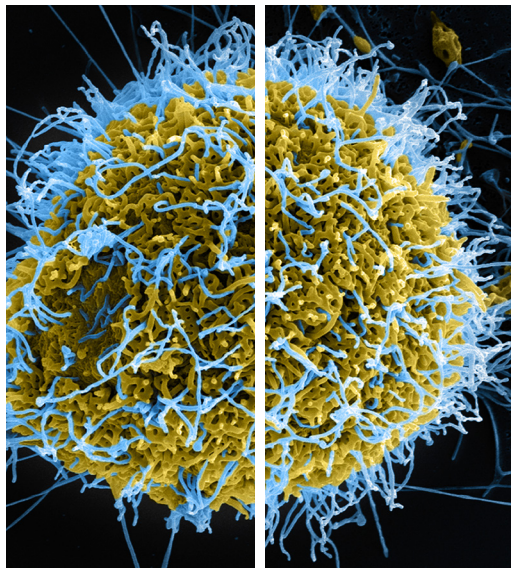


2016



# Trendrapport vaksiner 2016

Viktige spørsmål og utviklingstrekk  
knyttet til vaksiner og vaksinasjonsprogrammer

Hanne Nøkleby



# Trendrapport vaksiner 2016

Viktige spørsmål og utviklingstrekk knyttet til vaksiner og vaksinasjonsprogrammer

Hanne Nøkleby

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Område for smittevern, miljø og helse  
Januar 2016

**Tittel:**

Tendrapport vaksiner 2016  
Viktige spørsmål og utviklingstrekk knyttet  
til vaksiner og vaksinasjonsprogrammer

**Forfatter:**

Hanne Nøkleby

Rapporten er utarbeidet på bestilling fra NORAD  
Tendrapporten for 2016 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 Sømmer

**Layout omslag:**

Per Kristian Svendsen

**Opplag:** Print on demand**Foto omslag:**

Tv: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)  
Th: CDC

## Innledning

I 2014 ble ebola for alvor en global utfordring. Arbeidet med vaksineutvikling tok fart, og fortsatte i 2015. Det er derfor et hovedtema i årets rapport.

Høsten 2015 er preget av et stort antall flyktninger i hele verden. Flyktninger strømmer til og gjennom Europa i et antall vi ikke har sett siden annen verdenskrig. Smitte- og vaksinasjonsmessig ser dette ikke ut til å skape andre problemer enn at det tærer på de europeiske landenes vaksinelagre. Mangel på enkelte vaksiner gjør situasjonen særlig utfordrende.

Verden står fortsatt overfor utfordringer knyttet til kjente sykdommer som polio og meslinger.

Trendrapport 2016 ser på utviklingen på disse områdene i 2015 og hvordan vaksine-tilgang kan påvirke arbeidet i 2016 innenfor de forskjellige områdene.

Andre kapitler er viet vaksiner mot malaria, dengue feber og kolera. Vaksinepriser og vaksinemangel skaper også utfordringer som omtales i rapporten.



## Innhold

<b>Innledning</b>	<b>3</b>
<b>Noen vanlige uttrykk knyttet til vaksinasjon og vaksinasjonsprogram</b>	<b>6</b>
<b>Ebolaepidemien og vaksineutvikling</b>	<b>8</b>
Annen lærdom fra ebolautbruddet	10
<b>Poliomyelitt</b>	<b>11</b>
<b>Meslinger og rubella</b>	<b>13</b>
Meslinger	13
Røde hunder (rubella)	13
<b>Vaksineintroduksjon med GAVI-støtte</b>	<b>15</b>
Pentavalent vaksine	15
Pneumokokkvaksine og rotavirusvaksine	15
GAVIs mål for de kommende fem år	16
<b>Gjennomføres vaksineringsen godt nok til å gi ønsket resultat?</b>	<b>17</b>
<b>Blir barnevaksinene for dyre for de landene som trenger dem mest?</b>	<b>18</b>
<b>Vaksinemangel i Europa</b>	<b>19</b>
<b>Vaksine mot malaria</b>	<b>20</b>
<b>Uønskede hendelser etter vaksine mot dengue feber</b>	<b>21</b>
<b>Effekt av «rutinebruk» av koleravaksine i Bangladesh</b>	<b>22</b>
<b>Tanker til slutt</b>	<b>23</b>

## 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 / virus (inaktiverte vaksiner), levende, svekkede bakterier eller virus eller 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 vaksinenes 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 er nesten alltid mer enn individuell beskyttelse. Det mest ambisiøse er å utrydde en sykdom (eradication, målet for polio). Det neste trinnet kalles eliminering, og innebærer å gjøre det umulig for sykdommen å spre seg innen et land eller et område (hinder 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 vaksineindusert 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.

Immuniteten hos den enkelte og i befolkningen måles sikrest med serologiske undersøkelser, oftest ved at man måler antistoffnivået i serum. Noen vaksiner er imidlertid så gode at vaksinasjonsdekningen kan brukes som mål på vaksineimmunitet.

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 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 besto i utgangspunktet av vaksiner mot seks forskjellige sykdommer: tuberkulose (BCG-vaksine), difteri, stivkrampe, kikhoste, poliomyelitt og meslinger. I 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. EPI er nå utvidet med flere andre vaksiner i de fleste land i verden. Slike endringer skjer i de fleste lavinntektsland ved tilføyelser / modifiseringer av opprinnelige EPI-skjemaet.

