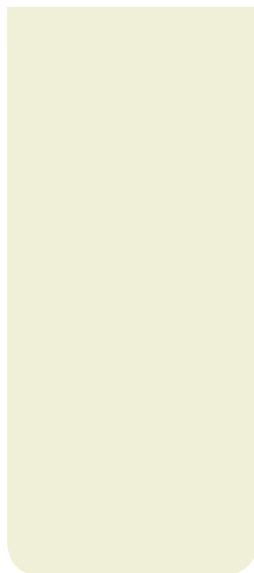
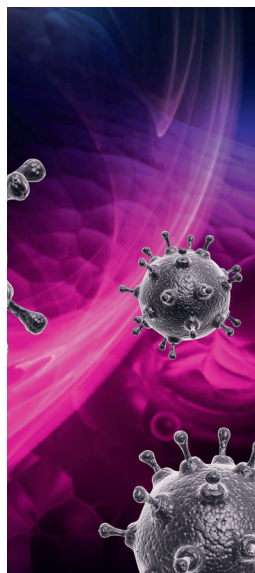
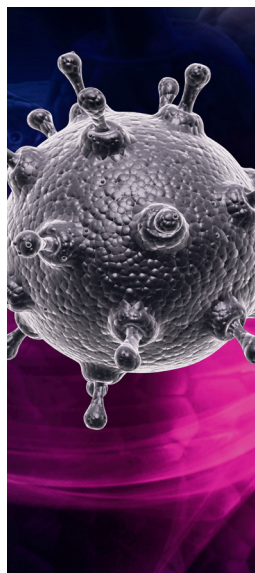


2015



# Trendrapport vaksiner 2015

Viktige spørsmål og utviklingstrekk  
knyttet til vaksiner og vaksinasjonsprogrammer

Hanne Nøkleby



# Trendrapport vaksiner 2015

Viktige spørsmål og utviklingstrekk knyttet til vaksiner og vaksinasjonsprogrammer

Hanne Nøkleby

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Divisjon for smittevern  
Januar 2015

**Tittel:**

Tendrapport vaksiner 2015  
Viktige spørsmål og utviklingstrekk knyttet  
til vaksiner og vaksinasjonsprogrammer

**Forfatter:**

Hanne Nøkleby

Rapporten er utarbeidet på bestilling fra NORAD  
Tendrapporten for 2015 bygger på tidligere års rapporter.

**Hovedkilder i rapporten:**

Hovedkilder i rapporten: WHO (dokumenter og nettsider), GAVI (dokumenter og nettsider), nettsider for underliggende programmer spesielt rettet mot utryddelse av polio og introduksjon av nye vaksiner, CDC, ECDC, dokumenter og referater fra de siste SAGE-møter

**Bestilling:**

Rapporten kan lastes ned som pdf  
på Folkehelseinstituttets nettsider: [www.fhi.no](http://www.fhi.no)

Rapporten kan også bestilles fra  
Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Postboks 4404 Nydalen  
NO-0403 Oslo  
[publikasjon@fhi.no](mailto:publikasjon@fhi.no)  
Telefon: 21 07 82 00  
Telefaks: 21 07 81 05

**Grafisk designmal:**

Per Kristian Svendsen og Grete Sjøimer

**Layout omslag:**

Per Kristian Svendsen

**Opplag:** 100 + print on demand

**Foto omslag:**

Colourbox.

## Innhold

<b>Innledning</b>	<b>5</b>
<b>Noen vanlige uttrykk knyttet til vaksinasjon og vaksinasjonsprogram</b>	<b>6</b>
<b>Global Vaccine Action Plan 2011-2020 (GVAP)</b>	<b>8</b>
<b>GAVIs oppgaver og økonomiske utfordringer i vaksinearbeidet.</b>	<b>10</b>
<b>Poliomyelitt</b>	<b>11</b>
<b>Meslinger og rubella.</b>	<b>14</b>
Meslinger	14
Røde hunder (rubella)	16
<b>Innføring av pentavalent vaksine, vaksine mot pneumokokkinfeksjoner og rotavirusvaksine med GAVI-støtte</b>	<b>17</b>
<b>Hvilken kikhostevaksine bør brukes i lav- og mellominntektsland?</b>	<b>19</b>
<b>HPV-vaksine</b>	<b>20</b>
<b>Langvarig effekt av koleravaksine i India</b>	<b>21</b>
<b>Lovende resultater for vaksine mot dengue feber.</b>	<b>22</b>
<b>Vaksine mot malaria</b>	<b>23</b>
<b>Utprøving av ny HIV-vaksine</b>	<b>24</b>
<b>Prekvalifiserte vaksiner fra Kina</b>	<b>25</b>
<b>Tanker til slutt</b>	<b>26</b>
Noen viktige utfordringer:	26
Noen positive trekk:	26



## Innledning

Året 2014 vil bli husket som året da ebola for alvor ble en global utfordring. Arbeidet med å utvikle og produsere en vaksine mot ebola har dominert diskusjoner og vaksinearbeid de siste månedene av 2014. Resultatene av dette arbeidet vil komme i løpet av de neste månedene, og kan bli en viktig del av neste års trendrapport.

Samtidig står verden fortsatt overfor utfordringer knyttet til kjente sykdommer som polio og meslinger. I trendrapport 2015 vil vi se på utviklingen på disse områdene i 2014 og hvordan det kan påvirke arbeidet i 2015 innenfor de forskjellige områdene.

Nye kapitler er viet økonomiske utfordringer, valg av kikhostevaksine, dengue vaksine, HIV-vaksine og forhold rundt prekvalifiserte vaksiner fra nye land.

## Noen vanlige uttrykk knyttet til vaksinasjon og vaksinasjonsprogram

Mange infeksjonssykdommer fører til immunitet, vi får dem bare en gang. Målet med vaksinasjon er å oppnå immunitet - beskyttelse mot sykdom - uten å gjennomgå sykdommen. Vaksiner kan bestå av hele eller deler av drepte bakterier eller virus (inaktiverte vaksiner), levende, svekkede bakterier eller virus eller biter av proteiner fra bakterier / virus fremstilt med genteknologiske metoder. Vaksinene er utviklet mot en og en sykdom, men etter hvert har man samlet dem i kombinasjonsvaksiner. Antall sykdommer eller bakterier / virus vaksinen gir beskyttelse mot, kalles vaksinens valens (eks. monovalent poliovaksine mot en type poliovirus, trivalent poliovaksine mot tre typer poliovirus, pentavalent vaksine mot fem forskjellige sykdommer osv.).

En stor utfordring ved utvikling av vaksiner er å få vaksinen «sterk nok» eller «immunogen nok», altså sikre tilstrekkelig immunrespons. For å oppnå det, må det ofte tilsettes stoffer som forsterker immunresponsen og gjør vaksinen mer effektiv. Slike stoffer kalles med et fellesuttrykk adjuvans.

