

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V11200892

Vaccination i historisk perspektiv

Peter Skinhøj & Ib Christian Bygbjerg

Afdelingen for Global Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V11200892

HOVEDBUDSKABER

- Vaccination mod et tiltagende antal infektionssygdomme er et af vore største medicinske fremskridt for både børnedødeligheden og folkesundheden generelt.
- Introduktion af SARS-CoV-2-vacciner kun et år efter påvisning af infektionen er en triumf for vor mikrobiologiske og immunologiske formåen og giver håb for yderligere nye vacciner.
- Historisk har visse vacciner haft mangler og bivirkninger. Vaccineskepsis er en reel forhindring for fuld udnyttelse af vaccinerne potentiale og må imødegås af nøje gennemførte og rapporterede store fase tre-undersøgelser.

Vaccination og antibiotika betragtes som to af de væsentligste fremskridt for både folkesundheden og den kliniske medicin i det forrige århundrede. For flere af de store infektionssygdomme skal det dog ikke glemmes, at forbedringer i befolkningens levevilkår også har haft stor betydning, idet dødeligheden og sygeligheden for f.eks. tuberkulose allerede var på retur før indførelsen af vacciner og kemoterapi.

DEN HISTORISKE UDVIKLING

Forståelsen af, at en overstået infektionssygdom leder til beskyttelse mod ny infektion, går meget langt tilbage. Allerede for ca. 1.000 år siden begyndte man i Kina at inokulere koppepestsekret i hud eller næse hos mennesker i et forsøg på at frembringe et mildt tilfælde af kopper som forebyggelse mod senere vansirende eller dødelig sygdom. Senere blev proceduren udbredt også til det persiske og osmanniske rige og herfra i 1700-tallet videre til England og USA. Der var dog fortsat ca. 2%, der døde af proceduren, så almindeligt udbredt blev den ikke, før man i England iagttag, at også overfladisk kokoppeinfektion hos malkepiger hindrede efterfølgende koppesygdom. *Edward Jenner* tilskrives æren for introduktionen af dette princip, i kraft af at han som den første beskrev proceduren og effekten af denne kokoppeinokulation i 1796. Den underliggende virologiske agens eller de immunologiske mekanismer var fortsat ukendte. Ikke desto mindre var effekten eklatant, og med koppevaccination kunne man senere under ledelse af WHO i 1980 udrydde sygdommen globalt. I Danmark blev der oprettet en kongelig kokoppeindpodningsanstalt i 1802, og vaccinationen blev gjort obligatorisk allerede i 1810. I 1871 blev det endda indskræpet med bødestraf for unkladelse. Det sidste tilfælde havde vi i 1970 hos en turist fra Afghanistan. Under mikrobiologiens guldalder tog vaccineudviklingen fart anført af *Robert Koch* og *Louis Pasteur* fra ca. 1870. Kemikeren *Pasteur* påviste med nærmest genial intuition snarere end med videnskabelig grundighed i 1880, at hønsekolera kunne forhindres ved forebyggende indgift af svækkede bakteriekulturer. Året efter gentog han succesen med miltbrand hos får og forsøgte sig med forebyggelse af rabies. Den virale agens kunne han ikke finde, men ved at præparere rygmarvsekstrakter fra inficerede kaniner lykkedes det ham og medarbejderen *Emile Roux* at forebygge infektion hos hunde og i 1885 at beskytte det første

menneske, drengen *Joseph Meister*.



