

Det norske vaksinasjonsprogrammet

Sammendrag

Vaksineutviklingen har på mange måter vært «det muligens kunst», der man hele tiden har fulgt opp dagens kunnskap om infeksjoner og mikrober med nye preparater. Enhver vaksinasjon har som formål å forebygge sykdom. Vaksiner som brukes i et vaksinasjonsprogram, har dessuten et mål utover å beskytte enkeltindividet, nemlig å endre epidemiologien for den aktuelle sykdommen.

I løpet av de kommende ti år vil vi få tilgang til flere vaksiner, men det er lite sannsynlig at det norske vaksinasjonsprogrammet blir radikalt forandret. På lengre sikt kan man tenke seg at økte kunnskaper om immunapparatet gjør det mulig å bygge opp vaksinasjonsprogrammet på en helt ny måte. Kanskje kan vaksiner hjelpe oss til å styre immunforsvaret slik at vi oppnår god generell beskyttelse mot sykdom, lite allergi og lite autoimmune sykdommer i tillegg til beskyttelse mot spesifikke infeksjoner.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2504

Hanne Nøkleby

hanne.nokleby@fhi.no

Berit Feiring

Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Moderne vaksinehistorie begynner med koppevaksinen i 1796. Starten bygger på kombinasjonen av en skarp observasjon og flaks (1). Først omkring 100 år senere, da verden fikk forståelse for bakterienes rolle i infeksjonssammenheng, kom grunnlaget for et systematisk arbeid. En rekke bakterier ble dyrket, drept og forsøkt som vaksiner. Vellykket behandling av difteri og tetanus med antitoksin fra hest ga grunnlag for utvikling av toksoidvaksiner. Med virologien kom virusvaksinene. Genteknologiens fremvekst ga store forhåpninger om nye vaksinemuligheter, men de er til nå bare i beskjeden grad innfridd. Slik har vaksineutviklingen på en måte vært «det muligens kunst», der man hele tiden fulgte opp dagens kunnskap med nye preparater. Noen vaksiner har overlevd nærmest uendret i nær 100 år, andre har gått i glemmeboken. De som er valgt ut til vaksinasjonsprogrammer, har likevel hatt spesielle egenskaper.

Vaksinasjonsprogrammets utvikling

Samlet sett er bruk av vaksiner sannsynligvis vår viktigste strategi i kampen mot sykdommer. Enhver vaksinasjon har som formål å forebygge sykdom. Men vaksinasjonsprogrammer har større siktemål: ikke bare å beskytte enkeltindividet, men å endre epidemiologien for sykdommen. Det mest ambisiøse målet er å utrydde sykdommen. Det har verden klart med kopper, og vi er nær målet for poliomyelitt (2).

Mer beskjedne mål er å hindre smitte innen et land eller et større geografisk område (meslinger), eller å redusere forekomsten så mye at det også gir en viss beskyttelse av dem som ikke er vaksinert (kikhoste). Slike mål forutsetter at man når frem til store deler av målgruppen. Hvilken vaksinasjonsdekning som må til, sannsynligheten for å oppnå tilstrekkelig høy dekning og hva man risikerer hvis målet ikke nås, er spørsmål som må tas opp til vurdering før programmet startes. Risikoen ved et dårlig gjennomført program kan være at sykdommen forskyves til en annen aldersgruppe, der skadene blir langt større (3).

Også vaksinasjonsprogrammet begynte med koppevaksine. I Danmark-Norge ble vaksinen påbudt i 1810, selv om påbudet neppe ble særlig strengt håndhevet. Vaksinen inngikk i vårt vaksinasjonsprogram i over 160 år, hele tiden som påbudt vaksine (tab 1).

Tuberkulose var en fryktet sykdom på 1800- og 1900-tallet. Bedre levekår er den viktigste grunnen til tuberkulosen nesten har forsvunnet i vårt land. Men i 1947 var frykten for sykdommen fortsatt så stor at BCG-vaksine ble tatt inn i vaksinasjonsprogrammet. I motsetning til de fleste andre land valgte Norge ikke å vaksinere spedbarn, men derimot tenåringer, på vei fra den obligatoriske skolen til «det virkelige livet», fordi det var da smitterisikoen var størst hos oss. BCG-vaksinen var påbudt de første årene, mens alle vaksiner som senere er tatt inn i programmet har vært frivillige. Da smittevernloven kom i 1995, ble også BCG-vaksinering frivillig. I dagens situasjon vurderes det om BCG-vaksine bør tas ut av det generelle programmet og bare tilbys grupper med økt risiko for tuberkulosesmitte.

