

# **EFFEKT OG SIKKERHED AF VACCINATION MOD SKOLDKOPPER**

**FORSKNINGSTRÆNING 2016**

**SPECIALEUDDANNELSEN ALMEN MEDICIN AARHUS**



**ANDERS AMMITZBØLL BJARNØ OG JAKOB KLITGAARD FREDERIKSEN**

**VEJLEDER**

**MOGENS VESTERGAARD**

## INDHOLDSFORTEGNELSE

Indledning.....	side 2
Formål.....	side 4
Metode.....	side 5
Resultater.....	side 7
Diskussion.....	side 12
Konklusion.....	side 15
Litteraturliste.....	side 16
Bilag.....	side 17

## INDLEDNING

Skoldkopper er en almindelig forekommende infektionssygdom, som typisk rammer børn under 10 år. Sygdommen skyldes en infektion med varicella-zoster virus. Som regel har sygdommen et ufarligt og ukompliceret forløb, men enkelte smittede risikerer et mere alvorligt forløb. Inkubationstiden er 10-21 dage og sygdommen smitter fra ca. 48 timer før udslættet fremkommer. Et udbrud af skoldkopper er karakteriseret ved feber samt et generaliseret kløende udslæt med vesikler. Udover feber ses også almen sygdomsfølelse, appetitløshed og pharyngitis og disse symptomer kan være til stede i op til 24 timer før udslættet debuterer. Udslættet starter makulært og bliver efterfølgende papulært og til sidst vesikulært/pustulært. Sidste stadie i sygdommen er skorpedannelsen. Udslættet har ofte en central placering og er mere koncentreret i ansigtet og på kroppen end på ekstremiteterne. I alt varer et tilfælde af skoldkopper – fra symptomdebut til skorperne forsvinder – sjældent over 2 uger. Det estimeres at omkring 95 % af befolkningen er seropositiv i 20 års alderen.<sup>5</sup>

Komplikationer ses især hos spædbørn, hos voksne samt hos gravide kvinder - hvor infektionen kan medføre misdannelser hos fosteret i den tidlige graviditet og neonatal skoldkoppeinfektion. Derudover er patienter med nedsat immunforsvar i særlig risiko for at få en alvorlig infektion.

Overordnet ses komplikationer hos 2-6 % af de skoldkoppetilfælde som bliver set i almen praksis. Indlæggelse på sygehus grundet skoldkopper og komplikationer til infektionen ses på europæisk plan hos ca. 4 per 100.000 personer per år. Den højeste rate af indlæggelser, på tværs af Europa, ses i aldersgruppen 0-12 måneder med ca. 100 per 100.000 personer per år. Den gennemsnitlige varighed af indlæggelsen på europæisk plan ligger mellem 3-8 dage.<sup>6</sup>

Den hyppigste form for komplikation er superinfektion i hud og bløddele. Blandt de sjældnere ses neurologiske komplikationer som f.eks. cerebellar ataksi (ca. 1 ud af 4.000 tilfælde), meningitis og encefalitis (ca. 1 ud af 33.000-50.000 tilfælde). Respiratoriske komplikationer så som lungebetændelse ses i ca. 12 % af hospitaliserede tilfælde – dette er den hyppigste komplikation blandt voksne. Derudover ses meget sjældne komplikationer som osteomyelitis, arthritis og sepsis. Mulig langvarig sequelae ses i 8,7 % af hospitaliserede tilfælde – disse omfatter hyppigst arvæv i huden, ataksi og koordinationsbesvær, epilepsi og cerebralnerve paralyse.<sup>6, 8, 5</sup>

Mortaliteten ved skoldkoppeinfektion er i forskellige studier fundet til at variere fra 0,01 % til 5,4 % af hospitaliserede tilfælde. Mortaliteten er højere hos patienter over 15 år sammenlignet med børn i alderen 1-4 år. Størstedelen af dødsfaldene er set hos tidligere raske personer. Ifølge WHO er mortaliteten blandt patienter med de nævnte komplikationer ca. 1 ud af 40.000.<sup>8,6</sup>

Efter primær infektion med varicella virus, kan der opstå en latent infektion i de sensoriske nerveganglier og dette kan senere medføre et efterfølgende tilfælde af herpes zoster. Herpes zoster, også kaldet helvedesild, er kendetegnet ved smertende vesikuløse læsioner med udstrækning til et afgrænset dermatom. Livstidsrisikoen for at få herpes zoster er 10-20 %.<sup>5</sup>