Alle vaksiner har som mål å beskytte enkeltpersoner. Vaksinasjonsprogrammene kan ha ulike mål, men målet går som regel ut over individuell beskyttelse. Det mest ambisiøse er å utrydde en sykdom (eradication, målet for polio). Det neste trinnet kalles eliminasjon, og innebærer å gjøre det umulig for sykdommen å spre seg innen et land eller et område (hindre endemisk spredning). Dette er WHO's mål for meslinger og røde hunder. I oppfølgingen på vei mot dette målet er det viktig å skille mellom personer som har naturlig immunitet etter gjennomgått sykdom og vaksinerte personer med vaksine-indusert immunitet. Når sykdommen «vaksineres bort», vil det bli færre og færre som har naturlig immunitet. Da må man sikre at den vaksineinduserte immuniteten er god nok til å hindre at viruset igjen begynner å sirkulere.

Vaksinasjonsdekningen kan i noen tilfeller brukes som mål på vaksineimmunitet. Immuniteten hos den enkelte og i befolkningen måles sikrest med serologiske undersøkelser, oftest ved at man måler antistoffnivået i serum.

Noen vaksiner gir livslang immunitet. Men for de fleste vaksiner kreves oppfriskningsdoser eller «boosterdoser» etter noen år for å opprettholde immuniteten. Hvis den aktuelle sykdommen fortsatt sirkulerer, kan smitte ha samme effekt som en oppfriskningsdose (boosterdose) for vaksinerte personer – smitten vil styrke beskyttelsen uten å gi sykdom. Det kalles naturlig boostring. Ved ønske om å eliminere eller utrydde sykdommer kan behovet for boosterdoser øke når sykdommen blir sjeldnere, fordi naturlig boostring ikke lenger forekommer.

På 1970-tallet utviklet WHO Expanded Programme on Immunization, eller EPI-programmet. Programmet består av vaksiner mot seks forskjellige sykdommer: tuberkulose (BCG-vaksine), difteri, stivkrampe, kikhoste, poliomyelitt og meslinger. Etter det klassiske EPI-programmet gis BCG ved fødselen, DTP (difteri, stivkrampe og kikhoste) og poliovaksine ved 6, 10 og 14 ukers alder og vaksine mot meslinger mellom 6 og 9 måneders alder. Endringer i vaksinasjonsprogrammet, inklusjon av flere vaksiner etc. skjer i de fleste lavinntektsland ved tilføyelser / modifiseringer av dette skjemaet.



I teksten henvises det gjentatte ganger til WHO's seks regioner. For å unngå lange, og litt omstendelige norske oversettelser, har vi valgt å bruke WHO's forkortelser. WHO har følgende regioner med forkortelser:

- WHO African Region (AFRO) omfatter Afrika unntatt Marokko, Tunisia, Libya, Egypt, Sudan, Sør-Sudan og Somalia.
- WHO Region of the Americas (AMRO) omfatter Nord-, Mellom- og Sør-Amerika. Synonymt med AMRO brukes betegnelsen Pan American Health Organization (PAHO), bl.a. fordi PAHO faktisk ble opprettet før WHO.
- WHO South-East Asia Region (SEARO) omfatter landene i området fra India, Nepal og Bangladesh til Thailand, Burma og Indonesia. Nord-Korea inngår også i denne regionen.
- WHO European Region (EURO) omfatter Europa inkludert alle landene som tidligere var en del av Sovjetunionen og Israel.
- WHO Eastern Mediterranean Region (EMRO) omfatter de landene i Nord-Afrika som ikke inngår i AFRO, Den arabiske halvøy og landene fra Middelhavet og østover til og med Pakistan og Afghanistan

WHO Western Pacific Region (WPRO) omfatter området fra Kina, Mongolia Sør-Korea og Japan til Australia og New Zealand, og inkluderer Kambodsja, Malaysia, Vietnam, Laos, Filippinene og en rekke øystater i det vestlige Stillehavet.

## Global Vaccine Action Plan 2011-2020 (GVAP)

Global Vaccine Action Plan (GVAP) er WHO's plan for å oppnå optimal effekt av de vaksinene som er tilgjengelige. Planen ble vedtatt på helseforsamlingen i 2012. På møtet i SAGE (WHO's Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) høsten 2013 påpekte en oppfølgingsgruppe fire områder der større innsats er nødvendig hvis man skal komme videre mot målet:

- Bedre datakvalitet
- Intensivert innsats der målet er eliminering av sykdommer
- Større innsats i land med lav vaksinasjonsdekning
- Bruk av vaksinasjon som strategi for å nå tusenårsmålene

På SAGE-møtet høsten 2014 presenterte oppfølgingsgruppen en midtveisevaluering. De konkluderte med at fem av seks midtveismål i GVAP ikke vil bli nådd innen den satte tidsfristen.

### **Hovedmål 1: Alle vaksiner i nasjonale vaksinasjonsprogram skal ha en dekning på minst 90 % i alle land og 80 % i alle distrikter**

**Midtveismål:** Dekningen for tredje dose DTP (DTP3) skal være 90 % i alle land og 80 % i alle distrikter ved utgangen av 2015. Bare to tredeler av landene er i nærheten av dette. Det er ingen nevneverdig endring i vaksinasjonsdekningen i de siste 5 årene, og det blir ikke færre uvaksinerte barn i verden.

### **Hovedmål 2: Polio skal være utryddet ved utgangen av 2018**

**Midtveismål:** smitte med polio skal være slutt ved utgangen av 2014. Se beskrivelse av situasjonen under avsnittet om polio.

### **Hovedmål 3: Meslinger skal være eliminert i 5 av 6 WHO-regioner ved utgangen av 2020**

**Midtveismål:** Meslinger skal være eliminert i 4 regioner ved utgangen av 2015. Se beskrivelse av situasjonen under avsnittet om meslinger.

### **Hovedmål 4: Rubella skal være eliminert i 5 regioner ved utgangen av 2020**

**Midtveismål:** Rubella skal være eliminert i to regioner ved utgangen av 2015. Se beskrivelse av situasjonen under avsnittet om rubella.

### **GVAP skisserer også to midtveismål basert på fremdrift. Disse er ikke direkte avspeiling av hovedmålene:**

Tetanus hos nyfødte og fødende skal være eliminert i 2015. Dette målet er satt opp for tredje gang. Det er fortsatt 34 land som ikke ser ut til å klare dette. En viktig grunn er betydelig underfinansiering, anslagsvis \$ 91 mill. til innkjøp av vaksiner og injeksjonsutstyr, gjennomføring og oppfølging.

Minst 90 lav- og mellominntektsland skal ha introdusert en eller flere nye vaksiner (mot pneumokokker, rotavirus, HPV, japansk encephalitt e.l.) i 2015. 70 land har klart dette til nå, og mange andre har klare planer for introduksjon i løpet av det kommende året. Dette er altså det eneste midtveismålet som ser ut til å bli nådd

med dagens fremdrift. Målet sier imidlertid ikke noe om hvilken vaksinasjonsdekning som bør være oppnådd med de nye vaksinene.

Gruppen påpekte at den viktigste grunnen til manglende fremdrift er svak implementering, til tross for at svært mange land har forpliktet seg til å oppnå disse målene. Som påpekt i fjor er dataene for dårlige, så de ansvarlige vet for lite om situasjonen. Høye vaksinepriser og ujevn tilgang skaper problemer i mange land. Men de aller største problemene ser vi i land som er rammet av krig, borgerkrig og annen indre uro eller dramatiske sykdomsutbrudd (ebola) og naturkatastrofer.