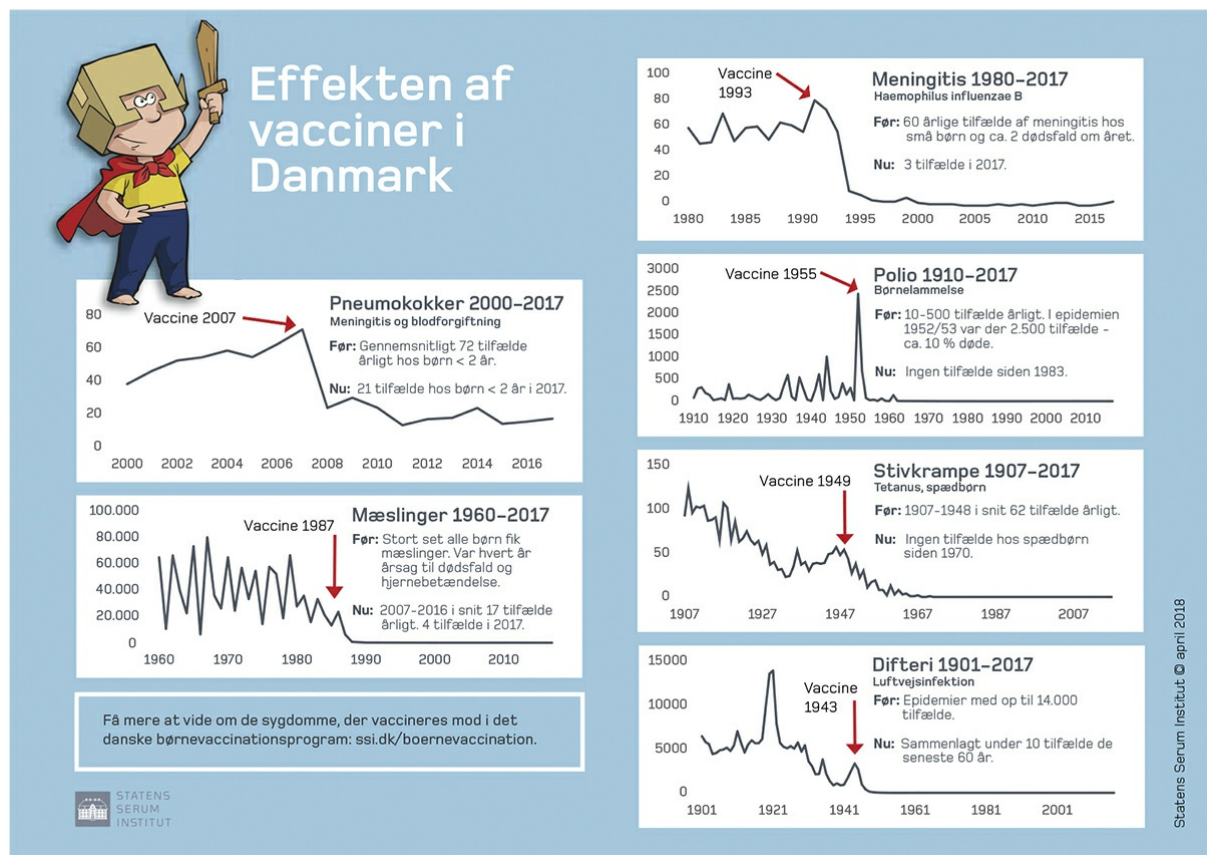
Anna Ancher »En vaccination«, 1899. Tilhører Skagens Kunstmuseum, gengivet med tilladelse.

Sideløbende med dette var forsøg på at behandle tuberkulose med de nyfundne mykobakterier slået fejl hos konkurrenterne hos *Koch* i Berlin, men et par medarbejdere *Emil von Behring* og *Poul Ehrlich* forsøgte sig med immunisering mod tetanus og difteri. Dette førte til erkendelsen af, at det ikke var bakterierne, men secernerede toksiner, som var sygdommens årsag. Injektion af bakterier i dyr kunne inducere dannelse af antitoksiner i deres blod, og indgift af deres serum kunne beskytte mod sygdom. *von Behring* blev hyldet som de små børns frelser og modtog den første Nobelpris i medicin i 1901. Serumterapi var imidlertid kun en kortvarig, delvis beskyttelse mod difteri eller tetanus, men den førte til oprettelse af en lang række seruminstitutioner verden over, hvor man producerede store mængder antitoxin i heste. Det danske difteriprodukt blev i 1896-1897 således underkastet verdens første klinisk kontrollerede behandlingsforsøg af reservelæge *Johannes Fibiger* på Blegdamshospitalet. I 1913 forbedrede *von Behring* så princippet med en blanding af tetanustoxin og antitoxin, hvilket medførte en reel immunisering og reddede talrige soldaters liv under første verdenskrig. Rene tetanus- og difteritoksoidvacciner kom på markedet i 1923-1924. Samtidig havde *Albert Calmette* og *Camille Guerin* i Paris påvist, at svækkede bovine mykobakterier (BCG) kunne yde delvis beskyttelse mod tuberkulose sygdom. Herhjemme blev vaccinstammen yderligere oprenset og standardiseret på Statens Serum Institut og senere anvendt i en lang række lande [1]. Den rutinemæssige anvendelse af BCG-vaccination i Danmark ophørte i 1986, da tuberkuloseforekomsten var støt faldende, men den har måttet genoptages i Grønland, hvor problemet fortsat er stort [2].

I løbet af 1930'erne og 1940'erne blev der udviklet flere nye vacciner i takt med de mikrobiologiske fremskridt, således mod gul feber, kighoste, plettyfus og tick-borne encephalitis.

En milepæl blev sat af *Jonas Salk* med den første poliovaccine i 1952, og allerede i 1955 blev den produceret af Statens Serum Institut og introduceret i det danske børnevaccinationsprogram sammen med de allerede anvendte difteri- og tetanusvacciner (Figur 1) [3]. Nogle år senere kom så den levende svækkede sabinvaccine, som vi anvendte i nogle år, men måtte udfase, da den under visse omstændigheder kunne revertere til en vild poliostramme.

