

Bør skolebarn få kikhostevaksine?

En tidligere studie som sammenliknet difteriantistoffer hos norske og russiske skolebarn, påviste lav immunitet mot difteri hos norske barn før booster-dosen i 11-årsalderen. Under kikhosteepidemien i Norge 1997–98 ble det vist at vaksinebeskyttelsen er lav fra 5–6 års alder. Derfor vurderes muligheten for å bedre beskyttelsen mot begge sykdommene ved vaksinasjon tidlig i barneskolen.

Immunrespons og uønskede hendelser etter vaksinasjon med kombinert vaksine mot difteri, tetanus, pertussis (acellulær) og poliomyelitt (DTPa-IPV) til sjuåringer og kombinert difteri-tetanus-pertussis-vaksine (DTPa) til 11-åringer ble studert i to parallelle studier.

Studiene bekreftet at immuniteten mot difteri er lavere enn ønskelig hos mer enn 40% av skolebarna før booster-dosen er gitt. Kikhosteimmunitet er vanskelig å vurdere fordi det ikke er tydelig samsvar mellom anti-stoffnivå og beskyttelse. Alle studiedeltakerne hadde god respons på alle vaksinekomponentene. 11-åringene rapporterte betydelig mer bivirkninger enn sjuåringene. Alle bivirkningene var kortvarige, og ingen var alvorlige.

Resultatene indikerer at en booster-dose DTPa i tidlig skolealder ville være hensiktsmessig for å oppnå bedre beskyttelse mot difteri og kikhoste hos norske barn.

Etter grunnvaksinasjon med tre doser i spedbarnsalder får norske barn booster-doser med inaktivert poliovaksine (IPV) når de er 6–8 år og difteri-tetanus-vaksine (DT) når de er 11–12 år. Kikhostevaksine har hittil ikke vært tilbudt etter småbarnsalder.

Det er flere forhold som tilsier at en justering av vaksinasjonsprogrammet i skolealder bør vurderes. Studier tyder på lave nivåer av difteriantistoff hos skolebarn før booster-dosen ved 11 års alder (1). Flere årskull skolebarn med dårlig difteriimmunitet gir en viss risiko for smittespredning hvis difteri skulle dukke opp igjen her i landet.

De siste årene har det vært rapportert høy forekomst av kikhoste hos skolebarn og voksne. Epidemiologiske vurderinger under kikhosteutbruddet i 1997–98 viste at vaksinerte barn har god immunitet mot kikhoste frem til 2-årsalderen. Deretter avtar immuni-

Synne Sandbu

synne.sandbu@folkehelse.no

Hanne Nøkleby

Oddveig Sellæg Helland

Berit Feiring

Avdeling for vaksine
Statens institutt for folkehelse
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Margreta Bondevik

Lørenskog kommune, Helsekontoret
Løkenåsveien 45
1473 Skårer

Folke Sundelin

Grefsen-Kjelsås bydelsforvaltning
Postboks 43 Kjelsås
0411 Oslo

Jann Storsæter

GlaxoSmithKline
Box 4092,
S-171 04 Solna

Sandbu S, Nøkleby H, Helland OS, Feiring B, Bondevik M, Sundelin F, Storsæter J.

Should schoolchildren receive pertussis vaccine?

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1464–8.

Background. A study comparing diphtheria immunity in Norwegian and Russian schoolchildren indicated low immunity against diphtheria in Norwegian children before the booster dose given at age 11 years. The pertussis epidemic in Norway 1997–98 demonstrated decreasing vaccine immunity from age 5–6 years. The possibility of improving immunity against both diseases by a booster dose during early school age is therefore under consideration.

Material and methods. Immune response and adverse events were studied after a combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis (acellular) and poliomyelitis (DTPa-IPV) given at seven years of age, and a combined vaccine against diphtheria, tetanus and pertussis (acellular) (DTPa) at 11 years of age, in two parallel trials including 124 and 83 participants respectively.

Results. The trials confirmed that the diphtheria immunity is lower than it ideally should be in more than 40% of children before the booster dose at age 11. Pertussis immunity is difficult to assess because there is no clear relationship between antibody levels and protection. All study participants responded well to all vaccine components. The 11-year-old children reported higher occurrence of adverse events than the 7-year-olds. All adverse events were brief and none were serious.

Interpretation. The results indicate that a booster dose of DTPa-IPV in early school age would give better protection against diphtheria and pertussis in Norwegian schoolchildren, without unacceptable side effects.

☞ Se også side 1447

teten gradvis, og det meldes mange tilfeller av kikhoste i skolealder (2).