I 1974 blev den første skoldkoppeviruskultur til anvendelse ved vaccination isoleret på Osaka Universitetet i Japan. I 1970'erne blev vaccinen udviklet til og testet på børn med immundefekter da disse var i højrisikogruppen for at få alvorlige komplikationer. På det europæiske marked er der i dag to monovalente vacciner tilgængelige – Varivax og Varilrix – hvoraf Varilrix er godkendt i Danmark. Derudover findes der to kombinationsvaccinationer hvor skoldkoppevaccinen er kombineret med MFR vaccinen – ProQuad og Priorix Tetra. Vaccinerne består af levende svækket virus.

I Danmark er vaccination mod skoldkopper ikke en del af børnevaccinationsprogrammet. Man har i Danmark og flere europæiske lande valgt at afvente erfaringer fra bl.a. USA. Dette er specielt i relation til langtidsforekomsten af herpes zoster i den vaccinerede population samt med henblik på om en evt. suboptimal vaccinedækning vil skabe problemer og flytte forekomsten af skoldkopper til ældre aldersgrupper, hvor komplikationerne er mere udtalte.<sup>5</sup> De aktuelle anbefalinger i Danmark omkring, hvem der bør vaccineres er: 1) Ikke tidligere smittede børn og voksne, som er nærmeste familie til en person med svækket immunforsvar, som ikke tidligere har haft skoldkopper; 2) Voksne, som ikke har haft skoldkopper, da sygdommens komplikationsfrekvens stiger med alderen og fordi skoldkopper hos den gravide kvinde udgør en risiko for både mor og foster/barn; 3) Personer med svækket immunforsvar, som ikke tidligere har haft skoldkopper og derved dannet antistoffer.<sup>9</sup>

I EU er der aktuelt 6 lande som anbefaler skoldkoppevaccinen i det nationale vaccinationsprogram: Østrig, Cypern, Tyskland, Grækenland, Letland og Luxemburg. Derudover findes der i Spanien og Italien regionale vaccinationsprogrammer hvor vaccinen er inkluderet. 16 lande i EU anbefaler vaccinen til patienter i risikogruppen. Tyskland var det første europæiske land til at indføre vaccinen i det nationale vaccinationsprogram og dette skete i 2004. På tværs af de europæiske vaccinationsprogrammer anbefales første vaccine givet i alderen 1-2 år og anden vaccine i alderen 2-6 år. Anden vaccine kan hurtigst gives 4-8 uger efter første.

Internationalt er vaccination mod skoldkopper en del af vaccinationsprogrammet i blandt andet USA, Japan, Canada og Australien. I USA blev vaccinen introduceret i 1995 og i 2006 gik man over til det regime med 2 vaccinationer, som i dag er standard.<sup>6</sup>

Vaccinen er registreret med reaktioner og ubehag på indstikstedet som en meget almindelig bivirkning (>10%). Til gruppen af almindelige bivirkninger (1-10%) hører feber, udslæt og luftvejsinfektioner. Blandt de sjældnere bivirkninger (0,01-0,1%) kan nævnes encefalitis, hudinfektion, herpes zoster, anafylaksi og Steven-Johnsons syndrom.

## FORMÅL

Formålet med dette projekt er, ved gennemgang af videnskabeligt litteratur, at skabe et evidensbaseret overblik over den eksisterende viden vedrørende skoldkoppevaccinen. Dette med primært fokus på effekt og sikkerhed af skoldkoppevaccinen til raske børn.

## METODE

Vi har i dette projekt primært valgt at foretage en litteratursøgning i den medicinske database PubMed. Med henblik på at afgrænse vores søgningsresultater ønskede vi primært at indsamle undersøgelser, der er designet som klinisk kontrollerede forsøg.

Vores søgestreng blev formuleret som følger:

***"Varicella vaccine OR Chickenpox vaccine AND Efficacy AND Healthy children AND Clinical Trial [ptyp]"***

Ovenstående søgning frembragte 8 artikler. Efter gennemlæsning valgte vi at ekskludere 4 artikler. 3 artikler blev ekskluderet, da disse primært beskæftigede sig med rent vaccinetekniske forhold, såsom styrke af vaccinen. Den sidste artikel blev ekskluderet, da den repræsenterede samme undersøgelsespopulation, som én af de øvrige undersøgelser, blot opgjort på et tidligere undersøgelsestidspunkt.