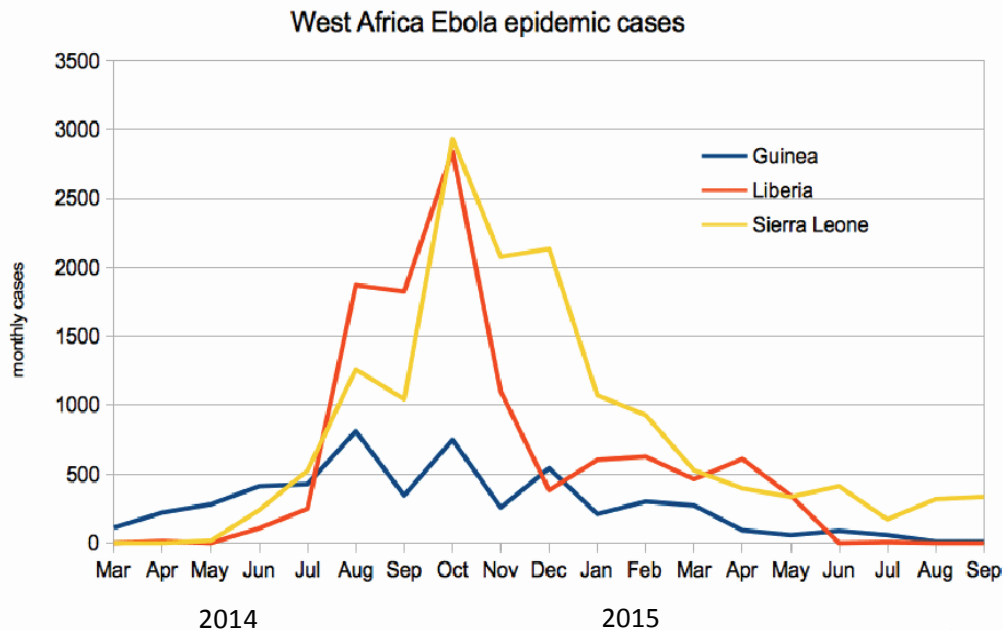


I teksten henvises det gjentatte ganger til WHO's seks regioner. For å unngå lange, og litt omstendelige norske oversettelser, har vi valgt å bruke WHO's forkortelser. WHO har følgende regioner med forkortelser:

- 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.

## Ebolaepidemien og vaksineutvikling

Høsten 2014 så det ut til at ebolaepidemien bare økte og økte. Modelleringer av det videre forløp antydte at de tre affiserte landene Liberia, Sierra Leone og Guinea kunne komme til å oppleve flere hundre tusen tilfeller før epidemien var over. I ettertid har det vist seg at toppen ble nådd allerede i slutten av september 2014. Totalt er det registrert noe over 28 000 tilfeller og knapt 11 500 dødsfall.



Kilde: Wikipedia

Forløpet i de tre landene viser tydelige forskjeller i epidemiologien, som gir nyttig lærdom for senere utbrudd:

- Størrelsen på utbruddet ble ikke bestemt av hvor fort epidemien vokste, men hvor lenge veksten varte
- Tiden tilbake til 0 tilfeller bestemmes ikke av antall tilfeller på toppen, men av hvor fort iverksatte tiltak får antall tilfeller til å avta.

Det som fikk epidemien under kontroll, var ikke vaksiner eller nye medikamenter, men tradisjonelle smitteverntiltak (identifisering av pasienter, isolering av de syke, oppsporing av smittede etc.). Liberia ble erklært ebolafritt 3. september 2015. I den påfølgende perioden med økt overvåking er det oppdaget enkelt tilfeller, bl.a. tre bekreftede tilfeller i løpet av november. Dette er ikke overraskende, men viser at det er viktig å fortsette overvåkingen. Sierra Leone ble erklært ebolafritt 7. november. I Guinea er det ikke registrert tilfeller siden 29. oktober. Begge landene følger opp med utvidet overvåkingsprogram.

Utvikling av vaksiner mot ebola og lignende virus begynte tidlig på 2000-tallet, i stor grad finansiert av amerikanske og canadiske myndigheter. Vaksinekandidater ble undersøkt i laboratoriet og testet i dyreforsøk. Deretter ble de lagt til side, i påvente av finansiering av videre utvikling. For de tre vaksinene som var kommet lengst, var det vist at de ga opphav til antistoffer og beskyttet mot sykdom hos primater (aper). Det forelå imidlertid ingen data fra forsøk på å gi vaksinene til mennesker i 2014.

I samarbeid mellom WHO, vaksineprodusentene og en rekke andre organisasjoner ble det startet et intenst utviklingsarbeid med en rekke kliniske utprøvinger høsten 2014. Først og fremst gjaldt det å vise at vaksinene ikke ga alvorlige bivirkninger hos mennesker, men det var også viktig å se på immunrespons (antistoffutvikling). Kliniske utprøvinger ble gjennomført både i USA, Europa og Afrika. Resultater for to av vaksinene (ChAd3 og rVSV) forelå ved årsskiftet. Dataene viste at begge vaksinene var så sikre at man kunne gå videre til større utprøvinger, og begge ga antistoffutvikling hos de vaksinerte.

Store utprøvinger som skulle vise om vaksinene beskyttet var planlagt for våren 2015. Utprøvinger i Liberia, Sierra Leone og Guinea skulle bruke forskjellige utprøvningsmodeller for å se på effekten. En stor randomisert studie i Liberia var klar for oppstart i februar 2015. En annen studie med gradvis innføring av vaksinen i forskjellige områder kunne starte i Sierra Leone i april 2015. I begge landene hadde imidlertid epidemien på dette tidspunkt avtatt betydelig. Så få personer ble syke at store sammenlignende studier ikke lot seg gjennomføre. Studiene ble likevel igangsatt og gir verdifulle data om vaksinene, men ikke klare svar på om vaksinen beskytter.

Guinea har ikke rapportert så mange tilfeller som de andre landene, men samtidig har epidemien trukket ut - nedgangen har gått mye langsommere. Der var det planlagt en studie med ringvaksinering: Alle kontakter rundt en pasient skulle få tilbud om vaksine. Hver ring ble randomisert til øyeblikkelig eller forsinket oppstart av vaksineringen. I «øyeblikkelig- gruppen» skulle ringvaksineringen begynne så fort som mulig. Ved forsinket oppstart identifiserte man kontaktene, men ventet tre uker med å begynne å vaksinere. Det ble brukt en levende, svekket vaksine, rVSV. Norge var sterkt involvert i denne studien. Lederen for styringsgruppen var norsk (John-Arne Røttingen, Folkehelseinstituttet), flere personer fra Folkehelseinstituttet var tungt inne i planlegging og gjennomføring og NORAD bidro med deler av finansieringen.

Også i Guinea avtok epidemien, så det ble ikke mulig å vaksinere så mange ringer som opprinnelig planlagt. Det ble imidlertid mange nok til at man kunne gjøre en foreløpig oppsummering av resultatene sommeren 2015. Da var totalt 90 ringer med vel 7 600 personer vaksinert, 48 ringer øyeblikkelig og 42 ringer etter tre uker. I ringene som ble vaksinert med en gang, ble det ikke sett noen tilfeller fra 6 dager etter vaksinering. Der man ventet med å vaksinere ble det registrert 16 tilfeller. Dette er overbevisende dokumentasjon på at vaksinen gir beskyttelse. Studien har fortsatt for å gi enda mer robuste data, men fra resultatene forelå har alle ringer fått tilbud om øyeblikkelig vaksinasjon.

