus vaccine given as a single injection with Haemophilus

- influenzae b conjugate vaccine. *Vaccine* 1997;15:295-300.
11. Halperin SA, Tapiero B, Law B, Diaz-Mitoma F, Duval B, Langley JM, et al. Interchangeability of two diphtheria and tetanus toxoids, acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines as a fourth dose in 15–20-month-old toddlers. *Vaccine* 2006;24:4017-23.
  12. Scheifele DW, Halperin SA, Rubin E, Tapiero B, Guasparini R, Meekison W, et al. Safety and immunogenicity of a pentavalent combination vaccine (diphtheria, tetanus, acellular pertussis, polio, and haemophilus influenzae type B conjugate) when administered as a fourth dose at 15 to 18 months of age. *Hum Vaccin* 2005;1:180-6.
  13. Greenberg DP, Wong VK, Partridge S, Chang SJ, Jing J, Howe BJ, Ward JL. Immunogenicity of a Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate vaccine when mixed with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B combination vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1135-40.
  14. Omenaca F, Dal-Re R, D'Apuzzo V, Kattamis C, Gnehm HP, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P. Reactogenicity of DTPa-HBV/Hib vaccine administered as a single injection vs DTPa-HBV and Hib vaccines administered simultaneously at separate sites, to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 2001;19:4260-6.
  15. Lagos R, Hoffenbach A, Scemama M, Dupuy M, Schodel F, Hessel L, Levine M. Lot-to-lot consistency of a combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular-pertussis, hepatitis B, Inactivated polio and haemophilus B conjugate vaccine, administered to healthy Chilean infants at two, four and six months of age. *Hum Vaccin* 2005;1:112-7.
  16. Liese JG, Stojanov S, Berut F, Minini P, Harzer E, Jow S, et al. Large scale safety study of a liquid hexavalent vaccine (D-T-acP-IPV-PRP – T-HBs) administered at 2, 4, 6 and 12–14 months of age. *Vaccine* 2001;20:448-54.
  17. Reinert P, Fiquet A, Thomas S, Schuyleman A, Watson M. Fever as a marker of reactogenicity of an acellular pertussis-containing hexavalent vaccine (HEXAVAC) in a large-scale, open, randomized safety study in healthy French infants. *Hum Vaccin* 2006;2:215-21.
  18. Schmitt-Grohe S, Stehr K, Cherry JD, Heininger U, Uberall MA, Laussucq S, Eckhardt T. Minor adverse events in a comparative efficacy trial in Germany in infants receiving either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP (DTP) or DT vaccine. The Pertussis Vaccine Study Group. *Dev Biol Stand* 1997;89:113-8.
  19. Black SB, Shinefield HR, Bergen R, Hart C, Kremers R, Lavetter A, et al. Safety and immunogenicity of Chiron/Biocine recombinant acellular pertussis-diphtheria-tetanus vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:53-8.
  20. 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. *N Engl J Med* 1996; 334:349-55.



21. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med* 1996;334:341-8.
22. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, Rennels MB, Pichichero ME, Englund JA, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics* 1995;96:557-66.
23. Halperin SA, Eastwood BJ, Barreto L, Friesen B, Medd L, Meekison W, Guasparini R. Adverse reactions and antibody response to four doses of acellular or whole cell pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids in the first 19 months of life. *Vaccine* 1996;14:767-72.
24. Scheifele DW, Halperin SA, Ferguson AC. Assessment of injection site reactions to an acellular pertussis-based combination vaccine, including novel use of skin tests with vaccine antigens. *Vaccine* 2001;19:4720-6.
25. Tozzi AE, Anemona A, Stefanelli P, Salmaso S, Arti ML, Mastrantonio P, Giammanco A. Reactogenicity and immunogenicity at preschool age of a booster dose of two three-component diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in children primed in infancy with acellular vaccines. *Pediatrics* 2001;107:E25.
26. Skowronski DM, Remple VP, Macnabb J, Pielak K, Patrick DM, Halperin SA, Scheifele D. Injection-site reactions to booster doses of acellular pertussis vaccine: rate, severity, and anticipated impact. *Pediatrics* 2003;112:e453.
27. Liese JG, Stojanov S, Zink TH, Froeschle J, Klepadlo R, Kronwittner A, et al. Safety and immunogenicity of Biken acellular pertussis vaccine in combination with diphtheria and tetanus toxoid as a fifth dose at four to six years of age. Munich Vaccine Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:981-8.
28. Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, Losonsky GA, Englund JA, Meade BD, et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000;105:e12.
29. Knuf M, Habermehl P, Faber J, Bock HL, Sanger R, Bogaerts H, et al. Assessment of nine candidate DTP-vaccines with reduced amount of antigen and/or without adjuvant as a fourth (booster-) dose in the second year of life. *Vaccine* 2006;24:5627-36.
30. Halperin SA, Scheifele D, Barreto L, Pim C, Guasparini R, Medd L, et al. Comparison of a fifth dose of a five-component acellular or a whole cell pertussis vaccine in children four to six years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:772-9.
31. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet* 1997;350:1569-77.
32. von Kries R, Toschke AM, Strassburger K, Kundi M, Kalies H, Nennstiel U, et al. Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b): is there a signal? *Eur J Pediatr* 2005;164:61-9.

## 4. Hälsoekonomiska aspekter på vaccination

---

### Slutsatser

Slutsatserna redovisas utan evidensgradering då endast två av de 36 inkluderade modellstudierna baseras på epidemiologi, sjukvårdsorganisation och kostnader hämtade från svensk sjukvård.

#### *Haemophilus influenzae typ b*

- Enligt modellstudier kan den samhällsekonomiska nyttan av vaccinering mot *Haemophilus influenzae* typ b, beroende på tillämpad nivå för värdering av liv, överstiga vaccinationskostnaden.
- Modellstudier med sjukvårdsperspektiv anger att vaccination mot *Haemophilus influenzae* typ b förväntas vara kostnadseffektivt jämfört med att inte vaccinera.

#### *Kikhosta*

- Det samhällsekonomiska perspektivet på vaccination mot kikhosta är belyst i flertalet modellstudier, vilka samtliga visar att vaccination mot kikhosta är kostnadseffektiv.
- Modellstudier visar att påfyllnadsdos är kostnadseffektiv räknat per förhindrat fall av kikhosta.

#### *Hepatit B*

- Det samhällsekonomiska perspektivet på vaccination mot hepatit B är otillräckligt belyst i publicerade modellstudier.
- Modellstudier med sjukvårdsperspektiv visar att kombinationsvaccin (hepatit B och *Haemophilus influenzae* typ b) är mest kostnadseffektivt att ge till spädbarn (riskgrupper undantagna) men att kostnaden per vunnet överlevnadsår förväntas bli hög.

# Systematisk litteraturgranskning

## Frågeställningar

### *Haemophilus influenzae* typ b

- Är det från sjukvårdsperspektiv kostnadseffektivt att vaccinera mot *Haemophilus influenzae* typ b (Hib)?
- Finns det stöd för att vaccination mot *Haemophilus influenzae* typ b är samhällsekonomiskt motiverad?

### Kikhosta

- Finns det stöd för att vaccination mot kikhosta är samhällsekonomiskt motiverad?
- Är det kostnadseffektivt att ge påfyllnadsdos (booster) av kikhostevaccin?

### Hepatit B

- Finns det stöd för att vaccination mot hepatit B är samhällsekonomiskt motiverad?
- Finns det från sjukvårdsperspektiv stöd för att vaccination mot hepatit B ger kostnadseffektivt skydd?

## Resultat av litteratursökning och urval av studier

Litteratursökningen utgår från samma databaser och sökstrategier som tillämpades vid identifiering av effektstudierna med tillägg av MeSH-termerna ”costs and cost-analysis”. Söktermer och sökstrategier redovisas i Bilaga 1.

## Beskrivning av studier och resultat

### *Haemophilus influenzae* typ b

Vid litteratursökningen framkom 45 abstrakt av vilka 22 bedömdes relevanta för frågeställningen. Efter granskning av de studierna exkluderades ytterligare sex som ej bedömdes uppfylla kriterier för godkänd

studiekvalitet. Den systematiska litteraturgranskningen omfattar slutligen 16 studier vilka tabellerats, se Tabell 4.1. Studier som exkluderades redovisas i Bilaga 3, [www.sbu.se/barnvaccinationer](http://www.sbu.se/barnvaccinationer).

Abstrakt	45
Bedömda relevanta, beställda i fulltext	23
– Exkluderade	7
– Inkluderade	16

Värderingen av kostnaden för vaccination är för samtliga studier, utom en, begränsad till kostnaden för själva vaccinet. I en svensk studie inkluderades även en genomsnittlig administrationskostnad [1]. Värderingen av intäkterna i form av förhindrade sjukvårdskostnader görs däremot i samtliga studier till den förväntade genomsnittliga kostnaden (som en approximation för alternativkostnaden).

Ingen värdering görs i de inkluderade studierna av biverkningar av vaccinet, även om diskussioner förs om förekommande biverkningar.

### ***Svenska studier***

Relevansen för svensk sjukvård av en studie av kostnadseffektivitet, liksom av kostnad/intäkt ("cost/benefit"), av vaccination av Hib är i hög grad betingad av att epidemiologiska data liksom kostnadsuppgifter beskriver svenska förhållanden. De två svenska studier som har inkluderats redovisas därför separat [1,2], där värderingar av liv har gjorts enligt Vägverkets studie av betalningsvilja.

I en kostnads-intäktskalkyl av Hib tillämpade Garpenholt och medarbetare ett samhällsperspektiv, kalkylen baserades på en värdering av såväl resursanvändning som nytta i monetära termer [1], Tabell 4.1. Kalkylens huvudalternativ förutsatte 95 procent skyddseffekt samt att 99 procent av barnen vaccinerades. I en känslighetsanalys – omfattande komplikationsgrad, incidens, nivå för diskonteringsränta, täckningsgrad för vaccination samt med eller utan indirekta kostnader – genomfördes alternativa beräkningar. Enligt huvudalternativet var kvoten intäkter (nytta) till kostnader cirka 2,7:1 och bedömdes vara positiv ner till

40 procent av beräknad incidens (23 versus 57/100 000/år) om kostnader för svåra bestående besvär (nedsatt neurologisk funktion) exkluderades.

Den andra svenska studien baserades på unika svenska epidemiologiska data och på svenska kostnadsdata [2]. Studien saknar emellertid känslighetsanalys och diskontering, Tabell 4.1. Enligt kalkylen medförde vaccination en samhällsekonomisk intäkt av 126 miljoner svenska kronor jämfört med en vaccinationskostnad av 45 miljoner svenska kronor eller en kvot  $B > C$  (nytta större än kostnad) dvs 2,8.

De två modellstudierna med samhällsperspektiv av kostnad/intäkt baserade på förutsättningar om epidemiologi och kostnader enligt svenska förhållanden visade således båda betydligt högre intäkt (nytta) än kostnad av Hib-vaccination, med en kvot 2,7–2,8 till 1 (dvs intäkterna beräknas uppgå till cirka 2,8 gånger de förväntade kostnaderna).

### *Utländska studier*

Resterande 14 studier avsåg tillämpningar från åtta länder (USA, Israel, Australien, Sydafrika, Spanien, Filippinerna, Frankrike och Slovenien) varav för USA fyra, samt en WHO-studie med globalt perspektiv.

Av de utländska studierna var sex kostnads-intäktskalkyler (cost/benefit analysis, CBA) [3–8], två var både CBA och kostnadseffektanalys (CEA) [9,10], och två var renodlat CEA [11,12]. En studie var en retrospektiv analys av effekter av Hib-vaccination i Florida [13].

Av CBA-studier med samhällsperspektiv [3–5,7,10,11] redovisade de flesta positiva kvoter för nytta till kostnader, mellan 1,3:1 och 5,3:1 dvs en relativt stor spridning av utfallen (Tabell 4.1). Endast en studie [6] visade en negativ kvot, dvs  $B < C$ , eller 0,9 till 1. En trolig orsak till det negativa utfallet är det låga antalet Hib-fall, 15 per 100 000 barn i en kohort av barn under ett år, vilket endast är en fjärdedel av den incidens som används av Cochi för USA [9], eller drygt en fjärdedel av Garpenholts huvudalternativ för Sverige, 54/100 000 [1]. För en studie från Israel användes en Hib-incidens av 184/100 000 [3], för Sydafrika 666/100 000

[5], för aboriginer i Australien 460/100 000 [11]. Ju högre incidens, desto större kvot för nytta jämfört med kostnader. Relevansen för svenska förhållanden av de senare tre studierna kan diskuteras.

Livartowski och medarbetare genomförde en CEA och skattade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till 64 688 franska francs ur ett samhällsperspektiv för Frankrike [12].

De övriga på utländska förhållanden tillämpade modellstudier hade alla det gemensamt att kalkylen inte var tillräckligt detaljerad och tydlig (transparent) [8,12–14]. I Midani och medarbetares retrospektiva studie beräknades de årliga sjukvårdskostnaderna för konsekvenser av Hib bland småbarn ha minskat från 27,4 till 4,9 miljoner us-dollar från starten av Hib-vaccination, år 1984 jämfört med 1992 [13]. Den faktiska vaccinationsfrekvensen var 60 procent i Florida, vilket kan jämföras med den för svenska studier skattade dvs 99 procent [1,2]. Generellt gäller att ju högre anslutning till ett vaccinationsprogram desto större blir det positiva ekonomiska utfallet, givet att biverkningarna inte är alltför omfattande. Midani och medarbetares retrospektiva studie kan ses som en bekräftelse på att Hib-vaccination ger samhällsekonomiska fördelar, även om studien är begränsad till ett sjukvårdsperspektiv [13].

Miller och medarbetare genomförde en WHO-analys på global nivå baserad på de något trubbiga redskap som stora databaser utgör för kalkyler [14]. Skattningen av kostnaden per räddat liv uppgick till mellan 58 och 72 us-dollar, dvs en bekräftelse på potentialen av Hib-vaccination när incidensen är hög (inte minst i utvecklingsländer), vaccinet rimligt prissatt, vaccinet har hög verkningsgrad och en hög andel av nyfödda blir vaccinerade, allt enligt WHO-kalkylen.

Pokorn och medarbetare genomförde en CBA-kalkyl för Slovenien och fann en svag samhällsekonomisk övervikt för Hib-vaccination (kvot 1,39) [8], men incidensen angavs till endast 16,4 per 100 000 barn eller en tredjedel av Garpenholts kalkyl [1].

## Kombinationsvacciner

Effekter av ett kombinationsvaccin (difteri/tetanus/kikhosta/polio/Hib) jämfört med motsvarande vacciner uppdelade i två separata vacciner (Hib samt övriga) studeras i en modellkalkyl för Frankrike [15]. Dessutom inkluderas som en kompletterande vaccination hepatit B. Beräkningen utförs som en kostnadsminimeringskalkyl, baserad på socialförsäkringens perspektiv där hänsyn tas till priser för vacciner, kostnader för läkarbesök samt återbetalningar till allmänheten utöver egenavgiften. En slutsats är att ”break-even” för kombinationsvaccin jämfört med nuläget uppdelade vacciner nås vid ett pris för det kombinerade (fem vacciner) vaccinet av 53,77 euro. En annan slutsats är att kostnaden för ett ökat skydd mot hepatit B, från 30 till 87 procent av barnen, beräknas kosta 45,94 euro per barn.

I en australisk modellkalkyl studerades effekter av kombinationsvaccin (difteri/tetanus/kikhosta) för olika strategier med eller utan Hib-vaccin med avseende på ålder och antal vaccinationer, jämfört med ett tillstånd utan vaccinering [16]. Räknat som kostnad per QALY var vaccinering vid 18 månader mest kostnadseffektiv. Tröskelvärdet, definierat som kostnadsnivån för vaccinet per dos vid vilket kostnadsbesparing kunde förväntas jämfört med kontrollgruppen, dvs ingen vaccinering mot Hib, var 11, 10 respektive 14 australiska dollar för alternativen vaccinering vid 6, 12 respektive 18 månader. Modellen var mest känslig för variationer av variablerna incidens, ålder när olika ohälsotillstånd förväntas, samt kostnaden för vaccinet.

## Kikhosta

Vid litteratursökningen framkom 44 abstrakt av vilka 12 bedömdes relevanta för frågeställningen. Efter granskningen av dessa studier exkluderades ytterligare två som ej bedömdes uppfylla kriterierna för godkänd studiekvalitet. Den systematiska litteraturgranskningen omfattar slutligen 10 studier vilka tabellerats, se Tabell 4.2. Studier som exkluderades redovisas i Bilaga 3, [www.sbu.se/barnvaccinationer](http://www.sbu.se/barnvaccinationer).