De 4 tilbageværende artikler, som er klinisk kontrollerede forsøg, udgjorde vores hovedmateriale.

Udover vores hovedmateriale har vi gjort brug af baggrundsmateriale opsøgt i:

*Lægehåndbogen, Pro.medicin.dk, Statens Serum Institut, ECDC's varicella vaccinations rapport - European Centre For Disease Prevention, WHO og Center for Disease Control USA.*

Da alle vores resultater er baseret på klinisk kontrollerede forsøg og dermed overordnet set var homogene, valgte vi at fremstille vores resultater i systematiseret og skematisk form.

## BEGREBSFORKLARING

Artiklerne bruger alle begrebet *vaccine efficacy* som mål for vaccins effekt. Dette begreb adskiller sig fra begrebet *vaccine effectiveness*. Efficacy refererer til undersøgelser af vacciner i kliniske kontrollerede forsøg, ofte inden markedsføringen af en vaccine. Effectiveness refererer til den faktiske beskyttelse efter markedsføringen og er således ofte baseret på observationelle studier. Når man undersøger vaccine efficacy har man således mulighed for at kontrollere for bias, confundere og andre potentielle fejlkilder. Man har også en god kontrol med indrapportering af

sygdomstilfælde og alt dette skaber således en mulighed for et "best case scenario" til vurdering af en vaccine.

Til beregning af efficacy anvendes følgende formel:

$$\text{Efficacy} = \frac{\text{ARU} - \text{ARV}}{\text{ARU}} \times 100$$

ARU: Tilfælde af sygdom blandt ikke vaccinerede / total antal ikke vaccinerede.

ARV: Tilfælde af sygdom blandt vaccinerede / total antal af vaccinerede.

Fremadrettet vil vi anvende det danske begreb *effekt af vaccine* synonymt med vaccine efficacy.

## RESULTATER

*“Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine.”*  
Barbara Kuter et al. 2004.

<b>Undersøgelses spørgsmål</b>	Effekt af 1 vaccine vs. 2 vacciner. Endepunkter: Kliniske symptomer på skoldkopper eller herpes zoster. Yderligere endepunkter omfatter sværhedsgrad af skoldkoppeudbrud defineret som over/under 300 elementer samt komplikationer til skoldkopper.
<b>Population</b>	Aldersgruppe 12 mdr. – 12 år. Raske børn uden tidligere skoldkoppetilfælde. 2216 amerikanske børn i studiet. 1114 og 1102 blev tilfældigt fordelt til henholdsvis 1 og 2 vacciner. De 2 grupper var demografisk sammenlignelige.
<b>Design</b>	Randomiseret klinisk studie. Ikke blindet. Ikke placebokontrolleret. I gruppen med 2 vacciner blev disse givet med 3 måneders interval. Studiet blev gennemført som multicenterstudie på 18 forskellige behandlingssteder. Follow-up periode på 10 år.
<b>Resultater</b>	Studiet viste en 3,3 gange højere forekomst af skoldkopper hos gruppen med 1 vaccine mod gruppen med 2 vacciner. Vaccine effekt: 94,4 % for 1 dosis vaccine og 98,3 % for 2 doser. Begge regimer viste sig 100 % effektive overfor skoldkopper af svær grad. Målbare antistoffer forblev højt i begge grupper efter 9 års follow-up, henholdsvis 99,0 (1 vaccine) og 99,8 (2 vacciner). Der var 2 rapporterede tilfælde af herpes zoster i 1 vaccine gruppen – ingen i den anden gruppe.
<b>Vurdering</b>	Studiet har en stor population og signifikante resultater. Der er tale om en lang follow-up periode på 10 år. Studiet er finansieret af Merck, som også er producent af vaccinen Varivax, samt analyserer de serologiske prøver – dette kan være en mulig kilde til bias. Der er i studiet ikke lavet serologisk bekræftelse på alle patienter hvilket kan medføre risiko for falsk positive. Ideelt set kunne studiet gøre brug af placebokontrol hvilket ikke er tilfældet. Endvidere kunne en mulig svaghed bestå i at studiet ikke er blindet.



