

kymring for en eventuelt retsforfølgning fra skuffede patienter eller deres pårørende. Mange forsøg på gennem lovgivning at søge at beskytte læger herimod er ikke lykkedes, hvorfor en del luftfartsselskaber udleverer en skriftlig garanti til læger og sygeplejersker, hvori det udsiges, at det er »*noted and agreed to hold harmless and waive rights of subrogation against Doctors ... who voluntarily provide emergency first aid treatment to passengers of Assureds whilst on aircraft ...*«

Den juridiske beskyttelse af hjælpsomme læger eller sygeplejersker skulle hermed være sikret.

Vurdering af syge eller svagelige passagerer

Hvis en patient eller en svagelig person ønsker at flyve, kan risiko for akut forværring af sygdommen ombord reduceres, hvis rejsen forberedes fornuftigt. Mange luftfartsselskaber accepterer patienter, hvis det skønnes, at deres tilstand ikke forværres under rejsen, hvis de ikke vil kræve særlig støtte fra kabinebesætningsmedlemmerne under rejsen, og hvis deres tilstand ikke generer andre passagerer. Desuden skal normale sikkerhedsprocedurer kunne respekteres. Rådgivning kan bl.a. opnås via internettet (<http://www.britishairways.com/health>). En *Medical Information Form (MEDIF)* kan i aktuelle tilfælde udleveres fra alle rejsearrangører og billetkontorer, udfyldes af patientens læge og sendes til det pågældende selskab. Her vil man bedømme mulighederne for at transportere patienten som ønsket – eventuelt liggende på en bære med ekstra iltforsyning og særligt medicinsk udstyr (respiratorer, kuvøser etc.) og efter behov ledsaget af ekstra personale. Eksempelvis udfører SAS omkring 4.000 sådanne transporter om året og undgår derved i vidt omfang utilsigtede hændelser under rejsen med ubehagelige og kostbare konsekvenser til følge.

Konklusion

Selv om miljøet i en flykabine på flere måder er lidt uhensigtsmæssigt for længere tids ophold, kan flyrejser erfaringsmæssigt betegnes som sikre og i ringe grad sygdomsudløsende eller sygdomsforværrende. De traditionelt høje krav til den generelle flyvesikkerhed har smittet af også på dette område, således at de bedste muligheder for behandling om bord er forberedt. Disse bestræbelser deles mellem luftfartsmyndigheder og de enkelte selskaber, men kan og bør udvides til også at inddrage en passagers læge i forberedelsen af en rejse. En dialog enten ved fremsendelse af relevante medicinske data (MEDIF) eller ved direkte kontakt til selskabernes læger eller andre særlig kyndige vil kunne forebygge mange problemer.

Korrespondance: Knud Jessen, Flyvemedicinsk Klinik, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: kjessen@rh.dk

Antaget: 27. maj 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Delaune III EF, Lucas RH, Illig P. In-flight medical events and aircraft diversions: one airline's experience. *Aviat Space Environ Med* 2003;74:62-8.
2. Sheffield PJ, Heimbach RD. Respiratory physiology. I: Dehart RL, red. *Fundamentals of aerospace medicine*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1985:93.
3. Cruikshank JM, Gorlin R, Janik B. Air travel and thrombotic episode: the economy class syndrome. *Lancet* 1988;II:497-8.
4. Alvarez DX, Bagshaw M, Campbell MR et al. Medical guidelines for air travel. 2nd ed. *Aviat Space Environ Med* 2003;74, no 5, section II: A7-8
5. Dons K, Heslet L, Ingerslev JK et al. Venøs tromboseprofylakse. *Ugeskr Læger* 2000;162(suppl 3).
6. Valway S, Watson J, Bisgard C et al. Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control. *World Health Organization* 1998: 8-11.
7. Page RL, Joglar JA, Kowal RC et al. Use of automated external defibrillators by a US Airline. *N Eng J Med* 2000;343:1210-6.
8. Department of Transportation / Federal Aviation Administration. *Emergency Medical Equipment, Final Rule. Federal Register Vol. 66, No 71, 12. Rules and Regulations. 14 CFR Parts 121, and 135. Washington, DC: DOT/FAA, 2001:19028-46.*

Rejsevaccinationer

Overlæge Claus Koch

Syddansk Universitet, Institut for Medicinsk Biologi, Immunologi og Mikrobiologi

Resume

Vaccination er en enkel og effektiv metode til beskyttelse mod en række infektionssygdomme og vil næsten altid være tilrådelig ved rejser til områder med usikker hygiejnisk standard. I artiklen gives der svar på en række hyppigt rejste spørgsmål om principper ved vaccination, ligesom de enkelte vacciner, der anvendes hyppigst i forbindelse med udlandsrejser, beskrives.

Vaccination er en enkel og sikker metode til beskyttelse mod infektiøse sygdomme og er næsten altid indiceret i forbin-

delse med rejser til mindre udviklede lande. I denne sammenhæng er der en række forhold, der bør opvejes mod hinanden: nemlig risikoen for at få den pågældende sygdom i det pågældende område (specielt set i relation til rejsemåden), effektiviteten af den enkelte vaccine og risikoen for og typen af mulige bivirkninger ved vaccinationen. Endelig kan også økonomiske aspekter spille en rolle. **Tabel 1** er en oversigt over de hyppigst anvendte rejsevacciner. Ud over en gennemgang af de enkelte vacciner er det formålet med denne artikel at give svar på hyppigt stillede spørgsmål.

En god generel vejledning med konkrete vaccinationsforslag fås via publikationen EPI-Nyt [1] fra Statens Serum Institut (SSI), der en gang om året udarbejder reviderede anbefalinger for rejsevaccinationer for rejser til forskellige geografiske områder og ikke mindst anbefalinger, hvori man skelner

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

mellem forskellige rejsetyper. Desuden gives der via EPI-Nyt løbende kommentarer til aktuelle udbrud og aktuelle emner i øvrigt. Flere danske hjemmesider giver ligeledes let overskuelige informationer om rejsevaccinationer [2]. Mere omfattende og generelle vejledninger kan fås fra [3] og [4]. Specielt WHO's publikation omfatter kort, der viser udbredelsen af de enkelte sygdomme.