Difterieepidemiene herjet under den annen verdenskrig, og mange barn og voksne ble vaksinert. Vaksinen ble imidlertid ikke en del av et allment program før ti år senere, da den ble tilgjengelig som kombinasjonsvaksine sammen med vaksine mot tetanus og kikhoste (DTP-vaksine). Det siste var nok en fryktet sykdom. Den ble regnet blant barnesykdommene, som alle barn skulle gjennom, men var likevel årsak til mye lidelse, flere tilfeller av varige hjerneskader og noen dødsfall hvert år.

Etter de store polioepidemiene i begynnelsen av 1950-årene, var poliomyelitt den store skrekken for mange foreldre. Poliovaksinen ble derfor tatt imot med stor glede i

! Hovedbudskap

- Vaksinasjon har gjort alvorlige og tidligere vanlige sykdommer sjeldne
- Kravene til sikkerhet må være høyere for vaksiner enn for andre legemidler, fordi vaksiner gis til et stort antall friske individer
- På lengre sikt kan modifisering av immunforsvaret gjennom vaksinering også gi gevinster utover beskyttelse mot bestemte sykdommer

1956. Vaksinasjonsdekningen var høy. Problemet var å skaffe vaksine til alle som ville ha (4).

Innføring av vaksine mot meslinger var kanskje den første delen av programmet som skapte betydelig debatt her i landet (5). Meslinger hadde da alle hatt, det kunne vel ikke være farlig? For første gang var det vanskelig å få vaksinasjonsdekningen for en programvaksine opp mot 80%, med den risikoen det innebærer for forskyvning av sykdommen til en aldersgruppe der konsekvensene kunne være mer alvorlige. Derimot var det ingen uenighet om at røde hunder var en meget alvorlig sykdom for gravide. Det var derfor liten motstand da vaksine mot røde hunder ble tilbudt jenter i ungdomsskolen i 1978. Større var usikkerheten da kombinasjonsvaksinen mot meslinger, kuma og røde hunder kom inn i programmet (6). Var det virkelig riktig å gi vaksine mot røde hunder til alle småbarn? Erfaring fra Norge og andre land har vist at dette var nødvendig – og tilstrekkelig – til å gjøre medfødt rubellasyndrom til historie (tab 1).

Vaksinasjonsprogrammet i 2006

Muligheten til å forebygge en alvorlig sykdom med stor utbredelse har vært forutsetningen for å innlemme en vaksine i det norske vaksinasjonsprogrammet. Frem til 1990 var alle vaksiner i programmet (unntatt tetanusvaksine) rettet mot sykdommer som rammet de aller fleste, selv om langt fra alle fikk alvorlige forløp med komplikasjoner. Dette bildet ble annerledes da Hib-vaksinen ble innført. Haemophilus influenzae serotype b var uten tvil den bakterien som ga flest tilfeller av alvorlig invasive infeksjoner hos barn i de første fem leveårene, men det var bare et par hundre barn som ble rammet hvert år (7). Vaksinen virker kun mot type b, ikke mot de typene som er vanlig årsak til mer banale luftveisinfeksjoner. Det var likevel enighet om at sykdommen var så alvorlig for dem som ble rammet, at det var riktig å gi vaksinen til alle norske spedbarn (tab 2).

Det samme argumentet kommer inn i enda sterkere grad når vi nå innfører sjuvalent pneumokokkonjugatvaksine. Det er ingen tvil om at alvorlige, invasive pneumokokkinfeksjoner forekommer hyppigere i de første to leveårene enn hos eldre barn. Det er heller ikke tvil om at vaksinen er effektiv (8). Den har også en viss effekt mot pneumoni og otitt (9), men bare en mindre del av disse infeksjonene er forårsaket av de pneumokokktypene som inngår i vaksinen. Totalt vil bare et fåtall av barna ha direkte nytte av pneumokokkvaksinen. Sykdommens konsekvenser gjør det likevel riktig å vaksinere alle.