Også i 2014 kom oppfølgingsgruppen under SAGE med fire meget konkrete, praktisk og billige råd som vil kunne forbedre situasjonen betydelig:

- GVAP må «oversettes» til et praktisk språk som politikere og helsemyndigheter forstår.
- Det må settes fokus på hva man vinner ved å gjennomføre planen heller enn på hva som skal gjøres!
- Landene må ha eierskap til eget vaksinasjonsprogram
- Ubenyttede anledninger til å vaksinere (missed opportunities) og falske kontraindikasjoner må identifiseres, og det må lages systemer for å utnytte mulighetene.

**Oppsummering:** *GVAP er en ambisiøs plan, men det hjelper lite hvis den ikke blir tatt på alvor. WHO har ingen maktmidler og kan ikke presse landene til å gjennomføre tiltak. Deres muligheter er å gi råd, og å bidra til at penger fra GAVI og andre donorer brukes på best mulig måte.*

## GAVIs oppgaver og økonomiske utfordringer i vaksinearbeidet.

GAVI (Global Alliance of Vaccines and Immunization) har lenge krevd medfinansiering (co-financing) fra landene når nye vaksinasjonsprogrammer er kommet i gang. Det innebærer at alle land må betale en viss og økende del av vaksinekostnadene. Hensikten er selvfølgelig i noen grad å redusere GAVIs kostnader, men det viktigste er å gi landene eierskap og forpliktelse knyttet til de programmene som blir iverksatt. Det er en forutsetning for at landene skal kunne videreføre programmet når de «graduerer» og GAVI trekker seg ut. Medarbeidere ved Folkehelseinstituttet gjorde en evaluering av GAVIs medfinansierings-policy i 2014.

I 2014 la GAVI frem fire strategiske mål:

1. Bedre vaksinasjonsdekningen og sikre likhet i tilbudet.
2. Bedre gjennomføringen i vaksinasjonsarbeidet, bl.a. ved å forbedre forsyningskjeden og kuldekjeden, og få folk til å kreve vaksiner fra sine helsemyndigheter.
3. Bærekraftige vaksinasjonsprogrammer, noe som bl.a. handler om hvilke land som får støtte, kravene til medfinansiering, hvordan «graduering» gjennomføres og eventuell GAVI-støtte i avslutningsprosessen.
4. «Market shaping» - hvordan skaffe land som graduerer fra GAVI og andre mellominntektsland vaksiner til priser de kan betale? Hva skal til for å fremme utvikling av nye / bedre vaksiner?

Det kan se ut til at GAVI ser sin rolle som tidsbegrenset. Alliansens hovedinvestering vil komme i perioden 2016 – 2020. Etter menes GAVI nå at behovet for finansiering gjennom alliansen vil avta. Men det forutsetter at lav- og mellominntektsland kan videreføre de vaksinasjonsprogrammene som er introdusert. Det krever først og fremst to ting: politisk vilje (derfor behovet for eierskap til programmene) og akseptable vaksinepriser. I dag kan land som selv kjøper inn vaksiner f.eks. i liten grad benytte seg av innkjøp gjennom UNICEF, fordi det stilles krav om anbudsprosesser der UNICEF ikke deltar. Det betyr igjen at totalprisen blir mye høyere samtidig som landene selv må begynne å dekke kostnadene. Felles innkjøpsordning er en mekanisme som fungerer i noen områder (PAHOs roterende fond og et samarbeid mellom arabiske land). Større utnyttelse av slike mekanismer må prøves ut og gjennomføres. Det diskuteres også om åpenhet rundt priser vil være en prisenkende mekanisme. Det kan få lavkost-produsenter mer interessert i å gå inn i eksisterende markeder, men det kan også føre til generelle prisøkninger. Den langsiktige effekten er usikker.

**Oppsummering:** *Bevisstheten om utfordringene for land som må dekke sine vaksinekostnader selv, er økende og vies stadig større plass i mange diskusjoner. GAVIs strategi innebærer bl.a. elementer som skal bedre situasjonen.*

## Poliomyelitt

WHO's tidsfrist for utryddelse av polio, 2018, nærmer seg. Mye må gjennomføres hvis målet skal nås: stoppe all spredning av vilt poliovirus, tilby alle barn minst en dose inaktivert poliovaksine (IPV) i vaksinasjonsprogrammet, gradvis slutte med oral, levende poliovaksine (OPV) så den ikke kan føre til nye spredning – først type 2 og senere gradvis de andre. Det begynner å haste!

Den 5. mai 2014 erklærte WHO at poliosituasjonen i verden utgjør en trussel mot internasjonal folkehelse (Public Health Emergency of International Concern - PHEIC) etter det internasjonale helsereglementet (IHR). Bakgrunnen var at noen få land helt klart mangler kontroll over poliosituasjonen og sprer polio til andre land. Pakistan, Syria og Kamerun ble trukket frem. WHO ga meget sterke oppfordringer til disse landene. De skulle

- Erklære, på statsledernivå, at det var kritisk nødvendig å stoppe overføring av polio
- Sikre at alle innbyggere og besøkende med mer enn fire ukers opphold fikk én dose poliovaksine (OPV eller IPV) mellom 4 og 12 måneder før de reiste ut av landet
- Sikre at de som ikke rakk det, i hvert fall fikk en dose vaksine før de reiste
- Sikre at vaksinasjonen ble dokumentert i et internasjonalt vaksinasjons sertifikat
- Opprettholde disse reglene til det var minst 6 måneder siden siste spredning av polio fra landet og det forelå dokumentasjon på full aktivitet for å stoppe pågående innenlands spredning av polio

WHO har gitt tilsvarende anbefalinger til land som har hatt poliotilfeller eller der har vært til vedvarende spredning av vilt poliovirus, men man ikke kjenner til spredning til andre land i den senere tid. Dette gjelder Afghanistan, Ekvatorial-Guinea, Etiopia, Irak, Israel, Somalia og Nigeria.