Det store spørsmålet nå er hvordan man skal sikre at en god vaksine vil være tilgjengelig ved et senere utbrudd. WHO har konkludert med at foreliggende kunnskap er tilstrekkelig til å si at vaksinen bør brukes ved utbrudd, men gir ikke grunnlag for å anbefale forebyggende vaksinering. Det foreligger f.eks. bare beskyttelses- og sikkerhetsdata for friske voksne. Det finnes foreløpig ikke data for barn, eldre eller personer med sykdommer som kan gjøre at de er ekstra utsatt for alvorlig sykdom. Hvordan vaksinen kan brukes ved et senere utbrudd vil avhenge av godkjenningsstatus (hvilke vurderinger legemiddelmyndighetene har gjort og hvilke konklusjoner de har kommet til), vaksinetilgang og andre praktiske forhold. Målet med vaksinering vil med dagens kunnskap være å stoppe et utbrudd, ikke å hindre nye utbrudd i å oppstå.

Siden helsepersonell viste seg å ha aller størst risiko for å bli smittet, bør de prioriteres høyest. Hvis tilstrekkelig vaksine er tilgjengelig, kan det være aktuelt å tilby generell vaksinasjon.

Ved begrenset vaksinetilgang (hvilket er mest sannsynlig) vil annet førstelinjepersonale og identifiserte risikogrupper ble vaksinert først. Ringvaksinering vil også være et alternativ, siden det er vist å være et tiltak som gir stor effekt gjennom begrenset bruk av vaksiner. WHO understreker at hvis vaksiner skal tas i bruk, vil god kommunikasjon som gir forankring for tiltaket i befolkningen, være av avgjørende betydning.

### **Annen lærdom fra ebolautbruddet**

Ebolautbruddet viste svært tydelig at det ikke er tilstrekkelig å begynne arbeidet med forebyggende eller begrensende tiltak når en epidemi oppstår. WHO arbeider derfor med en mer generell plan (blueprint) for hvordan man kan forberede seg på uventede og ukjente epidemier. Målet er å redusere tiden det tar fra man oppdager en internasjonal helsetrusel til effektive tiltak kan iverksettes. Tanken er å lage et kart over nødvendig forskning og utvikling som må til for å utvikle effektive midler, og å utarbeide planer for hvordan tiltakene kan ruller ut. For å oppnå dette er det identifisert fem forskjellige arbeidsområder, som griper inn i hverandre:

- Identifisere de mest sannsynlige agens for nye utbrudd
- Gjennom forskning skaffe mest mulig kunnskap om disse agens
- Nettverks- og kapasitetsbygging
- Evalueringsplaner
- Utvikle nye finansieringssystemer

Vaksineutvikling er et av elementene i dette arbeidet. Utviklingen var egentlig kommet ganske langt denne gangen – vaksineprototyper var klare før utbruddet så kliniske utprøvinger kunne begynne. Men kliniske utprøvinger tar alltid tid. Studier som ga grunnleggende informasjon om sikkerhet og immunrespons hos mennesker kunne vært utført tidligere, uavhengig av utbrudd. I så fall hadde det vært mulig å starte utprøvinger som viste om vaksinen ga beskyttelse med en gang utbruddet var et faktum. Det er grunn til å tro at det ville reddet mange liv.

En viktig hindring for å gjennomføre utvikling av vaksiner for sjeldne sykdommer er at markedet i praksis bestemmer hvilke vaksiner industrien skal engasjere seg i. Det holder ikke hvis vaksiner skal brukes til å stoppe utbrudd med sjeldne, men meget alvorlige sykdommer. Det arbeides nå med å skape nye finansieringsordninger som kan gjøre verden bedre forberedt på slike situasjoner.

En annen erfaring fra utbruddet er at et svakt helsevesen bryter sammen under store og uventede påkjenninger. Andre sykdommer blir ikke behandlet og rutinevaksinasjonsprogrammet lider. Det vil derfor være viktig for alle land at land med svake helsesystemer får hjelp til å bygge opp et mer robust helsevesen, som kan klare å takle de viktigste vanlige utfordringene selv når landet står overfor store og uventede påkjenninger fra nye sykdommer.

**Oppsummering:** *Ebolaepidemien satte fart i arbeidet med å utvikle vaksiner. Likevel var det tradisjonelle smitteverntiltak som fikk utbruddet under kontroll. Dette skjedde så fort at to av tre planlagte studier, som skulle vise at vaksiner virkelig beskyttet mot sykdommen, ikke kunne gjennomføres etter planen. Den siste studien, en ringvaksineringsstudie i Guinea, viste svært god beskyttende effekt av vaksinen rVSV. Det legges nå planer for hvordan vaksiner skal kunne tas i bruk ved neste utbrudd. Det arbeides også med å utvikle et system for hvordan verden generelt kan forberede seg mot infeksjonstrusler med ukjente eller uvanlige bakterier og virus.*

## Poliomyelitt

WHO har satt tidsfristen for utryddelse av poliomyelitt til 2018. I 2014 ble situasjonen bedømt som alvorlig: det var mange poliotilfeller i Afghanistan og Pakistan, og det hadde i løpet av det foregående året vært spredning til flere andre land med påfølgende utbrudd.

WHO valgte derfor å erklære at poliosituasjonen var en trussel mot internasjonal folkehelse (Public Health Emergency of International Concern - PHEIC) etter det internasjonale helsereglementet (IHR) i mai 2014. Hensikten var å få tilstrekkelig politisk og praktisk oppmerksomhet på situasjonen i det som ble oppfattet som polioeksporterende land: først og fremst Pakistan, men også Afghanistan, Syria og Kamerun.

Fra slutten av 2014 har situasjonen bedret seg betydelig. Det er ikke registrert poliotilfeller i Afrika på over et år. India er fortsatt poliofritt (snart fire år siden siste tilfelle). Myndighetene i Pakistan har fått betydelig bedre kontroll over områdene langs grensen til Afghanistan, og får bl.a. gjennomført vaksinasjonskampanjer på en helt annen måte enn året før. Det ble registrert 306 poliotilfeller i Pakistan i 2014, og bare 40 frem til november i 2015. Alle er i områdene nær grensen til Afghanistan. I Afghanistan er endringen mindre, fra 28 registrerte tilfeller i 2014 til 16 frem til november i 2015. WHO understreker at tilfellene i Afghanistan har nær sammenheng med hva som skjer i Pakistan, og at nøkkelen til å stoppe spredningen ligger der. Pakistanske myndigheter har fokus og trykk på utryddingsarbeidet. Nye måter å samarbeide med lokalbefolkningen, som bruk av lokalt personale i informasjons- og vaksinasjonsarbeidet, har vist resultater.

