

Kighosteepidemi

Lotte Engell-Nørregård, Susanne Hartzen & Hanne Colding

Siden 1950'erne har man vaccineret mod kighoste. På trods heraf har man fra en række lande, som vi sammenligner os med, rapporteret om en øget incidens af sygdommen i alle aldersgrupper. Kighoste forekommer endemisk med epidemier med 3-5 års mellemrum, og i Danmark ser det ud til, at år 2002 blev et epidemiår [1]. Sygdommen er i Danmark anmeldelsespligtig vedrørende børn under to år [2] og antages at være underdiagnosticeret [3].

Ved Center for Disease Control and Prevention i USA har man klassificeret kighoste som en af de genopdukkede sygdomme, som man vil gøre en indsats for at bekæmpe, da sygdommen fortsat er forbundet med alvorlig morbiditet og mortalitet – ikke mindst hos spædbørn. I det følgende vil mulige årsager til en øget incidens af kighoste og mulige strategier til at bekæmpe og forebygge sygdommen blive gennemgået.

Immunitet efter vaccination og overstået infektion

Kighostevaccination blev indført i Danmark i 1961 med en vaccine (WCV) bestående af hele dræbte bakterier og dermed indeholdende mange forskellige virulensfaktorer. På grund af bivirkninger ved WCV kom vaccinen i miskredit, og man begyndte i 1990'erne at anvende de mindre toksiske acellulære vacciner (ACV). Acellulære vacciner består af oprensede inaktiverede virulensfaktorer f.eks. pertussistoksin, pertactin og andre adhæsiner. Da pertussistoksin anses for at være den vigtigste virulensfaktor, indeholder alle ACV pertussistoksoid, ofte i kombination med flere af de andre virulensfaktorer [4].

I Danmark indførtes vaccination med ACV i 1997. Man valgte en monokomponent vaccine bestående udelukkende af pertussistoksoid (aP-vaccinen). I den seneste opgørelse for danske børn i alderen 12-23 mdr. angives vaccinationseffekten at være 91% med aP-vaccinen [2]. For at opnå en høj vaccinationsdækning gives aP-vaccinen i Danmark i kombination med di-te-pol-vaccinen med første dosis ved tremånedersalderen.

Immuniteten efter vaccination og naturlig infektion er ikke livslang, men aftager efter 5-10 år [4] og er minimal efter ti år [3]. Immuniteten efter aP-vaccination har kun været observeret siden 1997 i Danmark. Den cykliske forekomst af kighosteepidemier med et interval på 3-5 år giver et skøn over varigheden af immuniteten efter vaccination/infektion, idet epidemierne kommer, når antallet af modtagelige individer, som er lavt efter en epidemi, igen øges. Manglende eller nedsat immunitet over for kighoste hos større børn og voksne anses for at være en af hovedårsagerne til den øgede incidens af kighoste [3].

Bordetella parapertussis kan give et sygdomsbillede, der ikke klinisk kan skelnes fra infektion med *B. pertussis*. Monokomponentvaccinen aP, der anvendes i Danmark, giver ikke beskyttelse mod sygdom, der er forårsaget af *B. parapertussis*, da bakterien ikke er pertussistoksinproducerende [4].

Betydningen af variation af antigentyper af »B. pertussis« for immuniteten

For at opnå god beskyttelse ved vaccination sammensættes vaccinerne, så de indeholder de antigener, som findes hos de cirkulerende stammer i befolkningen. Ved høj vaccinationsdækning kan man forvente, at virulensgenerne hos *B. pertussis* kommer under et selektivt pres, som kan medføre ændringer af disse. I norske, hollandske og finske bakteriestammer har man fundet ændringer i de gener, som koder for pertussistoksin og pertactin [5-7].

I Holland har man også konstateret en øget incidens af kighoste. I 1950'erne var der fuld overensstemmelse mellem vaccineantigenerne pertactin P.69 og pertussistoksin S1 og antigenerne i de cirkulerende stammer. I 1990'erne var denne overensstemmelse nede på 10%, hvilket kunne tyde på en suboptimal sammensætning af den anvendte hollandske vaccine [6].