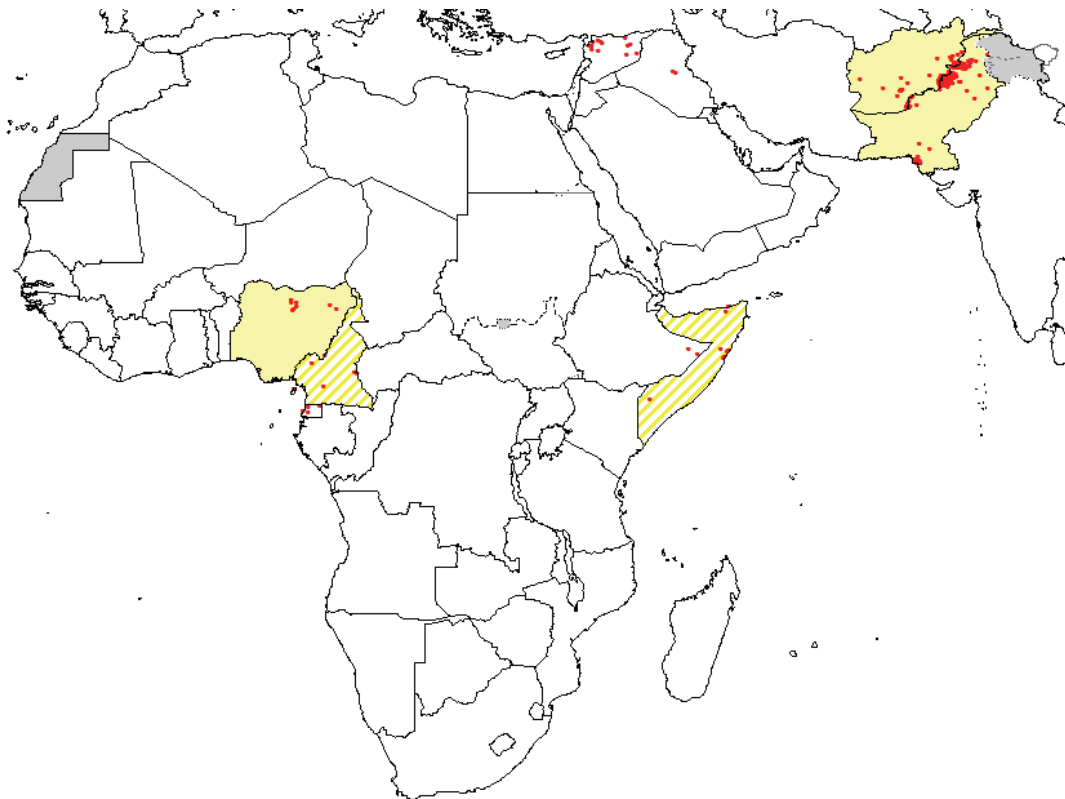
Bakgrunnen for WHO's erklæring er utviklingen i poliosituasjonen i løpet av 2013 og de første månedene av 2014. I denne tiden var det store utbrudd i Somalia og Syria, noen tilfeller i nabolandene, påvisning av sirkulasjon av vilt poliovirus i Israel (selv om det ikke ble funnet noen tilfeller) og ikke minst et stort antall tilfeller i Pakistan og etter hvert Afghanistan.

Antall registrerte poliotilfeller i verden i 2014 (frem til medio november) viser at situasjonen er mer stabil enn for et år siden, med to klare unntak – Pakistan og Afghanistan.

- Det er ikke registrert noe tilfelle av polio type 3 på to år.
- Sirkulasjonen av poliovirus i Israel er stoppet.
- Utbruddet i Syria er stoppet gjennom vaksinasjonskampanjer, tross borgerkrigen
- Det har ikke vært noen større utbrudd i nye land i 2014, selv om det er registrert 1 – 5 tilfeller (totalt 19) i en håndfull land i Afrika.

- Nigeria, et av de tre polioendemiske landene, har bare registrert 6 tilfeller i 2014, mot 53 i 2013.

Men i Pakistan er det registret 235 tilfeller i 2014, mot 93 i 2013 og enda færre i 2012. De aller fleste tilfellene forekommer i grenseområdet mot Afghanistan, der myndighetene ikke har hatt tilgang eller mulighet til å vaksinere siden 2012. Riktignok er situasjonen mot slutten av 2014 roligere og vaksinasjonen kommet i gang igjen, men det vil ta tid å snu bildet. Med denne lokaliseringen er det heller ikke overraskende at antall tilfeller i Afghanistan har økt i løpet av 2014 og ved utgangen av året ligger høyere enn i 2013.



Områder med Polio i 2014

Det er helt avgjørende å få kontroll over situasjonen i Pakistan og Afghanistan hvis verden skal ha noe håp om å kunne utrydde polio – uansett når tidsfristen blir satt.

Vilt poliovirus type 2 har ikke sirkulert på mange år, men man ser enkelte tilfeller av lammelser forårsaket av sirkulerende vaksinederivert virus type 2 (cVDPV2), selv om det er færre enn i 2013. De fleste tilfellene registreres i Nigeria og Pakistan, og har sammenheng med mangelfull vaksinasjonsdekning. Noe bekymringsfull er en fersk melding om cVDVP2 i Sør-Sudan, sannsynligvis et virus med utgangspunkt i en lokalt brukt vaksine. Det er ved slutten av 2014 bare registrert to tilfeller, og for tidlig å si hvordan situasjonen vil utvikle seg. Men det er lenge siden man har rapportert om et nytt sirkulerende vaksinevirus i et nytt land.

Den internasjonale overvåkingsgruppen for polioutryddingen (International Monitoring Board – IMB) påpeker i sin rapport endringene i 2013 / 2014, og trekker frem situasjonen i Afrika som særlig sårbar. I sine konkrete råd anbefaler de bl.a. at

- WHO må få statsledere til å ta ansvar for polioarbeidet i eget land, spesielt lederne i Pakistan og Nigeria.
- det opprettes internasjonale utbruddsteam, som kan gripe inn så fort et nytt utbrudd oppstår
- WHO reduserer kontrollen med opplæring av vaksinatører, og overlater mer ansvar til samarbeidspartnere som UNICEF, CDC og andre
- Pakistan og Nigeria godkjenner flere poliopreparater, så vaksineforsyningen på verdensbasis blir mer fleksibel
- bekymringer knyttet til manglende åpenhet rundt budsjettet blir tatt opp og diskutert åpent

Tross utfordringene går planene mot polioutrydding sin gang. De første landene har startet med inaktivert poliovaksine (IPV) som supplement til sitt vanlige OPV-program. Introduksjonen går stort sett etter planen, både i land med GAVI-finansiering og andre land. Det arbeides spesielt med å få de to største landene, Kina og India, til å følge planen. I 2015 er de to store utfordringene å skaffe nok vaksine og å sikre finansiering i mellominntektsland.

Når IPV er innført i alle land, er planen å gå over fra trivalent OPV (tOPV) til bivalent (bOPV) vaksine over hele verden. Etter planen skal det skje fra 2016. Det kjøres nå spesielle kampanjer i land der cVDPV2 fortsatt sirkulerer, i håp om å få utryddet også det viruset i tide. Spørsmålet er hvordan man skal hindre nye utbrudd med vaksinederivert virus når kampanjene er avsluttet. Det planlegges et sentralt beredskapslager med monovalent OPV2 vaksine som skal kunne brukes hvis utbrudd med vaksinederivert virus opptrer.