I mange tilfælde vil de konkrete anbefalinger bero på et skøn, hvor temperament og ikke mindst den måde rejseplanerne bliver præsenteret på kan bevirke, at rejsende til den samme destination kan få forskellig vejledning, uden at det af den grund kan hævdes at et råd er bedre end et andet.

Her gennemgås de hyppigst anvendte typer af rejsevacciner, men indledningsvis fremhæves visse generelle og praktiske retningslinjer, som ikke specielt er møntet på rejsevaccinationer, men som gælder for vaccinationer i al almindelighed.

Vaccinationsteknik

Mange vacciner er tilsat en komponent, som forstærker immunsvaret (et adjuvans), eller vaccinen indeholder i sig selv en komponent med adjuvansaktivitet. Effekten af adjuvans er en transport af vaccinen til det regionale lymfatiske organ, hvilket er en forudsætning for induktionen af et effektivt immunsvaret. Reaktionen på adjuvans er individuel, men viser sig ved en lokal inflammatorisk reaktion (hvad der af nogen opfattes som en bivirkning, selv om det er en ønsket reaktion). Enkelte oplever den inflammatoriske reaktion som en systemisk reaktion med feber, utilpashed, hovedpine og muskel/led-smertes, specielt dagen efter vaccinationen. Disse influenzalignende gener kan mildnes med svage antiinflammatoriske midler (acetylsalicylsyre, ibuprofen og paracetamol). Sker der en fastholden af antigenpræsenterende makrofager på vaccinationsstedet, kan en efterfølgende stimulation af disse celler lede til granulomdannelse, som i visse tilfælde kan persistere i lang tid med knudedannelse, rødme, hævelse og kløe. Granulomdannelse skyldes nok oftest en for yderlig vaccinationsteknik, hvorfor en vaccine som minimum bør injiceres dybt subkutan eller – helst – intramuskulært (dette gælder dog ikke for *bacille Calmette-Guérin* (BCG)-vaccinen, som indgives intradermalt). En god visuel oversigt over vaccinationsteknikker ved intramuskulære og intradermale injektioner ses på SSF's hjemmeside [2].

Hvis der gives flere separate vacciner samtidig, bør de gives på forskellige steder (så vaccinerne transporteres til forskellige lymfeknudeområder).

Intervaller mellem vaccinationer med forskellige vacciner

For rejsevaccinationer gælder det ofte, at flere forskellige vacciner vil indgå i programmet, og af og til vil programmet blive modificeret, således at man må tage stilling til spørgsmålet om, hvilke intervaller der nødvendigvis skal være mellem indgift af forskellige vacciner. For levende virusvacciner gælder det, at der bør være et interval på 3-4 uger mellem to vaccina-

Tabel 1. Oversigt over de hyppigst anvendte rejsevacciner.

Ikkelevende vacciner (kan anvendes til gravide)	Levende vacciner (bør ikke gives til gravide)
<i>Proteinbaserede vacciner</i>	
Difteri og tetanus, i kombination eller separat	Gul feber (virusvaccine)
Hepatitis A	
Hepatitis B	
Hepatitis A + B, kombineret	BCG (bakterievaccine)
Japansk encefalitis	Tyfus – oral (bakterievaccine)
Kolera – oral (WC/rBS)	
Rabies	
TBE (centraleuropæisk hjernebetændelse, FSME)	
<i>Kulhydratbaserede vacciner</i>	
Meningokok (A + C evt. inkl. W135 og Y)	
Tyfus – parenteral	

BCG: *Bacille Calmette-Guérin*.

tioner, men kun hvis begge vacciner er levende virusvacciner. Årsagen er, at en levende virusvaccine vil give anledning til et øget interferon-niveau, hvad der kan hæmme infektiviteten af andre virus(vacciner). Ikkelevende vacciner kan gives på et hvilket som helst tidspunkt. Ofte ses det anbefalet, at der skal være et interval på en uge fra indgift af en ikkelevende vaccine til den næste vaccination med en anden vaccine – dette er der dog ikke holdepunkter for. Dog foreslås det ofte, at man efter intradermal vaccination med BCG-vaccine ikke den næste måned indgiver en anden vaccine, der dræneres til samme lymfeknudeområde.

For levende bakterievacciner gælder det, at en slimhindevaccine (den perorale tyfusvaccine) og tuberkulosevaccinen (BCG) kan gives uafhængigt af andre vacciner.

Intervaller mellem vaccinationer med samme vaccine

Flere typer af rejsevaccinationer med ikkelevende vacciner indbefatter et grundvaccinationsprogram med producentens anbefalinger for intervallerne mellem de enkelte vaccinationer. For eksempel består grundvaccinationsprogrammet mod Hepatitis B af tre vaccinationer, de to første med en måneds mellemrum, og den tredje efter seks måneder. Det er vigtigt at overholde disse intervaller, forstået på den måde at intervallerne skal betragtes som minimumintervaller. At indskyde en ekstra mellem første og anden vaccination vil ikke på langt sigt give en bedre beskyttelse og kan ikke medregnes i programmet for at opnå optimal beskyttelse. Omvendt er det ikke relevant at tale om, hvor lang tid der højst må gå mellem to vaccinationer – det er aldrig for sent at videreføre et vaccinationsprogram. Eller sagt med andre ord: Man skal aldrig starte forfra i en vaccinationsserie.

Hvor hurtigt virker en vaccine?