Kikhostevaksinasjon av større barn ble mulig da vi fikk acellulær kikhostevaksine, som gir lite bivirkninger og derfor kan brukes i alle aldersgrupper. Fra 1998 er den gamle helcelle kikhostevaksinen erstattet med acellulær kikhostevaksine (Pa) i den kombinerte difteri-stivkrampe-kikhostevaksinen til spedbarn. Det er også utviklet kombinerte vaksiner mot difteri, stivkrampe, kikhoste og poliomyelitt (DTPa-IPV). Ved bruk av kombinasjonsvaksiner kan det være mulig å redusere forekomsten av kikhoste og styrke den vaksineinduserte immuniteten mot difteri hos skolebarn uten å øke antall injeksjoner.

Vi utførte en klinisk utprøving for å få svar på følgende spørsmål:

– Vil skolebarn få tilfredsstillende antistoffrespons etter en enkelt booster-dose kikhostevaksine?

– Har acellulær kikhostevaksine samme effekt og samme bivirkningsprofil i forskjellige aldersgrupper?

– Vil fjerde dose DT gitt i tidlig skolealder gi tilfredsstillende immunrespons?

Materiale og metode

Studiedeltakere og studiedesign

Antistoffrespons og forekomst av bivirkninger etter vaksinasjon av skolebarn på henholdsvis sju og 11 år ble studert i to parallelle åpne, prospektive studier uten kontrollgrupper i løpet av høsten og vinteren 1998/99. Studiene ble utført i henhold til de etiske retningslinjene som er nedfelt i Helsinkideklarasjonen og var godkjent av regional komité for medisinsk forskningsetikk i daværende helseregion 2 og av Statens legemiddelkontroll.

Deltakerne var friske barn som hadde fulgt vanlig vaksinasjonsprogram med tre doser difteri-stivkrampe-kikhoste-vaksine (DTP) i småbarnsalder. De ble rekruttert av skolehelsetjenesten ved fire barneskoler og inkludert etter skriftlig informert samtykke fra foreldrene. Eksklusjonskriteriene omfattet mer enn tre doser difteri-, stivkrampe- og/eller kikhostevaksine tidligere eller noen dose i løpet av siste to år, mistenkt eller bekreftet immunsviktilstand og akutt febersykdom. Blodprøver ble tatt vaksinasjonsdagen og minst fire uker senere. Sjuåringene hadde med seg foreldre ved begge besøk.

Vaksinene

En dose DTPa (Infanrix «SB») inneholder pertussistoksoid 0,025 mg, filamentøst hemagglutinin 0,025 mg, pertactin 0,008 mg,

difteritoksoid ≥ 30 IU, tetanustoksoid ≥ 40 IU og aluminium 0,5 mg. En dose DTPa-IPV (Infanrix-Polio «SB») inneholder i tillegg henholdsvis 40, 8 og 32 D-antigenenheter av inaktivert poliovirus type 1 (Mahoney), type 2 (MEF-1) og type 3 (Saukett). Dosen er 0,5 ml for begge vaksine.

Sjuåringene, som etter vanlig vaksinasjonsprogram skulle ha poliovaksine, fikk én dose DTPa-IPV. 11-åringene, som etter programmet skulle ha DT, fikk én dose DTPa. Begge aldersgrupper fikk samme dosestørrelse som brukes til spedbarn. Vaksinerne ble injisert intramuskulært i deltoide-regionen.

Bivirkninger

Deltakerne ble observert i minst 15 minutter etter vaksinasjonen og fikk instruksjon om hvordan bivirkninger skulle rapporteres ved å fylle ut skjema (dagbok) vaksinasjonsdagen og de følgende tre døgn. De krysset av for rødhet (mm), hevelse (mm) og ømhet på stikkstedet, feber ($^{\circ}\text{C}$), kvalme, hodepine og generell følelse av uvelhet. Ved neste besøk etter 4–8 uker gjennomgikk helsesøster dagboken og spurte etter utfyllende opplysninger hvis nødvendig.