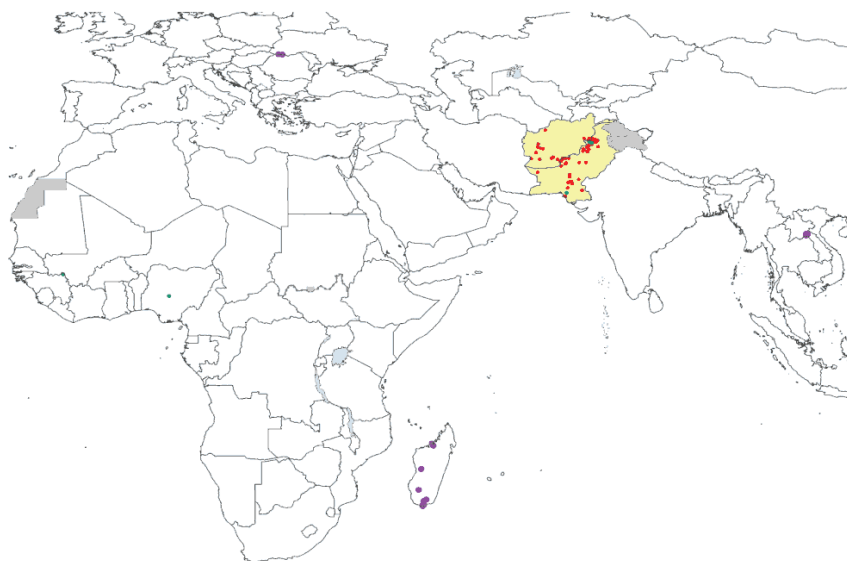


Fig.: Forekomst av vill polio (røde prikker) og vaksinederivert polio (lilla prikker) fra november 2014 til november 2015.

Parallelt med den siste delen av utryddingsarbeidet går arbeidet med å stoppe sirkulasjon av vaksinederivert poliovirus (cVDPV). Her har utfordringen særlig vært type 2, et poliovirus som ikke er registrert i vill tilstand siden 1990-tallet. I 2015 er det ved utgangen av november bare registrert 4 tilfeller av cVDPV2. Det er riktignok også registrert en del tilfeller av cVDPV1, først og fremst på Madagaskar, men også i Asia og to tilfeller i Ukraina.

Siden arbeidet med å utrydde vilt poliovirus type 1 fortsatt pågår, vil det løpende arbeidet også ta hånd om vaksinederiverte stammer, så denne utfordringen krever ikke spesielle tiltak foreløpig.

Det er planlagt to tiltak for å stoppe sirkulasjonen av cVDPV2: innføre minst en dose av inaktivert poliovaksine (IPV) i alle land i løpet av 2015 og overgang fra oral poliovaksine med tre virustyper (t-OPV) til vaksine med bare type 1 og 3 (b-OPV). Mange land er godt i gang med IPV-introduksjonen, andre ønsker å komme i gang. Utfordringen er å skaffe nok vaksine. Det viser seg at et par av leverandørene hadde planlagt å gjennomføre mye av produksjonen i nye lokaler, og ferdigstilling har tatt lengre tid enn beregnet. De kan derfor ikke levere så mye vaksine som avtalt med bl.a. UNICEF. Dette er egentlig ikke kritisk for land som har høy vaksinasjonsdekning og ikke har hatt problemer med cVDPV, men det er tydelig at landene opplever det som usikkert. Hvis de nåværende prognosene holder, skal nok vaksine være tilgjengelig sommeren 2016. Frem til det er på plass, er det satt opp en prioriteringsliste, så de landene som har størst risiko for cVDPV2-utbrudd, får inaktivert vaksine først.

Overgangen fra tOPV til bOPV skal etter planen foregå i annen halvdel av april 2016, samtidig i alle land. En forutsetning er at det på det tidspunkt er minst 6 måneder siden siste tilfelle av cVDPV2-utløst sykdom. Overvåkingen er trappet opp, for at det skal være mulig å stole på angivelsene. Foreløpig ser det lovende ut. Men også her kan vaksine-tilgang bli et problem. Riktignok finnes det tilstrekkelig vaksine, for bOPV har i flere år vært brukt til kampanjer. Men den var lenge bare godkjent til kampanjebruk, ikke til rutinevaksinering. I mange land er det en relativ enkel endring i godkjenningsbestemmelsene, men andre steder fungerer godkjenningssystemet på en slik måte at det kan bli vanskelig å få vaksinen på plass i tide.

Parallelt med disse endringene planlegges polio-arven (polio legacy); hvordan alt som er bygget opp i arbeidet med å utrydde polio skal kunne bevares og utnyttes videre.

Overvåkingssystemet for polio inkluderer bl.a. mer enn 700 laboratorier i en rekke forskjellige land. Det er i praksis det eneste overvåkingssystemet som finnes for andre sykdommer vi vaksinerer mot i mye av verden. Mye av vaksinasjonspersonalet i LIC er lønnet over polio-budsjettet, men bruker gjennomsnittlig omtrent halvparten av sin tid til rutineimmunisering og relaterte oppgaver (og mye mer enn 50 % i Afrika). Bruk av polioovervåkingssystemet for å stoppe ebola i Nigeria trekkes frem som eksempel på hvor viktig det er å opprettholde det som er bygget opp. Det utarbeides planer og retningslinjer for hvordan overgangen fra polioarbeid til annet arbeid skal foregå.

**Oppsummering:** *Etter at polio ble erklært en internasjonal folkehelsestrussel i 2014, har arbeidet gått frem over. Det er nå over et år siden siste poliotilfelle i Afrika, og antall tilfeller i Pakistan og Afghanistan har gått betydelig ned. De neste utfordringene er innføring av IPV i alle land og rask overgang til b-OPV i april 2016. Mangel på IPV-vaksine øker utfordringen. WHO holder imidlertid fortsatt fast på tidsplanen, selv om de innser at det blir nødvendig å flytte tidspunktet for utrydding til 2019. Mye av så vel rutinevaksinasjonsarbeidet som overvåkingen av vaksinasjonsdekning og infeksjonssykdommer i LIC er finansiert gjennom poliobudsjettene. Planlegging for hvordan dette skal opprettholdes pågår.*

## Meslinger og rubella

### Meslinger

Ingen av WHO's regioner ligger an til å nå sine mål om eliminering av meslinger innen fastsatt tid. Vaksinasjonsdekningen på verdensbasis ligger stabilt på underkant av 80 %.

AMRO regner seg riktignok igjen som meslingfritt etter å ha stoppet et langvarig utbrudd i Brasil, men de har utfordringer med å hindre større utbrudd rundt importerte tilfeller (kfr. utbruddet i California vinteren 2015).