Vaksiner gis til tusenvis av barn for å hindre alvorlig sykdom som bare rammer en prosent eller enda færre. Det skiller vaksiner fra terapeutiske legemidler. Derfor er kravene til grundige utprøvinger på forhånd,

Tabell 1 Innføring av vaksiner i vaksinasjonsprogrammet i Norge

Vaksine	Tatt i bruk	Kommentarer
Koppevaksine	1810	Påbudt. I programmet til 1976
BCG-vaksine	1947	Tenåringer. Påbudt til 1995, deretter frivillig
DTP-vaksine	1952	Spedbarn. Frivillig
Poliovaksine	1956	Skolebarn og spedbarn. Frivillig.
Meslinger	1969	15 måneder. Frivillig. Erstattet av MMR
Røde hunder	1978	Jenter i ungdomsskolen. Erstattet av MMR
MMR	1983	15 måneder og 12 år. Frivillig
Hib	1992	Spedbarn. Frivillig
Pneumokker	2006	Spedbarn. Frivillig

Tabell 2 Vaksinasjonsprogrammet i Norge i 2006

Alder	Vaksine mot
3, 5 og 12 måneder	Difteri, tetanus, kikhoste, poliomyelitt, Hib, pneumokokkinfeksjon
15 måneder	Meslinger, kuma og røde hunder
7–8 år	Difteri, stivkrampe, kikhoste, poliomyelitt
12 år	Meslinger, kuma og røde hunder
Ungdomsskolealder	Tuberkulose, difteri, stivkrampe, poliomyelitt

Tabell 3 Mulige nye vaksiner i vaksinasjonsprogrammet i 2016

Sykdommer det kan bli aktuelt å vaksinere mot	Vaksinens status	Kommentarer
Hepatitt B	Tilgjengelig	Epidemiologi og behov i Norge må vurderes løpende. Kan bli aktuelt ved endringer. Tenåringsprogram?
Vannkopper	Tilgjengelig	Behov og ventet effekt må vurderes løpende. Tilbud til ikke-immune tenåringer?
Meningokokker gruppe C (eller ACYW)	Tilgjengelig	Kan bli aktuelt hvis forekomsten i Norge øker
Hepatitt A	Tilgjengelig	Fortsatt en reisevaksine?
Influenzavaksine til småbarn	Tilgjengelig	Måtte gis årlig til definerte aldersgrupper. Vil trolig bli vurdert
HPV-virus	Tilgjengelig 2006/2007	Vil trolig bli innført når dokumentasjonen vurderes som tilstrekkelig
Rotavirus	Tilgjengelig 2006	Epidemiologi og behov i Norge er under vurdering
Herpes simplex	Kliniske utprøvinger pågår	Vurderes når den blir tilgjengelig
RSV	Utvikling pågår, men går langsomt. Neppe tilgjengelig før 2016	Bør innføres til spedbarn når den blir tilgjengelig
Hiv	Terapeutiske vaksiner er kommet langt, men generell, profylaktisk vaksine er vanskelig. Neppe tilgjengelig før 2016	Vil sannsynligvis bli innført når den kommer

først og fremst med tanke på sikkerhet, strengere for vaksiner enn for noe annet legemiddel. En vaksine er som en forsikring, noe alle trenger fordi vi ikke vet hvem som blir rammet. Så langt det på noen måte er mulig, må det derfor sikres at vi ikke risikerer uventede, alvorlige reaksjoner med varige følger (10). Sikkerheten for vaksiner i dagens vaksinasjonsprogram er underbygd av erfaring fra bruk av mange millioner doser.

Om ti år – nye vaksiner, men ingen revolusjon

Da genteknologien gjorde sitt inntog i 1980-årene, var forventningene til nytten av slike teknikker i vaksinesammenheng skyhøye. Hittil har resultatene imidlertid vært moderate. Vaksinetilbudet domineres av «gamle» vaksiner. Alle vaksiner i programmet er laget med tradisjonelle teknikker. De består av inaktiverede mikrober (hele eller deler), levende svekkede mikrober eller

avgiftede toksiner. I global sammenheng har likevel én genteknologisk fremstilt vaksine vært et meget viktig fremskritt, vaksine mot hepatitt B.