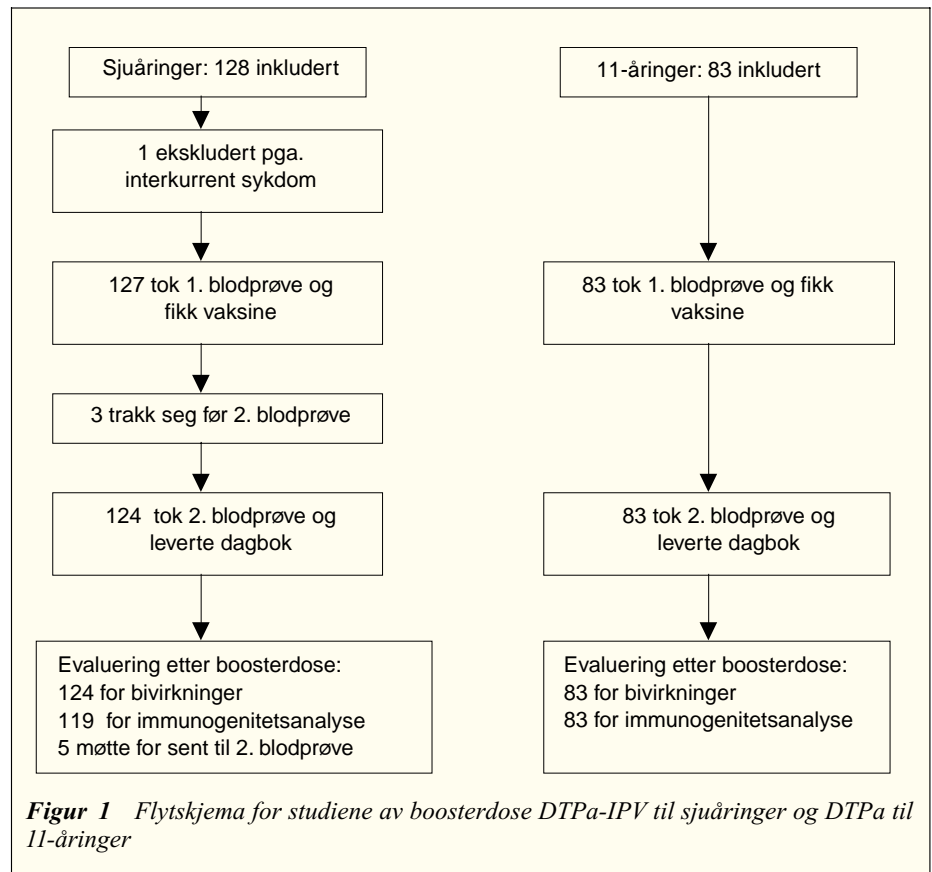
Prøvetaking og analysemetoder

Til antistoffbestemmelse ble 5 ml venøst blod tatt på Vacutainer (Becton Dickinson) vaksinasjonsdagen og 28–56 dager senere. Serum ble oppbevart ved -20°C inntil samlet forsendelse på tørris til analyse ved M. E. Pichicheros laboratorium, University of Rochester Medical Center, USA.

Difteri- og tetanusantistofftiter ble målt med standardisert ELISA-teknikk og angitt i internasjonale enheter (IE). Laveste påvisbare verdi i analysene ble satt til 0,1 IE/ml, som korrelerer med beskyttelse (3, 4).

Antistoff mot kikhosteantigenene pertussistoksin (PT), filamentøst hemagglutinin (FHA) og pertactin (PRN) ble bestemt ved ELISA-teknikk og angitt i ELISA-enheter (EL.U). Ønskelig nivå for hvert av kikhosteantistoffene ble satt til 5 EL.U/ml, som er deteksjonsgrensen for den anvendte teknikken. Vaksinerespons ble definert som konvertering fra seronegativ til seropositiv eller minst dobling av antistofftiter.

Nøytraliserende antistoff mot poliovirus



Figur 1 Flytskjema for studiene av boosterdose DTPa-IPV til sjuåringene og DTPa til 11-åringene

type 1, 2 og 3 ble bestemt ved mikronøytraliseringsstest. Titer er den inverse verdi av høyeste fortykning med hemning. For hver av de tre poliovirustypene ansees nøytraliserende antistofftiter på ≥ 8 som beskyttende (5).

Immunogeniteten ble evaluert ved å måle antistoffene mot hvert vaksineantigen før og etter vaksinasjon, beregne andel barn med beskyttende antistoffnivå etter vaksinasjon og beregne geometrisk gjennomsnittstiter. Statistiske analyser ble utført med SPSS, utgave 9.0.

Med minst 75 deltakere i hver gruppe har studien statistisk styrke til å si med 95 % sikkerhet om 90 % vil oppnå beskyttende antistoffnivå mot henholdsvis difteri, tetanus og poliomyelitt etter vaksinasjon. Samtidig gir den oversikt over forekomsten av vanlige bivirkninger.

Resultater

97 % av sjuåringene (født 1991) og alle de inkluderte 11-åringene (født 1987) fullførte studien (fig 1). Begge gruppene hadde en liten overvekt av jenter (68 av 124 sjuåringene og 50 av 83 11-åringene). Ifølge protokollen skulle 2. blodprøve tas 28–56 dager etter vaksinasjon. Fem av sjuåringene tok 2. blodprøve for sent (59–60 dager etter vaksinasjon), derfor ble de ikke tatt med i den statistiske analysen av serumantistoffer. Ingen trakk seg fra studien pga. bivirkninger.