Abstrakt	44
Bedömda relevanta, beställda i fulltext	12
– Exkluderade	2
– Inkluderade	10

Koplan (som senare var medförfattare till Hinmans studie, se nedan) och medarbetare publicerade en på beslutsträd baserad kalkyl [17], med ett helcells vaccin mot kikhosta, som inte längre finns tillgängligt, Tabell 4.2. Barnen vaccinerades vid 2, 4 och 6 månaders ålder och erhöll en påfyllnadsdos vid 18 månader. Patientföljsamheten angavs till 90 procent och skyddseffekten till 70 procent. Jämförelsegruppen antogs enbart få vaccin mot difteri och tetanus (DT). Perspektivet var sjukvården. Man avgränsade med avsikt från ett samhällsperspektiv med motivering att det senare perspektivet ställde krav på värdering av liv, vilket man avstod från. Enligt huvudalternativet förväntades sjukvårdens kostnader minska så att en kvot, intäkter till kostnader (benefit/cost, B/C) på 2,6:1 uppnåddes eller en minskning av sjukvårdens kostnader för kikhosta med 61 procent. En känslighetsanalys angav att även en kombination av de mest pessimistiska utfallen för olika använda parametrar ändå skulle resultera i en B/C-kvot av 1,5:1.

En modellkalkyl av kikhostevaccinering med helcells vaccin, som inte längre finns tillgänglig publicerades av Hinman och medarbetare år 1984, där en hypotetisk kohort av en miljon nyfödda i USA följdes från födsel till sex års ålder [18], Tabell 4.2. Kalkylen hade enbart ett sjukvårdsperspektiv och förutsatte en patientföljsamhet på 90 procent och en skyddseffekt av 80 procent. Jämförelsegruppen utgjordes av icke-vaccinerade. I den vaccinerade gruppen förväntades cirka 10 000 insjukna mot det tiodubbla i den icke-vaccinerade gruppen. Helt följdriktigt blev den beräknade B/C-kvoten av ungefär samma storleksordning dvs 11,1:1 och en reducerad sjukvårdskostnad av 82 procent. Om ingen flockimmunitet ("herd immunity") kunde förväntas visade en sensitivitetsanalys att utfallet ändå skulle bli positivt med en B/C-kvot av 3:1.

Med en Markov-modell studerades det ekonomiska utfallet av en allmän vaccinering mot kikhosta i Italien [19], Tabell 4.2. Olika nivåer för patientföljsamhet inkluderades. Den nedre gränsen för samhälls-ekonomisk lönsamhet beräknades till 60 procent för att uppnå en kvot B/C på 1,0 dvs att nytta (= intäkter) och kostnader var lika stora. En ökning från den vid studien aktuella patientföljsamheten från 50 procent till 80 procent förväntades leda till en besparing av cirka 15 miljoner us-dollar.



I en Markov-modell med epidemiologiska data och kostnader från Australien analyseras kostnadseffektivitet för en ny strategi för vaccination mot kikhosta [20], Tabell 4.2. Utfallsmåttet var "Disability Adjusted Life Years" (DALY) från sjukvårdsperspektiv. Tre alternativ prövades:

- vaccination av föräldrar inför barns födelse
- vaccination av barn vid födseln
- vaccination av barn vid 1 månads ålder.

Jämförelser gjordes med redan genomförda vaccinationsprogram. I brist på data från publicerade studier får författarna göra ett antal antaganden om vaccinets verkningsgrad på nyfödda liksom förväntad effekt mätt som DALY. Alternativet att vaccinera vid födseln visade bäst kostnadseffektivitet med en beräknad kostnad av 330 175 australiska dollar per DALY, dvs en hög kostnad. Osäkerhet för flera viktiga variabler ger intryck av hög osäkerhet i beräkningarna.

I en engelsk CEA jämfördes påfyllnadsdos av redan vaccinerade barn vid 4 respektive 15 års ålder [21], Tabell 4.2. Alternativet med påfyllnadsdos vid fyra år var mest kostnadseffektiv, med en kostnad per vunnet överlevnadsår ("life years gained", LYG) motsvarande cirka plus 4 000 till minus 9 000 brittiska pund/LYG från sjukvårdsperspektiv (i det senare alternativet en vinst för sjukvårdssystemet). Vid högre indirekt skyddseffekt av vaccination än 60–70 procent var påfyllnadsdos till 15-åringar mer kostnadseffektiv per LYG än av fyraåringar. Generellt gäller också enligt modellens resultat att högre risk för dödlighet vid kikhosta medför lägre kostnad per LYG vid insatt påfyllnadsdos. I studien framhålls att osäkerheten är stor vad avser kikhostans epidemiologi, och att detta även gäller inverkan av påfyllnadsdos.

Difteri/tetanusvaccinering med tillsats av acellulärt kikhostevaccin respektive med tillsats av helcellsvaccin jämfördes med ingen vaccination för en beräknad kohort av 4,1 miljoner nyfödda i USA vilka sedan följdes i 15 år [22], Tabell 4.2. Modellkalkylen (CBA) från såväl samhälls- som sjukvårdsperspektiv förutsatte att 93 procent av barnen vaccinerades och att skyddseffekten var 96 procent. Alternativet med helcellsvaccin hade en något högre B/C-kvot än acellulärt vaccin, jämfört med ingen vacci-

nering mot kikhosta, dvs 31:1 jämfört med 27:1 från samhällsperspektiv. Från sjukvårdsperspektiv för acellulära vaccin var B/C-kvoten 9:1.

En på beslutsträd baserad modellstudie av acellulärt vaccin jämfört med helcellsvaccin genomfördes av Iskedjian och medarbetare för en beräknad kohort av 100 000 nyfödda i Kanada [23], Tabell 4.2. Vaccinering förutsattes vid 2, 4 och 6 månaders ålder med påfyllnadsdos vid 18 respektive 60 månader. Patientföljsamheten skattades till 95 procent, skyddseffekten till 85 procent och uppföljningstiden var 8 år. För kohorten 100 000 barn förväntades med det acellulära vaccinet jämfört med det helcellsvaccin 10 500 färre fall av kikhosta, 500 färre slutenvårdstillfällena och 73 500 färre förlorade arbetsdagar för föräldrar med sjuka barn. Studien visade att det acellulära vaccinet från såväl sjukvårdssom samhällsekonomiskt perspektiv dominerade över helcellsvaccinet. Den för kanadensiska förhållanden beräknade kalkylen [23] kom därmed till en annan slutsats än den som utfördes för amerikanska [22]. Det jämförda helcellsvaccinet med endast 50 procent skyddseffekt är emellertid av tveksam relevans för svenska förhållanden, vilket påverkar studiens bevisvärde.

För Tyskland beräknade Tormans och medarbetare med en Markovmodell effekterna av tre olika strategier för vaccinering: helcellsvaccin med 90 procent skyddseffekt och med 45 procent patientföljsamhet; acellulärt vaccin med 85 procent skyddseffekt och 45 procent patientföljsamhet; acellulärt vaccin med 85 procent skyddseffekt men med 90 procent patientföljsamhet [24], Tabell 4.2. En alternativ strategi utan vaccinering mot kikhosta ingick även i kalkylen. Modellen baserades på en kohort av 809 000 nyfödda vilka följdes till sex års ålder. Med en förväntad låg patientföljsamhet om endast 45 procent hade strategin med helcellsvaccin den bästa B/C-kvoten, 6,83:1. Vid 90 procent patientföljsamhet var resultatet det omvända, dvs det acellulära vaccinet hade bäst B/C-kvot. Den direkta sjukvårdskostnaden beräknades för ett tillstånd utan vaccinering till 877 miljoner tyska mark vid 45 procent patientföljsamhet för strategin acellulärt vaccin till 661 miljoner tyska mark och för strategin helcellsvaccin till 625 miljoner tyska mark. Kostnaden för strategin acellulärt vaccin vid 90 procent patientföljsamhet beräknades medföra kostnader för sjukvården

om 445 miljoner tyska mark eller en halvering jämfört med ett tillstånd utan vaccinering. Den låga patientföljsamheten, 45 procent, jämfört med 98 procent för Sverige, medför att studiens relevans för svenska förhållanden kan ifrågasättas.

Den beräknade effekten av att ge en påfyllnadsdos vid 4–5 års ålder till redan kikhostevaccinerade barn beräknades i en Markov-modell för England enligt två scenarier [25], Tabell 4.2. Skyddseffekten av en påfyllnadsdos skattades till intervallet 78–88 procent och patientföljsamheten till 85 procent (av de 94 procent som under nyföddhetsperioden beräknades ha fått kikhostevaccin). Påfyllnadsdoserna beräknades kosta ytterligare 13 miljoner brittiska pund för sjukvården för en kohort omfattande 682 700 barn. Antalet barn med kikhosta beräknades som en effekt av påfyllnadsdoserna minska med mellan 4 100 och 28 000 (beroende på scenario), antalet intagningar på sjukhus med 1 400 och antalet dödsfall med ett. Enligt det mest positiva förväntade utfallet skattades kostnaden per förhindrat fall av kikhosta till 400 brittiska pund, enligt det mest negativa till 3 055 brittiska pund.

I en kostnads–intäktskalkyl från samhällsperspektiv av effekter av en påfyllnadsvaccinering mot kikhosta (ett kombinerat difteri-tetanus-kikhostevaccin) beräknas kostnader för tioårsperioder med tillämpning på USA [26], Tabell 4.2. Att ge påfyllnadsvaccinering till gruppen tonåringar (10–19 år) ger det bästa utfallet för kostnadsintäktskalkylen, och motsvarar en ”break-even”-kostnad per vaccination av 36,92 us-dollar. Alternativet att ge påfyllnadsdos till alla över 20 år skulle ge den sämsta ”break-even” eller motsvarande 28,86 us-dollar per vaccination. Ingen flockimmunitet inkluderades i beräkningarna varför skattningarna kan vara för höga.

## **Hepatit B**

Vid litteratursökningen framkom 61 abstrakt av vilka 22 bedömdes relevanta för frågeställningen. Efter granskningen av dessa studier exkluderades ytterligare 11 som ej bedömdes uppfylla kriterier för godkänd studiekvalitet. Den systematiska litteraturgranskningen omfattar slutligen 11 studier vilka tabellerats, se Tabell 4.3. Studier som exkluderades redovisas i Bilaga 3, [www.sbu.se/barnvaccinationer](http://www.sbu.se/barnvaccinationer).

Abstrakt	61
Bedömda relevanta, beställda i fulltext	22
– Exkluderade	11
– Inkluderade	11

Samtliga inkluderade studier avser beräkningar baserade på epidemiologiska data och kostnader (såväl direkta som indirekta) i andra länder än Sverige. Detta minskar möjligheten till generaliserbarhet från studiernas resultat till svenska förhållanden dvs relevansen för svensk sjukvård kan ifrågasättas.

Kostnadseffektivitet från samhällsperspektiv av prenatal screening av hepatit B och vaccinering vid positivt test beräknades av Arevalo och medarbetare [27] med tillämpning av data från USA, Tabell 4.3. Även indirekta kostnader i form av förtida dödsfall var inkluderade, upp till 50 år efter tillfället för smitta och därav inträffad leversjukdom. Författarna beräknade att vid 0,06 procent prevalens uppnåddes ”break-even” för summan av direkta och indirekta kostnader, men om enbart direkta kostnader beaktades uppnåddes ”break-even” först vid en prevalens på 0,9 procent, dvs 15 gånger högre. Den vid tiden för studiens genomförande aktuella prevalensen för hepatit B var 0,2 procent i USA. I modellen antogs inga biverkningar av vaccination förekomma. Vaccinationskostnaden inkluderade vaccinet för fyra vaccinationstillfällen och ett läkarbesök, för övriga tre tillfällen antogs enligt modellen att vaccinet gavs vid rutinbesök efter förlossningen.

Kostnadseffektivitet av vaccination mot hepatit B-virus beräknades från ett sjukvårdsperspektiv för USA av Bloom och medarbetare [28], Tabell 4.3. Tre olika strategier utvärderades – ingen vaccination, allmän vaccination respektive screening och vaccination vid positivt utfall – för fyra olika kohorter: nyfödda, tioåringar, vuxna högriskgrupper respektive alla vuxna. Analysen, som baserades på en beslutsträdsmodell över 30 år, visade att med diskontering av såväl kostnader som effekter (vunna levnadsår, ”Life Years Saved”, LYS) uppnåddes per 10 000 massundersökta mödrar, med vaccination av barnen i händelse av positivt test, en sammanlagd effekt av 18,5 LYS, jämfört med alternativet ingen

screening eller vaccination, och till en kostnad av 42 067 us-dollar per LYS. Denna strategi, med tillägg för fortsatt vaccinering av barnen vid 10 respektive 20 års ålder, var mest kostnadseffektiv och beräknades till 3 695 us-dollar per LYS. Det dyraste alternativet var screening av alla vuxna och vid positivt fynd vaccinering av de vuxna, vilket beräknades motsvara 279 184 us-dollar per LYS.

I en italiensk kostnadsintäktskalkyl av Demicheli och medarbetare jämfördes en antagen massvaccination mot hepatit B med nuläget dvs utan massvaccination [29], Tabell 4.3. Kalkylen baserades på 100 procent effekt av vaccinationen och att samtliga nyfödda blev vaccinerade. Beräkningarna visade att den samhällsekonomiska intäkten översteg kostnaderna endast om de högsta värdena för prevalens och behandlingseffekter infriades. Dessutom togs i kalkylen ingen hänsyn till eventuell flockimmunitet ("herd-immunity"). Författarna kommenterade att massvaccination inte kan motiveras vid den relativt låga incidens för hepatit B som gällde för Italien (avsåg början av 1990-talet).

I en Markov-modell tillämpad på engelska epidemiologiska data genomförde Fenn och medarbetare en kostnadseffektivitetsanalys från ett sjukvårdsperspektiv [30], Tabell 4.3. Fyra strategier prövades; allmän vaccination av nyfödda, barn vid 6 års ålder, barn vid 11 års ålder och kombinationen nyfödda med tilläggs vaccinering vid 11 års ålder.

Både effekter och kostnader diskonterades, hänsyn togs till antagen floceffekt, och uppföljningstiden sattes till 25 år. Analysen visade relativt små skillnader mellan de olika strategierna men alternativet vaccination av spädbarn hade den lägsta kostnaden per LYS. Med både kostnader och effekter diskonterade beräknades kostnaden till 227 130 brittiska pund per LYS, men om enbart kostnader diskonterades skattades kostnaden till 5 234 brittiska pund per LYS. Känslighetsanalysen visade att modellens beräkningar främst påverkades av antaganden om incidensens storlek.

Med en kostnadsintäktskalkyl beräknade Ginsberg och medarbetare den samhällsekonomiska nyttan av ett nationellt vaccinationsprogram i Israel [31], Tabell 4.3. Tidsmässigt var studien definierad för perioden 1990

till 2034. Enligt författarna gav strategin vaccination av alla nyfödda men utan föregående screening av mödrar, den högsta kvoten för intäkter (effekter) jämfört med kostnader, dvs 2,8 till 1. I kalkylen ingick även intäkter i form av minskad dödlighet, där varje dödsfall hade en beräknad kostnad av 48 645 US-dollar.

Epidemiologiska data för Spanien användes i en Markov-beräkning av Garuz och medarbetare för att från ett samhällsperspektiv bedöma den mest kostnadseffektiva vaccinationsstrategin av tre alternativ med allmän vaccination mot hepatit B, alla spädbarn, alla 12-åringar och kombinationen spädbarn med tilläggs vaccinering vid 12 års ålder [32], Tabell 4.3.

Som ett fjärde alternativ jämfördes det mest kostnadseffektiva av de tre första alternativen med screening av havande kvinnor och vid positivt test vaccination av de nyfödda. Uppföljningstiden var 30 år, och patientföljsamheten varierades mellan 68 och 100 procent. Enligt författarna var alternativet vaccination av 12-åringar mest kostnadseffektivt om enbart kostnader diskonterades, med en beräknad kostnad av 13 US-dollar per undviket fall av hepatit B. Om även effekter diskonterades var likaså alternativet vaccination av 12-åringar det mest kostnadseffektiva till en beräknad kostnad av 29 US-dollar per undviket fall av hepatit B.