I England, hvor man indtil for nylig har anvendt en helcellevaccine, som indeholdt de antigener, som fandtes i de cirkulerende engelske stammer, har man ikke iagttaget en øget hyppighed af kighoste [8]. På grund af helcellevaccinens bivirkninger har man imidlertid nu indført vaccination med ACV. Man har i den anledning understreget, at løbende overvågning af de cirkulerende kighostestammers antigentyper bør foretages, ikke mindst fordi man må antage, at overensstemmelse mellem vaccineantigener og antigener i de cirkulerende stammer vil få øget betydning, jo færre komponenter vaccinen indeholder [8]. Fra Danmark er der ikke publiceret opgørelser over, hvilke antigentyper der findes i de cirkulerende bakterier eller i den anvendte vaccine.

Diagnostik af kighoste

Bordetella pertussis vokser langsomt og er relativt vanskelig at dyrke, og sensitiviteten af dyrkningsmetoden er lav. I Danmark begyndte man rutinemæssigt at diagnosticere kighoste med polymerasekædereaktion (PCR) i 1998 [1]. Med PCR-metoden er det blevet muligt at diagnosticere såvel *B. pertussis*- som *B. parapertussis*-infektioner, selv når bakterierne forekommer i lavt antal eller er døde. PCR er derfor også anvendelig hos patienter, der er i antibiotisk behandling, sent i sygdomsforløbet og hos vaccinerede, hvor bakterieantallet kan

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Mulige årsager til den øgede forekomst af kighoste:

Nedsat immunitet hos børn og ældre.

Manglende overensstemmelse mellem antigenerne i de cirkulerende bakteriestammer og antigenerne i vaccinerne.

Forbedret diagnostik med polymerasekædereaktion (PCR)-metoden.

Øget opmærksomhed på atypiske tilfælde.

Mulige strategier til nedbringelse af antallet af kighostetilfælde:

Booster-vaccination ved femårsalderen.

Booster-vaccination i forbindelse med pneumokokvaccination af særligt udsatte grupper.

Booster-vaccination i forbindelse med difteri- og tetanusrevaccination.

Større udbredelse af kendskabet til de atypiske tilfælde af kighoste.

Øget anvendelse af PCR-diagnostikken.

Iværksættelse af antibiotikabehandling tidligt i sygdomsforløbet.

Anvendelse af profylakse til eksponerede personer.

Typning af *B. pertussis*-antigener i cirkulerende stammer og vacciner.

være lavt. Indførelse af PCR-analysen har således bidraget til, at man har diagnosticeret flere kighostetilfælde [1].

Øget opmærksomhed på atypiske kighostetilfælde hos større børn og voksne

Den øgede kighosteincidens er, som tidligere nævnt, blevet rapporteret for alle aldersgrupper [3]. Man er i den forbindelse især blevet opmærksom på, at kighoste er mere udbredt hos større børn og voksne end tidligere antaget. I Norge, hvor sygdommen er anmeldelsespligtig vedrørende alle aldersgrupper, har man således i en epidemi i 1997 til 1998 opgjort, at 66% af kighostetilfældene forekom i aldersgruppen 2-19 år og 27% i aldersgruppen over 20 år. Sygdomsbilledet er hos disse ofte ukarakteristisk i form af langvarig hoste, dog med betydelig sygdomsfølelse [3, 4]. I undersøgelser af større børn og voksne, der har haft hoste i over tre uger, fandt man tegn på kighosteinfektion hos op til 25% [3, 9].

Mulige strategier til nedbringelse af antallet af kighostetilfælde

På baggrund af den øgede forekomst af kighoste er der nedsat en international konsensusgruppe til at udarbejde strategier til at imødegå denne [3]. Høj immunitet i befolkningen hindrer cirkulation af bakterier og beskytter dermed modtagelige individer, f.eks. endnu ikke vaccinerede spædbørn, mod smitte