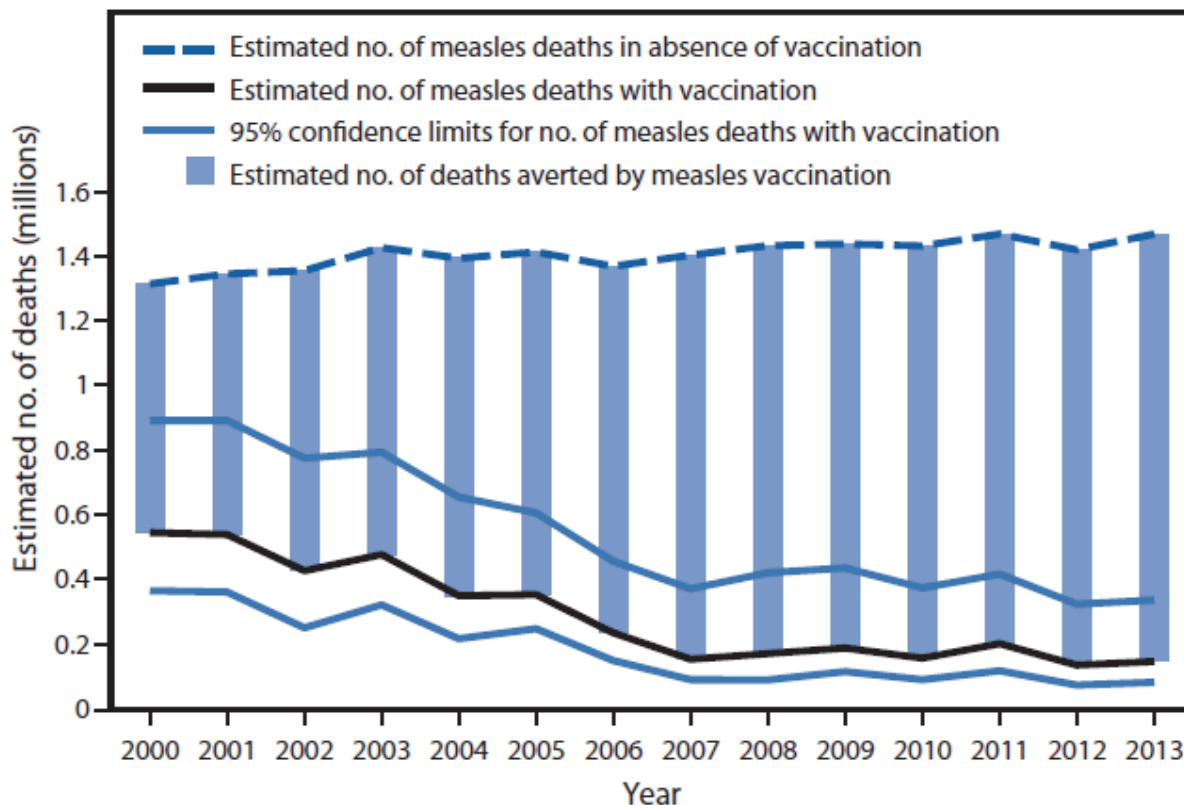
Produksjonen av bOPV er godt i gang. Det ser nå ikke ut til å være vaksinetekniske hindringer i veien for å gjennomføre planene for polioutryddelse. Utfordringene ligger i gjennomføringen, og der er fortsatt mye usikkert.

**Oppsummering:** *Mye av arbeidet mot utryddelse av polio går etter planen. Men situasjonen i Afrika er ustabil, med svak ledelse i utsatte land, og poliosituasjonen i Pakistan er alvorlig. Myndighetene hevder at de har tilgang til alle områder og bedre kontroll generelt ved slutten av 2014 enn de hadde de to foregående årene, men det har foreløpig ikke avspeilet seg i noen nedgang i antall poliotilfeller. Alt avhenger av dette – samt av at det ikke oppstår nye områder med ufred og katastrofer der vaksineringsen stopper opp. En forutsetning er også at det vil være mulig å skaffe nok vaksine.*

## Meslinger og rubella

### Meslinger

Tall for forekomst og dødsfall av meslinger er usikre. Det er lett å vise, og sannsynligvis godt holdepunkt for, at antall dødsfall av meslinger har gått betydelig ned siden det ble satt fokus på meslinger rundt år 2000. Det er også klart at vaksinen har spart mange liv. Men det er vanskelig å si om det har vært nevneverdig fremgang de siste 2 – 3 årene.



Vaksinasjonsdekningen ligger rundt 83 – 84 %, og har gjort det i rundt 5 år. Av de vel 20 mill. barn som ikke blir meslinge vaksinert i tide, bor rundt 60 % i en håndfull store land (India, Pakistan, Nigeria, Etiopia, Kongo).

WHO prøver å stimulere alle land til å innføre to doser vaksine mot meslinger. Men selv om dette skjer i stadig flere land, og over halvparten (53 %) av verdens barn i prinsippet får tilbud om meslinge vaksine, er det usikkert hvor mye det hjelper på forekomsten av meslinger.

Alle WHO's regioner har satt mål for når de skal klare å eliminere meslinger. Men det er ikke så lett i praksis.





WHO world map of regional goals for the elimination of measles and either the elimination or control of rubella

I følge midtveismålene i GVAP (se ovenfor) skulle meslinger elimineres i 4 regioner innen utgangen av 2015, men hverken EURO, EMRO eller WPRO ligger an til å klare dette. Det vises tydelig gjennom store utbrudd i land som Kina (27 000 tilfeller), Pakistan (9 000 tilfeller) og Tyrkia (7500 tilfeller) i 2013. I tillegg har det vært store utbrudd i flere land i Afrika og i Indonesia. Bare India kan rapportere om en klar nedgang. De mener det skyldes introduksjon av to vaksinedoser, og at det derfor er håp om at nedgangen fortsetter.

AMRO har vært i en særklasse, i og med at de kunne erklære meslinger som utryddet i år 2000. De siste årene har de imidlertid rapportert om et økende antall mindre utbrudd rundt importerte tilfeller. I Brasil er meslinger reintrodusert i to regioner, det vil si at sykdommen fortsetter å sirkulere uten at det importeres nye tilfeller utenfra. Med tanke på endelig eliminering av sykdommen er det en dårlig nyhet.

**Oppsummering:** Mange liv er reddet og reddes årlig gjennom bruk av meslingevaksine. Men fremgangen i arbeidet med å eliminere meslinger er svak. Det er lite sannsynlig at elimineringsmålene i de forskjellige regionene vil bli nådd innen fastsatt tid.

## Røde hunder (rubella)

Fra 2013 har GAVI finansiert kombinasjonsvaksine mot meslinger og rubella (MR-vaksine) brukt i vaksinasjonskampanjer, som et alternativ til ren meslingevaksine. Rubella i seg selv er en mild sykdom, men rubella i svangerskapet medfører stor risiko for fosterskader. Ved smitte i første trimester blir minst 90 % av fostrene skadet. Resultatet kan være abort, fosterdød eller skader på hjerne, hjerte, syn hørsel eller flere organer.

Målet med rubellavaksinasjon er først og fremst å hindre fosterskader (medfødt / congenitt rubella syndrom – CRS). I vår del av verden er syndromet så godt som utryddet gjennom vaksiner. Men i varmere land er gjennomsnittsalderen for når man gjennomgår rubella gjerne høyere enn i Europa, kanskje så høy som 15 år. Det innebærer at risikoen for å bli gravid før man har hatt rubella og blitt immun, er høyere enn her. Vaksinen er derfor enda viktigere i andre deler av verden, særlig Asia og Afrika. Men innføring av vaksine til spedbarn må følges av vaksinasjonskampanjer med vaksinasjon av alle opp til 15 år slik at alle årskull blir vaksinert og at man unngår økt forekomst av CRS i en overgangsperiode (se tidligere trendrapporter). Det er kanskje medvirkende til at innføringen går langsomt. Mange store land har ennå ikke planer for introduksjon av vaksinen.