I en Markov-modell studeras effekterna av att ge ett kombinationsvaccin (Hib/hepatit B) till alla spädbarn, jämfört med att ge vaccin selektivt till barn i riskgrupper [33], Tabell 4.3. Beräkningarna baseras på en födelsekohort av 260 000 individer vilka följs livet ut enligt förväntad livslängd. Med diskontering (5 procent dvs en nu för tiden hög nivå) även av överlevnadsår beräknas 217 vunna levnadsår (LYS) och 77 procent färre infektioner inträffa. Nettokostnaden beräknades till drygt 2,5 miljoner australiska dollar, omräknat per LYS motsvarande 11 862 australiska dollar. Vid en lägre diskonteringsränta på 3 procent beräknades kombinationsvaccinet ge lägre totala kostnader dvs vara kostnadsbesparande (den dominerande strategin).

Med en Markov-modell genomförde Krahn och medarbetare en kostnadseffektivitetsanalys för Kanada och USA enligt två strategier; vaccinera alla nyfödda respektive vaccinera nyfödda till HbsAG-positiva

mödrar (efter positivt screeningutfall) [34], Tabell 4.3. Modellberäkningen är tydligt specificerad och med antaganden om 70 procent följsamhet till screening respektive 90 procent följsamhet till vaccination samt 84 procent effekt av vaccinet. Såväl kostnader som effekter diskonterades. Den marginella kostnadseffektiviteten beräknades till 30 347 US-dollar för vaccination av alla nyfödda jämfört med 34 462 US-dollar för den selektiva strategin. Känslighetsanalys visade att ett pris av högst 7 US-dollar per dos vaccin kunde accepteras för att den marginella kostnadseffektiviteten skulle hållas inom rimliga nivåer.

För engelska förhållanden genomförde Mangtani och medarbetare en kostnadseffektanalys från sjukvårdens perspektiv med vunna levnadsår ("Life years saved", LYS) som utfallsmått [35], Tabell 4.5. Tre strategier jämfördes: allmän vaccinering av barn under ett års ålder, allmän vaccinering av barn vid 12 års ålder, selektiv vaccinering av riskgrupper (bisexuella, homosexuella, narkomaner, dialyspatienter m fl). Fullständig kostnadsberäkning gjordes för vaccinationsprogrammet dvs inte enbart för vaccinet. Med diskontering enbart av kostnader var allmän vaccinering av barn under ett år den mest kostnadseffektiva strategin. Med diskontering både av kostnader och effekter (LYS) var strategin allmän vaccinering av barn vid 12 års ålder mest kostnadseffektiv beroende på att utfallseffekterna för barn förväntades under färre antal år än för spädbarn. Selektiv vaccinering mot hepatit B kan, enligt författarna, möjligen anses vara god medicinsk praxis men den medför den minst effektiva resursanvändningen.

I en välgjord modellstudie av Margolis och medarbetare studerades kostnadseffektivitet för tre olika strategier för vaccination mot hepatit B; vaccination av spädbarn till HbsAG-positiva mödrar, rutinvaccination av alla småbarn (1–5 år) och rutinvaccination av yngre tonåringar [36].

För alternativet vaccination av spädbarn var kostnader för screening av mödrar inkluderade, och för de två övriga alternativen administrationskostnader för vaccinationsprogrammet. Diskontering gjordes av såväl kostnader som effekter. Strategin med screening av mödrar och vaccination av barn till mödrar som testar positivt medförde lägst kostnad per förhindrat dödsfall, dvs 4 803 US-dollar, respektive per sparat levnadsår

(LYS), dvs 164 US-dollar. Vid diskontering även av effekten uppgick kostnaden till 2 701 US-dollar/LYS. Författarnas slutsats är att strategin med vaccination av barn till ”riskmödrar” är kostnadseffektiv.

Ett kombinationsvaccin hepatit B och *Haemophilus influenzae* typ b(Hib)-vaccin, istället för separata hepatit B- respektive Hib-vaccinationer, analyserades med hjälp av en Markov-modell tillämpad på epidemiologiska data och vaccinationskostnaden från USA [37], Tabell 4.3. Beräkningarna gjordes från ett sjukvårdsperspektiv med 30 års uppföljningstid, och följsamheten varierande mellan 75 procent (varje vaccin ges för sig) och 95 procent (vaccination i ett sammanhang med kombinationsvaccin hepatit B och Hib-vaccin) enligt beräkningarnas antaganden. Det multivalenta vaccinet var 12 procent dyrare än varje vaccin för sig i kombination men skulle samtidigt leda till 53 procent färre insjuknade fall. Räknat per vunnet överlevnadsår (LYS) uppgick marginalkostnaden till 17 700 US-dollar. Sensitivitetsanalysen visade att följsamhet till vaccination var den faktor som hade störst inverkan på beräkningens utfall. Ingen diskussion fördes om möjligheten att få till stånd en högre grad av följsamhet med redan befintliga vacciner som ges separat.

## Diskussion

### *Haemophilus influenzae* typ b

Av de inkluderade kostnads-intäktsanalyserna (CBA) visade nio av tio en positiv kvot, dvs samhällsnyttan uttryckt som intäkt av Hib-vaccination översteg kostnaderna. Endast en studie angav som huvudalternativ en kvot lägre än 1,0 dvs 0,9 men visade samtidigt i en känslighetsanalys att kvoten kunde uppgå till 1,8:1 vid högre incidens [6].

Spridningen för den samhällsekonomiska nytta (intäkt) till kostnads-kvoten (B/C), varierade mellan 0,9:1 [6] och 5,3:1 [10]. Då vaccinations-effekten är relativt likartad mellan olika modellstudier (med referens till publicerade epidemiologiska studier och försöksstudier), liksom följsamheten (i allmänhet 80–90 procent, Hay och medarbetare [4] undantagen med 60 procent), återstår incidensen som den variabel som har stor betydelse för ”nettoeffekten” av vaccinationen och därmed för vilken B/C-kvot som kalkylen kan förväntas ge upphov till.



Under en viss nivå för incidens blir den samhällsekonomiska nettoeffekten negativ. Så angav Garpenholt och medarbetare att incidensen 23 per 100 000 och år (jämfört med huvudalternativet 54 per 100 000) utgjorde en nedre gräns för ett positivt samhällsekonomiskt utfall av Hib-vaccination [1].

Av de inkluderade studierna av kostnadseffektivitet från sjukvårdsperspektiv angav en studie rimliga kostnader per QALY (64 688 franska francs per kvalitetsjusterat levnadsår/”Quality adjusted life years”, QALY) [12]; respektive en översiktlig WHO-studie rimliga kostnader per räddat liv (58–72 us-dollar/räddat liv) ur globalt perspektiv [14]. Slutsatsen blir att Hib-vaccinering från sjukvårdsperspektiv är visat kostnadseffektiv.

Med stöd av en väl redovisad systematisk litteraturgranskning av ekonomiska studier om Hib ställdes frågan om ekonomiska modellutvärderingar är användbara för beslutsfattare [38]. Efter bedömning med hjälp av publicerade checklistor (bl a Drummonds) återstod 18 studier. Granskningen visar att det föreligger stora brister på tydlighet (”transparency”) i kostnadsberäkningen av behandling av Hib-sjukdom, bl a att det tillämpas olika skattningar av vaccinets effekt. Resultaten av beräkningar av kostnadseffektivitet varierar, från 17 us-dollar till 7 831 us-dollar per vunnet levnadsår (LYS), vilket ändå får anses vara en mycket låg kostnad. Författarna föreslår en tydligare koppling till aktuella budgetrestriktioner och vaccinpriser för att modellstudierna ska få större relevans för beslutsfattare, dvs en form av ekonomisk konsekvensanalys. Som en allmän kommentar kan framhållas att analyser av kostnadseffektivitet (CEA) liksom av kostnadsnytta (CUA) har en nationell begränsning i form av kostnader (för vaccin, läkarbesök osv), allmänhetens upplevda livskvalitet (t ex kvalitetsjusterade levnadsår, QALY) och epidemiologiska grunddata, dvs de för modellanalysen väsentliga grunddata kan variera från nation till nation.

## Kikhosta

Ingen av de inkluderade studierna om kikhostevaccination avser svenska förhållanden. Därmed saknas studier baserade på svensk epidemiologi liksom för Sverige aktuella kostnadsdata.

Samtliga inkluderade studier anger att vaccination mot kikhosta medför positiva effekter vilka kan omsättas i sjukvårdsekonomiska eller i samhällsekonomiska termer. Tre studier fokuserar på vaccination jämfört med icke-vaccination [17–19], tre studier jämför helcellsvaccin med acellulärt vaccin [22–24] och tre studier fokuserar särskilt på påfyllnadsdos av redan vaccinerade [21,25,26]. Vidare jämförs i en modellstudie från Australien vaccinering av barn vid födseln, en månads ålder eller av föräldrar inför barnets födelse med föreliggande vaccinationsprogram [20].

Koplan och Hinman och medarbetare [17,18] har båda begränsat analysen till ett sjukvårdsperspektiv men kommer fram till olika nivå på det positiva utfallet, B/C 2,6:1 för Koplan och medarbetare jämfört med 11,1:1 för Hinman. En förklaring är att Hinman räknar med en skyddseffekt av 80 procent mot 70 procent för Koplan. En annan förklaring är att Hinmans huvudalternativ inkluderar effekter av flockeffekt ("herd immunity"), men om denna räknas bort förändras B/C-kvoten till 3:1 dvs nära den nivå som Koplan anger. I Beutels och medarbetares studie tillämpas ett samhällsperspektiv när acellulärt vaccin jämförs med icke-vaccination [19]. Här beräknas nyttan (dvs reducerade sjukvårdskostnader) överstiga kostnaden (dvs för vaccinet) vid en följsamhet över 60 procent.

Jämförelsen mellan helcellsvaccin och acellulärt vaccin visar enligt Ekwuene och medarbetare att helcellsvaccin ger bäst samhällsekonomiskt utfall [22]. Detta motsägs av Iskedjian och medarbetare som hävdar att det acellulära vaccinet dominerar över helcellsvaccinet. Iskedjian och medarbetare använder i sin modell skyddseffekt av helcellsvaccin motsvarande 50 procent [23]. Studien saknar dock relevans för svenska förhållanden eftersom helcellsvacciner inte används i Sverige. Slutligen visar Tormans och medarbetare att följsamheten är den faktor som främst avgör vilken vaccintyp som har

bäst kvot–nytta jämfört med kostnader för helcells vaccin jämfört med acellulärt vaccin [24]. Under 52,5 procent följsamhet ger helcells-vaccinet bäst utfall, medan det acellulära har bäst kvot för nytta/kostnader över 52,5 procent följsamhet. Den lägre täckningsgraden avspeglar emellertid inte svenska förhållanden (98 procent).

Effekter av påfyllnadsdos har i de inkluderade studierna endast tillämpat ett sjukvårdsperspektiv. Edmunds och medarbetare anger att det är mer kostnadseffektivt att ge påfyllnadsdoser till redan vaccinerade 4-åringar än till redan vaccinerade 15-åringar vid en masseffekt under 60–70 procent, men tvärtom vid en masseffekt över 70 procent [21]. Stevenson och medarbetare anger en rimligt hög kostnad per förhindrat fall av kikhosta, mellan 400 och 3 055 brittiska pund [25].

En studie med DALY ("Disability adjusted life years") som utfallsmått baserades på många antaganden om olika variabelvärden [20]. Osäkerheten blir därmed stor när det gäller bedömningen av beräkningarnas relevans. DALY som hälsoekonomiskt utfallsmått är även kontroversiellt.

## **Hepatit B**

Hepatit B-vaccinering från ett samhällsperspektiv är dvs ofullständigt studerat.

Hepatit B-vaccinering från ett sjukvårdsperspektiv, analyserat som kostnadseffekt (cost-effectiveness) visas ge störst effekt i modellstudier omfattande kombinationsvaccin (hepatit B och Hib) [33,37].

Vaccinering av nyfödda är enligt modellstudier den mest kostnads-effektiva strategin [28,30] men kostnaden per vunnet levnadsår (LYS) blir hög.

Inför diskussion om eventuell införande av allmän vaccination mot hepatit B i Sverige behöver särskilda beräkningar utföras med epidemiologiska data (inklusive riskgrupper) och kostnadsdata relevanta för svenska förhållanden.

I en litteraturöversikt av publicerade modellstudier av vaccination mot hepatit B analyserar Edmunds och medarbetare varför man i studierna har kommit till så olika slutsatser [39]. Några viktiga skäl framhålls:

- olika nivåer för diskontering, från 0 till 6 procent;
- tidshorisonten, från 1 till 50 år;
- arbetskostnaden för att ge vaccin, från ingen till motsvarande lönekostnad per tidsenhet;
- kostnader för vaccin varierar mellan olika länder och över tid;
- olika använda utfallsmått;
- olika design på modeller, statiska jämfört med dynamiska
- incidens, prevalens
- riskgrupper.

Edmund och medarbetares analys stämmer väl med vad som framkom vid vår litteraturgenomgång. Diskontering även av effekten av vaccinering ökar kostnaden högst påtagligt, räknat som en kostnad per vunnet levnadsår (LYS) [28].

Uppfattningar motsvarande Edmunds ovan uttrycks också i en litteratursammanställning av Beutels och medarbetare [40], som framhåller att statiska modeller kan ha ett berättigande för beräkningar av allmän vaccination med hög följsamhet, däremot inte för vaccination riktad till särskilda målgrupper.

**Tabell 4.1** Ekonomiska aspekter: *Haemophilus influenzae* typ b – Modellstudier.  
(Rörande bedömning av studiekvalitet se Kapitel 2.)