*“Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies.”* Barbara Kuter et al. 1991.

<b>Undersøgelses spørgsmål</b>	<p>Effekt af vaccine vs. placebo.          Endepunkter: Klinisk eller laboratoriepåvist skoldkopper. Laboratoriepåvist ved enten serokonvertering eller positiv podning.          Yderligere endepunkter omfatter sværhedsgraden af skoldkopper bedømt på antallet af elementer, tilstedeværelse af vesikler og temperatur over &gt;38,9.          Studiet undersøger endvidere antistofniveau over 6 års follow-up.</p>
<b>Population</b>	<p>956 amerikanske raske børn i alderen 1 til 14 år. Ingen tidligere skoldkopper, cancer eller eksponering for skoldkopper inden for 4 uger op til injektion. 491 modtog varicella vaccine og 465 modtog placebo.          Fordelingen af alder og køn var sammenlignelig mellem vaccine- og placebogruppen. Der beskrives ingen forskel i compliance mellem de to grupper.</p>
<b>Design</b>	<p>Randomiseret dobbelt blindet Studie. Placebokontrolleret.          Der vaccineres med en enkelt dosis vaccine.          Der var initielt klinisk follow-up på 2 år hvorefter studiets kode blev brudt. Efterfølgende fortsatte follow-up perioden til i alt 7 år på vaccinegruppen.</p>
<b>Resultater</b>	<p>Det første år blev der fundet en effekt af vaccinen på 100 %. Det andet år blev der fundet en effekt på 98 %. Efter 7 års follow-up var effekten på 95 %. Der ses således aftagende effekt over studiets follow-up periode. Blandt de vaccinerede blev der observeret et markant mildere sygdomsforløb med 53 læsioner i gennemsnit. 50 % af tilfældene havde ikke vesikler. Kun 14 % af de vaccinerede med skoldkopper havde temperatur over 38,9° C.          Tilstedeværelsen af antistoffer hos vaccinerede efter 6 år var 100 %.</p>
<b>Vurdering</b>	<p>Studiet er omfattende og udmærker sig ved at være randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret. Dermed må designet af studiet som udgangspunkt vurderes som værende stærkt. Resultater for tilstedeværelsen af antistoffer efter 6 år samt effekt af vaccine er alle statistisk signifikante.          Der findes mulig informationsbias ved rapportering af sygdomstilfælde. Således blev der i den første periode på 2 år foretaget en systematisk opfølgning af de vaccinerede. I perioden 3-7 år er det forældrene alene der rapporterer tilfælde. Studiet er ikke blindet efter 2 år og dette vil også kunne medføre bias.</p>

*“Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children.”* Henry R. Shinefield et al. 2002.