Efter en primær immunisering vil der efter 4-5 dage kunne påvises specifikke T-lymfocytter, mens et signifikant niveau af

specifikke antistoffer først ses efter 8-10 dage. Efter en *booster-vaccination* er responsen hurtigere, helt ned til 2-3 dage. Afhængigt af hvilken form for immunitet der er den beskyttende, kan disse tidsrammer derfor være vejledende. Imidlertid gælder det for visse infektioner, at en vis inkubationstid for den pågældende infektion kan gøre, at vaccination kun få dage før smitte kan virke beskyttende. Eksempelvis har Hepatitis A en inkubationstid på 15-50 dage, hvad der betyder, at vaccination selv lige omkring smittetidspunktet kan være beskyttende mod klinisk hepatitis sygdom.

Den immunologiske hukommelse og vaccinationsprogrammer

Effekten af en vaccination består ikke alene i udvikling af beskyttende immunitet i form af påviselige antistoffer og/eller effektor-T-lymfocytter. En lige så vigtig - eller vigtigere - konsekvens er udviklingen af en immunologisk hukommelse, som efter alt at dømme er livslang [5]. Hukommelsen udvikles allerede efter den første vaccination og synes da at være optimal efter ca. en måned. Efterfølgende vaccinationer bygger på en genstimulation af disse hukommelsesceller, hvorimod immunsystemet ikke mere synes at udnytte nye naive lymfocytter. Efterfølgende vaccinationer er derfor beroende på en optimal primær vaccination. De rene kulhydratvacciner (parenteral tyfus og meningokok) er en undtagelse. Rene kulhydratvacciner adskiller sig fra protein-baserede vacciner derved, at antistofsvaret overvejende består af immunoglobulin M (IgM), og at der ikke er involveret T-celle-immunitet. Børn under to år responderer generelt dårligt på rene kulhydratvacciner, hvorfor disse ikke anbefales til børn under 18 måneder. Desuden udvikles der ikke hukommelse og affinitetsmodning efter vaccination med rene kulhydratvacciner. Omvendt er antistofniveauet ofte til stede i beskyttende niveau i lang tid, så beskyttelsen efter en enkelt vaccination består i mindst tre år.

Er hukommelsen tilstrækkelig for beskyttelse?

For visse typer af vaccinationer er det afgørende for beskyttelsen, at der på tidspunktet for udsættelse for den pågældende mikroorganisme eller det pågældende toksin må være et beskyttende niveau af antistoffer. Dette gælder f.eks. for tetanus og difteri, hvor toksineffekten indtræder så hurtigt og på basis af så lave toksinmængder, at et hukommelsessvar på toksin ofte ikke indtræder. For sådanne vaccinationer er det derfor vigtigt at opretholde et beskyttende niveau, hvad der på populationsplan indebærer genvaccinationer med fastlagte intervaller.

For andre typer af vacciner er et hukommelsessvar tilstrækkeligt til at undgå klinisk manifestation af sygdom. Det gælder således for Hepatitis A og Hepatitis B, at en infektion efter et gennemgået grundvaccinationsprogram pga. den bestående hukommelse ikke vil bevirke manifest klinisk sygdom.

Vaccination af immundefekte eller immunkompromitterede personer

Immunsystemet er redundant, dvs. det har mange strenge at spille på, og en »enkelt« defekt spiller sjældent en større rolle - den resterende normal fungerende del af immunsystemet vil være tilstrækkeligt. Der er dog immundefekter, der er så væsentlige, at immunsystemet enten ikke reagerer på en vaccination - eller endda reagerer uhensigtsmæssigt.

Problemerne med immunkompromitterede personer er således to: en mulig øget risiko for bivirkninger ved vaccinationen og det forhold, at effekten af vaccinationen er mangelfuld eller ikke til stede.

Uhensigtsmæssige bivirkninger ses især ved vaccination med levende vacciner, hvor den svækkede vaccinstamme kan bevirke en infektionslignende tilstand med et muligt fatalt forløb. Derfor bør immundefekte personer kun vaccineres med inddragelse af den læge, som følger den immundefekte tilstand. Vaccination med ikkelevende vacciner giver sædvanligvis ikke anledning til særlige bivirkninger, men vaccinationen kan være uvirksom.

Medfødte immundefekter er meget sjældne og vil i praksis oftest have manifesteret sig ved en hyppig forekomst af infektioner. En undtagelse er her den hyppigste medfødte immundefekt, som er mangel på mannanbindende lektin (MBL), en defekt, som kun sjældent manifesterer sig ved hyppige infektioner, og som ikke i sig selv gør vaccinationer kontraindicerede. Langt hyppigere er immundefekter, der er sekundære til f.eks. kemoterapi eller anden immunsupprimerende behandling (f.eks. steroidbehandling, behandling med methotrexat eller behandling med ciclosporin/tacrolimus). I disse tilfælde er det vigtigt at indhente vejledning fra den behandlende læge. Som en generel vejledning har det været anført, at patienter i kemoterapi tidligst bør vaccineres tre måneder efter ophør af kemoterapien. Hvad angår steroidbehandling kan retningslinjer være, at korttidsbehandling (<2 uger) med lave doser ikke giver kontraindikation, mens doser >2 mg/kg legemsvægt givet over længere tid bevirker, at levende vacciner bør undgås.

Knoglemarvstransplanterede patienter udgør en særlig gruppe, for hvilke der af personalet på de behandlende afdelinger er udarbejdet specielle vejledninger.

Hvad angår hiv-inficerede bør CD4-tallet være >25% af det aldersrelaterede normaltal.

Generelt kan man sige, at immundefekte eller immunkompromitterede patienter uden problemer kan beskyttes mod Hepatitis A ved indgift af γ -globulin.

Vaccination af personer med blødersygdom eller personer, der er i antikoagulansterapi

På grund af en øget risiko for opståen af hæmatomer efter intramuskulær vaccination tilrådes det ofte i stedet at give dyb subkutan vaccination. Under alle omstændigheder - og især når intramuskulær vaccination er nødvendig - skal der anvendes

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

des en tynd kanyle og langsom injektion, efterfulgt af pres over vaccinationsstedet.