FIGUR 1 Effekten af vacciner i Danmark. (Gengivet med tilladelse fra Statens Serum Institut).



En særlig hædersplads tilkommer den amerikanske virolog *Maurice Hilleman*, der i samarbejde med først Squibb, senere Merck & Co. var hovedmanden for udvikling af ikke mindre end ca. 40 forskellige vacciner, hvoraf flere i dag indgår i børnevaccinationsprogrammet: mæslinge-, fåresyge-, *Haemophilus influenzae* type b (HiB)- og pneumokokvaccinerne. Desuden står han bag en gul feber- skoldkopper-, meningokok-, hepatitis A- og hepatitis B- samt en influenzavaccine. Flere af disse er naturligvis senere videreudviklet og gjort mere sikre som f.eks. hepatitis B-vaccinen, der først blev produceret ud fra patientblod og nu fremstilles i gærceller ved genteknologi.

De seneste år er yderligere vigtige vacciner kommet til såsom humant papillomvirus (HPV)- og ebolavacciner, hvorimod andre som den første rotavirus- og denguevaccine har haft problemer med sikkerhed eller malariavaccinen, der kun har vist beskedne effekt. Flere af de tidlige vacciner har også haft sikkerhedsproblemer. Forurening med ikkeinaktiverede agenser har hæmmet anvendelse af calmette-, polio- og gul feber-vacciner, og uventede immunologiske reaktioner i form af neurologiske skader som f.eks. Guillian-Barrés syndrom blev set med tidlige kighoste-, japansk encefalitis- og svineinflenzavacciner. På denne

baggrund er det kun naturligt, at der stilles meget store krav til nye vacciner, hvad angår både effekt og især sikkerhed mod bivirkninger. Det er tidsrøvende, men uomgængeligt at vente på afslutning af store fase 3-studier som nu med SARS-CoV-2-vaccinerne, inden de kan tages i brug og blive accepteret af befolkningen. Det kan undre, at flere af de allerede anvendte højeffektive og sikre vacciner som mæslinge-, fåresyge- og røde hundevaccinen betragtes med skepsis selv af veluddannede grupper og ikke mindre, at en vaccine, som kan forebygge en af de mest udbredte kræftformer, nemlig HPV-vaccinen, modarbejdes af en del af målgruppen [4]. WHO har ligefrem måttet oprette en særlig afdeling for at forstå og kunne imødegå stigende vaccinationsskepsis. Det har ført til, at man i visse lande bl.a. Frankrig nu påbyder mæslinge- og andre børnevaccinationer før adgang til børneinstitutioner. Herhjemme debatteres tilsvarende tvangsvaccination i forhold til særlige befolkningsgrupper, når SARS-CoV-2-vaccinerne kommer, og hvem der skal have førsteprioritet.

FOLKESUNDHEDSMÆSSIGE OG KLINISKE GEVINSTER, SOM VACCINATIONERNE HAR GIVET OS

Verdens første massevaccinationskampagne, den internationale tuberkulosekampagne 1947-1951, blev gennemført på dansk initiativ af fremsynede embedsmænd og læger i ti europæiske lande og senere også i ulande, som en afbigt for Danmarks lunkne modstand mod nazityskland [5]. Seruminstitutets tidligere direktør og ekspræsident for Folkeforbundets Hygiejnekomiteé *Thorvald Madsen* var central i kampagnen og også i grundlæggelsen af de to FN-organisationer, som især har stået for globale vaccinationer og sundhed, nemlig UNICEF og WHO. En nutidig udløber heraf er placeringen af disse og andre FN-organers europakontorer i København. Da europakampagnen måtte stoppe med jerntæppets fald, blev de »tiloversblevne« vacciner begyndelsen til dansk udviklingsbistand efter forslag fra bl.a. *Halfdan Mahler*, WHO's senere karismatiske generaldirektør. *Mahlers* indsats for folkesundheden afspejler sig især i initiativet til Alma Ata-deklarationen om primær sundhed og »sundhed for alle«, hvor netop børnevaccinationer er en hjørnesteen. Det udvidede vaccinationsprogram, Expanded Programme on Immunization (EPI) begyndte i 1977 med vacciner mod difteri, tetanus, pertussis (DTP), mæslinger, polio samt BCG og skulle nå målet universel vaccination for alle børn i 2000. Målet blev kun delvist nået og blev videreført i the Millenium Development Goals. I 2015 blev målet om reduktion af børnedødeligheden med to tredjedele nået for en række lande, ikke mindst pga. vaccinationer, og ca. 85% af børn under et år fik mindst tre doser DTP-vaccine. En stigende procent får også de senere tilkomne rotavirus-, pneumokok-, rubella-, Hib-, og hepatitis B-vacciner. Håbet om globalt at udrydde mæslinger og polio er endnu ikke nået, men for nærværende er kun en af de tre poliotyper tilbage i blot to lande.