Författare År, referens Land	Studiedesign Perspektiv	Population	Intervention Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Kontroll Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Resultat interventions- grupp	Resultat kontrollgrupp	Kostnadsberäkningar – Huvudalternativ – Sensitivitetsanalys	Studie- kvalitet/ Kommen- tarer
Cochi et al 1985 [9] USA	CEA, CBA Beslutsträd Sjukvårdsperspektiv	Kohort nyfödda n=3 684 000 med 60 fall per 100 000 och år av Hib-fall	80% av kohorten Hib-vaccinerade vid 18 respektive 24 månaders ålder. Hib-PRP-vaccin givet separat vid annat läkarbesök, ej inkluderat med DTP-vaccin. 5 års uppföljning	Ingen vaccination 5 års uppföljning	90% skyddseffekt i 2 år, 1 fall med svår systemreak- tion per 58 000 vaccinerade (ana- fylaktoid reaktion)	2 582 fler Hib-fall, 129 fler dödsfall pga Hib och 368 fler neurologisk funktionsnedsätt- ning till följd av Hib-meningit än i interventions- gruppen	<i>Sjukvårdskostnader</i> <i>Kort sikt</i> 18 månader: B>C 1,5 24 månader: B<C 0,4 <i>Lång sikt</i> 18 månader: B>C 3,0 24 månader: B<C 0,7 Vaccination vid 18 månader ger lägre totalkostnad även vid 50% vaccinationsgrad respektive fördubblat pris för vaccin (2 jämfört med 4 US\$), än vid 24 månader, marginalkostnad för vac- cinerings jämfört med genom- snittskostnad för för- hindrade Hib-fall. Ingen värdering av dödsfall, enbart sjukvårdsperspektiv	Hög kvalitet
Fagnani et al 2004 [15] Frankrike	CMA Modellstudie Socialför- säkrings- perspektiv: 1. Budget/ "Break-even" 2. Påverkan på täckningsgrad för hepatit B- vaccinering	Barn 2–24 månader. Beräkning per 1 000 barn	Kombinationsvac- cin Hib + difteri + tetanus + kikhosta + polio. Vidare inkluderades hepatit B. Fyra vaccinations- tillfällen vid 2–24 månaders ålder. Livslång upp- följning	Separat Hib- vaccin vs övriga vacciner. 5,86 vaccinations- tillfällen. 2–24 månaders ålder. Livslång upp- följning	Per vaccinations- cykel: 311,8 Euro	Per vaccinations- cykel: 315,9 Euro	1. Max pris för fem-vacciner- i-ett för "break-even": 53,77 Euro 2. Följsamhet till hepatit B- vaccinering beräknas kunna öka från 30 till 87%, kostnad 45,94 Euro per skyddat barn	Medelhög kvalitet
Garpenholt et al 1998 [1] Sverige	CBA Modellstudie Samhälls- perspektiv	Kohort Barn 0–4 år n=550 803 barn 54 Hib-fall per 100 000/ år	99% av kohorten vaccineras. Livslång upp- följning	Ingen vaccination, simulerad kon- trollgrupp. Livslång upp- följning	95% skyddseffekt	Simulerad utveck- ling baserad på epidemiologiska data	Marginalkostnad för att ge vaccin, genomsnittskostnader för ej använda resurser. Värdet av förlorat liv beräknat enligt Vägverkets metod: B>C dvs 2,7 Känslighetsanalys: B>C ner till incidens 23/100 000/år	Hög kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 4.1** fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Perspektiv	Population	Intervention Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Kontroll Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Resultat interventions- grupp	Resultat kontrollgrupp	Kostnadsberäkningar – Huvudalternativ – Sensitivitetsanalys	Studie- kvalitet/ Kommentarer
Ginsberg et al 1993 [3] Israel	CBA Modellstudie Samhälls- perspektiv	Födelsekohort 184,2 Hib/ 100 000	88% av kohorten vaccineras vid 3 respektive 4 tillfällen. Livs-lång upp- följning	Jämför två inter- ventionsgrupper med ingen vac- cinering	100% skyddseffekt (efter 3 respektive 4 tillfällen)	153 fler fall av Hib per 100 000 jäm- fört med vaccine- rade, under 5 års uppföljning	Marginalkostnad för vaccinering CBA-perspektiv: – sjukvård B>C 1,26 – samhälle B>C 1,45	Låg kvalitet
Harris et al 1994 [11] Australien	CUA Beslutsmodell Samhälls- perspektiv	Kohort 0–18 månader 251 136. 53 Hib/ 100 000 kaukasier, aboriginer 460/100 000/ år	91% av kohorten vaccineras. Jäm- för 3 tillfällen (2, 4, 12 månader) med 1 tillfälle (18 månader). Livslång upp- följning	Jämför två inter- ventionsgrupper	80% skyddseffekt (3 tillfällen) efter 2 år, respektive 30% (1 tillfälle)	630 fler fall av Hib jämfört med vac- cinerade under 5 års uppföljningstid	Kostnad/QALY: 1 956 US\$ för tre vaccinationer, 5 047 US\$ för en vaccination	Låg kvalitet
Hay et al 1990 [4] USA	CBA Modellstudie Samhälls- perspektiv	Kohort barn 18 månader	60% av kohorten vaccineras. Livslång upp- följning	Ingen vaccination, simulerad kon- trollgrupp. Livslång upp- följning	81% skyddseffekt i 18 månader, få komplikationer	1 845 fler Hib-fall i den ej vaccinerade gruppen jämfört med den vaccine- rade	Marginalkostnad för att ge vaccin. Intäkter värderade till genomsnittskostnader. B>C eller 2,1 till 4,3	Låg kvalitet
Hussey et al 1995 [5] Sydafrika	CBA Modellstudie Samhälls- perspektiv	Kohort nyfödda i Kapstaden, 666 Hib-fall per 100 000 barn <5 år	95% av kohorten vaccineras. Livslång upp- följning	Ingen vaccination. Livslång upp- följning	100% skyddseffekt, 3 doser, 1 system- reaktion per 58 000	221 fler Hib-fall i den ej vaccinerade gruppen jämfört med den vaccine- rade	Humankapitalmetod och WTP. Vaccination till marginalkostnad, sjukvård till genomsnittskostnad B>C dvs 1,29	Låg kvalitet
Jiménez et al 1999 [6] Spanien	CBA Modellstudie Samhälls- perspektiv	n=384 883 ettåringar 15 fall av Hib per 100 000 barn/år	90% av kohorten ettåringar. 5 års uppföljning	Ingen vaccination. 5 års uppföljning	99% skyddseffekt. En systemreaktion per 60 000 doser	120 med neuro- logisk funktions- nedsättning till följd av Hib- meningit. 1 920 Hib-fall fler än i den vaccine- rade gruppen	Värdet per förlorat liv 1 500 000 US\$. Netto B<C eller 0,9. Sensitivitetsanalys visar B/C 0,6–1,8. Marginalkostnad för vaccination, genomsnitts- kostnad för intäkterna = minskat sjukvårdsbehov	Hög kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Perspektiv	Population	Intervention Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Kontroll Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Resultat interventions- grupp	Resultat kontrollgrupp	Kostnadsberäkningar – Huvudalternativ – Sensitivitetsanalys	Studie- kvalitet/ Kommentarer
Limcangco et al 2001 [7] Filippinerna	CBA Modellstudie Samhälls- perspektiv	Kohort av nyfödda, 100 000	85% av kohorten ettåringar, tre till- fällena vaccinering. Livslång uppföljning	Ingen vaccination. 5 års uppföljning	90% skyddseffekt	553 fler Hib-fall/ år per 100 000 nyfödda om ej Hib-vaccinering	Marginalkostnad för vaccinering, genomsnitts- kostnad för intäkter. Värdet av liv enligt humankapitalmetoden B>C eller >2	Låg kvalitet
Livartowski et al 1996 [12] Frankrike	CEA Modellstudie Sjukvårds- perspektiv	Kohort barn 0–5 år 28 Hib-fall per 100 000 barn	95–100% av kohort vaccineras 10 års uppföljning	Jämför med en situation utan vaccinering	100% skyddseffekt av vaccinering (4 tillfällen)	>90% fler Hib och sequelae än de vaccinerade	Marginalkostnad för vaccinering. Genom- snittskostnader för minskat sjukvårdsbehov Perspektiv, FF/QALY: sjukvård: 71 631 samhälle: 64 688	Hög kvalitet
McIntyre et al 1994 [16] Australien	CEA, CUA Sjukvårds- perspektiv Ingen flock- -effekt inklu- derad	Barn 0–5 år Beräkning på hypotetisk kohort om 250 000	Fyra strategier: vaccinering för 6, 12 och 18 månader samt "catch-up" av äldre barn 6 månader: x 3 12 månader: x 2 18 månader: x 1 difleri/tetanus/ kikhosta samt för 12 månader MMR. Uppföljning 60 månader, 5% ränta. Effekt av Hib- vaccinering 90%	Ingen vaccination mot Hib. Uppföljningstid 60 månader	6 månader: 12,8 miljoner Aus \$ 12 månader: 12,4 miljoner Aus \$ 18 månader: 0,2 miljoner Aus \$ "Catch-up": 1,1–2,8 miljoner Aus \$	10,2 miljoner Aus \$	Kostnad per QALY i Aus \$: 6 månader: 6 930 12 månader: 9 136 18 månader: 1 231 "Catch-up" 8 630 till 117 100. Tröskelvärde för vaccin- kostnad, lägre kostnad än ej vaccinerade: 6 månader: 11,1 Aus \$ 12 månader: 9,8 Aus \$ 18 månader: 14 Aus \$ "Catch-up" 1,8–9,9 Aus \$	Medelhög kvalitet
Midani et al 1995 [13] USA	Retrospektiva data med kalkyl Sjukvårds- perspektiv	Nyfödda i Florida	60% av kohorten nyfödda Uppföljning 1984–1992	Förekomst av Hib och sjuk- vårdskostnader 1984–1992	80% reducerad förekomst av Hib och neurologisk funktionsned- sättning till följd av Hib-meningit	Jämförelseåret vid start 1984	Reducerade sjukvårds- kostnader från 27,4 till 4,9 miljoner US\$ per år i staten Florida	Låg kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 4.1** fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Perspektiv	Population	Intervention Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Kontroll Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Resultat interventions- grupp	Resultat kontrollgrupp	Kostnadsberäkningar – Huvudalternativ – Sensitivitetsanalys	Studie- kvalitet/ Kommentarer
Miller et al WHO 2000 [14]	CEA Modellstudie Samhälls- perspektiv	Nyfödda i alla länder	Samtliga barn	Jämför med en situation utan vaccinering	95% effekt av vaccination	339 000 till 424 000 fler dödsfall för ej vaccinerade barn jämfört med Hib- vaccinerade	Kostnad per räddat liv (enbart) från 58 till 72 US\$ (grov kalkyl)	Låg kvalitet
Pokorn et al 2001 [8] Slovenien	CBA Modellstudie Samhälls- perspektiv	Kohort nyfödda 16,4 Hib-fall per 100 000 yngre än 5 år	95% vaccineras. Uppföljningstid anges ej	Jämför med en situation utan vaccinering	95% effekt av vaccination (antal tillfällen ej angivet)	Endast kostnads- resultat anges	Humankapitalmetoden för räddat liv. Marginal- kostnad för vaccinering. Sjukvård pga sequelae till genomsnittskostnader. Perspektiv: sjukvård B<C 0,98 samhälle B>C 1,39	Låg kvalitet
Trollfors 1994 [2] Sverige	CEA, CBA Kalkyl Samhälls- perspektiv	157 Hib-fall per år för kohorten nyfödda, följda i 14 år	99% av en kohort nyfödda om 120 000. Uppföljningstid anges ej, 1 års- kalkyl. Vaccination vid 3 tillfällen	Ingen vaccination. Livslång upp- följning	Nära 99% skyddseffekt	6 dödsfall och 20 fall av neuro- logisk sequelae fler än i den vaccinerade gruppen	Vägverkets norm vid beräkning av värdet vid förlorat liv B>C eller 2,8 dvs samhällsekonomiskt motiverat. Ingen sensi- tivitetsanalys, ingen dis- kontering	Medelhög kvalitet
Zhou et al 2002 [10] USA	CEA, CBA Beslutsträd- modell Samhälls- perspektiv	Kohort nyfödda n=3 815 469	90% av en kohort nyfödda. 5 års uppföljning. 3 eller 4 Hib- doser. Start vid 2 månader	Ingen vaccination. 50 års uppföljning	>95% skydds- effekt, 2% av de vaccinerade får feber	3,8% Hib-incidens dvs 3,6% högre än de vaccinerade samt sequelae	Värdet av förlorat liv = värdet av produktions- förlusten. QALY-skattning B>C för sjukvård 3,4 och för samhälle 5,3	Medelhög kvalitet

CBA = Kostnads-intäktsanalys (cost benefit analysis); CEA = Kostnadseffektanalys (cost effectiveness analysis); CMA = Kostnadsminimeringsanalys (cost minimisation analysis); CUA = Kostnadsnyttoanalys (cost utility analysis); FF = Franska franc; MMR = Mässling-pässjuka-röda hund (measles-mumps-rubella); QALY = Kostnaden per kvalitetsjusterat år (quality adjusted life years); WTP = Willingness to pay



**Tabell 4.2 Ekonomiska aspekter: Kikhosta – modellstudier.**

Författare År, referens Land	Studiedesign Perspektiv	Population	Intervention Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Kontroll Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Resultat interventions- grupp	Resultat kontrollgrupp	Kostnadsberäkningar – Huvudalternativ – Sensitivitetsanalys	Studiekvalitet/ Kommentarer
Beutels et al 1999 [19] Italien	CEA, CBA Markov- modell Samhälls- perspektiv	Kohort nyfödda i Italien 575 000	3 doser inom 7 månader samt påfyllnadsdos vid 3 år. Uppföljning 6 år. Alternativa procentandelar för vaccination: 50, 60, 70, 80 och 90% skydds- effekt 85%	50% vaccinerade. 6 års uppföljning (= nuläge). Kal- kylexempel även utan vaccinering	Alternativet 80% täckning: 104 641 sjuka, 44 avlidna	Ingen vaccinering: 111 avlidna, 376 138 sjuka. Alternativt 50% vaccinerade: 80 avlidna, 221 678 sjuka	Vid 80% vaccinerade vs 50%: Totalkostnad 70,9 vs 86,3 miljoner US\$ Inkrementell föränd- ring –15,4 miljoner US\$ (= besparing)	Hög kvalitet
Edmunds et al 2002 [21] Storbritan- nien	CEA Modell Samhälle och vård- givare	Barn 4 respektive 15 år, vilka ges påfyllnadsdoser (redan vacci- nerade mot kikhosta före 1 års ålder)	Påfyllnadsdos. Ett vaccinations- tillfälle. Uppföljning 5 år. 84% av respek- tive åldergrupp får påfyllnadsdos. Skyddseffekt 95%, avser acellulärt vaccin	Ingen påfyllnads- dos. 5 års uppföljning	Jämfört med kontrollgrupp: 4–9 fler dödsfall, 21 000 till 35 000 fler läkarbesök, 3 300 till 5 500 fler vård dagar	Kostnad per vunnet levnadsår (LYS): sjukvårdsperspektiv: 14 000 £/LYS samhällsperspektiv: –9 000 till +4 000 £/LYS. Om högre effekt av indirekt skydd än 70% var påfyllnadsdos vid 15 år mer kostnadseffektiv än vid 4 år. Tvärtom vid mindre än 60% effekt	Hög kvalitet	
Ekwueme et al 2000 [22] USA	CBA Modell Sjukvårds- och samhälls- perspektiv	Födelsekohort 4,1 miljoner barn 0–15 år	a) DTaP (acellulär-) b) DTwP (helcells-) 93% vaccineras Skyddseffekt 96% (80–98,5)	Ingen vaccination	Per 100 000: 2 708 fall av kikhosta, 1 avlider, <1 encefalopati	Per 100 000: 66 686 fall av kikhosta, 27 avlidna, 10 encefalopati	Samhällsperspektiv: a) B/C=27:1 b) B/C=31:1 Sjukvårdsperspektiv: a) B/C=9:1	Medelhög kvalitet
Hinman et al 1984 [18] USA	CBA Sjukvårds- perspektiv	Födelsekohort 1 miljon barn 0–6 år	90% blir vacci- nerade inklusive påfyllnad, 80% skyddseffekt	Ingen vaccinering	9 728 insjuknar i kikhosta, 12 avlidna	101 876 insjuknar i kikhosta, 130 avlidna	B/C=11,1:1 Reducerar sjukvårds- kostnaden med 82%. Om ingen flockeffekt blir B/C=3:1	Hög kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Perspektiv	Population	Intervention Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Kontroll Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Resultat interventions- grupp	Resultat kontrollgrupp	Kostnadsberäkningar – Huvudalternativ – Sensitivitetsanalys	Studiekvalitet/ Kommentarer
Iskedjian et al 2001 [23] Kanada	Beslutsträd Sjukvårds- och samhälls- perspektiv CEA	Kohort barn, 100 000 0–8 år	Acellulärt vaccin vid 2, 4, 6 månader, påfyllnad vid 18 månader respektive 60 månader 95% täckning, 85% skyddseffekt	Helcellsvaccin, 95% täckning, 50% skyddseffekt	Per 100 000: 5 500 fall av kikhosta. 38 500 dagar från- varo från arbetet för föräldrar	Per 100 000: 16 000 fall av kikhosta, 112 000 dagar frånvaro från arbetet	Acellulärt vaccin dominerar över hel- cellsvaccin i CEA, från både sjukvårds- och samhällsperspektiv. Jämförda helcells- vaccinet av tveksam relevans för Sverige	Låg kvalitet
Koplan et al 1979 [17] USA	CBA Beslutsmodell Sjukvårds- perspektiv	Födelsekohort 1 miljon barn 0–6 år	Trippelvaccin vid 2, 4 och 6 månader + påfyllnadsdos vid 18 månader 90% vaccineras	Ej vaccinerade	70% skyddseffekt i 5 år	Per miljon barn: + 6 755 fler in- sjuknar, + 142 fler pneumonier, + 36 fler apnéer, + 7 fler döda + 2 fler encefalopati	Benefit > Costs=2,6:1 Sensitivitetsanalys anger B/C=1,5:1	Hög kvalitet (men begränsat perspektiv)
Purdy et al 2004 [26] USA	Kostnadsin- täkt CBA Samhälls- perspektiv Flockeffekt beaktas ej	7 strategier 1: 10–19 år 2: 20+ år 3: 50+ år 4: 18+ år med KOL 5: Hemma- varande med barn <1 år 6: Sjukvårds- anställda 10+ år 7: Incidens per 100 000 personår: 450–507, minimum 370 (= lab bekräf- tade), maxi- mum 620	Påfyllnadsdos 10 års uppföljning. 3% diskontering. Vaccineffekt 88% år 1, minskar med 10% per år (antagande) Difteri-tetanus- kikhostevaccin Följsamhet 40% (minimum 20, maximum 100)	Kontrollgrupp, motsvarande grupper, men utan påfyllnads- dos, men vac- cinerade <2 års ålder	<u>Antal insjuknade 2001–2010</u> 10–19 år: 1 887 000 till 3 387 000 <u>Samhällskostnad 2001–2010</u> 10–19 år: 1 700 till 3 000 miljarder US\$ Strategin 10–19 år gav störst vinst för samhället	<u>Antal insjuknade 2001–2010</u> 10–19 år: 3 687 000 <u>Samhällskostnad 2001–2010</u> 10–19 år: 3 342 miljarder US\$	”Break-even” för vac- cination 36,92 US\$ för strategin 10–19 år (mini- mum 13,01 till maximum 111,22)	Hög kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 4.2** fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Perspektiv	Population	Intervention Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Kontroll Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Resultat interventions- grupp	Resultat kontrollgrupp	Kostnadsberäkningar – Huvudalternativ – Sensitivitetsanalys	Studiekvalitet/ Kommentarer
Scuffham et al 2004 [20] Australien	Markov- modell. Sjukvårds- perspektiv. Kostnads- effektivitet. Ej flokkeffekt	Beräknat på barn 0–6 månader samt föräldrar	Vaccination av: – föräldrar vid barns födelse – nyfödda – barn upp till 12 månader Följsamhet 100% Skyddseffekt 85% av normala	Nuvarande vaccinering vid 2, 4, 6, 18 och 48 månaders ålder	Kostnad Aus\$ per DALY: – nyfödda 330 175 – 1 mån ålder 735 994 – föräldrar 787 504	Kontrollgruppen hade lägst kostnad men ingen DALY- beräkning	Behov av sluten vård vid komplikationer, en viktig kostnadsdrivande faktor	Låg kvalitet
Stevenson et al 2002 [25] England	Markov- modell. Sjukvårds- perspektiv	Beräknat på 682 700 barn 4–5 år	Påfyllnadsdos vid 4–5 år för 85% av de 94% som tidigare blev vaccinerade. Uppföljning i 5 år		Skyddseffekt av påfyllnadsdos 78–88% – 4 113 färre insjuknar – 1,1 färre avlidna Inkluderar flock- effekt	14 332 fall av kik- hosta, 4,2 avlidna	Kostnad för vaccin 6 £ mer än DT-vaccin. Ingen värdering av liv. Kost- nadsökning netto 12,57 miljoner £ (som lägst 11,36 miljoner £)	Hög kvalitet
Tormans et al 1998 [24] Tyskland	Markov- modell. Sjukvårds- och samhälls- perspektiv	Födelse- kohort 809 000 0–6 år	a) Helcells vaccin 45% täckning, 90% skydd b) Acellulärt, 45% täckning 85% skyddseffekt c) Acellulärt, 90% täckning 85% skyddseffekt		a) 351 387 sjuka, 755 avlidna b) 363 828 sjuka, 763 avlidna c) 169 525 sjuka, 636 avlidna (av flera utfall)	558 132 sjuka, 891 avlidna (av flera utfall)	B/C vid 45% täckning: Helcells vaccin 6,83:1 Acellulärt 4,46:1 Extremt låg täckning med helcells vaccin, tveksam relevans för Sverige	Låg kvalitet