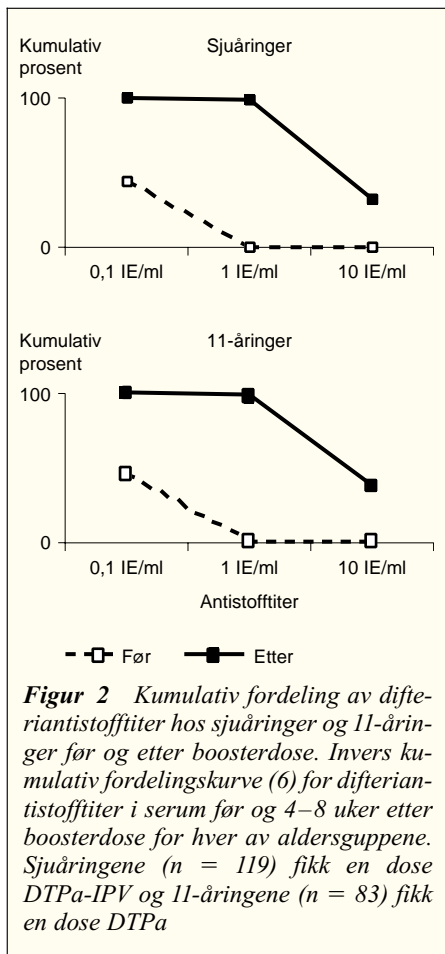
Difteri- og tetanusantistoffer

Knappt halvparten av deltakerne i hver gruppe hadde difteriantistoff $\geq 0,1$ IE/ml før booster-dosen. Etter vaksinasjon var det bare to barn som hadde difteriantistofftiter $< 1,0$ IE/ml (tab 1, fig 2 (6)).

De fleste hadde godt beskyttende tetanus-

Tabell 1 Difteri- og tetanusantistofftiter før og 4–8 uker etter boosterdose for sjuåringene og 11-åringene. Andel seropositive (%) med 95 % konfidensintervall (KI) og geometrisk gjennomsnittstiter med 95 % konfidensintervall

| Antistoff | Tid | Sjuåringene | | | | 11-åringene | | | |
|-----------|-------|-------------|-----|-------------------|--|-------------|----|------------------|--|
| | | N | n | % (KI) | Geometrisk gjennomsnittstiter (IE/ml) (KI) | N | n | % (KI) | Geometrisk gjennomsnittstiter (IE/ml) (KI) |
| Difteri | Før | 119 | 53 | 44,5 (35,5–53,8) | 0,097 (0,083–113) | 83 | 37 | 44,6 (33,7–55,9) | 0,087 (0,075–0,101) |
| | Etter | 119 | 119 | 100 (96,8–100,0) | 5,762 (4,841–6,860) | 83 | 83 | 100 (95,7–100,0) | 8,343 (6,727–12,729) |
| Tetanus | Før | 119 | 118 | 99,2 (96,0–100,0) | 0,796 (0,663–0,956) | 83 | 67 | 80,7 (70,6–88,6) | 0,184 (0,150–0,220) |
| | Etter | 119 | 119 | 100 (96,8–100,0) | 18,651 (16,577–20,985) | 83 | 83 | 100 (95,7–100,0) | 22,044 (18,247–26,638) |



antistoffnivå før vaksinasjon, men 11-åringene hadde som gruppe litt lavere antistofftiter enn sjuåringene (tab 1). Etter vaksinasjon hadde alle deltakerne titer $\geq 1,0$ IE/ml, og over 80 % av deltakerne i begge grupper hadde høye antistofftiter på ≥ 10 IE/ml.

Kikhosteantistoffer

87,5 % av sjuåringene og 58 % av 11-åringene manglet påvisbart PT-antistoff før booster-dosen. Vaksineresponsen var meget

god (tab 2). Hos sjuåringene steg geometrisk gjennomsnittstiter mer enn 20 ganger for alle de tre kikhosteantistoffene, og 11-åringene hadde nesten like høy titerstigning (fig 3). Etter vaksinasjon hadde alle deltakerne PT-, FHA- og PRN-antistoffer ≥ 5 EL.U/ml, unntatt to sjuåringene som manglet påvisbart PT-antistoff. Både før og etter vaksinasjon var alle kikhosteantistoffene høyere hos 11-åringene enn hos sjuåringene.

Polioantistoffer

De fleste sjuåringene hadde beskyttende nivå av polioantistoffer før vaksinasjon (tab 3). Bare ni av dem (hvorav sju er inkludert i immunogenitetsanalysen) hadde antistofftiter under 8. Etter vaksinedosen hadde alle beskyttende antistofftiter.