I Europa var det mellom 15 000 og 30 000 tilfeller av meslinger årlig i perioden 2010 til 2013. I 2014 og 2015 har det vært færre tilfeller, men også i 2015 ligger det an til å bli rundt 4 000 registrerte tilfeller. Det er store utbrudd i Kina og på Filippinene, med spredning til land i nærheten. Afrika har svake og skjøre helsesystemer i mange land, med lav vaksinasjonsdekning og gjentatte utbrudd som en av konsekvensene. Ebolaepidemien førte til langvarig opphold i rutinevaksineringen i de affiserte landene, men de har klart å gjennomføre vaksinasjonskampanjer etter at sykdommen kom under kontroll. Det er foreløpig ikke meldt om at vaksinasjonsproblemene har ført til større utbrudd i disse landene, men det er for tidlig å si at det ikke kan skje. EMRO har store problemer pga. krig og uroligheter, også med rutinevaksinasjon. WHO har kommet med anbefalinger for å bedre situasjonen:

- Få opp rutinevaksineringen, særlig i store land med mange uvaksinerte barn (India, Pakistan, Nigeria, Indonesia m.fl.)
- Gjennomføre flere vaksinasjonskampanjer med høyere kvalitet (bedre oversikt, så de når flere og ikke vaksinerer de samme barna gang på gang)
- Bedre laboratoriebaseret overvåking, så man vet bedre når og hvor utbruddene er
- Primært satse på meslingkontroll, og si at eliminering må bli neste trinn

### Røde hunder (rubella)

I 2011 gikk WHO ut med anbefalingen om at alle land burde inkludere vaksine mot rubella i sine vaksinasjonsprogram, i form av en kombinert mesling-rubella-vaksine (MR). Det samme ble understreket i den globale handlingsplanen for vaksiner GVAP. Ved utgangen av 2014 hadde 140 land innført rubellavaksine i sine vaksinasjonsprogram. Det er likevel ikke mer enn knapt halvparten av verdens barn som får tilbud om rubellavaksine. Antall rapporterte rubellatilfeller har riktignok gått ned fra nesten 700 000 til vel 33 000, til tross for at antall land som rapporterer har økt med over 50 %. Det er imidlertid viktig å være klar over at den kliniske diagnosen av rubella er svært usikker. Sykdommen kan ligne mange andre sykdommer med litt feber og utslett hos barn. Med mindre det pågår større utbrudd, blir antagelig mange tilfeller oversett. Tallene er altså høyst usikre. 114 land rapporterer forekomst av medfødt rubellasyndrom (CRS) til WHO, men overvåkingen er svak. Totalt ble det rapportert 141 tilfeller i 2014, ikke så forskjellig fra tidligere år, men antallet barn som rammes er helt sikkert mye høyere.

Ut over å arbeide med å få flere land til å ta vaksinen i bruk er det ikke utarbeidet spesielle strategier for arbeidet med å eliminere rubella. Men vaksineimplementeringen må suppleres med metoder for å overvåke forekomsten av CRS. Det blir enda viktigere etter hvert som flere land tar i bruk rubellavaksine, siden uheldig implementering i form

av lav vaksinasjonsdekning og manglende oppvaksinering av eldre jenter kan føre til økt forekomst i en mellomperiode på mange år.

**Oppsummering:** *Planene om eliminering av meslinger og rubella er vanskelige å oppfylle. Selv AMRO, som har vært meslingfritt i over 10 år, har problemer med å hindre utbrudd rundt importerte tilfeller. WHO har kanskje resignert litt, når de nå sier at landene primært bør sørge for å få kontroll over meslingsituasjonen, og komme tilbake til eliminering på et senere tidspunkt.*

*Stadig flere land introduserer vaksine mot røde hunder. Rapporterte tall tyder på en viss nedgang i antall tilfeller, men det er stor usikkerhet i tallene både for antall tilfeller av rubella og av CRS. Bedre overvåking av CRS er viktig og bør gå parallelt med vaksineimplementeringen.*



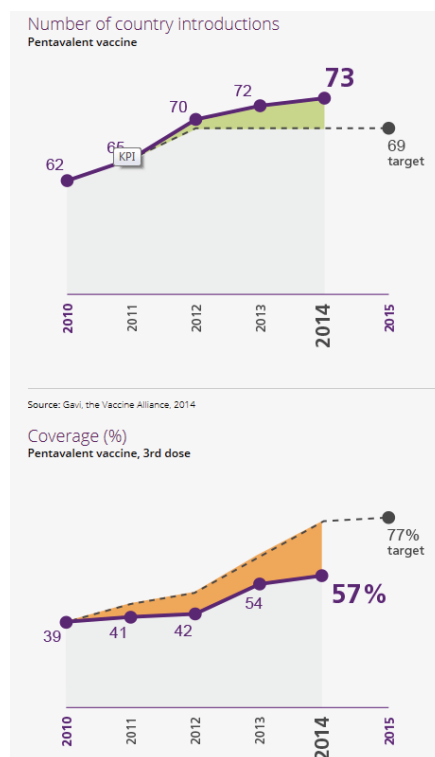
## Vaksineintroduksjon med GAVI-støtte

GAVI oppfylder sine mål når det gjelder introduksjon av nye vaksiner, men vaksinasjonsdekningen er ikke så høy som ønskelig.