<b>Undersøgelses spørgsmål</b>	Effekt og sikkerhed af vaccination mod skoldkopper generelt, samt ved kombination med MFR vaccination. Endepunkter: Klinisk og laboratoriepåvist skoldkopper ved serum måling. Sikkerhed af vaccinen er også et endepunkt i artiklen med registrering af vaccinationskomplikationer. Under 6 års follow-up vurderes antistof niveau som mål for vedvarende immunisering. Med 5 års follow-up gøres vurdering af vaccineeffekten.
<b>Population</b>	603 raske amerikanske børn i alderen 12 mdr. - 6 år. Der blev rekrutteret fra 8 forskellige lokaliteter i USA. Børn med tidligere tilfælde af mæslinger, fåresyge, røde hunde, skoldkopper samt herpes zoster blev ekskluderet. Børn med tidligere vaccination mod sygdommene blev også ekskluderet. De 603 børn blev fordelt i 2 grupper med henholdsvis 301 og 302. Alder, køn og serostatus var sammenlignelig i de to grupper. Gennemsnitsalderen var 1,3 år.
<b>Design</b>	Randomiseret ikke blindet studie. Ikke placebokontrolleret. Deltagerne fordeles i 2 grupper – henholdsvis A og B. Gruppe A: MFR og skoldkoppevaccine givet samtidigt. Gruppe B: MFR og skoldkoppevaccine givet med 6 ugers mellemrum. Studiet havde en follow-up periode på henholdsvis 6 og 5 år mhp. vurdering af antistof niveau og forekomst af klinisk sygdom. Der blev taget blodprøver årligt til vurdering af antistofniveau. Vaccinerelaterede bivirkninger blev fulgt i 42 dage efter hver vaccination. Til vurdering af vaccins effekt sammenlignes med historiske data indsamlet fra 2 tidligere undersøgelser af baggrundbefolkningens skoldkoppeincidens. Udover selvhenvendelse ved symptomer på sygdom blev der årligt udfyldt spørgeskema mhp. at samle op på tidligere urapporterede tilfælde.
<b>Resultater</b>	I løbet af den 5 årige follow-up periode blev der konstateret en effekt af vaccinen på 90,5 % for gruppe A og 88,9 % for gruppe B. Ingen alvorlige vaccinerelaterede bivirkninger blev observeret. De mest almindelige bivirkninger var ømhed og rødme ved injektionsstedet – set hos henholdsvis 10,0 % i gruppe A og 6,6 % i gruppe B. 27 % af vaccinerede med skoldkoppevaccine fik sporadisk feber. Tilstedeværelsen af antistoffer blev målt til over 98 % i begge grupper efter 6 års follow-up.
<b>Vurdering</b>	En svaghed ved studiet er at det ikke er blindet eller placebokontrolleret. Studiet ser på kombination af MFR og skoldkoppevaccine hvilket komplicerer anvendelsen af studiet til at undersøge skoldkoppevaccinen isoleret. Undersøgelsens resultater angående effekt af vaccinen er statistiske signifikante. Intervallet mellem opfølgningerne med spørgeskema er på 1 år. Dette er et forholdsvist langt interval og det kunne udgøre en mulig svaghed ved studiet – i form af recall bias.

*“Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial.”* Roman Prymula et al. 2014.

<b>Undersøgelses spørgsmål</b>	<p>Studiet undersøger effekten af skoldkoppevaccine både som kombinationsvaccine med MFR samt som monovalent vaccine. Det primære endepunkt var bekræftet skoldkopper efter 42 dage fra sidste vaccination. Klinisk sygdom blev underbygget af DNA analyse af læsioner eller epidemiological link (historik med tæt kontakt til smittet person). Det sekundære endepunkt omhandler sværhedsgrad af skoldkopper. Derudover undersøges tilstedeværelse af antistoffer dag 0, 42, 84 samt år 1 og 2. Forekomsten af lokalreaktioner, feber, herpes zoster og alvorlige bivirkninger blev også undersøgt.</p>
<b>Population</b>	<p>5285 raske børn i alderen 12-22 måneder blev optaget i studiet. Gennemsnitsalder 14,2 måneder. Deltagerne har ikke tidligere haft mæslinger, fåresyge, røde hunde eller skoldkopper og var ej heller tidligere vaccineret mod disse sygdomme. Ud over ovennævnte kriterier indeholder studiet også et krav om at deltagerne skal have en vis eksponering i form af kontakt til andre børn. Deltagerne blev rekrutteret fra 111 behandlingssteder fordelt på 12 europæiske lande: Tjekkiet, Grækenland, Italien, Litauen, Norge, Polen, Rumænien, Rusland, Slovenien og Sverige. Deltagerne fordeles i 3 grupper (forhold 3:3:1:) med henholdsvis 2279, 2263 og 742 børn. Studiets 3 grupper er sammenlignelige hvad angår demografiske faktorer som køn, etnicitet og nationalitet.</p>
<b>Design</b>	<p>Studiet er randomiseret og observatør-blindet. Det er ikke placebokontrolleret men MFR gruppen kan sidestilles med placebo da de ikke på noget tidspunkt vaccineres med skoldkopper. Grupperne blev inddelt som følger:          Gruppe 1: blev vaccineret med en kombination af MFR og skoldkoppevaccine med 2 doser.          Gruppe 2: blev vaccineret første gang med MFR vaccine og anden gang med MFR+skoldkoppevaccine.          Gruppe 3: Blev vaccineret med MFR vaccine i 2 doser.          Udover ovennævnte hovedgrupper laves der en subpopulation med 200 børn fra hvert deltagerland som følges mhp. antistofmålinger.          Follow-up perioden i de 3 grupper var henholdsvis 36, 36 og 35 måneder.          Vurdering af sværhedsgraden af skoldkopper gøres på baggrund af: antal af læsioner, tilstedeværelse af vesikler, feber samt evt. komplikationer.</p>