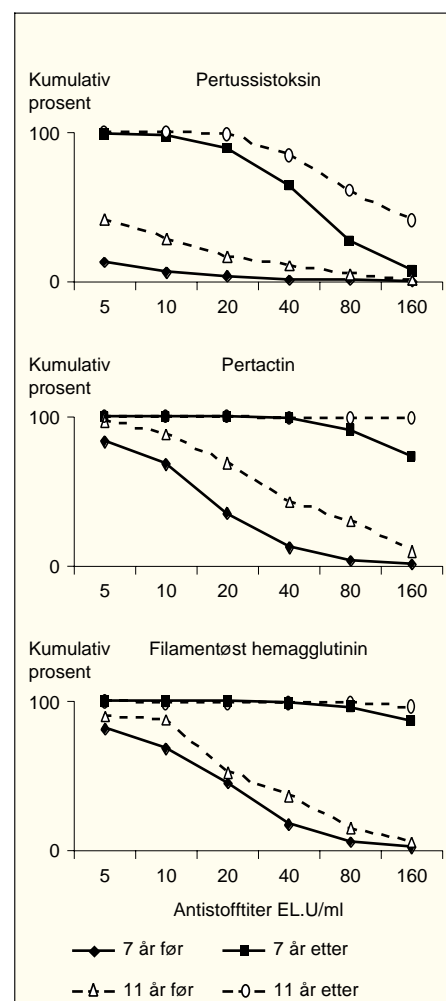
Bivirkninger

103 (83 %) av de 124 sjuåringene rapporterte bivirkninger med sannsynlig eller mistenkt årsakssammenheng til vaksinen (72 bare lokale, to bare generelle, 29 både lokale og generelle). 81 (98 %) av 11-åringene meldte bivirkninger (42 bare lokale, 39 både lokale og generelle).

Den vanligste bivirkningen var ømhet ved injeksjonsstedet, rapportert hos 81 % av sjuåringene og alle unntatt to av 11-åringene. Men bare henholdsvis åtte og 12 angav at reaksjonen begrenset normal aktivitet («sterk ømhet») (tab 4). Fire sjuåringene og sju av 11-åringene rapporterte generelle symptomer som begrenset normal aktivitet (tab 5). Ingen alvorlige hendelser ble registrert i løpet av observasjonsperioden på 30 dager.

Diskusjon

I det norske barnevaksinasjonsprogrammet gis difteri-stivkrampe-kikhoste-vaksine (DTP) og inaktivert poliovaksine (IPV) når barnet er tre, fem og ca. 12 måneder. Fjerde dose IPV gis ved 6–8 års alder og fjerde dose DT (difteri-tetanus-vaksine) gis ved 11 års alder. Det har ikke vært aktuelt å gi



Tabell 2 Kikhosteantistoffer før og 4–8 uker etter booster-dose for sjuåringene og 11-åringene. Andel seropositive (%) med 95 % konfidensintervall (KI) og geometrisk gjennomsnittstiter med 95 % konfidensintervall for antistoff mot de tre kikhosteantigenene pertussistoksin, filamentøst hemagglutinin og pertactin

| Antistoff | Tid | Sjuåringene | | | | 11-åringene | | | |
|---------------------------|-------|-------------|-----|-------------------|--|-------------|----|------------------|--|
| | | N | n | % (KI) | Geometrisk gjennomsnittstiter (EL.U ¹ /ml) (KI) | N | n | % (KI) | Geometrisk gjennomsnittstiter (EL.U ¹ /ml) (KI) |
| Pertussistoksin | Før | 119 | 15 | 12,6 (7,3–19,9) | 3,1 (2,7–3,5) | 83 | 35 | 42,2 (31,4–53,5) | 5,9 (4,5–7,7) |
| | Etter | 119 | 117 | 98,3 (93,3–100,0) | 52,1 (43,8–61,9) | 83 | 83 | 100 (95,7–100,0) | 123,7 (98,4–155,3) |
| Filamentøst hemagglutinin | Før | 119 | 97 | 81,5 (73,5–88,1) | 14,4 (11,8–17,7) | 83 | 75 | 90,4 (81,9–95,8) | 22,9 (17,6–29,9) |
| | Etter | 119 | 119 | 100 (96,8–100,0) | 318,1 (279,3–362,4) | 83 | 83 | 100 (95,7–100,0) | 592,2 (493,4–711,0) |
| Pertactin | Før | 119 | 100 | 84,0 (76,1–90,1) | 13,7 (11,2–16,6) | 83 | 81 | 97,6 (91,6–99,7) | 35,2 (27,1–45,8) |
| | Etter | 119 | 119 | 100 (96,8–100,0) | 407,3 (330,8–501,5) | 83 | 83 | 100 (95,7–100,0) | 1 291,2 (1 060,0–1 572,9) |

¹ ELISA-enheter

boosterdoser av kikhostevaksine så lenge tilbudet var helcellevaksine, som pga. bivirkninger i form av feber og lokalreaksjoner ikke anbefales til personer over 5–6 år. Acellulær kikhostevaksine, som nå brukes til spedbarn, gir lite bivirkninger og kan brukes i alle aldre. Den er allerede tatt i bruk til skolebarnsvaksinasjon bl.a. i Frankrike. Men Frankrikes vaksinasjonsprogram for småbarn er annerledes enn vårt, så forholdene er ikke direkte sammenliknbare. Bare fem andre land har program likt det norske med tre doser i småbarnsalder.