Siden det er så «lett» å gi vaksine mot meslinger og rubella samtidig, har WHO tatt inn også eliminering av rubella i GVAP. Målet er eliminering av sykdommen i fire regioner (AMRO, EURO, WPRO og SEARO) innen 2020. I følge midtveismålene skulle to regioner ha klart det før utgangen av 2015. AMRO ser ut til å ha klart det, men i EURO er det langt igjen. Et stort utbrudd i Polen i 2013 med nesten 9 000 tilfeller ser riktignok ut til å være over, men det er alt for tidlig å si om situasjonen er under kontroll.

**Oppsummering:** Trykket på innføring av rubellavaksine sammen med meslingevaksinen, fortrinnsvis i et to dosers program, øker. Parallelt gjennomføres vaksinasjonskampanjer opp til 15 års alder. Tall for utviklingen tyder likevel på at det er langt igjen til å ha kontroll med sykdommen.

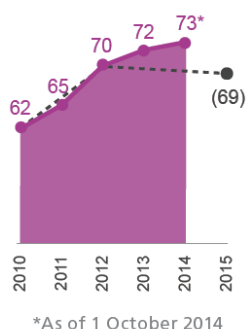
## Innføring av pentavalent vaksine, vaksine mot pneumokokkinfeksjoner og rotavirusvaksine med GAVI-støtte

GAVI har fortsatt stort trykk på introduksjon av nye og «underutnyttede» vaksiner. Det betyr først og fremst tre produkter:

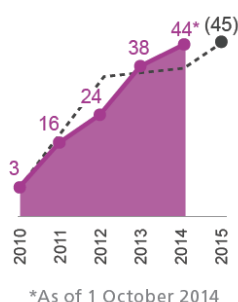
- vaksine mot hepatitt B og *Haemophilus influenzae* gjennom å bytte ut DTP-vaksine med en vaksine med fem komponenter, såkalt pentavalent vaksine
- pneumokokkvaksine
- vaksine mot rotavirusinfeksjon

Introduksjonsplanene og utrullingene har gått gledelig fort, men det har tidligere vist seg at oppnådd vaksinasjonsdekning har vært for dårlig, særlig for tredje dose. Det har bl.a. vært på grunn av vanskeligheter med å skaffe nok vaksine. 2014 kan se ut til å ha vært et slags «konsolideringsår». Antall nye land som har tatt vaksinene i bruk har vært moderat, men følger helt planen (sort linje – plan, lilla felt – resultat):

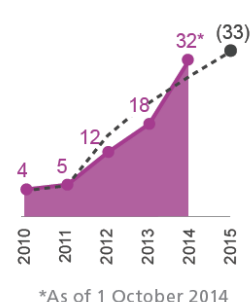
**Pentavalent vaccine**  
Number of countries



**Pneumococcal vaccine**  
Number of countries



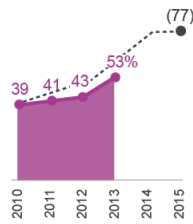
**Rotavirus vaccine**  
Number of countries



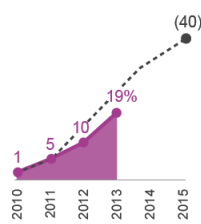
### Country introductions of new and underused vaccines

Vaksinasjonsdekningen henger fortsatt etter, men er doblet fra 2013 til 2014, for både pneumokokk- og rotavirusvaksine. Det er ingen tvil om at GAVIs arbeid er viktig i denne sammenhengen. Det mest bekymringsfulle er kanskje vaksinasjonsdekningen for tredje dose pentavalent vaksine. Når den ikke er høyere enn 53 %, betyr det at dekningen med difteri-, stivkrampe- og kikhostevaksine heller ikke er høyere enn 53 % i de landene som har gått over til pentavalent vaksine. For mange land må det være lavere dekning enn de tidligere hadde på DTP3. Det er en lite gunstig utvikling.

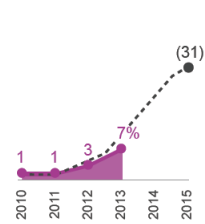
**Pentavalent vaccine,  
3rd dose Coverage (%)**



**Pneumococcal vaccine,  
3rd dose Coverage (%)**



**Rotavirus vaccine,  
3rd dose Coverage (%)**



### Coverage of new and underused vaccines

**Oppsummering:** GAVIs bidrag fører til rask utrulling av nye vaksiner. Vaksinasjonsdekningen for tre doser er fortsatt lav, men likevel klart høyere enn i fjor. Det mest bekymringsfulle er vaksinasjonsdekningen med komponentene fra den gamle DTP-vaksinen etter hvert som landene går over til pentavalent vaksine. Det er fremdeles mye å vinne gjennom økt vaksinasjonsinnsats.

## Hvilken kikhostevaksine bør brukes i lav- og mellominntektsland?

Kikhostevaksine har vært den del av vaksinasjonsprogrammet i mange land siden 1950-tallet og i alle land siden EPI ble innført. Det første vaksinen ble laget av hele drepte kikhostebakterier (helcellevaksiner, wP). Den var effektiv mot kikhoste, men førte til at mange barn fikk smerter og feber etter vaksineringsen. Mistanken om at kikhostevaksine kunne føre til hjerneskade, dukket opp omkring 1970. I flere europeiske land førte denne mistanken til at vaksinasjonsdekningen falt kraftig, noe som førte til store utbrudd av kikhoste (England). Andre land sluttet å bruke vaksinen (Sverige).

Senere har store epidemiologiske studier vist at vaksineringsen med wP ikke øker risikoen for hjerneskade hos spebarn. Men i mellomtiden var arbeidet med å utvikle kikhostevaksiner med mindre bivirkninger kommet i gang. Resultatet ble det som kalles acellulære kikhostevaksiner (aP). De består av en eller flere rensede komponenter fra kikhostebakteriene. Kliniske utprøvinger viste at disse vaksinerne ga god beskyttelse mot klassisk kikhoste, selv om den ikke var fullt så god som for de beste helcellevaksinerne. Fra midten av 1990-tallet har de fleste land i Nord-Amerika og Vest-Europa gått over til å bruke aP i vaksinasjonsprogrammet.

Nå viser det seg at forekomsten av kikhoste øker i mange vestlige land, som har brukt aP i 10 – 20 år. Noen steder, som i Norge, skjer økningen særlig hos tenåringer og voksen. Men flere europeiske land har sett betydelig økning i første leveår, hos barn som enda er for unge til å bli vaksinert. Dette er den mest sårbare gruppen for kikhoste. De vil svært ofte kreve sykehusinnleggelse, og dødsfall forekommer, også i vår del av verden. Behov for å beskytte denne gruppen har ført til jakt på nye løsninger, f.eks. vaksineringsen av gravide.

Det kan altså være indikasjoner på at den noe lavere beskyttelsen som aP gir, er av større praktisk betydning enn vi trodde på 1990-tallet. En forklaring kan være at aP riktignok beskytter mot sykdom, men ikke mot infeksjon. De som er vaksinert kan ha kikhostebakteriene i halse og spre dem, selv om de ikke er syke. wP beskytter helt, eller i hvert fall betydelig bedre mot spredning fra friske bærere.