### Pentavalent vaksine

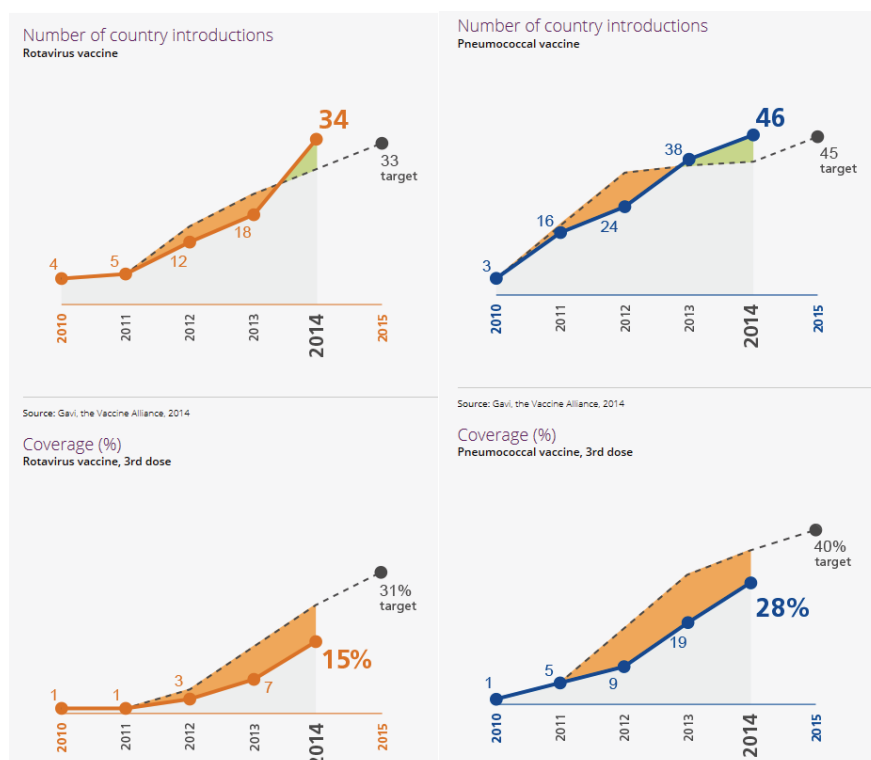
Alle de 73 landene som støttes av GAVI har nå introdusert pentavalent vaksine (mot difteri, kikhoste, stivkrampe, Hib- infeksjon og hepatitt B) til erstatning for DTP (difteri, stivkrampe kikhoste). Hib-vaksine er viktig for å forebygge lungebetennelse og hjernehinnebetennelse, Hepatitt B er en utbredt sykdom i mye av verden, og risikoen for å få kronisk hepatitt er høyere jo tidligere man smittes. Dette er derfor viktige fremskritt for verdens barn.

Vaksinasjonsdekningen for tredje dose er imidlertid bare 56 % for GAVI-finansierte land (rundt 80 % på verdensbasis). Det er særlig vanskelig å nå frem med tredje dose til flere.



### Pneumokokkvaksine og rotavirusvaksine

Introduksjonen av pneumokokk- og rotavirusvaksine går også etter planen, men for begge vaksinene er det vanskelig å få gitt alle dosene. Utfordringen er aller størst for rotavirusvaksinen.



## GAVIs mål for de kommende fem år

GAVI har involvert seg sterk i arbeidet med å utrydde polio. Det er takket være GAVI-finansiering at alle land nå er klare til å introdusere IPV, forutsatt at vaksiner blir tilgjengelig.

GAVIs trykk på introduksjon av nye vaksiner har gitt de landene som får støtte muligheter de ellers ikke hadde hatt, men også store utfordringer. Det er ikke lett for noe land å introdusere tre – fire nye vaksiner i løpet av 5 – 6 år. For den kommende femårsperioden er GAVIs mål først og fremst knyttet til å gjøre arbeidet bedre, ikke til introduksjon av enda flere vaksiner. Målene for perioden er formulert slik:

- Raskere og mer jevnt fordelt opptak av vaksiner og vaksinasjonsdekning. Det måles ved å sammenligne vaksinasjonsdekningen blant de 20 % fattigste og de 20 % rikeste i landet. 57 % av landene oppfyller det definerte kravet til «likhet».
- Mer effektiv vaksinelevering, som en integrert del av helsevesenet. Under dette ligger bl.a. optimalisering av kuldekjeden og bedre overvåkingsdata (vaksinasjonsdekning, sykdomsforekomst og uønskede hendelser). Hovedindikatoren er fortsatt økningen i DTP3.
- Bedre bærekraften i nasjonale vaksinasjonsprogram
- Skape markeder for vaksiner og andre relevante produkter

Det er grunn til å følge nøye med på om disse «konsolideringsårene» vil gi landene muligheten til å fullt ut implementere det GAVI har gitt dem muligheten til å starte.

**Oppsummering:** *GAVI er en viktig aktør i vaksinearbeidet. Deres arbeid med å få nye vaksiner raskt i bruk i LIC har vært meget vellykket. Det er tankevekkende at de tross sine ressurser og systemer har så store problemer med å hjelpe landene til å oppnå høyere vaksinasjonsdekning. Det vil bli interessant å se om arbeidet de kommende årene, der målene først og fremst er knyttet til bedre gjennomføring av den vaksineringsen som pågår, vil frembringe løsninger som også andre land kan ha nytte av.*

## Gjennomføres vaksineringsen godt nok til å gi ønsket resultat?

I vår del av verden legges det stor vekt på at vaksinene skal gis til rett tid. Forsinket vaksinerings gir senere immunitet og høyere risiko for sykdom. Vaksiner som gis for tidlig eller med for kort intervall kan imidlertid medføre dårligere effekt enn forventet. En større undersøkelse har sett på tidspunktet for vaksinerings i 31 afrikanske land gjennom en 10-årsperiode. Studien bruker data fra WHO for å fastslå vaksineringsstidspunktet for hhv. første DTP, tredje DTP og meslingvaksinen.

Første DTP-dose var gjennomsnittlig gitt for tidlig (før 6 ukers alder) hos 12 % av barna, hos hele 7 % så tidlig om før de var to uker. Det finnes ingen data for vaksinens effekt når den gis så tidlig.

Omtrent 6 % av barna fikk tredje dose DTP mindre enn fire uker etter foregående dose. I 12 land fikk mellom 30 og 50 % av barna dosen mindre enn to uker etter annen dose. Da vet vi at vaksinen har dårlig effekt. (Det var sikker mange barn som fikk vaksinen for sent også. Det ble ikke undersøkt i studien. Da oppnår de senere full immunitet, men vi vet i hvert fall at effekten er god når de først får vaksinen).

15 % fikk meslingvaksine før 6 måneders alder. I 13 land var denne andelen oppe i mellom 20 og 45 %. Noen vil si at dette er gunstig, fordi eventuelle uspesifikke positive effekter av meslingvaksine vil opptre også når vaksinen gis så tidlig (kfr. trendrapport 2013). Men beskyttelsen mot meslinger vil bli dårligere enn forventet.

Undersøkelsen viser at vaksinasjonsdekning er et ufullstendig mål på hvor mange barn som er beskyttet mot de aktuelle sykdommene. Overvåking av sykdomsforekomst er nødvendig for å fastslå om vi virkelig oppnår så mye som vi burde gjennom vaksinasjonsarbeidet.

**Oppsummering:** *En studie har vist at en stor del av barn i Afrika får standardvaksinen tidligere eller med kortere mellomrom enn anbefalt. Det gir sannsynligvis dårligere vaksineeffekt. Bare overvåking av sykdomsforekomst kan vise sikkert hva som egentlig oppnås gjennom vaksinasjonsprogrammene.*

## Blir barnevaksinene for dyre for de landene som trenger dem mest?

En rapport fra Leger uten grenser (MSF) trekker frem at antall barn som blir tilbudt vaksine er doblet, og prisen for fullvaksinering er blitt 68 ganger høyere per barn i løpet av de siste 13 årene. Det er selvfølgelig positivt at barna nå får tilbud om vaksine mot hepatitt B, Hib, pneumokokker, rotavirus, rubella og HPV, men det følges altså av en prisøkning fra \$ 0,67 til rundt \$ 40.