Immunitet mot difteri og tetanus

Antistoffnivået mot difteri og tetanus kan måles med forholdsvis enkle rutinemeter og er surrogatmål for beskyttelse. Andre viktige faktorer for beskyttelse er immunologisk hukommelse, cellediert immunitet og vaksinasjonsdekning i befolkningen. Begge sykdommene forekommer i sjeldne tilfeller hos personer med såkalt beskyttende antistofftiter (7, 8), muligens fordi ikke alle antistoffer er toksinnøytraliserende (9). Men erfaring viser at risikoen for utbrudd av difteri er svært liten når 80–90% av barn og ungdom har antistoffer på beskyttende nivå. Både tetanus- og difteriantistofftiter på 0,01 IE/ml ansees som kortvarig beskyttende, mens titer over 0,1 IE/ml vanligvis oppfattes som langvarig beskyttende. Det er dårlig korrelasjon mellom in vivo-nøytraliserings-tester og ELISA for verdier under 0,1 IE/ml (3, 4). Derfor ble nedre grense satt til 0,1 IE/ml i våre studier. Alle deltakerne i begge aldersgrupper responderte godt på vaksinen og hadde høye antistoffnivåer 4–8 uker etter vaksinasjon.

Før boostervaksinasjon hadde bare 45% av deltakerne difteriantistoffer på minst 0,1 IE/ml (tab 2). Omtrent samme lave nivå er nylig funnet hos norske barn i samme aldersgrupper i en seroepidemiologisk studie (1). Noen studier har overraskende vist en kjønnsforskjell med høyere difteriantistoffnivåer hos gutter enn hos jenter (1, 10). I vår studie var det en slik tendens hos sjuåringene 4–8 uker etter vaksinasjon, men ikke hos 11-åringene. Som ventet hadde begge gruppene høye nivåer av tetanusantistoff både før og etter vaksinedosen.

Våre funn indikerer at en del barn har for dårlig beskyttelse mot difteri i en periode på flere år før de får boosterdose i 11 års alder. Under difteriepandemien i Russland tidlig i 1990-årene var det høy sykkelighet i disse aldersgruppene (11). Med den gunstige epidemiologiske situasjonen vi har i Norge, er en periode med dårlig vaksineimmunitet lite risikabelt. Men også i vår del av verden introduseres difterismitte fra tid til annen, senest med ett dødsfall og ett alvorlig tilfelle i København i desember 1998.

Hvis fjerde dose DT flyttes til tidlig skolealder, kan det vurderes å gi femte dose DT sammen med nåværende femte dose inaktivert poliovaksine før utgangen av ungdoms-

Tabell 3 Antistoffer mot poliovirus hos sjuåringene før og 4–8 uker etter boosterdose. Andel seropositive (%) og geometrisk gjennomsnittstiter med 95% konfidensintervall (KI)

| Antistoff mot | Tid | N | Titer ≥ 8 | | Geometrisk gjennomsnittstiter (KI) |
|--------------------------------|-------|-----|-----------|------------------|------------------------------------|
| | | | n | % (KI) | |
| Poliovirus type 1 | Før | 119 | 119 | 100 (96,8–100,0) | 73,5 (63,2–85,4) |
| | Etter | 119 | 119 | 100 (96,8–100,0) | 1 423,0 (1 228,9–1 647,8) |
| Poliovirus type 2 ¹ | Før | 119 | 119 | 100 (96,8–100,0) | 91,9 (78,4–107,8) |
| | Etter | 118 | 118 | 100 (96,8–100,0) | 1 614,4 (1 392,5–1 871,1) |
| Poliovirus type 3 | Før | 119 | 112 | 94,1 (88,2–97,4) | 75,1 (59,8–94,4) |
| | Etter | 119 | 119 | 100 (96,8–100,0) | 1 822,6 (1 505,9–2 206,0) |

¹Data mangler for én deltaker

skolen ca. ti år senere. Da vil den vaksineinduserte beskyttelsen mot difteri og stivkrampe være langt opp i voksen alder.

Kikhosteimmunitet

Kikhosteimmunitet er vanskelig å vurdere fordi det ikke har vært mulig å finne noen klar korrelasjon mellom antistoffnivå og beskyttelse (12). Men det er enighet om at høye antistoffnivåer mot pertussistoksin og pertactin indikerer god beskyttelse. Det var størst andel av sjuåringene som manglet påvisbare kikhosteantistoffer før booster-dosen. Forskjellen er tydeligst for pertussistoksinantistoff, som manglet hos 87% av sjuåringene og hos 58% av 11-åringene (tab 2, fig 3). Også antistoffnivåene mot filamentøst hemagglutinin og pertactin var høyere hos 11-åringene enn hos sjuåringene før booster-dosen. Dette kan tyde på at sirkulasjon av kikhostebakterier gir naturlig boostering blant norske skolebarn. Det passer også godt med det vi så under kikhosteepidemien i 1997–98, da en stor del av meldingene om kikhoste gjaldt barn i tidlig skolealder. Skolebarn kan smitte sine yngre søsken, hvorav noen vil være uvaksinerte spedbarn.