*Fortsættes på næste side*

<b>Resultater</b>	<p>Effekt af vaccine ved 2 doser MFR+skoldkoppevaccine: 94,9 % for alle tilfælde af skoldkopper og 99,5 % for moderat/alvorlige skoldkopper.</p> <p>Ved 1 dosis skoldkoppevaccine ses en effekt på 65,4 % for alle tilfælde af skoldkopper og 90,7 % for moderat/alvorlige skoldkopper.</p> <p>Der findes statistisk signifikant bevis for, at 2 doser giver bedre immunrespons end 1 dosis. Serorespons ved 2 doser efter 2 år ses hos 96,1 % og for 1 dosis er denne værdi 78,2 %.</p> <p>Den mest almindelige bivirkning var rødme ved indstikstedet og dette ses ved op til 25 % af deltagere i alle grupper.</p> <p>Feber efter vaccination ses i gruppen med 2 doser skoldkoppevaccine hos 57,4 %. I gruppe 1 observeres feber hos 44,5 %. Hos kontrolgruppen med MFR vaccination blev feber observeret hos 39,8 %.</p>
<b>Vurdering</b>	<p>Det er tale om et omfattende studie med randomisering og observatørblinding. Resultaterne er statistiske signifikante. Studiet er europæisk og derfor i højere grad egnet til sammenligning med danske forhold. En styrke ved studiet er anvendelse af epidemiological link til at bestyrke mistanken om skoldkopper ved klinisk sygdom hvor laboratoriebekræftelse ikke var muligt.</p> <p>En anden styrke ved studiet er anvendelse af MFR vaccine til en kontrolgruppe. Umiddelbart fremstår en follow-up periode på 3 år som kort, men det fremgår af artiklen at man fremadrettet fortsætter studiet til en follow-up på i alt 10 år.</p> <p>Der blev under studiet fundet afvigelser fra protokollen ved 10 behandlingssteder i Polen. Disse afvigelser omhandler f.eks. manglende billeddokumentation og gaver til deltagerne i studiet med mulig bias til følge.</p> <p>Studiet er sponsoreret og designet af GSK, som ligeledes producerer skoldkoppevaccinerne Varilrix og Priorix Tetra. Dette kunne også ses som en mulig kilde til bias.</p>

## DISKUSSION

Som nævnt i indledningen er der flere aspekter knyttet til overvejelserne omkring skoldkoppevaccinationen som del af et generelt vaccinationstilbud. I vores projekt har vi valgt at se mere isoleret på effekt og sikkerhed af vaccinen mod skoldkopper. Vores vurdering af de 4 artikler er, at der er tale om undersøgelser af høj kvalitet og med relativt få fejlkilder.

Gennemgangen af vores litteratur viser overordnet set, at skoldkoppevaccinen er effektiv og sikker. Alle de gennemgåede studier viser, at effekten af vaccinen ligger over 90 %. Derudover er tilstedeværelse af antistoffer efter 2 vacciner over 96 % på tværs af alle studierne med en varierende follow-up tid på 2-9 år. Dette er sammenligneligt med de tal vi kender fra MFR vaccinen, hvor beskyttende antistoffer er fundet hos 97 %.<sup>11</sup>

I forhold til sikkerheden af vaccinen viser studierne som tidligere beskrevet, at der gennemgående er en høj sikkerhed. De hyppigst fundne bivirkninger er lokalreaktion på injektionstedet samt feber. Undersøgelserne viser ikke nogen klar sammenhæng mellem alvorlige bivirkninger og vaccinen. Ved det største studie i vores projekt fandt man en beskedent forekomst af alvorlige bivirkninger så som herpes zoster og hudinfektion, som dog fandtes at have en meget lille kausal sammenhæng med vaccinationen.<sup>4</sup>

Studierne viser i øvrigt, at de tilfælde af skoldkopper, der ses hos vaccinerede personer er mildere tilfælde med kortere sygdomsforløb og færre læsioner.

Artiklerne som indgår i projektet er ikke fuldstændig homogene, idet der ses forskelligheder i geografi, antal af vacciner samt design af studiet. Eksempelvis omhandler 3 af de valgte artikler amerikanske populationer, hvorimod det største studie i vores projekt omhandler mange forskelligartede europæiske lande. Sygdommens karakteristika i henhold til smitte er forventeligt forskellige fra land til land grundet bl.a. forskel i levestandard og forhold omkring børnepasning. Der kan således stilles spørgsmålstegn ved hvor sammenlignelige studierne er med danske forhold.