Med dette utgangspunktet ville det være uheldig om land der muligheten til å overvåke og behandle spedbarn med kikhoste er mindre, skulle gå over fra wP til aP i vaksinasjonsprogrammet. Samtidig er det aP som finnes i kombinasjonsvaksiner med IPV. Slike kombinasjonsvaksiner ville gjøre introduksjonen av IPV mye enklere. Noen land har derfor søkt GAVI om støtte til kombinasjonsvaksiner (fem- eller 6- valente vaksiner) som inneholder IPV og har aP som sin kikhostekomponent. Etter vurdering av de nyeste beskyttelsesdataene for hhv. wP og aP, sammen med prisforskjellen, har GAVI imidlertid bestemt at de ikke vil finansiere bruk av aP, selv om det kunne forenkle IPV-introduksjonen.

**Oppsummering:** aP, som brukes i mange rike land, finnes i kombinasjonsvaksiner med IPV. Den er imidlertid betydelig dyrere og gir dårligere beskyttelse mot kikhoste enn wP, som brukes i alle lav- og mellominntektsland. Etter vurdering har GAVI bestemt at de ikke vil finansiere kombinasjonsvaksiner med aP, selv om det kunne forenkle IPV-introduksjonen.

## HPV-vaksine

Behovet for innføring av HPV-vaksine er størst i land som ikke har ressurser og infrastruktur til å gjennomføre screening for livmorhalskreft. I Tanzania utgjør f. eks. livmorhalskreft 30 % av all kreft hos kvinner, mot bare 2 % i Norge.

GAVI krever dokumentasjon på landenes evne til å gjennomføre et vaksinasjonsprogram i den aktuelle aldersgruppen før de vil finansiere HPV-program i et helt land. Det kan gjøres gjennom «demonstrasjonsprosjekter», prosjekter som viser at landet har mulighet til å nå minst halvparten av jenter i relevant alder (vanligvis 9 – 13 år) i minst en region gjennom en to-årsperiode. Av de 20 landene som har søkt GAVI om støtte til HPV-prosjekter før utgangen av 2014, vil 17 starte «demonstrasjonsprosjekter». Tre land vil innføre vaksinen direkte (Rwanda, Uganda, Uzbekistan). For HPV-vaksine krever GAVI kofinansiering helt fra starten for å sikre at landene virkelig er engasjert i å gjennomføre programmet.

Det finnes to forskjellige HPV-vaksiner. Begge inneholder de to HPV-typene som er hyppigst årsak til livmorhalskreft. Til nå har anbefalt vaksinasjonsregime for begge vaksinene vært tre doser i løpet av et halvt år. I 2013 / 2014 er lagt frem data som viser at to doser med et halvt års mellomrom sannsynligvis er tilstrekkelig til å gi beskyttelse hos jenter under 14 år. Det har ført til at begge HPV-vaksinene nå er godkjent til bruk i vaksinasjons med bare to doser med et halvt års mellomrom for denne aldersgruppen. Dette er særlig viktig for lav- og mellominntektsland, både av rent økonomiske grunner og fordi mange av dem har dårlig systemer for å nå befolkningsgrupper over spedbarnsalder. Da vil sannsynligvis være lettere å vaksinere med to doser enn med tre. Det er også disse landene som har høyest forekomst og flest dødsfall av livmorhalskreft, så det er en viktig endring.

**Oppsummering:** *I lav- og mellominntektsland vil HPV-vaksine virkelig kunne endre kreftbildet for kvinner. Her kan finansiering fra GAVI og et forenklet program gjøre en stor forskjell.*

## Langvarig effekt av koleravaksine i India

Behovet for en rimelig, enkel og effektiv koleravaksine er stort. En indisk peroral koleravaksine mot to typer kolera er tidligere vist å gi kortvarig beskyttelse. En større studie er nå publisert. Vaksinens effekt ble undersøkt i en studie der over 65 000 personer, bosatt i ca. 3 500 forskjellige områder i slummen i Kolkata, deltok. Deltakerne har blitt fulgt opp i fem år. Studien viser at vaksinen totalt ga omtrent 65 % beskyttelse gjennom femårsperioden. Det var ingen tydelig endring i beskyttelsen i løpet av de fem årene. Beskyttelsen regnet i % var noe lavere hos barn under 5 år enn i aldersgruppen 5 – 15 år. Forfatteren påpeker at antall koleratilfeller forhindret likevel var høyest i den yngste aldersgruppen, fordi de har høyere forekomst av sykdom. De tar for øvrig forbehold for at denne studien ble utført i en befolkningsgruppe med høy forekomst av kolera. Mange hadde sannsynligvis en viss beskyttelse før de gikk inn i studien, og mange kan ha fått økt beskyttelsen gjennom smitte (uten å få symptomer) i løpet av oppfølgingsperioden. Det er derfor ikke sikkert at vaksinen vil ha like god og langvarig effekt i en befolkning som ikke har vært i kontakt med kolera tidligere.

**Oppsummering:** Diare er fortsatt en viktig dødsårsak for småbarn, og kolera er en viktig årsak i mange land. En enkel vaksine med langvarig effekt vil kunne redde mange liv i de mest utsatte områdene.

## Lovende resultater for vaksine mot dengue feber.

Resultatene fra to større beskyttelsesstudier med vaksine mot dengue feber er blitt kjent i løpet av 2014. De to studiene er gjort med den samme levende, svekkede tetravalente vaksinen (CYD-TDV). Den første studien inkluderte vel 10 000 barn i alderen 2 til 14 år i 5 land i Asia (Indonesia, Malaysia, Filippinene, Thailand og Vietnam). To tredeler av barna fikk aktiv vaksine, en tredel placebo. Vaksinen ga en beskyttelse på knapt 60 %. Effekten var bedre hos dem som hadde antistoffer fra før og hos de eldre barna, og varierte en del fra land til land. De som ble syke tross vaksine, fikk jevnt over lettere symptomer enn de ikke-vaksinerte, slik at effekten mot alvorlig sykdom var 67 %. Det var ikke flere alvorlige uønskede hendelser i vaksinegruppen enn i placebogruppen.

Den andre studien fulgte i hovedsak samme opplegg, og inkluderte ca. 20 000 barn i alderen 9 – 16 år i 5 land i Sør- og Mellom-Amerika (Colombia, Brasil, Mexico, Puerto Rico og Honduras). Også her ga vaksinen ca. 60 % beskyttelse. Det ble vist en viss beskyttelse allerede etter den første dosen. Også her var effekten best hos dem som hadde antistoffer fra før, men det var ingen forskjell mellom forskjellige aldersgrupper. Beskyttelsen mot alvorlig dengue var høy, hele 95 %. Effekten mot de forskjellige dengue-typene varierte, best mot type 4 og dårligst mot type 2.

Total sett er resultatene fra disse to studiene så overbevisende, ikke minst når man vurderer effekten mot alvorlig dengue. Det har tidligere vært bekymring for at de som var vaksinert kunne få til mer alvorlig sykdom hvis de ble smittet. Disse studiene taler klart mot en slik uheldig utvikling. Det er grunn til å tro at dette er nok til at vaksinen kan bli godkjent for vanlig bruk.