Vaksinen viste seg effektiv, idet nesten alle deltakerne hadde serokonvertert og de fleste hadde høye kikhosteantistofftiter 4–8 uker etter vaksinasjon (tab 2, fig. 3). På den bakgrunn vil vi vente at forekomsten av kikhoste hos skolebarn går ned hvis en booster-dose kikhostevaksine innføres i skolevaksinasjonsprogrammet. Hvis det i neste omgang fører til redusert smittespredning til spedbarn, vil en booster-dose kikhostevaksine i skolealder gi positive effekter som langt overgår beskyttelsen for den som vaksineres.

Bivirkninger

Alle de rapporterte bivirkningene var kortvarige og ingen var alvorlige. Siden det ikke var inkludert noen kontrollgruppe som ble vaksinert etter vanlig program, mangler informasjon om hvorvidt DTPa er mer reaktogen enn DT hos norske skolebarn. Andre studier gir ikke mistanke om det. Samme forekomst av bivirkninger etter vaksinasjon med DT og DTPa er funnet både hos spedbarn (13, 14) og hos skolebarn (15, 16).

Det var overraskende å finne betydelig høyere forekomst av både lokale og generell-

Tabell 4 Rapportert forekomst av lokalreaksjoner de første tre døgn etter en booster-dose DTPa-IPV for sjuåringene og DTPa for 11-åringene. Antall barn (%) med hvert av de lokale symptomene og sterke symptomer, og antall barn (%) med noen lokalreaksjon og sterk lokalreaksjon. Noen barn hadde mer enn ett symptom

| Symptom | Sjuåringene (n = 124) | | 11-åringene (n = 83) | |
|--------------------------|--------------------------|------|-------------------------|------|
| | Antall | (%) | Antall | (%) |
| Rødhet | 27 | (22) | 29 | (35) |
| Rødhet > 20 mm | 10 | (8) | 16 | (19) |
| Hevelse | 24 | (19) | 32 | (39) |
| Hevelse > 20 mm | 12 | (10) | 20 | (24) |
| Ømhet | 100 | (81) | 81 | (98) |
| Sterk ømhet ¹ | 8 | (7) | 12 | (15) |
| Noen lokalreaksjon | 101 | (82) | 81 | (98) |
| Derav sterke symptomer | 21 | (17) | 32 | (39) |

¹Ømhet som hemmer vanlig aktivitet

Tabell 5 Rapportert forekomst av systemiske bivirkninger (antall symptomer) de første tre døgn etter en boosterdose DTPa-IPV for sjuåringer og DTPa for 11-åringer. Antall barn (%) med hvert av de systemiske symptomene og sterke symptomer (= symptomer som hemmer vanlig aktivitet), og antall barn (%) med noe systemisk symptom og sterke symptomer. Noen barn hadde mer enn ett symptom

| Symptom | Sjuåringer (n = 124) | | 11-åringer (n = 83) | |
|--------------------------|-------------------------|------|------------------------|------|
| | Antall | (%) | Antall | (%) |
| Kvalme | 11 | (9) | 22 | (27) |
| Sterk kvalme | 0 | (0) | 2 | (2) |
| Hodepine | 18 | (15) | 32 | (39) |
| Sterk hodepine | 0 | (0) | 1 | (1) |
| Uvelfølelse | 27 | (22) | 26 | (31) |
| Sterk uvelfølelse | 3 | (2) | 4 | (5) |
| Feber | 20 | (16) | 2 | (2) |
| Feber > 39 °C | 3 | (2) | 0 | (0) |
| Noen generelle symptomer | 31 | (25) | 39 | (47) |
| Derav sterke symptomer | 4 | (3) | 7 | (8) |

le bivirkninger hos 11-åringene enn hos sjuåringene. Det tyder på at risikoen for bivirkninger ved DTPa-vaksinasjon er uavhengig av om vaksinen er blandet med poliovaksiner. Tendensen til lokalreaksjoner pleier øke med antall doser DT, men avta med økende intervall siden forrige dose. Intervallet fra tredje dose DTP var kortest for sjuåringene. Det kan tenkes at observante og samvittighetsfulle 11-åringer har rapportert mer fullstendig enn sjuåringene, som var avhengige av foreldrenes hjelp til å rapportere. Men det kan ikke utelukkes at større barn faktisk reagerer kraftigere på vaksiner. Også etter vaksinasjon mot meslinger, kusma og røde hunder (MMR-vaksine) er det funnet høyere forekomst av bivirkninger ved vaksinasjon i 10–12 års alder sammenliknet med vaksinasjon ved 4–5 års alder (17).

Det er klart at eventuelle alvorlige vaksinerreaksjoner opptrer så sjelden at de ikke kan oppdages i en så liten studie. Imidlertid ble acellulære kikhostevaksiner gitt til omkring 50 000 barn i kliniske studier før vaksinene fikk markedsføringstillatelse. Nærmere 50 millioner doser av den DTPa-vaksinen vi har studert er til nå brukt i vaksinasjonsprogram for spedbarn og småbarn, uten at det er funnet holdepunkter for at vaksinen gir alvorlige reaksjoner. Det er ingen grunn til at det skulle være annerledes for de aldersgruppene vi har sett på her.