B/C = Benefit/Cost; CBA = Kostnads–intäktsanalys (cost benefit analysis); CEA = Kostnadseffektivitetsanalys (cost effectiveness analysis); DALY = Funktionsjusterade levnadsår (disability adjusted life years); DT = Difteri- och tetanusvaccin; KOL = Kroniskt obstruktiv lungsjukdom; LYS = Vunna levnadsår (life years saved)

**Tabell 4.3** Hälsoekonomiska aspekter: hepatit B – Modellstudier.

Författare År, referens Land	Studiedesign Perspektiv	Population	Intervention Dos Uppföljningstid Behandlingstid	Kontroll Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Resultat interventions- vs kontrollgrupp	Kostnadsberäkningar – Huvudalternativ – Sensitivitetsanalys	Studiekvalitet/ Kommentarer
Arevalo et al 1988 [27] USA	Beslutsmodell Samhällsperspektiv Kostnadsintäktanalys	Kohort Havande kvinnor	Prenatal screening och vaccination vid positivt fynd. Följsamhet 100%	Ingen screening eller vaccinering	Per 100 000 havande kvinnor: 2 till 140 färre fall av akut neonatal hepatit och 18 till 1 400 färre fall av kronisk leversjukdom	Screening och vacci- nering beräknades kosta 2,5–4 miljoner US\$ per 100 000 kvinnor. ”Break-even” beräknat till 0,06% prevalens för direkta + indirekta kostnader, men 0,9% om enbart direkta kostnader	Låg kvalitet
Bloom et al 1993 [28] USA	Beslutsmodell Sjukvårdsperspektiv Kostnadseffektivitet	Fyra olika: Nyfödda Tioåringar Vuxna hög- riskgrupper	Screening av nyblivna mödrar + vaccination om positivt test alternativt allmän vaccina- tion av 10-åringar respektive vuxna. 30 års uppföljning	Ingen screening eller vaccinering	Diskonterad effekt LYS per 10 000: Nyfödda: 18,5 10-åringar: 0 Vuxna: 4,8 Högriskgrupp: 32,6 Nyfödda till mödrar med hög risk samt alla 10-åringar: 27,8	Kostnad per LYS, dis- konterad kostnad och effekt: Nyfödda 42 067 US\$ Vuxna 279 184 US\$ Nyfödda till mödrar med risk + 10-åringar 3 695 US\$	Medelhög kvalitet
Demicheli et al 1992 [29] Italien	Modellanalys Samhällsperspektiv Kostnadsintäktanalys	Kohort nyfödda	Vaccin 100% effekt. Följsamhet 100%. Beaktar ej flokkeffekt	Nuläget dvs ingen vaccination	Inga kliniska data anges	Intäkterna > kostnaderna efter 13 år men endast vid de högsta kostnads- estimaterna. Författarens slutsats att massvaccination mot hepatit B inte är samhälls- ekonomiskt motiverad vid låg incidens	Låg kvalitet
Fendrick et al 1999 [37] USA	Markov-modell Sjukvårdsperspektiv Kostnadseffektivitet	Kohort nyfödda i USA	Kombinationsvaccin hepatit B och Hib-vaccin i en dos 30 års uppföljning. Följsamhet 95%	Nuläget separat vaccination mot hepatit B respektive Hib. Följsamhet 75% respektive 95%	Per 1 miljon nyfödda beräknas 205 färre dödsfall relaterade till hepatit B och 417 diskonterade LYS fler	Kombinationsvaccin 12% högre kostnad än separat hepatit B respektive Hib. Marginalkostnad 17 700 US\$ per LYS. Följsamheten hade störst betydelse för utfallet	Medelhög kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 4.3** fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Perspektiv	Population	Intervention Dos Uppföljningstid Behandlingstid	Kontroll Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Resultat interventions- vs kontrollgrupp	Kostnadsberäkningar – Huvudalternativ – Sensitivitetsanalys	Studiekvalitet/ Kommentarer
Fenn et al 1996 [30] Storbritannien	Markov-modell Sjukvårdsperspektiv Kostnadseffektivitet	Olika kohorter Nyfödda res- pektive 6 och 11 år	Fyra strategier för allmän vaccinering mot hepatit B: – Nyfödda – 6-åringar – 11-åringar – Kombination av nyfödda och 11-åringar. Följsamhet 100%	Ingen vaccinering	Anges ej	Liten skillnad mellan strategierna, men alter- nativet nyfödda var mest kostnadseffektivt, odis- konterade effekter visade 5 234 £/LYS men diskon- terade effekter visade 227 130 £/LYS. Nivån för incidensen hade störst betydelse för utfallet	Hög kvalitet
Garuz et al 1997 [32] Spanien	Markov-modell Samhällsperspektiv Kostnadseffektivitet	Kohorter – Nyfödda – 12-åringar i Spanien	Fyra olika strategier för allmän vaccination: – Nyfödda – 12-åringar – Kombination nyfödda och 12-åringar. Uppfölj- ning 30 år. Bäst av de tre alternativen jämfördes med vaccination av nyfödda till hepatit B- positiva kvinnor (screening)	Vaccination enbart av nyfödda till kvinnor i risk- grupper	Antalet undvikna fall totalt, efter antal år: 10 år: 16 665 20 år: 79 672 30 år: 143 041 Ingen flockeffekt beaktad	Mest kostnadseffektivt att vaccinera 12-åringar, kostnad per undviket fall beräknat till 13 US\$	Låg kvalitet
Ginsberg et al 1992 [31] Israel	Beslutsmodell Samhällsperspektiv Kostnadsintäkts- analys (CBA)	Befolkningen i Israel 1990–2034	Fyra olika strategier: – Alla nyfödda – Screening av blivande mödrar och vaccination om positivt test – Screening av blivande mödrar och aktiv vac- cinerings om positivt test – Screening av både HbsAg och anti-HB samt vaccinering om positivt	Inten screening eller vaccination	Anges inte	Intäkt vs kostnad var 2,8 till 1 dvs gav störst sam- hällsvinst att vaccinera alla nyfödda utan föregående screening av mödrarna	Låg kvalitet
Harris et al 2001 [33] Australien	Markov-modell Sjukvårdsperspektiv Kostnadseffektivitet Diskonterings 5%	Risk för hepatit B i befolkningen för olika åldersgrupper	Kombinationsvaccin Hib och hepatit B- vaccin till alla spä- dbarn. Följsamhet 87% Skyddseffekt 98%	Selektiv vac- cinerings av hepa- tit B-infekterade och risk för hepa- tit B-virusmitta. Följsamhet 65%	Kombination gav 77% färre hepatit 217 LYS (diskonterat)	Kombinationsstrategin + 2 535 206 Aus \$ för 260 000 individer i kohorten. Kombinationsstrategin per LYS var 11 862 Aus \$	Medelhög kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.3 fortsättning

Författare År, referens Land	Studiedesign Perspektiv	Population	Intervention Dos Uppföljningstid Behandlingstid	Kontroll Dos Behandlingstid Uppföljningstid	Resultat interventions- vs kontrollgrupp	Kostnadsberäkningar – Huvudalternativ – Sensitivitetsanalys	Studiekvalitet/ Kommentarer
Krahn et al 1993 [34] Kanada	Markov-modell Samhällsperspektiv	Vaccinera alla nyfödda vs nyfödda med HbsAG-positiva mödrar. Prevalens 0,3%	Screening med sensitivitet och specificitet 0,98 Följsamhet: Screening: 70% Vaccinering: 90%		Inga kliniska data anges	Massvaccinering: – Om effekt ej diskonteras 5 795 US\$/person – Om effekt diskonteras 30 347 US\$ Selektiv vaccinering: – Om effekt ej diskonteras 5 777 US\$ – Om effekt diskonteras 34 462 US\$	Hög kvalitet
Mangtani et al 1995 [35] Storbritannien	Modellkalkyl Kostnadseffektivitet Sjukvårdsperspektiv	Alternativ: – Barn <1 år – Barn 12 år – Endast selektivt för riskgrupper	Allmän vaccinering 3 gånger, selektivt 1 gång. Patientföljsamhet: 92% (barn <1 år), 80% (barn 12 år), 50% (riskgrupper). Uppföljning enligt "life-expectancy"	Ingen vaccination (prevalens i befolkningen 0,2–0,7%)	Inga kliniska data. Inga biverkningar inkluderade	Utan diskontering, per vunnet levnadsår (LYS): Barn <1 år: 2 853 £ Barn 12 år: 3 137 £ Selektivt: 9 516 £ Med diskontering, per LYS: Barn <1 år: 94 821 £ Barn 12 år: 51 817 £ Selektivt: 124 779 £	Låg kvalitet
Margolis et al 1995 [36] USA	Beslutsmodell Samhällsperspektiv Kostnadsintäkt (CBA)	Alternativ: – Perinatal prevention – Vaccinering av barn respektive tonåringar	– Förebyggande av perinatal smitta med screening + vaccinering av positiva fall. – Allmän vaccinering av barn 1–5 år. – Allmän vaccinering av tonåringar. Vaccinationseffekt 95%	Ingen vaccinering	Beräknat för en födelsekohort i USA: Perinatal prevention 4 837 färre akuta fall. Barnvaccinering 60 433 färre smittade	Marginalkostnad per LYS (respektive med diskonterad effekt): – Perinatal 164 US\$ (2 701 US\$) – Barn 1 522 US\$ (20 629 US\$) – Tonåringar 3 730 US\$ (27 919 US\$)	Hög kvalitet

Hib = *Haemophilus influenzae typ b*; LYS = Vunna levnadsår (life years saved)

## Referenser

1. Garpenholt O, Silfverdal SA, Levin LA. Economic evaluation of general childhood vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1998;30:5-10.
2. Trollfors B. Cost-benefit analysis of general vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1994;26:611-4.
3. Ginsberg GM, Kassis I, Dagan R. Cost benefit analysis of *Haemophilus influenzae* type b vaccination programme in Israel. *J Epidemiol Community Health* 1993;47:485-90.
4. Hay JW, Daum RS. Cost-benefit analysis of *Haemophilus influenzae* type b prevention: conjugate vaccination at eighteen months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:246-52.
5. Hussey GD, Lasser ML, Reekie WD. The costs and benefits of a vaccination programme for *Haemophilus influenzae* type B disease. *S Afr Med J* 1995;85:20-5.
6. Jimenez FJ, Guallar-Castillon P, Rubio Terres C, Guallar E. Cost-benefit analysis of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in children in Spain. *Pharmacoeconomics* 1999;15:75-83.
7. Limcangco MR, Armour CL, Salole EG, Taylor SJ. Cost-benefit analysis of a *Haemophilus influenzae* type b meningitis prevention programme in The Philippines. *Pharmacoeconomics* 2001;19:391-400.
8. Pokorn M, Kopac S, Neubauer D, Cizman M. Economic evaluation of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Slovenia. *Vaccine* 2001;19:3600-5.
9. Cochi SL, Broome CV, Hightower AW. Immunization of US children with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide vaccine. A cost-effectiveness model of strategy assessment. *JAMA* 1985;253:521-9.
10. Zhou F, Bisgard KM, Yusuf HR, Deuson RR, Bath SK, Murphy TV. Impact of universal *Haemophilus influenzae* type b vaccination starting at 2 months of age in the United States: an economic analysis. *Pediatrics* 2002;110:653-61.
11. Harris A, Hendrie D, Bower C, Payne J, de Klerk N, Stanley F. The burden of *Haemophilus influenzae* type b disease in Australia and an economic appraisal of the vaccine PRP-OMP. *Med J Aust* 1994;160:483-8.
12. Livartowski A, Boucher J, Detournay B, Reinert P. Cost-effectiveness evaluation of vaccination against *Haemophilus influenzae* invasive diseases in France. *Vaccine* 1996;14:495-500.
13. Midani S, Ayoub EM, Rathore MH. Cost-effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine program in Florida. *J Fla Med Assoc* 1995;82:401-2.
14. Miller MA, McCann L. Policy analysis of the use of hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b-, *Streptococcus pneumoniae*-conjugate and rotavirus vaccines in national immunization schedules. *Health Econ* 2000;9:19-35.
15. Fagnani F, Le Fur C, Durand I, Gibergy M. Economic evaluation of a combined DTPa, hepatitis B, polio, Hib vaccine. Potential impact of the introduction of Infanrix-Hexa in the French child-

- hood immunisation schedule. *Eur J Health Econ* 2004;5:143-9.
16. McIntyre P, Hall J, Leeder S. An economic analysis of alternatives for childhood immunisation against *Haemophilus influenzae* type b disease. *Aust J Public Health* 1994;18:394-400.
17. Koplan JP, Schoenbaum SC, Weinstein MC, Fraser DW. Pertussis vaccine – an analysis of benefits, risks and costs. *N Engl J Med* 1979;301:906-11.
18. Hinman AR, Koplan JP. Pertussis and pertussis vaccine. Reanalysis of benefits, risks, and costs. *JAMA* 1984;251:3109-13.
19. Beutels P, Bonanni P, Tormans G, Canale F, Crovari PC. An economic evaluation of universal pertussis vaccination in Italy. *Vaccine* 1999;17:2400-9.
20. Scuffham PA, McIntyre PB. Pertussis vaccination strategies for neonates – an exploratory cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2004;22:2953-64.
21. Edmunds WJ, Brisson M, Melegaro A, Gay NJ. The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2002;20:1316-30.
22. Ekwueme DU, Strebel PM, Hadler SC, Meltzer MI, Allen JW, Livengood JR. Economic evaluation of use of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine or diphtheria, tetanus, and whole-cell pertussis vaccine in the United States, 1997. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:797-803.
23. Iskedjian M, Einarson TR, O'Brien BJ, De Serres JG, Gold R, Gemmill IM, et al. Economic evaluation of a new acellular vaccine for pertussis in Canada. *Pharmacoeconomics* 2001;19:551-63.
24. Tormans G, Van Doorslaer E, van Damme P, Clara R, Schmitt HJ. Economic evaluation of pertussis prevention by whole-cell and acellular vaccine in Germany. *Eur J Pediatr* 1998;157:395-401.
25. Stevenson M, Beard S, Finn A, Brennan A. Estimating the potential health gain and cost consequences of introducing a pre-school DTPa pertussis booster into the UK child vaccination schedule. *Vaccine* 2002;20:1778-86.
26. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JI. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:20-8.
27. Arevalo JA, Washington AE. Cost-effectiveness of prenatal screening and immunization for hepatitis B virus. *JAMA* 1988;259:365-9.
28. Bloom BS, Hillman AL, Fendrick AM, Schwartz JS. A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1993;118:298-306.
29. Demicheli V, Jefferson TO. Cost-benefit analysis of the introduction of mass vaccination against hepatitis B in Italy. *J Public Health Med* 1992;14:367-75.
30. Fenn P, Gray A, McGuire A. An economic evaluation of universal vaccination against hepatitis B virus. *J Infect* 1996;32:197-204.