**Oppsummering:** *Dengue feber har økt betydelig i mange land i løpet av det siste 10 – 20 årene, og er nå en viktig sykdomsårsak i store deler av verden. En vaksine som gir god beskyttelse mot alvorlig sykdom vil være av stor betydning. Det kan se ut til at den er nærmere enn vi har trodd.*



## Vaksine mot malaria

Foreløpige resultater fra den store kliniske utprøvingen som har foregått på 11 forskjellige steder i Afrika ble beskrevet i fjorårets rapport. Nå er de endelige resultatene rapportert.

Studien omfatter 6 500 barn som ble vaksinert i alderen 6 til 12 uker, og nesten 9000 barn som ble vaksinert da de var mellom 5 og 17 måneder gamle. Alle er nå fulgt opp i 18 måneder etter siste dose. I den eldste gruppen ga vaksinen 46 % beskyttelse (varierende mellom utprøvningsstedene fra 41 til 70 %), noe avtagende i løpet av oppfølgingsperioden. I den yngste gruppen var beskyttelsen gjennom hele perioden 27 %, og også her avtagende gjennom oppfølgingstiden.

Disse resultatene er svært like de foreløpige resultatene som er publisert tidligere. Forfatterne understreker imidlertid at tross lav beskyttelse i prosent sammenlignet med andre vaksiner, vil denne vaksinen kunne hindre mange tilfeller av malaria hos sped- og småbarn i høyendemiske områder. Det er sikkert riktig. Det går også rykter om at dokumentasjonen er sendt inn med tanke på godkjenning til alminnelig bruk. Men utfordringen med å forklare foreldre at denne vaksinen vil redusere risikoen for malaria noe (25 – 50 % avhengig av alder), og samtidig opprettholde forståelsen for at de vanlige programvaksinene gir beskyttelse og er viktige, vil være stor.

**Oppsummering:** De siste publiserte resultatene fra utprøving av den malariavaksinen som har kommet lengst, bekrefter de foreløpige resultatene – en beskyttelse på ca. 25 % (spedbarn) til ca. 50 % (småbarn). Tross moderate tall vil vaksinen kunne hindre mange malariaepisoder hos de minst, men de etiske og kommunikasjonsmessige utfordringene ved å ta den i bruk vil være store.

## Utprøving av ny HIV-vaksine

Det er noen år siden det sist ble rapportert data fra en undersøkelse av effekt av en HIV-vaksine. Den gang ble en vaksine prøvd ut i Thailand, og ga omtrent 30 % beskyttelse. Siden dette er det beste resultatet som er rapportert, var det likevel enighet om at det var verdt å følge opp, men det er ikke kommet ytterligere resultater.

I den studien som nå er publisert, hadde forskerne benyttet et komplisert vaksineringsregime (tre doser DNA-vaksine fulgt av en dose rekombinant adenovirusvaksine etter 16 uker). Vaksinene var gitt til ca. 2500 personer i USA med meget høy smitterisiko. De som fikk vaksine, utviklet cellebundet immunitet målt ved CD4+ og CD8+ T-celler, men det var ikke færre infeksjoner hos de vaksinerte enn i placebogruppen. Det mest interessante er kanskje at en ledsagende lederartikkel beskriver dette som en meget viktig studie, fordi den gir data som kan være grunnlag for videre forskning. Det sier i seg selv noe om hvor langt det antagelig er igjen før en vaksine er tilgjengelig.

**Oppsummering:** *Det er fortsatt mye vi ikke vet om forholdet mellom immunrespons mot HIV-antigener og beskyttelse mot sykdom. Ny kunnskap er viktig, selv om veien til vaksine fortsatt kan se ut til å være lang.*

## Prekvalifiserte vaksiner fra Kina

Til nå har de fleste vaksiner som er blitt prekvalifisert av WHO for internasjonale innkjøp vært produsert i høyinntektsland. Det har vært et mål å få produsert vaksiner som er gode nok til å oppfylle prekvalifiseringskravene i land med lavere kostnadsnivå.

Kina er en stor vaksineprodusent. Den første kinesiske vaksinen ble i 2014 prekvalifisert av WHO. Det er et viktig skritt, som gir stor økning i tilgangen på vaksiner fra land med relativt lave priser. Det er imidlertid at er mange utfordringer knyttet til vaksineproduksjon.

Kina er produsent av vaksine mot japansk encephalitt. Denne vaksinen ble prekvalifisert av WHO etter at fabrikken ble oppgradert til GMP-standard (Good Manufacturing Practice). Mange land i Sørøst-Asia ønsker å ta denne vaksinen i bruk i vaksinasjonsprogram. Men selv om vaksinen er brukt i mange millioner doser, antas underrapporteringen av uønskede hendelser å være så stor at det er vanskelig å bekrefte vaksinens sikkerhet.

Hepatitt E er en sykdom som gir store utbrudd og betydelig sykkelighet i Asia og Afrika. Smitte under svangerskapet innebærer stor risiko for både mor og barn. Det er derfor et sterkt ønske om en vaksine, og det finnes én – utviklet og produsert i Kina. Data fra kliniske utprøvinger viser at vaksinen er trygg og gir beskyttelse. Men det finnes ingen oppfølgingsdata fra vanlig bruk, og det er registrert 8 % (ikke signifikant) økt dødelighet blant de vaksinerte. Med bevissthet om generell underrapportering av uønskede hendelser og manglende krav fra kinesiske legemiddelmyndigheter om systematiske oppfølging av vaksinen etter godkjenning, gir det en betydelig usikkerhet, selv om det ikke er en signifikant forskjell.

I vår del av verden stilles det alltid krav fra legemiddelmyndighetene om oppfølging av effekt og sikkerhet etter at en vaksine er godkjent for vanlig bruk. Det er den eneste måten å få tilstrekkelig kunnskap om vaksinens effekt og bivirkningsprofil. Det kan se ut til at kinesiske legemiddelmyndigheter har mindre forståelse for behovet av slik oppfølging. Det skaper problemer knyttet til bruk av kinesiske vaksiner i andre land. Noe av det samme som man så i India da de første indiske vaksiner ble prekvalifisert av WHO. Dette er en utfordring som krever oppfølging.

## Tanker til slutt

### Noen viktige utfordringer:

- Det største problemet på vaksinefeltet er at land har så mange andre problemer at vaksiner ikke oppnår tilstrekkelig politisk prioritering. Det vises på flere måter:
  - Poliosituasjonen er ikke under kontroll i Pakistan og Afghanistan, og situasjonen i Afrika er usikker.
  - Målene for eliminering av meslinger og rubella vil ikke bli nådd
- Vaksinasjonsdekningen øker ikke som håpet / planlagt  
Det er behov for økonomiske mekanismer som sikrer at lav- og mellominntektsland som ikke kommer inn under dagens støtteordninger får råd til gamle og nye vaksiner.

### Noen positive trekk:

- Vaksineproduksjonen i verden øker. Det gir tilgang til flere og billigere vaksiner.
- Vaksiner mot dengue feber og malaria nærmer seg markedsføring. Det kan hindre mye sykdom og mange dødsfall, selv om vaksinene ikke er så gode som man kunne ønsket.



[www.fhi.no](http://www.fhi.no)

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Januar 2015  
Postboks 4404 Nydalen  
NO-0403 Oslo  
Telefon: 21 07 70 00  
Rapporten kan bestilles eller lastes ned fra  
Folkehelseinstituttets nettsider [www.fhi.no](http://www.fhi.no)