Graviditet og amning

Generelt bør man afstå fra at vaccinere gravide, især i første trimester. Dette gælder især for brug af de levende vacciner og først og fremmest de levende virusvacciner. Efter vaccine mod mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR) og mod morbilli bør graviditet undgås i tre måneder.

For de ikkelevende vacciner gælder det, at de kan anvendes til gravide, når risikofaktoren skønnes at være tungtvæjende. Til beskyttelse mod Hepatitis A kan γ -globulin altid anvendes. Hvis en ikkeerkendt gravid bliver vaccineret, er det ikke i sig selv indikation for abort. Amning er ikke kontraindikation for vaccination.

Kontraindikationer

Overfølsomhed over for den enkelte vaccine eller dens indholdsstoffer er kontraindikation for vaccination. Indholdsstoffer kan være adjuvans, konserveringsmiddel, afgiftningsmiddel, restantibiotika og restindhold af fremmede proteiner. Hvilke indholdsstoffer, der er relevante for den enkelte vaccine, vil fremgå af indlægssedlen eller af produktresumet. Specielt bør man være opmærksom på hypersensitivitet over for ægalbumin, merthiolat/thiomersal, formaldehyd og aluminiumhydroxid. De vigtigste indholdsstoffer vil fremgå af oversigten over vacciner nedenfor.

Ved akut sygdom med høj temperatur og påvirket almentilstand bør vaccination udsættes - derimod er lettere febril sygdom, f.eks. øvre luftvejsinfektion uden påvirket almentilstand ikke en kontraindikation.

Dokumentation af foretagne vaccinationer

Det er vigtigt at kunne dokumentere, hvilke vaccinationer man har fået foretaget, ikke mindst fordi en vaccinerende læge alene bør forlade sig på dokumenterede tidligere vaccinationer. Den rejsende skal således altid medgives en vaccinationsattest, ligesom en given vaccination skal fremgå af den vaccinerende læges journal.

De enkelte vacciner

De enkelte vacciner, som beskrives efterfølgende, fremgår af Tabel 1. I denne oversigt er ikke medtaget vacciner, der af anden grund kan være indicerede: pneumokok-, influenza- og virusvacciner, som indgår i børnevaccinationsprogrammet, lige som Mantoux-test ikke er beskrevet (indgår ofte som krav ved længere tids ophold i f.eks. USA).

Ikkelevende vacciner

Stivkrampe og difteri

(Difteri-tetanusvaccine »SSI«)

På rejse vil det altid være hensigtsmæssig at have beskyttende immunitet mod tetanus og difteri, hvilket indebærer at sidste

Man skal aldrig starte forfra i et vaccinationsprogram.

Di-Te-vaccination skal være foretaget inden for de seneste ti år. Først og fremmest for at kunne undgå anvendelse af anti-tetanus antiserum og en mulig risiko for mindre hensigtsmæssig vaccinationspraksis (f.eks. genbrug af sprøjter) eller i det hele taget vanskelighed ved at finde mulighed for genvaccination på rejsemålet.

Stivkrampevaccinen er oprenset toksin fra *Clostridium tetani*, som er afgiftet med formaldehyd, og som adjuvans er tilsat aluminiumhydroxid.

I Danmark er difteri uhyre sjælden, men difteri forekommer stadig på en række rejsemål, hvorfor beskyttelse er anbefalet generelt ved rejser.

Difterivaccinen er oprenset toksin fra *Corynebacterium diphtheriae*, som er afgiftet med formaldehyd, og som adjuvans er tilsat aluminiumhydroxid.

Grundvaccinationsprogrammet for difteri og stivkrampe omfatter i alt tre vaccinationer, to vaccinationer med to måneders mellemrum, efterfulgt af en tredje vaccination efter 12 måneder. Siden 1996 er der i børnevaccinationsprogrammet indføjet en *booster*-vaccination i femårsalderen. Denne *booster*-vaccine indeholder en lavere mængde toksoid end vaccinen til primærvaccination (især hvad angår difterikomponenten) og er den samme vaccine, der senere i livet anvendes til genvaccinationer.

Siden ca. 1996 har denne kombinerede difteri-tetanus-vaccine generelt været anvendt til genvaccination for tetanus, også på skadestuer. Uheldigvis er der dog visse steder, hvor man af sparehensyn har valgt at genvaccinere med en ren tetanusvaccine.

Voksne, som ikke mener, de har gennemført et grundvaccinationsprogram, kan gives en Di-Te-*booster*-vaccination, fulgt op af antistofmåling efter fire uger. Afhængigt af antistofniveauet kan der så tages stilling til det videre forløb. Hvis antistofniveauet er $<0,1$ IE/ml er vedkommende sandsynligvis ikke tidligere blevet grundvaccineret, og man bør da give to vaccinationer med ren tetanusvaccine til primærvaccination (med 12 måneders mellemrum) og tre vaccinationer med ren difterivaccine til primærvaccination med først en måneders mellemrum og derefter efter yderligere 12 måneder [6].

Hepatitis A

(Havrix 1440 ELISA U/ml, eller Epaxal)

Smitsom leverbetændelse med Hepatitis A-virus overføres fækooralt og findes udbredt på stort set alle rejsemål uden for Vesteuropa, Nordamerika og Australien/New Zealand. Et rejsevaccinationsprogram vil derfor næsten altid ud over en opjustering af Di-Te-status omfatte en beskyttelse mod Hepatitis A. Denne beskyttelse kan opnås enten passivt ved indgift

af gammaglobulin eller aktivt ved vaccination med en Hepatitis A-vaccine.

Der er p.t. to vacciner for Hepatitis A, Havrix og Epaxal.