(herd immunity). Da lav immunitet mod kighoste hos større børn og voksne anses for at være en af hovedårsagerne til den øgede forekomst, fastslår gruppen, at den ideelle løsning til at opnå en øget immunitet i befolkningen vil være, at alle unge og voksne bliver *boosted* med ACV gennem hele livet, f.eks. i forbindelse med difteri- og tetanusvaccinationer. Da sådanne tiltag vil være svære at gennemføre af økonomiske og praktiske grunde, er der foreslået et mere realistisk program. Dette er specielt rettet mod skolebørn, som har en høj risiko for at blive smittet med kighoste, og voksne, der er i kontakt med småbørn, især forældre og ansatte inden for social- og sundhedssektoren. Disse grupper vil sandsynligvis være motiveret for vaccination. Endvidere foreslås vaccination af særligt udsatte grupper af voksne f.eks. de ældre, som i dag tilrådes pneumokokvaccination. Man har allerede indført *booster-vaccination* i flere lande. I Canada har man valgt at *booste* ved 18-måneders- og 4-6-årsalderen, i Frankrig noget senere ved 11-13-årsalderen [3]. I Danmark påtænker man at indføre en *booster-vaccination* i 5-års-alderen sammen med difteri-tetanus-vaccinationen.

Det pointeres i de fleste arbejder, at baggrunden for den øgede incidens af kighoste er multifaktoriel, således at også andre strategier end *boosting* er relevante. For at forhindre smittespredning er det vigtigt med øget opmærksomhed på kighoste, ikke mindst på atypiske tilfælde hos større børn og voksne [3]. Mulighederne for smitteopsporing er blevet væsentlig forbedret ved PCR-analysen, som man bør anbefale bliver anvendt i større omfang. Endvidere vil antibiotikabehandling tidligt i sygdomsforløbet og antibiotikaprofylakse til eksponerede både kunne mildne sygdomsforløb og mindske smittespredning. De profylaktiske forholdsregler er netop omtalt i EPI-nyt [2]. Der foreligger kun få undersøgelser af antibiotikaresistens hos *B. pertussis*. Resistensudvikling over for makrolider synes for nuværende ikke at udgøre et problem [10]. Det bør dog have in mente ved fortsat stigning i forekomsten af kighoste pga. af den øgede resistensselektionstryk, der er forårsaget af mere udbredt anvendelse af profylakse og behandling. Betydningen af overvågning af virulensantigener hos cirkulerende *B. pertussis*-stammer er ikke afklaret, men foretages nu i flere lande med henblik på at sikre overensstemmelse mellem disse og virulensantigenerne i vaccinen.

Konklusion

Der rapporteres om øget forekomst af kighoste fra mange lande, og det forklares ved et samspil af følgende faktorer: 1) hurtigt faldende immunitet i befolkningen efter vaccination og naturlig infektion, 2) mere sensitiv diagnostik, 3) mulige ændringer i virulensgenerne i de cirkulerende kigholestammer og 4) atypisk præsentation af sygdommen hos større børn og voksne.

Mulige strategier til at imødegå den øgede forekomst af kighoste kunne være *booster-vaccination* af udvalgte alders-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

grupper og særligt udsatte personer, hurtig intervention i form af antibiotikabehandling, profylakse og diagnostik for at hindre smittespredning, samt øget opmærksomhed på atypiske tilfælde hos større børn og voksne. Endvidere bør man overveje at indføre overvågning af de cirkulerende kighostestammer med henblik på eventuelle antigenændringer og eventuel tilpasning af vaccinen hertil.

Korrespondance: *Hanne Colding*, Københavns Universitet, Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi, Blegdamsvej 3, DK-2200 København N. E-mail: h.colding@immi.ku.dk

Antaget den 7. maj 2003.
Københavns Universitet, Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi, Bakteriologisk Afdeling.

Litteratur

1. Dragsted D, Andersen P. Laboratoriepåvist kighoste 2000-2001. *Epi-nyt* 2002;nr. 44.
2. Christiansen AH, Andersen P, Dragsted D. Kighoste 2001 og kighosteprofylakse. *Epi-nyt* 2002;nr. 45.
3. Campins-Marti M, Cheng HK, Forsyth K et al. Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration. *Vaccine* 2002;20:641-6.
4. Willems RJL, Mooi FR. From whole cell to acellular pertussis vaccines. *Rev Med Microbiol* 1996;7:13-21.
5. Blystad H, Caugant DA, Jenum P et al. Kikhosteudbruddet 1997-98 – Statusrapport. MSIS Meldingssyst Smittsom Sykd 1998;26:18.
6. Mooi FR, Oirschot H van, Heuvelman K et al. Polymorphism in the *Bordetella pertussis* virulence factors P.69/pertactin and pertussis toxin in the Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. *Infect Immun* 1998;66:670-5.
7. Mäkinen J, Mertsola J, Viljanen MK et al. Rapid typing of *Bordetella pertussis* pertussis toxin gene variants by lightcycler real-time PCR and fluorescence resonance energy transfer hybridization probe melting curve analysis. *J Clin Microbiol* 2002;40:2213-6.
8. Fry NK, Neal S, Harrison TG et al. Genotypic variation in the *Bordetella pertussis* virulence factors pertactin and pertussis toxin in historical and recent clinical isolates in the United Kingdom. *Infect Immunol* 2001;69: 5520-8.
9. Birkebæk NH. *Bordetella pertussis* and *Chlamydia pneumoniae* in the aetiology of chronic cough in otherwise healthy adults [ph.d.-afhandl]. Århus: Århus Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, 2001.
10. Wilson KE, Cassidy PK, Popovic T et al. *Bordetella pertussis* isolates with a heterogeneous phenotype for erythromycin resistance. *J Clin Microbiol* 2002;40:2942-4.