31. Ginsberg GM, Shouval D. Cost-benefit analysis of a nationwide neonatal inoculation programme against hepatitis B in an area of intermediate endemicity. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:587-94.
32. Garuz R, Torrea JL, Arnal JM, Forcen T, Trinxet C, Anton F, Antonanzas F. Vaccination against hepatitis B virus in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 1997;15:1652-60.
33. Harris A, Yong K, Kermod M. An economic evaluation of universal infant vaccination against hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision analytic approach to cost effectiveness. *Aust N Z J Public Health* 2001;25:222-9.
34. Krahn M, Detsky AS. Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B? A cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1993;13:4-20.
35. Mangtani P, Hall AJ, Normand CE. Hepatitis B vaccination: the cost effectiveness of alternative strategies in England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 1995;49:238-44.
36. Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *JAMA* 1995; 274:1201-8.
37. Fendrick AM, Lee JH, LaBarge C, Glick HA. Clinical and economic impact of a combination Haemophilus influenzae and Hepatitis B vaccine: estimating cost-effectiveness using decision analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:126-36.
38. Brinsmead R, Hill S, Walker D. Are economic evaluations of vaccines useful to decision-makers? Case study of Haemophilus influenzae type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:32-7.
39. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ. Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Stat Med*. 1999;18:3263-82.
40. Beutels P, Edmunds WJ, Antonanzas F, De Wit GA, Evans D, Feilden R, et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics* 2002;20:1-7.

## 5. 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 vaccinens 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 får enligt SBU:s principer för bedömning av studiekvalitet, låga bevisvärden och det samlade vetenskapliga underlaget bedöms då som begränsat eller otillräckligt, även om erfarenhet från flera länder visar att sjukdomen har kontrollerats eller t o m utrotats med vaccination (exempelvis kontroll av mässling och frånvaron av fosterskador orsakade av röda hund i Finland och Sverige).

Även ”naturliga experiment”, då ett vaccinationsprogram avbryts (t ex vaccination mot kikhosta i Sverige [1]) och sjukdomen återkommer, kan bekräfta ett vaccins effektivitet utan att detta kan tillmätas något formellt bevisvärde – även om sjukdomen åter minskar när vaccination återupptas [2].

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 avskrivras framför allt genom danska studier som utnyttjade ett nationellt vaccinationsregister och sjukvårdens diagnosregister i en jämförelse mellan vaccinerade och ovaccinerade barn i landet [3], en metodik som inte kan ges högsta bevisvärde.
- Vissa metoder där individerna används som sina egna kontroller i så kallade ”time-series”-studier anses inte ha något 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) [4].

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. Ett vaccinationsregister skulle möjliggöra en prospektiv uppföljning på individnivå vid införandet av ett nytt vaccin, vilket är en förutsättning för att med förbättrad precision kunna bedöma effektiviteten av det nya vaccinet. Ett register ökar chansen att biverkningar som rapporteras till vaccinatören registreras, vilket ger bättre möjlighet att härleda ovanliga biverkningar till ett specifikt vaccin. För att ett register ska fungera optimalt krävs både en skärpt rapportering av de sjukdomar man vaccinerar mot och en förbättrad biverkningsrapportering. Vid införandet av nya vacciner är det därför mycket viktigt att resurser avsätts för adekvat uppföljning av såväl effekter som eventuella sidoeffekter. Detta är en utmaning för myndigheter på nationell nivå, men också för sjukvårdshuvudmännen som har det primära ansvaret för medborgarnas hälso- och sjukvård.

Ett antal nya vacciner är, eller kan vara, aktuella för ett införande i barnvaccinationsprogrammet och då inkluderande även sådana som ges i skolhälsovårdens regi. Vaccin mot humant papillomavirus (HPV) kommer att erbjudas flickor från 1 januari 2010. Konjugerat pneumokockvaccin kommer att ingå i programmet från 1 januari 2009 och ges i tre doser vid 3, 5 och 12 månaders ålder. Som tidigare nämnts är det svårt att veta exakt under hur lång tid skyddseffekten av ett vaccin finns kvar. Så är det också med det konjugerade pneumokockvaccinet. Längsta erfarenheten av detta vaccin finns i USA där det infördes år 2000. Hittills har inte några rapporter kommit som talar för att barn som vaccinerades de första åren nu börjar få svåra pneumokockinfektioner. Å andra sidan minskar risken för barn att drabbas av sådana infektioner kraftigt efter cirka 2 års ålder och dessutom har flockeffekten av vaccinationerna minskat denna risk ytterligare, så vad som är vaccinationseffekt och vad som är naturligt minskad risk är svårt att säga. Myndigheterna i USA har i nuläget gjort bedömningen [5] att barn i allmänhet inte behöver ges någon påspädning av konjugatvaccinet, efter grundvaccinering och ”booster” vid cirka 1 års ålder. Däremot rekommenderas att man till vissa riskbarn vid 2–3 års ålder kompletterar vaccinationen med en dos av det ”äldre” polysackaridvaccinet (som inte ger någon skyddseffekt hos barn under 2 år), vilket innehåller fler pneumokocktyper och därmed breddar skyddet.

Andra exempel på vaccin som kan bli aktuella att inkludera i det allmänna vaccinationsprogrammet är vaccin rotavirusvaccin och vattkoppsvaccin.

## Referenser

1. Romanus V, Jonsell R, Bergquist SO. Pertussis in Sweden after cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:364-71.
2. Gustafsson L, Hessel L, Storsaeter J, Olin P. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. *Pediatrics* 2006;118:978-84.
3. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002;347:1477-82.
4. Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan-Capner P, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet* 1995;345:567-9.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedules for persons aged 0–8 years – United States, 2008. *MMWR* 2007;56 (51&52):Q1–Q4.

## 6. Ord- och förkortningslista

---

<b>1-OR</b>	OR = Oddskvot (odds ratio)
<b>1-RR</b>	RR = Relativ risk
<b>Abscesser</b>	Varböld
<b>ADEM</b>	Akut disseminerande encefalomyelit
<b>Adenit</b>	Inflammerad körtel
<b>AOR</b>	Justerad oddskvot (adjusted odds ratio)
<b>Asteomyelit</b>	Inflammatorisk process i benvävnad
<b>Axillär</b>	I armhålan
<b>BCG</b>	Bacille Calmette-Guérin
<b>BVC</b>	Barnvårdscentral
<b>C</b>	Control
<b>CBA</b>	Kostnads-intäktsanalys (cost benefit analysis)
<b>CCT</b>	Fall-kontrollstudie (case control trial)
<b>CDC</b>	Center for Disease Control
<b>CEA</b>	Kostnadseffektanalys (cost effectiveness analysis)
<b>CIR</b>	Kumulativ incidens med aktuariemetod (cumulative incidence rate)
<b>CMA</b>	Kostnadsminimeringsanalys (cost minimisation analysis)
<b>CNS</b>	Centrala nervsystemet
<b>CSF</b>	Cerebrospinalvätska (cerebrospinal fluid)
<b>CT</b>	Kontrollerad studie (controlled trial)
<b>CUA</b>	Kostnadsnyttoanalys (cost utility analysis)

<b>DALY</b>	Funktionsjusterade levnadsår (disability adjusted life years)
<b>Disseminerad</b>	Allmänt spridd
<b>DT</b>	Difteri- och tetanusvaccin
<b>DTP</b>	Difteri, stelkramp och kikhostevaccin
<b>DTPa</b>	Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin
<b>DTPa3 CB</b>	Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin, Chiron Biocine
<b>DTPa3 SB</b>	Difteri, stelkramp och acellulärt kikhostevaccin, SmithKline Beecham
<b>DTPw</b>	Difteri, stelkramp och helcellskikhostevaccin
<b>EMEA</b>	European Agency for the Evaluation of Medical Products (europeiska läkemedelsmyndigheten)
<b>Encefalit</b>	Hjärninflammation
<b>Erytematös</b>	Rodnad
<b>FHA</b>	Filamentöst hemagglutinin
<b>GBS</b>	Guillain Barrés Syndrom
<b>Granulom</b>	Svullnad
<b>GSK</b>	GlaxoSmithKline
<b>HBV</b>	Hepatit B-vaccin
<b>HbOC</b>	<i>Haemophilus influenzae</i> typ b oligosackarid – CRM197
<b>HHE</b>	Hypoton hyporesponsiv episod
<b>Hib</b>	<i>Haemophilus influenzae</i> typ b
<b>HMO</b>	Health Maintenance Organization
<b>Hudlesioner</b>	Skador och sjukdomar i huden
<b>I</b>	Intervention
<b>Idiopatisk</b>	Sjukdom som inte kan förklaras av olika orsaker

<b>IgA-antikroppar</b>	Immunoglobulin A, antikropp
<b>IgG-antikroppar</b>	Immunoglobulin G, antikropp
<b>IgM-antikroppar</b>	Immunoglobulin M, antikropp
<b>IOM</b>	Institute of Medicine
<b>IPV</b>	Inaktiverat poliovaccin
<b>IU/L</b>	International unites/Liter
<b>IUAT</b>	International Union Against Tuberculosis
<b>JNIH</b>	Japanese National Institute of Health
<b>K</b>	Kontroll
<b>KI</b>	Konfidensintervall
<b>Korsprotektion</b>	Skydd mot närbesläktade virus eller bakterier
<b>Lupus vulgaris</b>	Hudtuberkulos
<b>LYG</b>	Life Years Gained
<b>Lymfadenit</b>	Inflammation i lymfkörteln
<b>LYS</b>	Life Year Saved
<b>Meningit</b>	Hjärnhinneinflammation
<b>MMR</b>	Mässling–påssjuka–röda hund (measles–mumps–rubella)
<b>MPR</b>	Mässling–påssjuka–röda hund
<b>MS</b>	Multipel skleros
<b>N</b>	Antal (number)
<b>NHS</b>	National health Services
<b>NS</b>	Ej signifikant (not significant)
<b>ON</b>	Synnervinflammation (opticus neurit)
<b>OR</b>	Oddsquot (odds ratio)
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>Persisterande</b>	Kvarstående



<b>PPD</b>	Renat proteinderivat av tuberkulin (purified protein derivatives)
<b>Predisposition</b>	Ökad mottaglighet
<b>PRP</b>	Polyribosylribitolfosfat
<b>PRP-D</b>	D = Difteritoxoid
<b>PRP-OMP</b>	OMP = outer membrane protein
<b>PRP-T</b>	T = Tetanustoxoid/tetanusprotein
<b>PT</b>	Pertussistoxin (antigen)
<b>QALY</b>	Kvalitetsjusterade levnadsår (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	Randomiserad kontrollerad studie (randomized controlled trial)
<b>Recurrent</b>	Återkommande
<b>RR</b>	Relativ risk
<b>SAICU</b>	South Australia Immunisation Coordination Unit
<b>SB</b>	SmithKline Beecham
<b>SBL</b>	Statens bakteriologiska laboratorium
<b>SCID</b>	Severe Combined Immune Deficiency
<b>SIDS</b>	Plötslig spädbarnsdöd (Sudden infant death syndrome)
<b>SKB</b>	SmithKline Beecham
<b>Supprativ</b>	Varbildande
<b>Telieangiectasier</b>	Tunna ytliga blodkärl
<b>Tuberkuloid</b>	Tuberkulosliknande
<b>VAERS</b>	The Vaccine Adverse Event Reporting System
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>WTP</b>	Willingness to pay

## 7. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv

---

Medlemmarna i gruppen representerar olika infallsvinklar på kunskapsområdet och gruppen har bestått av följande personer:

### Projektgrupp

*Margareta Blennow*

Barnhälsovårdsöverläkare, Barn- och ungdomskliniken, Sachsska barnsjukhuset, Södersjukhuset, Stockholm

*Rose-Marie Carlsson*

Med dr, Överläkare, Smittskyddsinstitutet, Solna. Från 2008  
Infektionsläkare, Försvarsmedicincentrum, Västra Frölunda

*Leif Gothefors (Kapitel 3.6)*

Professor, Enheten för pediatrik, Umeå universitet

*Lars Åke Hanson*

Professor emeritus, Avdelningen för klinisk immunologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

*Anders Lindberg*

Vid projektets början Smittskyddsläkare, Landstinget Halland. Senare sakkunnig läkare, Smittskyddsenheten, Socialstyrelsen, Stockholm

*Lars Lindquist*

Professor, Överläkare, Infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

*Margaretha Magnusson*

Vårdutvecklare, Dr med vet, Barnhälsovården, Akademiska sjukhuset,  
Uppsala

*Lennart Nilsson*

Docent, Barnspecialist, Barn- och ungdomsmedicinska kliniken,  
Universitetssjukhuset, Linköping. Från 2008 Allergimedecin, Linköping.  
Under hösten 2008 Smittskyddsinstitutet (25% deltid)

*Anders Norlund*

Universitetslektor, Hälsoekonom, SBU, Stockholm

*Olof Nyrén*

Professor, Institutionen för medicinsk epidemiologi, Karolinska  
Institutet, Stockholm

*Per-Olof Olcén*

Professor, Kliniskt mikrobiologiska kliniken, Universitetssjukhuset,  
Örebro

*Patrick Olin*

Docent, Barnspecialist, fd Laborator, Smittskyddsinstitutet, Solna

*Sven-Arne Silfverdal*

Universitetslektor, Överläkare, Klinisk vetenskap, Enheten för pediatrik,  
Umeå universitet

*Ann Söderström*

Med dr, Smittskyddsläkare, Smittskyddsenheten, Göteborg

*Birger Trollfors*

Professor, Överläkare, Barn- och ungdomsmedicin, Östra sjukhuset,  
Göteborg

*Anneth Syversson*

Projektassistent, SBU, Stockholm

*Juliette Säwe*

Docent, Projektledare, SBU, Stockholm

*Åke Örtqvist (ordförande)*

Docent, Överläkare, Smittskyddsläkare i Stockholms läns landsting

## **Externa vetenskapliga granskare**

*Thomas Arvidsson*

Barnhälsovårdsöverläkare, Primärvården, Göteborg

*Bjarne Bjorvatn*

Professor, Immunizations, Vaccines and Biologicals, WHO, Geneva

*Marta Granström*

Professor, Klinisk mikrobiologi, Karolinska Institutet, Stockholm

*Geir Gunnlaugsson*

Professor, Reykjavik university, Reykjavik, Island

*Bertil Kaijser*

Professor, Klinisk bakteriologi & virologi, infektionssjukdomar, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

*Terhi Kilpi*

Avdelningschef, Folkhälsoinstitutet KTL, Helsingfors, Finland

*Lars Åke Levin*

Universitetslektor, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet

## Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklara- tioner avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part som kan ha intresse i de frågor gruppen studerar. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle kunna försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag till åtgärder. Inom projektgruppen har följande medlemmar deklarerat någon form av arvoderade samband med läke- medelsindustrin eller liknande.

*Margareta Blennow*

Forskningsprojekt: MSD kliniska prövningar.

*Rose-Marie Carlsson*

Tjänstgjort större delen av projekttiden vid Smittskyddsinstitutet (SMI). SMI har delvis externfinansierade projekt däribland kikhosteöver- vakning. ”Pertussis surveillance in Sweden” (Sanofi Pasteur, MSD, GlaxoSmithKline). Tidsbegränsade uppdrag för Socialstyrelsens smitt- skyddsenhet (utarbetande av informationsmaterial, deltagande i expert- grupp för revidering av vaccinprogram).

*Leif Gothefors (Kapitel 3.6)*

Wyeth/Lederle

Avslutat projekt med GlaxoSmithKline och Sanofi Pasteur.

Som principal investigator deltagit i vaccinprövningar initierade av GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, MedImmune och Wyeth/ Lederle. Där ingick vid ett par tillfällen ersättning för arbete utfört utanför ordinarie arbetstid. Har även föreläst för BVC-personal med ersättning från industrin.

*Lars Åke Hanson*

Anslag för forskning från SAREC, VR Hesselman, Kungliga veten- skaps- och vitterhetssamhället (KVVS), Göteborgs läkarsällskap.

*Anders Lindberg*

Arvoderade uppdrag för undervisning, kurser, utredningar etc för Socialstyrelsen, Smittskyddsinstitutet (SMI). Tar ej uppdrag åt läkemedels- eller vaccinindustrin.