Havrix er formaldehydinaktiverede viruspartikler (1 ml vaccine indeholder 1.440 ELISA-enheder), hvortil der som adjuvans er tilsat aluminiumhydroxid og som konserveringsmiddel phenoxyethanol. Vaccinen gives intramuskulært i deltoideus-regionen (hos mindre børn evt. intramuskulært i den anterolaterale del af låret).

For Havrix gælder det, at børn kan vaccineres fra etårsalderen, og der kan til børn (til 16-årsalderen) anvendes en vaccine med det halve indhold af antigen (720 ELISA-enheder). Der er efter vaccination med denne vaccine sædvanligvis kun meget få gener i form af let ømhed eller tyngdefornemmelse i skulderregionen.

Epaxal indeholder 24 IE virusantigen, bundet til *immunopotentiating reconstituted influenza virosome*, desuden indeholder vaccinen cefaliner, formaldehyd, influenza A-virushemagglutinin og lecitin. Dosis for voksne og børn over to år er 0,5 ml givet intramuskulært i deltoideus-regionen.

For begge vacciner gælder det, at varigheden af beskyttelsen efter første vaccination er mindst et år, mens varigheden efter anden vaccination er angivet til at være >20 år. Det skal igen pointeres, at det aldrig bliver for sent at give den anden dosis. I en konsensus-rapport fra 2003 [7] konkluderes det desuden, at der ikke er evidens for, at *booster*-vaccination efter gennemgået grundvaccinationsprogram er nødvendig hos immunkompetente personer.

Et alternativ til Hepatitis A-vaccine (til brug for f.eks. immunkompromitterede eller gravide personer) er passiv profylakse med gammaglobulin – se dette.

Vaccination for Hepatitis A (Havrix) kan eventuelt kombineres med vaccination for Hepatitis B (Twinrix). Her anvendes det samme grundvaccinationsprogram som for Hepatitis B alene.

Hepatitis B

(*Engerix-B*)

Smitten med Hepatitis B-virus er blodbåren, og overførsel sker derfor primært seksuelt, via urene sprøjet eller kanyler eller i forbindelse med transfusion med blod eller plasma. Personer med kronisk Hepatitis B-virus-infektion findes udbredt i stort set samme områder som personer med Hepatitis A-virus.

Et rejsevaccinationsprogram for korttidsturister vil sædvanligvis ikke omfatte vaccination mod Hepatitis B, det vil kun være relevant ved rejser af længere varighed, og hvor seksuelle kontakter er en mulighed.

Vaccinen er rekombinant hepatitis B-overflade-antigen (HBsAg) tilsat aluminiumhydroxid som adjuvans og det kvik-sølvholdige thiomersal (mertiolat) som konserveringsmiddel.

Grundvaccinationsprogrammet omfatter tre doser (med hver 20 µg antigen), de to første givet med mindst fire ugers mellemrum og den tredje efter seks måneder. Det skal pointe-

res, at det aldrig bliver for sent at give anden (eller tredje) dosis. Vaccinen gives intramuskulært i deltoideusregionen (hos mindre børn evt. intramuskulært i den anterolaterale del af låret).

Varigheden af beskyttelsen efter de to første vaccinationer er et halvt til et år, mens varigheden efter tredje vaccination er angivet til at være >10 år. I en konsensusrapport fra 2000 [8] konkluderes det dog, at der ikke er evidens for, at *booster*-vaccination efter gennemgået grundvaccinationsprogram er nødvendig hos immunkompetente personer. Børn kan vaccineres fra fødslen, og der kan til børn (op til 16-årsalderen) anvendes en vaccine med det halve indhold af antigen (10 µg antigen). Der er sædvanligvis kun meget få gener efter vaccinationen i form af let ømhed eller tyngdefornemmelse i skulderregionen. Vaccination mod Hepatitis B kan eventuelt kombineres med vaccination mod Hepatitis A (Twinrix). Her anvendes så grundvaccinationsprogrammet for Hepatitis B.

Et accelereret program for vaccination mod Hepatitis B er blevet foreslået med tre vaccinationer (dag 0, efter en uge og efter en måned). Det kan være vanskeligt at se fornuften i dette – og for at gennemføre grundvaccinationsprogrammet skal der alligevel gives en yderligere dosis efter f.eks. et år.

Kombineret Hepatitis A og Hepatitis B

(*Twinrix*)

Hvis vaccination for såvel Hepatitis A som Hepatitis B er indiceret, kan der anvendes en kombineret Hepatitis A/B-vaccine. Antigener er som i Havrix respektive Engerix B med 720 ELISA-enheder Hepatitis A-antigen og 50 µg Hepatitis BsAg. Vaccinationsprogrammet er som for Engerix B et grundvaccinationsprogram med tre immuniseringer. Til børn (op til 16-årsalderen) findes der en speciel formulering med halv antigenmængde.

Japansk hjernebetændelse

(*Japanese Encephalitis Virus Vaccine Inactivated, JE-VAX*)

Japansk hjernebetændelse forekommer i det meste af Asien, ofte som lokaliserede epidemiske udbrud. Sygdommen er forårsaget af virus, og smitterisikoen er størst i mindre landsbyer med grisehold og i storbyers slumkvarterer. Smitten overføres af dagmyg ofte fra smittede grise eller vilde fugle.

Brugen af vaccine for JE er meget omdiskuteret, først og fremmest fordi sygdommen – bortset fra under epidemier – optræder sjældent, og risikoen for smitte derfor er lille (anslået til <1:100.000/rejssemåneder) hvorimod risikoen for bivirkninger i forbindelse med vaccinationen er høj (anslået til 1:1.000). Specielt da der for ca. ti år siden blev rapporteret om flere tilfælde af en alvorlig encefalopati efter vaccination, kom vaccinen i miskredit [9]. Dette synes dog at have været *batch*-relateret, men bivirkningen forekommer dog stadig. Ikke sjældent forekommer der dog hypersensitivitetsreaktioner som urticaria; det synes især at forekomme hos personer med tendens til atopiske reaktioner.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Danmark er nok det land, hvor man hyppigst vaccinerer mod JE. Forekomsten er flere steder årstidsrelateret, idet smitte i tempererede områder fortrinsvis forekommer i sommerhalvåret, mens den i tropiske/subtropiske områder forekommer hele året. Almindelige korttidsrejsende behøver ikke vaccination. Kun ved rejser af mere end fire ugers varighed til endemiske områder med ophold i landsbyer eller ved rejser til områder med igangværende udbrud bør vaccination overvejes.