Det er imidlertid signaler som tyder på at dette nå er i ferd med å endre seg. Flere nye vaksiner, utviklet ved hjelp av genteknologiske metoder, er på trappene. Vaksine mot humant papillomvirus (HPV-vaksine) og rotavirus er her allerede (11, 12). Vaksine mot herpesinfeksjoner er ikke kommet så langt, men også her er det gjort fremskritt. Det er fortsatt vanskelig å komme frem til en vaksine mot RS-virus. De katastrofale forsøkene med slik vaksine i 1960-årene, der de vaksinerte fikk langt mer alvorlig sykdom enn de ikke-vaksinerte (13), gjør at forsøkene går langsomt fremover. Samtidig er dette en av de vaksinene barnemedisinen venter mest utålmodig på.

Lokale epidemiologiske forhold er medvirkende til at vaksinasjonsprogrammet er forskjellig fra land til land. I Norge inngår ikke vaksine mot hepatitt B, meningokokk gruppe C og vannkopper i vaksinasjonsprogrammet, fordi sykdommene og/eller deres komplikasjoner er sjeldne i vårt land. Endringer i epidemiologi eller nye vurderinger kan føre til at vi velger å innføre generell vaksinasjon mot disse sykdommene også her i landet.

I de nærmeste årene vil det sannsynligvis bli utviklet flere kombinasjonsvaksiner. Det vil være nødvendig for å få gitt de vaksiner vi ønsker uten å komme opp i et uakseptabelt antall stikk. Men det har flere ganger vist seg vanskelig å oppnå samme effekt som av enkeltvaksinene når flere vaksiner kombineres i én injeksjon. Så lenge hver vaksine må lages for seg og deretter blandes med de andre, er utvikling og produksjon av kombinasjonsvaksiner arbeids- og kostnadskrevende, og antall komponenter i hver vaksine vil være begrenset.

Det arbeides også med å utvikle vaksiner som kan gis på andre måter enn ved injeksjon, først og fremst på slimhinner (peroralt, nesedråper), men også transkutant (plaster). Vaksineutvikling er så kostnadskrevende at man neppe vil bruke mye ressurser på å omformulere godt fungerende vaksiner til slike presentasjonsformer, men for nye vaksiner gir dette flere muligheter.

I vaksinasjonsprogrammet frem mot 2016 kan vi vente flere nye vaksiner, kanskje nye vaksinasjonsregimer og kanskje bruk i andre aldersgrupper. Det mest sannsynlige er likevel at det ikke blir noen prinsipielle endringer i programmet slik vi kjenner det i dag (tab 3).

Vaksinasjonsprogram for eldre?

Hittil har «vaksinasjonsprogram» i praksis vært synonymt med barnevaksinasjonsprogrammet. Flere sykdommer slår imidlertid først og fremst til i livets ytterfaser, dvs. hos de yngste og de eldste. Vaksinering av eldre dukker derfor opp som et aktuelt og viktig tema.

Årlig vaksinering mot influensa er anbefalt for alle over 65 år. Helse- og omsorgsdepartementet sendte våren 2006 på høring et forslag til en ny forskrift, som gjør dette til en del av det nasjonale vaksinasjonsprogrammet. Generell vaksinering av eldre mot pneumokokkinfeksjon er også anbefalt. Det kan bli en del av samme program. En vaksine mot herpes zoster er under utvikling, først og fremst beregnet på eldre. Den kan bli særlig viktig hvis vi velger å ta i bruk generell vaksinering mot vannkopper. Redusert forekomst av vannkopper gir mindre mulighet for naturlig boosting av immuniteten. Risikoen for å utvikle herpes zoster i høyere alder vil sannsynligvis øke (14). Det kan derfor være nyttig å se disse to vaksinene i sammenheng, når vi skal vurdere deres rolle i vaksinasjonsprogrammet.

Om 20 år – nye måter å tenke på?