*Lars Lindquist*

Forskningsprojekt: Baxter  
Utbildningar: SBL Vaccin AB

*Margaretha Magnusson*

Inga uppgivna.

*Lennart Nilsson*

Läkemedelsprövningar HPV (MSD, GlaxoSmithKline), HSV (GlaxoSmithKline), MMRV (Smittskyddsinstitutet)  
Tidigare läkemedelsprövningar. Under hösten 2008 Smittskyddsinstitutet (25% deltid, ”pertussis surveillance”)

*Olof Nyrén*

Inga uppgivna.

*Per-Olof Olcén*

Inga uppgivna.

*Patrick Olin*

Konsultuppdrag: WHO:s Europakontor, korttidskonsult till vaccinationsprogrammet i Bosnien och Herzegovina samt medlem av ETAGE, en teknisk rådgivande expertgrupp till WHO-kontorets vaccinationsprogram.  
Har tidigare haft ansvar för svenska pertussisvaccinprövningar finansierade av National Institute of Health, USA och berörda vaccintillverkare.

*Sven-Arne Silfverdal*

Föreläst om barnvaccinationer på uppdrag av GlaxoSmithKline.

Vaccinstudier för GlaxoSmithKline.

Föreläsningar om hepatit B och barnvaccinationer år 2004,  
om resevacciner år 2005.

Vaccinprövningar för GlaxoSmithKline och Sanofi Pasteur Merck Sharp  
& Dohme (SPMSD)

Föreläsningsarvode Wyeth.

Vaccinstudier: Pediacel, Sanofi Pasteur Merck Sharp & Dohme  
(SPMSD), HPV, HSV, meningokock, pneumokock med  
GlaxoSmithKline; MPR-varicella med Smittskyddsinstitutet/  
GlaxoSmithKline.

Pågående planer på nya vaccinstudier med GlaxoSmithKline, Sanofi  
Pasteur Merck Sharp & Dohme (SPMSD) och Wyeth.

*Ann Söderström*

Under åren 2000–2002 Medical Advisor på Bayer.

*Birger Trollfors*

Under åren 1995–2000 projektledare för en studie av ett nytt kikhoste-  
vaccin. Projektet finansierades av North American Vaccine Inc, som mot  
slutet av projekttiden köptes av Baxter Vaccine AG. Föreläsningsarvode  
vid ett tillfälle under 2000-talet från GlaxoSmithKline.

*Åke Örtqvist*

Vetenskaplig rådgivare: GlaxoSmithKline internationellt: Deltagit som  
expert vid ett par möten för att diskutera nya principer för pneumokock-  
vacciner för äldre. Ersättning för förlorad arbetstid från arbetsgivaren  
(Stockholms läns landsting).

Medlem i redaktionskommittén, Läkemedelsboken (Apoteket AB).

## Externa granskare

*Thomas Arvidsson*

Ansvarig för Göteborgsdelen av GlaxoSmithKlines pneumokockvaccinationsstudie.

Har tillsammans med hustrun ett handelbolag som hanterar hustruns föreläsningssintäkter delvis från läkemedelsindustrin (smärta, dagkirurgi).

*Bjarne Bjorvatn*

Konsult i vaccinfrågor vid WHO, Geneve.

*Marta Granström*

Konsultuppdrag till Läkemedelsverket.

*Geir Gunnlaugsson*

Konsult till Icelandic International Development Agency (ICDEIDA); PI på Island i ett forskningsprojekt tillsammans med Massachusetts General Hospital i Boston, USA och Childhood Nutrition Research Centre, Institute of Child Health, London, angående amning 4 vs 6 månader (finansiellt stöd från Mead & Johnson).

*Bertil Kaijser*

Inga uppgivna.

*Terhi Kilpi*

Ansvarig för kliniska prövningar och andra forskningsprojekt om pneumokockvacciner för vilka Folkhälsoinstitutet i Finland har fått forskningsanslag från GlaxoSmithKline.

År 2007 medlem av en vaccinexpertgrupp som sammankallats av European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS). Gruppen hade tre möten i Paris som bekostades av Sanofi Pasteur Merck Sharp & Dohme.

*Lars Åke Levin*

Forskningsanslag från AstraZeneca AB. Utbildningsuppdrag från Pfizer AB, Novo Nordisk Scandinavia AB. Arvoderat uppdrag TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket).





# Bilaga 1 Sökstrategier

---



---

**PubMed 2005 June**

Haemophilus vaccines

Haemophilus infections/PC	AND	Vaccines Vaccination (TW)	}	AND	English (LA) Danish (LA) German (LA) French (LA) Norwegian (LA) Swedish (LA)	NOT	Comment (PT) Editorial (PT) Letter (PT) News (PT)
Haemophilus influenzae (TW)	AND	Vaccination/AE					
Limit: All child (0–18 years), ED 2 years							
Haemophilus influenzae (Ti)	AND	Vaccine* (Ti) Vaccination (Ti)		NOT	MEDLINE (SB)		

---

((“haemophilus vaccines”[MeSH Terms] OR (“haemophilus infections/prevention and control”[MeSH Terms] AND (“vaccines”[MeSH Terms] OR “vaccination”[Text Word]))) OR (“haemophilus influenzae”[Text Word] AND “vaccination/adverse effects”[MeSH Terms])) AND (“danish”[Language] OR “english”[Language] OR “french”[Language] OR “german”[Language] OR “norwegian”[Language] OR “swedish”[Language]) NOT (“comment”[Publication Type] OR “editorial”[Publication Type] OR “letter”[Publication Type] OR “news”[Publication Type]) AND (“last 2 years”[EDat] AND ((infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))) OR (“haemophilus influenzae”[Title] AND (vaccine\*[Title] OR vaccination[Title]) NOT medline[sb])

---

**Cochrane Library 2005:2**

Haemophilus influenzae (Ti)

---

(haemophilus influenzae):ti

## Sökstrategi kapitel 3.2 Acellulärt kikhostevaccin

### PubMed

Pertussis vaccine (MJR)	AND	Review (PT) AND systematic (TW)
Diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines (MJR, ED 2001–)		Meta analysis (PT)
Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine (MJR, ED 1990–)		Randomized controlled trial (PT) Clinical Trial (PT) Epidemiologic studies Comparative study (PT) Cohort (TW) Prospective (TW)

Limits: Children 0–12 years

((“pertussis vaccine”[MeSH Major Topic] OR (“diphtheria tetanus acellular pertussis vaccines”[MeSH Major Topic] AND (“2001”[EDat] : “3000”[EDat]))) OR (“diphtheria tetanus acellular pertussis vaccines”[MeSH Major Topic] AND (“1990”[EDat] : “3000”[EDat]))) AND (“review”[Publication Type] AND “systematic”[Text Word]) OR “meta analysis”[Publication Type] OR “randomized controlled trial”[Publication Type] OR “clinical trial”[Publication Type] OR “epidemiologic studies”[MeSH Terms] OR “comparative study”[Publication Type] OR “cohort”[Text Word] OR “prospective”[Text Word] AND ((infant, newborn[MeSH] OR infant[MeSH:noexp] OR child, preschool[MeSH] OR child[MeSH:noexp])))

### PubMed

Pertussis vaccine/AE (MJR)

(“pertussis vaccine/adverse effects”[MeSH Major Topic])

### PubMed 2005 February

Pertussis vaccine	AND	Clinical Trial (PT) Review (PT)	AND	Systematic (TW) Medline (TW) Databases (TW)
Pertussis vaccine/AE	AND	Acellular (TW)		
Pertussis vaccine	AND	Adverse event* (TW) Side effect* (TW)	AND	Acellular (TW)
Pertussis vaccine	AND	Acellular (TW)	AND	Efficacy (Ti) Follow up (TW) Case control (TW) Prospective (TW)
Whooping (Ti) Pertussis (Ti)	AND	Vaccine (Ti) Vaccination (Ti)	AND	Randomization (TW) Randomisation (TW)

Limit: ED 1950–1959 and Related articles

((“pertussis vaccine”[MeSH Terms] AND (“clinical trial”[Publication Type] OR (“review”[Publication Type] AND (“systematic”[Text Word] OR “medline”[Text Word] OR “databases”[Text Word]))) OR (“pertussis vaccine/adverse effects”[MeSH Terms] AND “acellular”[Text Word]) OR (“pertussis vaccine”[MeSH Terms] AND (adverse event\*[Text Word] OR side effect\*[Text Word]) AND “acellular”[Text Word]) OR (“pertussis vaccine”[MeSH Terms] AND “acellular”[Text Word] AND (“efficacy”[Title] OR “follow up”[Text Word] OR “case control”[Text Word] OR “prospective”[Text Word]))) OR (((“whooping”[Title] OR “pertussis”[Title]) AND (“vaccine”[Title] OR “vaccination”[Title]) AND (“randomization”[Text Word] OR “randomisation”[Text Word])) AND (“1950”[EDat] : “1959”[EDat])))

---

**Cochrane Library 2004:4, Cochrane Systematic Reviews**

---

Whooping (Ti)

Pertussis (Ti)

---

((whooping):ti OR (pertussis):ti)

---

**Cochrane Library 2004:4, CENTRAL**

---

Whooping (Ti) AND Vaccin\* (AF)

Pertussis (Ti)

---

((whooping):ti OR (pertussis):ti) AND (vaccin\*)

**Sökstrategi Kapitel 3.3 Mässling–påssjuka–röda hundvaccin**

---

**PubMed 2003 October**

---

Rubella Vaccine (NoExp) AND Randomized controlled trial (PT)

Rubella vaccine/AE (NoExp) AND Epidemiologic studies

Retrospective (TW)

Prospective (TW)

Rubella vaccine (NoExp) AND /CC AND Epidemiologic studies

/CI Retrospective (TW)

/ET Prospective (TW)

---

Limits: English

---

("Rubella Vaccine"[Mesh:noexp] AND "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR ("Rubella Vaccine/adverse effects"[Mesh:noexp] AND ("epidemiologic studies"[MeSH Terms] OR "retrospective"[Text Word] OR "prospective"[Text Word])) OR ("Rubella Vaccine"[Mesh:noexp] AND ("complications"[MeSH Subheading] OR "chemically induced"[MeSH Subheading] OR "etiology"[MeSH Subheading]) AND ("epidemiologic studies"[MeSH Terms] OR "retrospective"[Text Word] OR "prospective"[Text Word])) AND ((English[lang]))

---

**PubMed 2003 October**

---

Rubella vaccine (NoExp) AND 1968 (PY)

---

Limits: English

---

("Rubella Vaccine"[Mesh:noexp]) AND "1968"[Publication Date] AND ((English[lang]))

---

**PubMed 2003 October**

---

Rubella (TW) AND Vaccine (TW) AND 1950–1967 (ED)  
Vaccines (TW)  
Vaccination (TW)  
Immunization (TW)  
Immunisation (TW)

---

Limits: English

---

("rubella"[Text Word] AND ("vaccine"[Text Word] OR "vaccines"[Text Word] OR "vaccination"[Text Word] OR "immunization"[Text Word] OR "immunisation"[Text Word]) AND (("1950"[EDat]:"1967"[EDat]) AND (English[lang])))

---

---

**PubMed 2004 June**

---

Measles Vaccine AND Randomized controlled trial (PT)

---

Limits: English (LA), Humans

---

("measles vaccine"[MeSH Terms] AND "randomized controlled trial"[Publication Type] AND ((Humans[Mesh]) AND (English[lang])))

---

---

**PubMed 2004 June**

---

Measles-mumps-rubella vaccine AND Review (PT)  
AND Systematic (TW)  
Meta analysis (PT)  
Clinical Trial (PT)  
Case-control (TW)  
Case-control studies  
Cohort (TW)  
Cohort studies

---

("measles mumps rubella vaccine"[MeSH Terms] AND (("review"[Publication Type] AND "systematic"[Text Word]) OR "meta analysis"[Publication Type] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "Case-control"[Text Word] OR "Case control studies"[MeSH Terms] OR "cohort"[Text Word] OR "Cohort studies"[MeSH Terms]))

---

---

**PubMed 2004 June**

---

Measles (TW) AND Vaccine (TW) AND Review (PT)  
AND Mumps (TW) AND systematic  
AND Rubella (TW) (TW)  
Vaccines (TW) Meta analysis (PT)  
Vaccination (TW) Clinical Trial (PT)  
Case-control (TW)  
Cohort (TW)  
Randomized (TW)  
Randomized controlled trial (PT)  
OLDMEDLINE (AF)  
Efficacy (TW)

---

("measles"[Text Word] AND "mumps"[Text Word] AND "rubella"[Text Word]) AND ("vaccine"[Text Word] OR "vaccines"[Text Word] OR "vaccination"[Text Word]) AND (("review"[Publication Type] AND "systematic"[Text Word]) OR "meta analysis"[Publication Type] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "case control"[Text Word] OR "cohort"[Text Word] OR "randomized"[Text Word] OR "efficacy"[Text Word] OR OLDMEDLINE)

---

---

**PubMed 2004 January-June**

---

Mmr (Ti) NOT MEDLINE (SB)  
Measles (Ti)

---

(("mmr"[Title] OR "measles"[Title]) NOT MEDLINE[sb])

---

---

**Cochrane Library 2004:1, CENTRAL**

---

Mmr (Ti)  
Measles (Ti)

---

((measles):ti OR (mmr):ti)

---

---

**PubMed 2004 June**

---

Mumps vaccine (NoExp) AND Clinical Trial (PT)

---

("Mumps Vaccine"[Mesh:NoExp] AND "clinical trial"[Publication Type])

---

PubMed –2005 November		
Measles vaccine Rubella vaccine (NoExp)	AND	Randomized controlled trial (PT)
Measles-Mumps-Rubella Vaccine	AND	Cohort studies Cohort (TW) Case-control studies Case-control (TW) Clinical Trial (PT) Meta-analysis (PT) Review (PT) AND Systematic (TW)
Measles (TW) AND Mumps (TW) AND Rubella (TW) AND Vaccine*(TW) OR Vaccination (TW)	AND	Clinical trial (PT) Randomized controlled trial (PT) Meta-analysis (PT) Review (PT) AND Systematic (TW) Randomized (TW) Cohort (TW) Case-control (TW) Efficacy (TW) OLDMEDLINE (AF)
Mumps vaccine (NoExp)	AND	Clinical trial (PT) Cohort studies Cohort (TW) Case-control studies Case-control (TW)
Rubella vaccine/AE (NoExp)	AND	Retrospective (TW) Prospective (TW) Epidemiologic studies

Rubella vaccine (MJR, NoExp)	AND	/CO /CI /ET	AND	Retrospective (TW) Prospective (TW) Epidemiologic studies
Rubella vaccine (NoExp)	AND	1968 (ED)		
Rubella (TW)	AND	Vaccine (TW) Vaccines (TW) Vaccination (TW) Immunization (TW) Immunisation (TW)	AND	1950–1967 (ED)
Measles vaccine/AE Mumps vaccine/AE Rubella vaccine/AE Measles-mumps-rubella vaccine/AE	AND	Comparative study (PT) Comparison (TW) Compared (TW) Surveillance (TW) Retrospective (TW) Prospective (TW) Cohort (TW) Case series (TW) Epidemiological (TW)		

Limits: All children (0–18 years), Humans, English (LA), NOT Comment, Editorial, Letter, News (PT)

((("measles vaccine"[MeSH Terms] OR "rubella vaccine"[MeSH:noexp]) AND "randomized controlled trial"[Publication Type]) OR ("measles mumps rubella vaccine"[MeSH Terms] AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR "case control studies"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR ("review"[Publication Type] AND "systematic"[Text Word]) OR "cohort"[Text Word] OR "case control"[Text Word])) OR (("measles"[Text Word] AND "mumps"[Text Word] AND "rubella"[Text Word]) AND (vaccine\*[Text Word] OR "vaccination"[Text Word]) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR ("review"[Publication Type] AND "systematic"[Text Word]) OR "randomized"[Text Word] OR "cohort"[Text Word] OR "case control"[Text Word] OR "efficacy"[Text Word] OR OLDMEDLINE)) OR ("mumps vaccine"[MeSH:noexp] AND ("case control studies"[MeSH Terms] OR "cohort studies"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "cohort"[Text Word] OR "case control"[Text Word])) OR ("rubella vaccine/adverse effects"[MeSH:noexp] AND ("epidemiologic studies"[MeSH Terms] OR "retrospective"[Text Word] OR "prospective"[Text Word])) OR ("Rubella Vaccine"[Majr:noexp] AND ("chemically induced"[MeSH Subheading] OR "complications"[MeSH Subheading] OR "etiology"[MeSH Subheading]) AND ("epidemiologic studies"[MeSH Terms] OR "retrospective"[Text Word] OR "prospective"[Text Word])) OR ("rubella vaccine"[MeSH:noexp] AND ("1968"[EDat] : "1968"[EDat]))) OR (("rubella"[Text Word] AND ("vaccine"[Text Word] OR "vaccines"[Text Word] OR "vaccination"[Text Word] OR "immunisation"[Text Word]