Vaccinen er fremstillet ved dyrkning af virus i hjernevæv fra mus. Oprensat virus er inaktiveret med formalin, og vaccinen er tilsat mertiolat som konserveringsmiddel. Grundvaccinationsprogrammet består af to vaccinationer med 14 dages mellemrum. Derved opnås der beskyttelse i et år. Senere *booster*-vaccinationer omfatter kun en enkelt vaccination, som så giver beskyttelse i tre år. Voksne og børn over tre år gives 1 ml vaccine, mens børn på 1-3 år gives 0,5 ml.

Lokale gener efter vaccination og systemiske influenzalignende reaktioner ses sjældent. Bivirkninger i form af urticaria eller angioødem kan ses op til ti dage efter vaccinationen, hvorfor den vaccinerede skal oplyses omhyggeligt om dette, især hvis anden vaccination udføres mindre end ti dage før afrejse. I så fald bør der medgives antihistamin.

Centraleuropæisk hjernebetændelse (også kaldet FSME eller TBE)

(*TicoVac*, *TicoVac Junior*)

Centraleuropæisk hjernebetændelse er en virusinfektion, som overføres af skovflåter. I Europa forekommer sygdommen i skovområder i Central- og Østeuropa, men også i skovområder i Østverige (og på Bornholm). En variant af sygdommen forekommer længere mod øst, i Rusland og Sibirien.

Virus dyrkes på hønseceller, hvorefter det er inaktiveret. Vaccinen er tilsat aluminiumhydroxid som adjuvans. Overfølsomhed over for hønseæg er en kontraindikation. Grundvaccinationen består i to vaccinationer givet med to ugers mellemrum, hvorefter beskyttelsen varer et år. Genvaccinationer giver beskyttelse i tre år. Voksne over 16 år gives 0,5 ml, børn på 1-16 år gives 0,25 ml (der findes en speciel pædiatrisk variant til børn, *TicoVac Junior*). Bivirkninger er hyppigere hos børn, hvorfor man kan undlade at vaccinere børn under syv år. Vaccinen gives intramuskulært i deltoideus-regionen (eller hos helt små børn anterolateralt i låret).

Profylakse anbefales ved arbejde eller ved længere tids ophold eller gentagne ophold i lokalområder, hvor sygdommen findes (f.eks. til orienteringsløbere og jægere).

Oral koleravaccine

(*Dukoral*)

Kolera forekommer sjældent på almindelige rejsemål, men oftest i slumkvarterer, hvor den almindelige rejsende ikke vil befinde sig.

Vaccinen indeholder dels formalininaktiverede kolerabak-

terier (fire forskellige typer), dels en rekombinant B-subenhed af koleratoksinet [10]. Vaccinen er en drikkevaccine, som indgives opblandet i en bikarbonatopløsning (vaccinen er syrelabil). Før indtagelse af vaccinen bør der være gået 1-2 timer efter sidste måltid, lige som der efter indtagelsen bør gå en time før indtagelse af et måltid.

Voksne og børn over to år kan vaccineres. Grundvaccinationen består af to doser, indtaget med 1-6 ugers mellemrum (børn på 2-6 år bør gives tre doser hver med 1-6 ugers mellemrum). Beskyttelsen er ca. 80%. For at opnå langtidseffekt kan voksne genvaccineres efter to år, børn efter seks måneder. Ved genvaccination gives kun en dosis. Ud over beskyttelse mod kolera opnås der også en vis beskyttelse mod almindelig turistdiare, hvis denne er forårsaget af enterotoksinproducerende *Escherichia coli*-stammer (ETEC). Dette skyldes, at mange ETEC-stammer producerer et toksin, som krydsreagerer med koleratoksinet.

Hvor høj beskyttelsesgraden er over for turistdiare er om diskuteret, men det har været anført, at vaccinen dækker op mod 25% af tilfældene af turistdiare. Beskyttelsen mod turistdiare er sandsynligvis ret kortvarig, næppe mere end 3-6 måneder. Bivirkninger ved indtagelse af vaccinen er få og forekommer i form af lettere gastrointestinale gener.

Hundegalskab (rabies)

(*Rabies-Imovax*)

Rabies er udbredt i mange lande, og beskyttelse mod rabies kan opnås dels ved i forvejen at have gennemgået et grundvaccinationsprogram (*pre exposure*), dels ved så snart som muligt efter en situation, som potentielt kunne have resulteret i overførsel af smitte, at indlede et såkaldt *post exposure*-vaccinationsprogram.

Reelt forekommer situationer med udsættelse for smitte kun meget sjældent, og man kan derfor indskrænke anbefaling af *pre exposure*-vaccination til personer med særlig høj risiko. Det drejer sig om personer med arbejdsbetinget risiko (veterinærer, personer der har længere tids arbejde i landbrug o.l.) og personer, der rejser primitivt i en lang periode, specielt til områder, hvor *post exposure*-behandling kan være vanskelig gennemførlig.

Vaccinen er dræbt virus fra virus dyrket i kulturer af diploide celler fra mennesker. Grundvaccinationsprogrammet giver beskyttelse i et år og består i tre doser vaccine givet intramuskulært dag 0, dag 7 og dag 28. Genvaccination efter et år forlænger beskyttelsen i yderligere fem år. Gener efter vaccination er oftest lokale, sjældent systemiske med influenzalignende symptomer.