Dette er basert på de lavest tilgjengelige prisene, som bare er aktuelle for land som får støtte fra GAVI. For mellominntektsland og land som er i ferd med å «graduere» fra GAVI-systemet, er prisene betydelig høyere. Store land med en stor, fattig befolkning, men som har en stor økonomi som gjør at de defineres som mellominntektsland, har en særlig stor utfordring. Vaksineprodusentene har riktignok varierende priser beregnet på landenes

«betalingssevne», men det er ofte uklart hva som ligger bak denne klassifiseringen, og den får av og til overraskende utslag. MSF hevder at åpenhet rundt vaksinepriser kan bidra til riktigere prissetting i det enkelte land. Andre instanser mener imidlertid at en slik politikk heller vil øke prisene for mange land. Det er derfor behov for en grundig analyse av forholdene rundt åpenhet og priser før det blir tatt bindende beslutninger.

MSF er også kritisk til GAVIs angivelse av hvor mange land som har innført de nye vaksinene. De mener GAVI oppfatter vaksinen som innført så snart beslutningen er tatt og de første vaksinene er på plass i landet, og at det burde legges større vekt på om vaksinene kommer ut til alle barn. Dette spriket bekreftes av GAVIs egne opplysninger om lav vaksinasjonsdekning i mange land, selv om vaksinene er «implementert».

I sin rapport ber MSF om at humanitære organisasjoner skal få anledning til å kjøpe vaksiner til GAVI-priser til vaksinasjon i krisesituasjoner. I tillegg oppfordrer de firmaene til å bruke mer ressurser på å utvikle vaksiner med bedre temperaturstabilitet, mer fleksible doseringsskjemaer og flere perorale vaksiner.

**Oppsummering:** *En rapport fra Leger uten grenser (MSF) påpeker svakheter i dagens tilgang på vaksiner: høye priser, særlig for land som ikke får GAVI-støtte og for NGOer som vaksinerer i krisesituasjoner.*

## Vaksinemangel i Europa

For første gang på flere tiår har flere land i Europa opplevd mangel på vaksiner til barnevaksinasjonsprogrammet. Det har først og fremst vært mangel på BCG-vaksine og noen kombinasjonsvaksiner med kikhoste som en av komponentene.

Det er flere årsaker til dette. Med stadig færre vaksineprodusenter er markedet sårbart hvis én produsent ikke kan levere. Det har hvert den viktigste faktoren for BCG-mangel og har også vært av betydning for mangelen på kikhostevaksine. Godkjenningsprosedyrene for nye produkter er tunge, så det tar tid å få tilgang til erstatningsprodukter fra andre produsenter. Et tredje element er at de private vaksinemarkedene i en del lav- og mellominntektsland foretrekker vaksine beregnet på høyinntektsland fremfor lokalt produserte vaksiner.

Det viktigste momentet, som gjør dette til noe mer enn et europeisk problem, er mangelen på forutsigbarhet for vaksineindustrien. Siden vaksineproduksjon tar lang tid, er produsentene avhengig av å vite hvor mye vaksine det vil bli behov for minst et år i forveien. Bare et begrenset antall land har sentralt innkjøp til vaksinasjonsprogrammet med mulighet til å levere foreløpige bestillinger / prognoser for behovet flere år i forveien. I de fleste land er bestillinger og innkjøp fordelt på mange aktører, lagrene holdes minimale av økonomiske grunner og forutsigbarheten for produsentene blir liten. Den samme situasjonen forelå i mange lavinntektsland før GAVI / UNICEF tok ansvaret for vaksineforsyningen. Der har de to store aktørene ført til en helt annen forutsigbarhet og dermed sikrere forsyningssituasjon.

Etter hvert som flere land «graduere» fra GAVI og må stå for administrering av innkjøpene selv, kan vaksinemangel bli et stort og økende problem. Dette er viktig å være klar over ved planlegging av vaksinasjonsprogram, innkjøps- og forsyningssystemer og finansiering, knyttet til overgang til nasjonal administrasjon av vaksineinnkjøp i årene som kommer.

**Oppsummering:** *Europa har det siste året opplevd mangel på flere vaksiner. Det har mange forklaringer, men et viktig element er vaksineprodusentenes mangel på kunnskap om hva behovet vil være frem i tid. GAVI og UNICEF har håndtert denne forutsigbarheten på utmerket vis i andre deler av verden. Situasjonen i Europa viser at det trengs flere gode og forutsigbare systemer for å opprettholde en sikker forsyningssituasjon.*

## Vaksine mot malaria

Resultatene av store kliniske utprøvinger av malariavaksine ble rapportert i trendrapporten 2015. Studiene 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. Etter 3 – 4 års oppfølging ga vaksinen totalt sett 46 % beskyttelse i eldste gruppen, noe høyere det første året og avtagende i løpet av oppfølgingsperioden. I den yngste gruppen var beskyttelsen gjennom hele perioden 27 %, og også her avtagende gjennom oppfølgingstiden.

Vaksineprodusenten har søkt det europeiske legemiddelverket EMA om godkjenning av vaksinen på grunnlag av disse dataene. EMA konkluderte med at selv om beskyttelsen er begrenset, vil det hindre svært mange tilfeller av malaria. De godkjente derfor vaksinen for bruk i land med høy forekomst av malaria. De understreket imidlertid at hvordan vaksinen burde brukes måtte vurderes av de aktuelle landene i samarbeid med WHO.

Bruk av malariavaksine ble diskutert på WHOs ekspertmøte høsten 2015. Konklusjonen var at beskyttelsen ved vaksinasjonsstart i de første tre levemåneder var for dårlig til at det var riktig å anbefale generell vaksinasjon. Det ville heller ikke være riktig å ta vaksinen bruk i vanlig bruk på bakgrunn av det vi nå vet. Foreløpig er det usikkerheter både knyttet til hvilken effekt man kan forvente og enkelte alvorlige uønskede hendelser. Det er f.eks. ikke vist effekt mot alvorlig malaria eller dødsfall av malaria. I en klinisk utprøving der alle barna blir fulgt opp tett og får behandling for malaria ved tidlige symptomer, er det egentlig ikke så overraskende. Men det er likevel forhold man bør vite mer om før vaksinen eventuelt tas i vanlig bruk. Det er også rapportert noen alvorlige uønskede hendelser som krever nærmere undersøkelser: høyere forekomst av hjernehinnebetennelse hos vaksinerte barn og økt forekomst av cerebral malaria hos vaksinerte.