Også i Danmark har vi nydt godt af børnevaccinationer og i stigende omfang også af vaccination af den ældre befolkning, senest gratis vaccination mod influenza af ældre og personer med særlig risiko og nu udvidet med pneumokokvaccination samt COVID-19-vaccination. Nok især for generationen af læger, som denne artikels forfattere, der har oplevet både polio, mæslinger, encefalitis, død eller permanent hjerneskade efter *H. influenzae* eller pneumokokmeningitis, er det opløftende at se vaccinationsprogrammernes gennemslagskraft.

Vacciner har således betydet store fremskridt for folkesundhed og klinisk medicin. Men andre vacciner er det ikke endnu ikke lykkedes at udvikle, specielt ikke mod hiv og hepatitis C. Udvikling af SARS-CoV-2-vacciner på mindre end et år er imponerende, men hvor godt og hvor længe de virker hos vigtige målgrupper som ældre og mennesker med komorbiditet, vides endnu ikke. De p.t. mest lovende er RNA-baserede vacciner, og virker de som ventet, vil det være de første vacciner, som er baseret på mRNA-teknologi. Desværre er kuldekæden for disse endnu mere krævende end for levende vacciner, nemlig opbevaring ved minus 70 °C, hvilket vil gøre den globale udbredelse vanskelig.

Et helt andet aspekt ved vaccination er, at man i dansk og hollandsk forskning har påvist, at visse levende vacciner, bl.a. BCG, i modsætning til inaktiverede vacciner kan reducere dødeligheden af andre sygdomme end

målsygdommen tuberkulose. Mekanismerne er under udforskning, men såkaldt trained immunity muligvis via epigenetiske mekanismer er en mulig forklaring [6]. Om tidligere BCG-vaccination også kan reducere dødeligheden af SARS-CoV-2 undersøges p.t. Som et kuriosum kan det nævnes, at Italien var det land, hvor langt færrest (< 1%) 1-18-årige blev BCG-vaccinerede under den internationale tuberkulosekampagne 1947-1951, mens man i Polen og Finland nåede 40-50%. SARS-CoV-2-dødeligheden synes at være nærmest omvendt proportional med BCG-dækningen for 75-80 år siden [7].

Den hidtidige anvendelse af vacciner har været et enestående bidrag til folkesundheden både herhjemme og globalt. En effektiv SARS-CoV-2-vaccine, der kan frigøre os for de nuværende sociale og medicinske udfordringer, vil være endnu en triumf for de forebyggende immuniseringer.

Korrespondance Peter Skinhøj. E-mail: skinhøj@dadlnet.dk

Antaget 15. januar 2021

Publiceret på Ugeskriftet.dk 15. marts 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V11200892

SUMMARY

Development and use of vaccines from the 18th century to the SARS-CoV 2 period

Peter Skinhøj & Ib Christian Bygbjerg

Ugeskr Læger 2021;183:V11200892

This review is about the development and use of vaccines from the early smallpox vaccine in the 18th century to the forthcoming SARS-CoV 2 vaccines. Immunisations have been of paramount importance for childhood mortality and public health in general, but some obstacles have also been encountered such as vaccine failures and vaccine scepticism. This calls for continued emphasis on large phase three studies not only for demonstration of efficacy but also for safety and possible side effects. The rapid approval of SARS-CoV 2 vaccines requires special attention.

REFERENCER

1. Jensen K. Bekæmpelse af infektionssygdomme. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2002.
2. Michelsen SW, Bjørn-Mortensen K, Søborg B. Tuberkulose, smitte og vaccination i Grønland. www.dagensgronland.dk (17. feb 2021).
3. Statens Serum Institut. Vaccination. www.ssi.dk (17. feb 2021).
4. Lei J, Ploner A, Elfstrøm M et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *New Engl J Med* 2020;383:1340-8.
5. Krogh T. Mellem efterkrigshjælp og u-landsbistand. Lægeforeningens forlag, 1989:1-321.
6. Kleinnijhuis J, Quintin J, Preijers F et al. Baccille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *PNAS* 2012;109:17537-42.
7. Rieckmann A, Villumsen M, Sørup S et al. Vaccination against smallpox and tuberculosis are associated with better long-term survival. *Int J Epidemiol* 2017;46:695-705.