Selv om man har en beskyttende dækning, skal der ved smitteudsættelse gives yderligere to doser rabiesvaccine på dag 0 og dag 3. Er man ikke *pre exposure*-vaccineret gives der fem vaccinedoser på dag 0, dag 3, dag 7, dag 14 og dag 28. Samtidig med første vaccinedosis gives der yderligere rabies-immunglobulin, 20 IE/kg legemsvægt.

Kulhydratvacciner

Meningokokvaccine A + C

(*Meningovax A + C*)

Vaccination for meningitis er sjældent indiceret for korttids-turister, men bør overvejes ved længere tids rejser under primitive forhold. Et særligt problem er dog det såkaldte meningitisbælte, som strækker sig tværs over det afrikanske kontinent (fra Senegal til Etiopien). Risiko er størst i den »tørre« årstid fra november til juni.

Vaccinen indeholder oprensede polysakkarider fra meningokokker af serotyperne A og C (50 µg af hver) tilsat laktose som stabilisator. Den kan anvendes til voksne og børn over 18 måneder. Beskyttelsen indtræder efter ca. 14 dage og varer i tre år. Hos børn under 18 måneder er der nogen effekt mod gruppe A-meningokokker, men kun ringe effekt mod gruppe C-meningokokker (i de tilfælde kan der evt. anvendes Neis-Vac-C). Gener efter vaccinationen er oftest lokale, sjældent systemiske med influenzalignende symptomer.

Meningokokvaccine A + C + W135 + Y

(*Mencevax ACWY*)

Der er i de seneste år forekommet epidemier af meningitis forårsaget af meningokokker med serotyperne W135 og Y i Vestafrika (f.eks. Burkino Fasso, Nigeria, Benin, Togo og Ghana), hvorfor der ved rejser til disse områder anbefales vaccination med den tetravalente meningitisvaccine. Her kan ofte også korttidsrejsende anbefales vaccination (se EPI-Nyt for aktuelle og præcise områder). Vaccinen er af samme type som den divalente, der dækker serotyperne A og C, og indeholder 50 µg oprenset polysakkarid fra hver af typerne A, C, W135 og Y. Desuden er det et krav fra de saudiarabiske myndigheder, at pilgrimme til Saudi-Arabien for at opnå visum skal være vaccineret med denne meningitisvaccine. I øvrigt er forholdene som for den di-valente meningokok-vaccine (A+C).

Meningokokvaccine C

(*NeisVac-C*)

Specielt til mindre børn, som responderer dårligt på serotype C polysakkarid, kan der anvendes en ren type C-vaccine. Den kan anvendes til børn på 2-12 måneder, og der gives to vaccinationer med mindst to måneders interval, til børn >12 måneder gives der en dosis. Den vil kun meget sjældent være indiceret som rejsevaccination.

Tyfusvaccine

(*Parenteral, Typhim Vi*)

Tyfus erhverves kun sjældent, og vaccination er kun indiceret ved mere end 3-4 ugers ophold under primitive forhold i endemiske områder, specielt i Indien/Pakistan/Bangladesh, Nord- og Vestafrika og i Peru.

Tyfusvaccinen indeholder oprenset Vi-kapsel polysakkarid fra *Salmonella Typhi* (25 µg). Fenol er tilsat som konserveringsmiddel. Som for de andre polysakkaridvacciner respon-

derer mindre børn dårligt, og vaccinen anbefales derfor kun til voksne og børn >18 måneder. Vaccinen er effektiv efter 2-3 uger, og beskyttelsen varer i tre år. Gener efter vaccinationen er oftest lokale, sjældent systemiske med influenzalignende symptomer. Som nævnt ved gul feber-vaccinen kan Typhim Vi og Stamaril gives i samme sprøjte.

Levende, svækkede virusvacciner

Gul feber

(*Stamaril*)

Vaccination for gul feber kræver autorisation af den vaccinerende læge/klinik, dette kan opnås ved henvendelse til Sundhedsstyrelsens 2. kontor.

Lande, hvor der i forbindelse med indrejse anbefales vaccination for gul feber, fremgår af WHO's kort. For disse såkaldte gul feber-lande gælder det desuden, at der ved indrejse fra et sådant land til en lang række andre lande inden for seks dage kræves vaccination for gul feber.

En gyldig gul feber-vaccination skal være udført senest ti dage før indrejse (ved re-vaccination gælder denne begrænsning dog ikke). Vaccinationen skal indføres i en speciel formular i et internationalt vaccinationsdokument, der også skal omfatte den vaccineredes underskrift.

Vaccinen er en levende, svækket virusstamme (17D/AB 237). Af særlig vigtighed er det, at vaccinen er fremstillet ved dyrkning på hønseæg, hvorfor patienten skal spørges om allergi over for hønseæg. Ligeledes kan det ved generel disposition for allergi anbefales at injicere 0,1 ml vaccine intradermalt fulgt af 15-20 minutters observation, førend resten af vaccinen injiceres. Vaccinen kan anvendes til voksne og børn fra nimmånedersalderen. Gravide og personer med ægallergi kan udstyres med en »undtagelsesattest«. Vaccinationen er gyldig i ti år.

Hyppigst 5-6 dage efter vaccinationen - men mere bredt 4-12 dage efter - kan der forekomme influenza-lignende symptomer af forskellig sværhedsgrad hos ca. 20% af de vaccinerede, hvilket man skal orientere om før vaccinationen. Vaccinen kan indgives samtidig med den parenterale tyfusvaccine Typhim Vi (i samme sprøjte). Typhimvaccinen anvendes da som solvens for Stamarilvaccinen.

Levende, svækkede bakterie-vacciner

Tyfus

(*Vivotif-Berna*)

Som nævnt for den parenterale tyfusvaccine kan tyfusvaccination indskrænkes til bestemte geografiske områder og ved primitive rejseformer af mere end 3-4 ugers varighed.