Sukkers sundhedsmæssige betydning

Christian Mølgaard, akademiingeniør Niels Lyhne Andersen, lic.scient. Vibeke Barkholt, dr.phil. Niels Grunnet, Kjeld Hermansen, lic. et dr.odont. Bente Nyvad, Bente Klarlund Pedersen, cand.brom. Anne Raben, cand.scient. Louise C. Rosenberg & Steen Stender

Resumé

I Norden anbefales det, at tilsat sukker højst udgør ti energiprocent (E%) af kosten. I Danmark udgør tilsat sukker i gennemsnit knap 10 E% af de voksnes kost og knap 15 E% af børnenes kost. Tilsat sukker tilfører udelukkende energi og har ud over det nydelsesmæssige aspekt ingen positive effekter for sundheden. Der er derimod holdepunkter for, at et højt indtag af tilsat sukker kan have negative sundhedsmæssige konsekvenser. Et højt indtag af tilsat sukker øger risikoen for, at kosten ikke bliver ernæringsmæssigt dækkende, og at udviklingen af caries fremmes. Positiv energibalance medfører deponering af fedt. En kost, der er rig på sukker i flydende form, synes at øge risikoen for udvikling af fedme mere end en kost, der er rig på sukker i fast form, og et højt sukkerindtag synes desuden at kunne påvirke blodlipiderne i ugunstig retning. Sukkerindtag under almindelig motion og idræt kan ikke anbefales. Der er ikke påvist en sammenhæng mellem sukkerindtag og diabetes og heller ikke mellem sukkerindtag og adfærd eller koncentrationsevne hos børn, som får en i øvrigt ernæringsmæssigt dækkende kost. Der er ikke dokumenteret allergiske reaktioner over for sukrose. Ernæringsrådet støtter anbefalingen om, at tilsat sukker højst bør udgøre 10 E% af kosten. Specielt bør børns indtag af sukkersødede drikkevarer begrænses.

Denne artikel handler om den sundhedsmæssige betydning af tilsat sukker, forstået som alle renfremstillede sukkerarter, der bruges som ingredienser i færdigfremstillede fødevarer, spises separat eller tilsættes maden af forbrugeren. Hovedparten af det tilsatte sukker i den danske kost er sukrose.

Overigtsartiklen bygger på en større videnskabelig rapport, udgivet af Ernæringsrådet, som indeholder den fulde referenceliste [1]. Rapporten er udarbejdet af en arbejdsgruppe på grundlag af et kommissorium, hvor man på baggrund af den eksisterende litteratur ønskede en vurdering af sukkers sundhedsmæssige betydning i forhold til de tilstande og sygdomme, som fremgår af denne artikel [1]. Der er foretaget artikelsøgning i MEDLINE og andre databaser som PubMed. Søgeordene *sugar* eller *sucrose* blev kombineret med de tilstande, som ønskedes belyst f.eks. *diabetes*, *lipogenesis*, *physical activity*, *obesity*. Ved udvælgelsen er der lagt vægt på relevans, design og størrelse af studierne samt arbejdsgruppens kendskab til litteraturen på området. Hvor der findes interventionsstudier, vejer disse normalt tungere end rene observationsstudier. Studier med hårde endepunkter som død eller sygdom vejer tungere end studier, hvor man udelukkende undersøger risikomarkører.