Derfor er det behov for data fra større befolkningsunderlag, samtidig som man ikke kan kreve nye kliniske utprøvinger av en vaksine som er godkjent av legemiddelmyndighetene. Det anbefales derfor at vaksinen tas i bruk i store «demonstrasjonsprosjekter» i aldersgruppen 5 – 17 måneder i forskjellige områder med varierende forekomst av malaria (noen områder med høy transmisjon hele året, andre med sesongpreget transmisjon etc).

Et viktig spørsmål er hvordan den praktiske gjennomføringen vil fungere, siden barn i den alderen vanligvis har få kontaktpunkter med helsevesenet. Det kan gi dårlig oppslutning, men kan også gi en mulighet til å tilby andre tjenester til en viktig aldersgruppe. Barna må følges opp nøye, så man kan få sikre data om alvorlige uønskede hendelser (særlig meningitt og cerebral malaria), og gis til så mange at det blir mulig å få bedre kunnskap om effekt mot alvorlig malaria og død. Sannsynligheten for at vaksinen vil føre til høyere malariaforekomst hos litt eldre barn (i likhet med andre effektive tiltak) er stor. Betydningen av det må undersøkes nærmere. Til sammen vil det være snakk om å vaksinere flere hundre tusen barn i en slags fase 4 studier (tett oppfølging av et legemiddel som er godkjent av regulatoriske myndigheter). Det vil være flere år til det foreligger så mye kunnskap at mer generell vaksineringsprogram kan bli aktuelt.

**Oppsummering:** *Legemiddelmyndighetene i Europa, EMA, har godkjent den første malariavaksinen for bruk. Det er imidlertid fortsatt mye usikkerhet knyttet til vaksinen, både angående effekt og uønskede hendelser. WHO anbefaler derfor at vaksinen foreløpig tas i bruk i store «demonstrasjonsprosjekter» der den gis til barn i alderen 5 til 17 måneder. Først når det foreligger resultater fra vaksineringsprogram av mange hundre tusen barn kan det bli aktuelt å ta vaksinen i bruk i vanlige vaksinasjonsprogram.*

## Uønskede hendelser etter vaksine mot dengue feber

Lovende resultater i kliniske utprøvinger av en vaksine mot dengue feber ble beskrevet i trendrapporten 2015. Sykehusinnleggelser for alvorlige dengue feber er en av de uønskede hendelsene man var spesielt på vakt overfor: siden alvorlig dengue særlig forekommer når personer som har vært smittet med en type dengue feber blir infisert med andre typer, kunne man tenke seg at en vaksine kunne ha lignende uheldig virkning. I den perioden utprøvingen pågikk var det ikke sett tegn til dette. Langtidsoppfølging viser imidlertid økt risiko for innleggelse med alvorlig dengue hos barn som ble vaksinert i alderen 2 – 5 år. Foreløpig er konklusjonen at vaksinen ikke bør brukes til så små barn. Men det kreves også nærmere undersøkelser av hva som kan ligge bak, f.eks. om det er knyttet barnas alder eller kan skyldes at vaksinen var deres første kontakt med dengue-viruset.

**Oppsummering:** *Langtidsoppfølging av små barn (2 – 5 år) som hadde fått vaksine mot dengue feber i kliniske utprøvinger viste økt forekomst av alvorlig dengue feber hos de vaksinerte. Dette må følges opp nærmere før vaksinen eventuelt kan tilbys til denne aldersgruppen.*

## Effekt av «rutinebruk» av koleravaksine i Bangladesh

Trendrapporten 2015 beskrev god effekt av peroral koleravaksine i en imponerende klinisk utprøving i Kolkata. Senere er det kommet resultater fra en undersøkelse som kanskje er enda mer praktisk relevant: tilbud om koleravaksine gjennom offentlig helse-tjeneste i et fattig område i Dhaka, Bangladesh. Av knapt 300 000 person fikk en gruppe tilbud om vaksine, en gruppe råd om bruk av sikkert drikkevann, håndhygiene etc. og tilbud om vaksine, mens en tredje gruppe ble fulgt opp uten intervensjon. Det viktigste funnet var kanskje at de oppnådde en vaksinasjonsdekning på ca. 65 % i begge vaksine-gruppene. Beskyttelsen var ikke så høy som i kliniske studier, men det kan man heller ikke vente når en vaksine tas i vanlig bruk.

Over en toårs periode var beskyttelsen i vaksinegruppen 37 %, i gruppen som fikk vaksine og hygieneråd 45 %. Det går altså an å redusere kolerabyrden betydelig ved bruk av helsetjenester som i prinsippet skulle være vanlig tilgjengelig for alle.

**Oppsummering:** *Tilbud om koleravaksine gjennom den offentlige helsetjenesten i Bangladesh viser at man kan oppnå ganske høy vaksinasjonsdekning (ca. 65 %) og betydelig effekt på forekomsten av kolera på denne måten, særlig når det samtidig gis hygieneråd om drikkevann, håndvask etc. Dette er viktige nyheter for mange land i Afrika og Asia med høy forekomst av kolera.*



## Tanker til slutt

### Noen viktige utfordringer:

- Ebolaepidemien har gitt viktig lærdom bl.a. om hvilke tiltak som er viktigst for å bremse slike utbrudd og om hvordan vaksineutvikling kan forseres. Utfordringen er å bruke kunnskapen til å forbedre systemene, så vi er bedre rustet neste gang noe slikt skjer.
- Det har aldri vært registrert så lite polio i verden som i 2015. Men manglende tilgang på nødvendige vaksiner kan skape problemer i siste del av utryddingsfasen
- Vaksineprisene kan føre til at land ikke klarer å videreføre sine vaksinasjonsprogram når de mister GAVI-støtten
- En sikker forsyningssituasjon for vaksiner krever forutsigbarhet for produsentene. Mangelsituasjon i Europa det siste året viser at her er det behov for bedre markedsmekanismer.

### Noen positive trekk:

- Ebolasituasjonen viste at det er mulig å gjennomføre nødvendige kliniske utprøvinger til å vise vaksineeffekt på under ett år
- Det har ikke vært noen tilfeller av polio i Afrika på over et år
- En malariavaksine er godkjent, og skal tas i bruk til større grupper som en forberedelse til å ta den inn i vaksinasjonsprogra

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

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt

Januar 2016

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)