Vivotif er levende, svækkede ikkepatogene *Salmonella Typhi*, der indtages peroralt som kapsler. Kapslerne skal synkes hele og skal indtages en time før et måltid. Der indtages i alt tre kapsler med to dages mellemrum (første dag, tredje dag og femte dag). Da de fleste antimikrobielle midler har effekt på *Salmonella Typhi*, bør antibiotikabehandling (og malaria-profylakse) tidligst påbegyndes tre dage efter indtagelse af sid-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ste Vivotif-kapsel, ligesom sidste dosis af en antibiotikabehandling skal være afsluttet senest tre dage før indtagelse af første Vivotif-kapsel. Vaccinen skal opbevares i køleskab, og den kan højst opbevares et døgn ved stuetemperatur.

Vaccinen kan anvendes til voksne og børn over fem år, og beskyttelsen opnås (hos ca. 70%) efter ti dage og varer indtil et år. Ved langvarigt ophold i endemiske områder varer beskyttelsen op til tre år.

Tuberkulose

(Bacillus Calmette-Guerin)

Sædvanligvis er det ikke indiceret for korttidsturister at blive vaccineret for tuberkulose, og for andre rejsende har anbefalingerne været divergerende [11]. Størst risiko for smitte har etniske indvandrere eller efterkommere af etniske indvandrere, der er på besøg i hjemlandet. Her gælder det, at indvandrere næsten altid vil være blevet vaccineret i hjemlandet, men personer, der er født i Danmark, især mindre børn, kan det være velindiceret at vaccinere. Dette gælder også for langtidsudsendte – og især for deres børn – hos hvem vaccinen er vist at være effektiv over for systemisk infektion.

Vaccinen er en svækket bovin mykobakterie-stamme BCG dansk stamme 1331. Den frysetørrede bakteriekultur opslemmes i et specielt solvens, efter opslemning er vaccinen holdbar i op til fire timer. Dosis (0,1 ml til voksne og børn over et år, 0,05 ml til børn under et år) gives intradermalt på øverste del af overarmens yderside. Det er vigtigt, at vaccinationen udføres teknisk korrekt – eksempelvis kan for dyb injektion medføre granulomdannelse, lymfadenit eller absces. Se beskrivelse af teknik på SSI's hjemmeside [12]. Af hensyn til risikoen for lymfadenit bør vaccinationer i samme regionale lymfeknudeområde undgås i op til tre måneder.

1-3 uger efter vaccinationen kan der fremkomme et lille væskende sår – dette må betragtes som en normal reaktion. Såret må ikke tildækkes med f.eks. plaster, idet der da kan opstå sekundære infektioner i såret. Vaccinen må ikke anvendes til immundefekte personer eller til personer i immunsupprimerende behandling og personer, der behandles med radioterapi. Ligeledes må patienter med sygdomme i det retikulo-endotheliale system (f.eks. patienter med leukæmi, lymfom o.l.) ikke vaccineres. Vaccination af sådanne personer kan bevirke en generaliseret BCG-infektion.

Vaccinationen kan gives straks efter fødslen. Beskyttelsens varighed er omdiskuteret, ofte angives den til at være ti år. Hos en tidligere vaccineret bør der inden evt. vaccination altid udføres en Mantoux-test, for at se om der er eksisterende cellulær immunitet, og en Mantoux-positiv person bør ikke genvaccineres.

Passiv beskyttelse mod hepatitis A

Normal human gamma-globulin

(Normal Human Immunglobulin »SSI«, Beriglobin, Gammanorm)

Gammaglobulin med indhold af antistoffer mod hepatitis A-

virus har tidligere været anvendt i stor udstrækning som profylakse mod hepatitis A. Fremkomsten af effektive vacciner har nedsat forbruget meget, men især økonomiske overvejelser gør, at dette produkt stadig anvendes. Gammaglobulin kan herudover også anvendes til immunkompromitterede og til gravide.

Gammaglobulin indeholder 160 mg immunglobulin/ml (>100 IE antistof mod hepatitis A), og anbefalet dosis er 0,02 ml/kg legemsvægt til ophold på op til tre måneder. Til længere tids ophold gives 0,06 ml/kg, hvorved beskyttelsen varer op til seks måneder. Gammaglobulin indgives intramuskulært i glutealregionen.

Korrespondance: *Claus Koch*, Overgaden oven Vandet 26, 1., DK-1415 København K. E-mail: ckoch@dadlnet.dk

Antaget: 15. september 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Andersen PH. Vaccinationsforslag ved udlandsrejser. Epi-Nyt. Sundhedsstyrelsens Meldesystem for Smitsomme sygdomme. Statens Serum Institut Uge 23 a+b, 2005. www.ssi.dk/nyt/epi-nyt/sept.2005.
2. www.vaccination.dk og www.rejsedoktor.dk/ sept 2005.
3. Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B et al CDC: General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Family Physicians. MMWR 2002;51:1-35.
4. WHO: International travel and health, ch 6: Vaccine-preventable diseases, vaccines and vaccination. WHO 2005. whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241580364_chap6.pdf /sept. 2005.
5. Gourley TS, Wherry EJ, Masopust D et al. Generation and maintenance of immunological memory. Semin Immunol 2004;16:323-33.
6. Christiansen AH, Andersen PH. Difteri- og tetanusprofylakse. Epi-Nyt Uge 7, 2004.
7. Van Damme P, Banatvala J, Fay O et al. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? Lancet 2003;362:1065-71.
8. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are Booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet 2000;355:561-5.
9. Plesner AM, Arlien-Søborg P, Herning, M. Neurological complications to vaccinations against Japanese encephalitis. Eur J Neurol 1998;5:479-85.
10. Stellfeld M. Dukoral. Ugeskr Læger 2004;166:4251-3.
11. Kaufmann SHE. How can immunology contribute to the control of tuberculosis. Nat Rev Immunol 2001;1:20-30.
12. www.ssi.dk/vaccination/injektionsteknik /sept. 2005.