I de senere år er vi blitt klar over at vaksiner kan ha andre og mer spesifikk effekt i tillegg til å beskytte mot en konkret sykdom. Det viste seg første gang da en meslingvaksine utviklet for å ha effekt allerede fra tre måneders alder, ble utprøvd i Afrika. Vaksinen var effektiv mot meslinger. Men da barna var fulgt opp til tre års alder, hadde jenter som hadde fått den nye vaksinen en total overdødelighet i forhold til dem som var vaksinert på tradisjonell måte (15). Epidemiologiske oppfølgingsundersøkelser tyder på at det ikke skyldtes problemer med den nye vaksinen, men en generell positiv effekt på overlevelse av den konvensjonelle meslingvaksinen. En tilsvarende positiv effekt er vist av BCG-vaksine til nyfødte, mens resultatene knyttet til DTP-vaksine er langt mer tvilsomme (16).

Dette viser først og fremst at det er mye vi ikke vet om effekten av vaksiner, og for den saks skyld av infeksjoner, i tidlig barnealder. Sannsynligvis henger slike effekter sammen med hvordan stimuli spiller på det medfødte infeksjonsforsvaret (17), eller hvordan de er med på å styre immunapparatet i forskjellige retninger. Foreløpig må vi først og fremst ha dette i tankene hvis gamle vaksiner skal byttes ut med nye. Det er stort behov for en bedre vaksine mot tuberkulose i store deler av verden, men utprøvinger av nye vaksiner til spedbarn må sikre at vi ikke bare får effekt mot tuberkulose, men også opprettholder den gunstige effekten på generell overlevelse.

I løpet av de neste 20 år vil vår viten om immunsystemet kanskje bli så stor at vi kan bruke den til å bygge opp det ideelle vaksinasjonsprogrammet. Gjennom bruk av de rette antigenene, og ikke minst riktig adjuvans (stoff som tilsettes for å øke responsen mot vaksineantigenene), på riktig tidspunkt, kan et vaksinasjonsprogram bidra til å målrette vårt immunforsvar. Målet vil være god generell beskyttelse mot sykdom, lite allergi og lite autoimmune sykdommer i tillegg til de spesifikke vaksineeffektene vi drar nytte

av allerede i dag. Det er neppe noen som i dag tør å si hvordan et slikt program vil se ut. Men det er spennende utsikter, og mulighetene overgår sannsynligvis det vi kan forestille oss.

Litteratur

- Jenner E. An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae, a disease discovered in some of the western counties in England, particularly Gloucestershire and known by the name of cow pox. London 1798. Trykt i: Camac CNB, red. Classics of medicine and surgery. New York: Dover, 1959.
- Progress towards global poliomyelitis eradication: preparation for the oral poliovirus vaccine cessation era. WHO WER 2004; 79: 349–56.
- Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review. BMJ 1999; 319: 1462–7.
- Ørstavik I, Jakobsen E. Vaksinasjon mot poliomyelitt. Tidsskr Nor Lægeforen 1971; 91: 129–32.
- Lerche C. Bør vi vaksinere mot meslinger? Tidsskr Nor Lægeforen 1972; 92: 2435–8.
- Rønne T, Kaaber K, Petersen I. Kendskab og holdninger samt tilslutning de to første år til de nye vaccinationer mod mæslinger, fåresyge og røde hunde. Ugeskr Læger 1989; 151: 2418–22.
- Claesson BA. Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae type b disease in Scandinavia. Vaccine 1993; (suppl 1): 30–3.
- Black S, Shinefield H, Fireman B et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. PIDJ 2000; 19: 187–95.
- Kilpi T, Ahman H, Jokinen J et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. Clin Infect Dis 2003; 37: 1155–64.
- Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH et al. Vaccine Safety Datalink Project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. Pediatrics 1997; 99: 765–72.
- Lowndes CM, Gill ON. Cervical cancer, human papillomavirus, and vaccination. BMJ 2005; 331: 915–6.
- Glass RI, Parashar UD. The promise of new rotavirus vaccines. N Engl J Med 2006; 345: 75–8.
- Kim HW, Canchola JG, Brandt CD et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. Am J Epidemiol 1969; 89: 422–34.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005; 352: 2271–83.
- Aaby P, Knudsen K, Whittle H et al. Long-term survival after Edmonston Zagreb measles vaccination in Guinea-Bissau: increased female mortality rate. J Pediatr 1993; 122: 904–8.
- Kristensen I, Aaby P, Jensen H. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. BMJ 2000; 321: 1435–8.
- Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. Vaccine 2001; 19: 3331–46.

Manuskriptet ble mottatt 30.4. 2006 og godkjent 28.8. 2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.