OR "immunization"[Text Word]) AND (("1950"[EDat] : "1967"[EDat])) OR (("measles vaccine/adverse effects"[MeSH Terms] OR "mumps vaccine/adverse effects"[MeSH Terms] OR "rubella vaccine/adverse effects"[MeSH Terms] OR "measles mumps rubella vaccine/adverse effects"[MeSH Terms]) OR ("comparative study"[Publication Type] OR "comparison"[Text Word] OR "compared"[Text Word] OR "surveillance"[Text Word] OR "retrospective"[Text Word] OR "prospective"[Text Word] OR "cohort"[Text Word] OR "case series"[Text Word] OR "epidemiological"[Text Word])) NOT ("comment"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "news"[Publication Type]) AND ((Humans[Mesh]) AND (English[lang]) AND ((infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])))

---

#### Cochrane Library 2004:2 CENTRAL

---

Measles (Ti)

MMR (Ti)

---

((measles):ti OR (MMR):ti)

### Sökstrategi Kapitel 3.4 Hepatit B-vaccin

---

#### PubMed

---

Hepatitis B vaccines (MJR, ED 1993–)	AND	Review (PT) AND systematic (TW) Meta analysis (PT)
Viral hepatitis vaccines (MJR, ED 1985–1992)		Randomized controlled trial (PT) Clinical trial (PT) Epidemiologic studies Comparative study (PT) Cohort (TW) Prospective (TW)

---

Limits: Children 0–12 years

---

("hepatitis b vaccines"[MeSH Major Topic] AND (("1993"[EDat] : "3000"[EDat])) OR ("viral hepatitis vaccines"[MeSH Major Topic] AND (("1985"[EDat] : "1992"[EDat]))) AND (("review"[Publication Type] AND "systematic"[Text Word]) OR "meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "epidemiologic studies"[MeSH Terms] OR "comparative study"[Publication Type] OR "cohort"[Text Word] OR "prospective"[Text Word] AND ((infant, newborn[MeSH] OR infant[MeSH:noexp] OR child, preschool[MeSH] OR child[MeSH:noexp])))

---

#### PubMed

---

Hepatitis B vaccines/AE  
(MJR, ED 1993–)

Viral hepatitis vaccines/AE  
(MJR, ED 1985–1992)

---

("hepatitis b vaccines/adverse effects"[MeSH Major Topic] AND (("1993"[EDat] : "3000"[EDat])) OR ("viral hepatitis vaccines/adverse effects"[MeSH Major Topic] AND (("1985"[EDat] : "1992"[EDat])))

---

**PubMed –2004 August**

---

Hepatitis B vaccines	OR	Viral hepatitis vaccines	NOT	hepatitis A (Ti)	AND	Randomized controlled trial (PT)
		Viral vaccines (NoExp)	AND	hepatitis (Ti)		

---

Limits: Children 0–18 years, English (LA)

---

("hepatitis b vaccines"[MeSH Terms] OR ("viral hepatitis vaccines"[MeSH Terms] NOT "hepatitis a"[Title]) OR ("viral vaccines"[MeSH Terms] AND "hepatitis"[Title])) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND ((English[lang]) AND ((infant [MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])))

---

---

**PubMed –2004 December**

---

Viral hepatitis vaccines	AND	Hepatitis B (TW)	AND	Randomized controlled trial (PT)
--------------------------	-----	------------------	-----	----------------------------------

---

Limits: Children 0–18 years, English (LA)

---

Viral hepatitis vaccines/AE	AND	hepatitis B (TW)
-----------------------------	-----	------------------

---

Limits: English (LA)

---

((("viral hepatitis vaccines"[MeSH Terms] AND "hepatitis b"[Text Word]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND ((English[lang]) AND ((infant [MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))))) OR ("viral hepatitis vaccines/ adverse effects"[MeSH Terms] AND "hepatitis B"[Text Word] AND ((English[lang])))

---

### Sökstrategi Kapitel 3.5 BCG-vaccin

---

**PubMed 2004 August**

BCG vaccine	AND	Tuberculosis	AND	Epidemiologic studies		
BCG vaccine/AE	AND	Tuberculosis (TW)				
BCG vaccine	AND	Adverse events (TW) Side effect* (TW)	NOT	Intravesical (TW)		
Limits: Humans, English (LA)						
BCG vaccine	AND	Tuberculosis	AND	Meta-analysis (PT) Randomized controlled trial (PT) Random (TW) Randomized (TW) Randomised (TW) Cohort (TW) Prospective (TW) Case-control study (TW)	NOT	Chinese (LA) Russian (LA) Japanese (LA) Spanish (LA)

---

Limit: Humans

---

("bcg vaccine"[MeSH Terms] AND ("adverse events"[Text Word] OR side effect\*[Text Word]) AND ("random"[Text Word] OR "randomized"[Text Word] OR "randomised"[Text Word] OR "cohort"[Text Word] OR "prospective"[Text Word] OR "case control study"[Text Word] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) NOT ("chinese"[Language] OR "japanese"[Language] OR "russian"[Language] OR "spanish"[Language])) AND ((Humans[Mesh]))

### Sökstrategi Kapitel 3.6 Kombinationsvacciner baserade på DTPa

Biverkningar vid difteri-, stelkramp- respektive poliovaccinering

#### PubMed 1985–2005 (February)

Diphtheria toxoid/AE	OR	{ Diphtheria toxoid Tetanus toxoid Poliovirus vaccine, inactivated         }	AND	Side effect* (TW)	) AND Letter (PT) Case reports (PT) NOT Comment (PT) Editorial (PT) News (PT)
Tetanus toxoid/AE				Adverse event* (TW)	
Poliovirus vaccine, inactivated/AE					
Limit: Human, 0–18 years, English (LA), articles with abstracts					

((“diphtheria toxoid/adverse effects”[MeSH Terms] OR “tetanus toxoid/adverse effects”[MeSH Terms] OR “poliovirus vaccine, inactivated/adverse effects”[MeSH Terms]) OR ((“diphtheria toxoid”[MeSH Terms] OR “tetanus toxoid”[MeSH Terms] OR “poliovirus vaccine, inactivated”[MeSH Terms]) AND (side effect\*[Text Word] OR adverse event\*[Text Word])) AND (“letter”[Publication Type] OR “case reports”[Publication Type]) NOT (“comment”[Publication Type] OR “editorial”[Publication Type] OR “news”[Publication Type]) AND (hasabstract[text] AND (Humans[Mesh]) AND (English[lang]) AND ((infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])))

#### PubMed 2006 Mars

Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine AND acellular (TW)	AND	{ Haemophilus vaccines Hib (Ti) Haemophilus (Ti) Haemophilus (Ti)         }	OR	Hepatitis B vaccines	) AND Vaccines, combined NOT Comment (PT) Editorial (PT) Letter (PT) News (PT)
Diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines				Hepatitis (Ti)	
Pertussis (Ti)				Hbv (Ti)	
Tetravalent (Ti)	AND	Vaccin* (Ti)			
Pentavalent (Ti)		Immunization (Ti)			
Hexavalent (Ti)		Immunisation (Ti)			

((“diphtheria tetanus pertussis vaccine”[MeSH Terms] AND “acellular”[Text Word]) OR “pertussis”[Title] OR “diphtheria tetanus acellular pertussis vaccines”[MeSH Terms]) AND ((“haemophilus vaccines”[MeSH Terms] OR “haemophilus”[Title] OR “haemophilus”[Title] OR “hib”[Title]) OR (“hbv”[Title] OR “hepatitis”[Title] OR “hepatitis b vaccines”[MeSH Terms])) AND (“vaccines, combined”[MeSH:noexp]) NOT (“comment”[Publication Type] OR “editorial”[Publication Type] OR “letter”[Publication Type] OR “news”[Publication Type]) OR ((“tetravalent”[Title] OR “pentavalent”[Title] OR “hexavalent”[Title]) AND (vaccin\*[Title] OR “immunization”[Title] OR “immunisation”[Title]))

## Sökstrategi Kapitel 3.1, 3.2 samt 3.4 avseende hälsoekonomiska aspekter

### PubMed 2005 June

Measles vaccine	}	AND	Costs and cost analysis
Mumps vaccine			
Rubella vaccine			
Pertussis vaccine			
Hepatitis b vaccines			
Limits: Child 0–5 years			
Chickenpox vaccine			
Bcg vaccine AND tuberculosis			
Haemophilus vaccines			
Poliovirus vaccines			
Pertussis vaccine			

(("measles vaccine"[MeSH Terms] OR "mumps vaccine"[MeSH Terms] OR "rubella vaccine"[MeSH Terms]) OR ("hepatitis b vaccines"[MeSH Terms] AND ((infant, newborn[MeSH] OR infant[MeSH:noexp] OR child, preschool[MeSH]))) OR ("chickenpox vaccine"[MeSH Terms] OR ("bcg vaccine"[MeSH Terms] AND "tuberculosis"[MeSH Terms]) OR ("haemophilus vaccines"[MeSH Terms]) OR ("poliovirus vaccines"[MeSH Terms]) OR ("pertussis vaccine"[MeSH Terms])) AND ("costs and cost analysis"[MeSH Terms])

## Abbreviations and explanations

The search terms used are MeSH Terms if nothing else is indicated (Medical Subject Headings, the controlled indexing vocabulary of the National Library of Medicine). MeSH Terms are exploded (ie subgroups in the MeSH hierarchy are included) unless the term NoExp indicates otherwise. MeSH Subheadings, or qualifiers, are indicated using a dash: /. MeSH Subheadings are abbreviated in the tables. Where other fields than MeSH terms are used, this is indicated by brackets: ( ). Following the table describing each search strategy is a transcribed version of the same strategy in a format compatible with PubMed or the Cochrane Library. This strategy can be pasted directly in the search field of the search engine, should one wish to reproduce the search.

\* = Wildcard indicating a variable number of characters (including none);

/AE = Adverse effects (MeSH Subheading)

/CI = Chemically induced (MeSH Subheading)

/CO = Complications (MeSH Subheading)

/ET = Etiology (MeSH Subheading)

/IM = Immunology (MeSH Subheading)

/PC = Prevention and control (MeSH Subheading)

AF = All fields

ED = Entrez date

LA = Language

MJR = MeSH Major Topic

NoExp = MeSH No Explode

PT = Publication type

PY = Publication year

SB = Subset

Ti = Title

TW = Text word

# Rapporter publicerade av SBU

## Gula rapporter (1998–2009)

- 
- Vacciner till barn – skyddseffekt och biverkningar (2009), nr 191
- 
- Öppenvinkelglaukom (grön starr) – diagnostik, uppföljning och behandling (2008), nr 190
- 
- Rörbehandling vid inflammation i mellanörat (2008), nr 189
- 
- Karies – diagnostik, riskbedömning och icke-invasiv behandling (2007), nr 188
- 
- Benartärsjukdom – diagnostik och behandling (2007), nr 187
- 
- Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186.  
*Publiceras endast i elektronisk version på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)*
- 
- Dyspepi och reflux (2007), nr 185
- 
- Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183
- 
- Metoder för att främja fysisk aktivitet (2006), nr 181
- 
- Måttligt förhöjt blodtryck (Uppdatering av SBU-rapport 170/1 från 2004) (2007), nr 170/1U
- 
- Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
- 
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (Uppdatering av rapport från 2000) (2006), nr 180
- 
- Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), nr 177/1+2
- 
- Riskbedömningar inom psykiatrin – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
- 
- Bettavvikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
- 
- Behandling av ångestsyndrom (2005), nr 171/1+2
- 
- Förebyggande åtgärder mot fetma (2004), nr 173
- 
- Måttligt förhöjt blodtryck (2004), två volymer, nr 170/1+2
- 
- Kronisk parodontit – prevention, diagnostik och behandling (2004), nr 169
- 
- Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3
- 
- Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167
- 
- Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2
- 
- Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164
- 
- Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2
- 
- Att förebygga karies (2002), nr 161
- 
- Fetma – problem och åtgärder (2002), nr 160
- 
- Behandling med östrogen (2002), nr 159
- 
- Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism (2002), tre volymer, nr 158/1+2+3
-

---

Behandling av alkohol- och narkotikaproblem (2001), två volymer, nr 156/1+2

---

Cytostatikabehandling vid cancer/Chemotherapy for cancer (2001), två volymer, nr 155/1+2

---

Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (2000), nr 153

---

Behandling av astma och KOL (2000), nr 151

---

Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi (2000), nr 150

---

Ont i ryggen, ont i nacken (2000), två volymer, nr 145/1+2

---

Behandling av urininkontinens (2000), nr 143

---

Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering (1999), nr 146

---

Prognostiska metoder vid akut kranskärlssjukdom (1999), nr 142

---

Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet (1998), nr 139

---

Metoder för rökavvänjning (1998), nr 138

---

Reumatiska sjukdomar, Volym 1, Analys av området (1998), nr 136/1

---

Reumatiska sjukdomar, Volym 2, Litteraturgranskning (1998), nr 136/2

---

### **Vita rapporter (1998–2009)**

---

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178

---

Volym och kvalitet (2005), nr 179

---

ADHD hos flickor (2005), nr 174

---

Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163

---

Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157

---

Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154

---

Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152

---

Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149

---

Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148

---

Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147

---

Patient-läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144

---

Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4

---

Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3

---

Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2

---

Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1

---

Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102

---

Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101

---

Smärtor i bröstet: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandling (1998), nr 140

---

Sveriges ekonomi och sjukvårdens II, Konferensrapport (1998), nr 137

---

## **SBU Alert-rapporter (2004–2009)**

---

Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma, nr 2008-05
Screening för bukaortaaneurysm, nr 2008-04
Ranibizumab för behandling av åldersförändringar i näthinnans gula fläck, nr 2008-03
EEG-baserad anestesidjupsmonitorering, nr 2008-02
Allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i syfte att förebygga livmoderhalscancer, nr 2008-01
Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel, nr 2007-05
Operation vid brytningsfel i ögat, nr 2007-04
Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression, nr 2007-03
Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression, nr 2007-02
Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt, nr 2007-01
Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis, nr 2006-07
Implanterbar defibrillator, nr 2006-06
Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt, nr 2006-05
ST-analys i kombination med CTG (STAN) för fosterövervakning under förlossning, nr 2006-04
Individanpassad vård av underburna barn – NIDCAP, nr 2006-03
Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp, nr 2006-02
Bilaterala cochleaimplantat (CI) hos barn, nr 2006-01
Dialektisk beteendeterapi (DBT) vid borderline personlighetsstörning, nr 2005-07
Nedkylning av hårbotten för att förhindra håravfall i samband med cytostatika-behandling, nr 2005-06
Regelbundet byte av perifer venkateter (PVK) för att förebygga tromboflebit, nr 2005-05
Manuellt lymfdränage som tilläggsbehandling vid armlymfödem efter bröstcancer, nr 2005-04
Aromatshämmande läkemedel vid bröstcancer, nr 2005-03
Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer, nr 2005-02
Datortomografi av tjocktarmen (CT-kologafi) (2004), ALERT 067
Fondaparinux (Arixtra <sup>®</sup> ) – blodproppsförebyggande läkemedel efter ortopediska operationer (2004), ALERT 066
Läkemedelsavgivande stentar i hjärtats kransartärer (2004), ALERT 065
Allmän hörselscreening av nyfödda (2004), ALERT 064
Gastric pacing (magsäcksstimulering) vid behandling av fetma (2004), ALERT 063
QF-PCR för bestämning av kromosomavvikelser hos foster (2004), ALERT 059
Tidig belastning av tandimplantat (2004), ALERT 056
”Dialys” vid akut leversvikt (2004), ALERT 024

---



## **Rapporter på engelska (1993–2009)**

- 
- Dementia (2008), three volumes, no 172E
- 
- Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E
- 
- Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E
- 
- Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2
- 
- Sickness Absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification Practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl
- 
- Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2
- 
- Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E
- 
- Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E
- 
- Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E
- 
- Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2
- 
- CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141E
- 
- Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241  
Suppl 739 (1997), 127/suppl
- 
- Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130E
- 
- Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl
- 
- Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl
- 
- Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer,  
Suppl 9 (1996), 126/suppl
- 
- Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), no 125E
- 
- Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine, Volume 238  
Suppl 737 (1995), 121/suppl
- 
- CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), no 120E
- 
- Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), no 119E
-