Konklusjon

Våre resultater bekrefter at mange norske barn i de første skoleårene mangler beskyttende antistoffer mot kikhoste og difteri. Vaksinene i studien gav god immunrespons. Etter en fjerde vaksinedose i skolealder fikk alle beskyttende nivå av antistoff mot difteri, tetanus og de tre poliovirustypene. Barna fikk også høyt og sannsynlig beskyttende

antistoffnivå mot de tre kikhosteantigenene i vaksinen.

Hvis inaktivert poliovaksine suppleres med DT og kikhostevaksine ved 6–8 års alder, er det grunn til å tro at de fleste norske barn vil ha beskyttende antistoffnivå mot difteri og kikhoste gjennom hele oppveksten, og at forekomsten av kikhoste blant barn vil gå ned. Forekomsten av uønskede hendelser etter vaksinasjon i de to aldersgruppene indikerer også at vaksinasjon i tidlig skolealder kan være mest hensiktsmessig. Denne studien gir ikke svar på om det også vil være behov for en boosterdose i tenåringalderen.

Det må bemerkes at alle studiedeltakerne var grunnvaksinert med tre doser kombinert difteri, stivkrampe og helcelle kikhoste-vaksine. For å vurdere bruken av DTPa som boosterdose til barn som er grunnvaksinert med tre doser DTPa i småbarnsalder, trengs også data for immunogenitet og bivirkningsforekomst for den kombinasjonen. Slike studier planlegges gjennomført i Sverige.

Vi takker helsesøstrene Tove Gudbrandsen, Torunn Stenstad, Barbro Foss og Marit Myhre som informerte, inkluderte, vaksinerte og fulgte opp deltakerne. Lennart Gustafsson takkes for arbeidet med de statistiske analysene. Vi vil også takke alle skoleelevene som var deltakere i studiene, og deres foreldre. Studiene ble delvis finansiert av SmithKline Beecham.

Litteratur

1. Skogen V, Jennum PA, Danilova E, Koroleva VN, Halvorsen DS, Sjørusen H. Immunity to diphtheria among children in Northern Norway and North-Western Russia. *Vaccine* 2000; 19, nr. 2–3: 197–203.
2. Blystad H, Caugant DA, Jennum P, Nøkleby H. Kikhosteutbruddet 1997–98 – Statusrapport. MSIS-rapport 1998; 26: 18.

3. The immunological basis for immunization 2. Diphtheria. WHO/EPI/GEN/93.12. Genève: WHO, 1993.
4. The immunological basis for immunization 3. Tetanus. WHO/EPI/GEN/93.13. Genève: WHO, 1993.
5. The immunological basis for immunization 6. Poliomyelitis. WHO/EPI/GEN/93.16. Genève: WHO, 1993.
6. Reed GF, Meade BD, Steinhoff MC. The reverse cumulative distribution plot: a graphic method for exploratory analysis of antibody data. *Pediatrics* 1995; 96: 600–3.
7. Ipsen J. Circulating antitoxin at the onset of diphtheria in 425 patients. *J Immunol* 1946; 54: 325–47.
8. Passen EL, Andersen BR. Clinical tetanus despite a «protective» level of toxin-neutralizing antibody. *JAMA* 1986; 255: 1171–3.
9. Dokmetjian J, Valle CD, Lavigne V, de Luján CM, Manghi MA. A possible explanation for the discrepancy between ELISA and neutralising antibodies to tetanus toxin. *Vaccine* 2000; 18: 2698–703.
10. Mark A, Carlsson R-M, Granström M. Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination of adolescents. *Vaccine* 1999; 17: 2067–72.
11. Vitek CR, Brennan MB, Gotway CA, Bragina VY, Govorukina NV, Kravtsova ON et al. Risk of diphtheria among schoolchildren in the Russian Federation in relation to time since last vaccination. *Lancet* 1999; 353: 355–8.
12. Cherry JD, Gornbein J, Heininger U, Stehr K. A search for serologic correlates of immunity to Bordetella pertussis cough illnesses. *Vaccine* 1998; 20: 1901–6.
13. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsæter 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.
14. 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. Proetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 341–8.
15. Bégué PC, Grimprel EM, Giovannangeli MD, Abitbol VI. Comparative reactogenicity and immunogenicity of booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine and diphtheria-tetanus-inactivated poliovirus vaccine in preadolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 804–9.
16. Tran Minh NN, Edelman K, He Q, Viljanen MK, Arvilommi H, Mertsola J. Antibody and cell-mediated immune responses to booster immunization with a new acellular pertussis vaccine in school children. *Vaccine* 1998; 16: 1604–10.
17. Davis RL, Marcuse E, Black S, Shinefield H, Givens B, Schwalbe J et al. MMR2 immunization at 4 to 5 years and 10 to 12 years of age: a comparison of adverse clinical events after immunization in the Vaccine Safety Datalink project. *Pediatrics* 1997; 100: 767–71.

○