Studierne i vores projekt undersøger niveauet af VZV-antistoffer over tid og viser en klar tendens til at 2 vaccinationer frem for 1 medfører signifikant højere antistoftiter og effekt af vaccinen.

Ligeledes findes en tendens til at der sker en gradvis reduktion af antistoftiter over tid. Hvorvidt dette har en klinisk betydning er endnu ikke afdækket.

Flere studier ser aktuelt på sammenhængen mellem stigende incidens af herpes zoster i USA og indførelsen af skoldkoppevaccinen i børnevaccinationsprogrammet.<sup>13</sup> Den immunologiske årsag til denne mulige sammenhæng er ikke afdækket endnu. Der er dog fortsat diskussion omkring hvorvidt der kan skabes livslang immunitet af vaccinen. Man frygter således at "wild-type" af skoldkopper aktuelt er til stede i et omfang, der fortsat booster immunresponsen hos vaccinerede men, at denne effekt vil aftage som tiden går. Således ses herved muligvis en faldende beskyttelse af vaccinen. Som nævnt i indledningen er en anden bekymring omkring vaccinen, at man ved en suboptimal vaccinedækning vil se en forflytning af sygdomstilfældene til en ældre del af befolkningen, hvor sygdommen har flere komplikationer.

Dette projekt fokuserede i udvælgelsen af artikler på kliniske randomiserede studier. Dette blev gjort for at finde et sammenligneligt materiale og for at have en reproducerbar søgestrategi. En mulig svaghed ved dette var, at visse artikler var af ældre dato og dermed undersøgte effekten af en enkelt dosis vaccine. I dag anvendes 2 doser vaccine som standard i skoldkoppevaccinen. Vi har i forbindelse med den øvrige litteraturgennemgang fundet andre studier som undersøger effekten af skoldkoppevaccinen, men disse har vi udeladt for at minimere risikoen for selektionsbias i materialet.

En fordel ved, at studierne er udformet som kliniske randomiserede forsøg er, at disse studier har en høj validitet såfremt randomiseringen er foretaget korrekt. Vi har derfor i vores gennemgang af studierne fokuseret på om randomiseringen var succesfuld, bl.a. ved at se nærmere på den demografiske fordeling. Vi har ved alle vores studier fundet at randomiseringen er god med sammenlignelig indbyrdes fordeling grupperne imellem. Dette er en klar styrke ved studierne da en god randomisering som bekendt medfører, at studierne er mindre sårbare overfor confoundere.

På tværs af de udvalgte artikler er der fundet forskellige former for bias som vi har inddraget i vores vurdering af resultaterne. Blandt andet er flere af studierne finansieret af vaccineproducenterne. Da disse har en økonomisk interesse i at dokumentere en virksom og sikker vaccine kan dette give anledning til bias i både indsamling og fortolkning af resultaterne.

Andre former for bias er også fundet i artiklerne så som informationsbias og manglende blinding. Disse mulige fejlkilder er dog efter vores vurdering ikke så udtalte, at de skader den samlede validitet af artiklerne.

Skoldkopper er som udgangspunkt en børnesygdom, som har et mildt forløb hos langt de fleste smittede. Den lave morbiditet og mortalitet ved sygdommen gør således, at man må overveje om vaccination mod sygdommen virkelig har en berettiget plads i børnevaccinationsprogrammet. Tidligere har kun få studier fundet, at vaccinen var omkostningseffektiv.<sup>6</sup> På denne baggrund synes det nødvendigt med yderligere erfaringer omkring langtidseffekten af vaccinen, samt mulige komplikationer, før denne eventuelt vil kunne anbefales som generelt vaccinationstilbud i Danmark.

## KONKLUSION

Samlet set kan vi ud fra resultaterne konkludere at vaccinen mod skoldkopper er både sikker og effektiv. Dog er sikkerhed og effekt af vaccinen ikke de eneste faktorer i overvejelserne omkring vaccinen og dennes eventuelle indførelse i Danmark. Der resterer en række ubesvarede spørgsmål. Først og fremmest må bekymringen omkring langtidseffekten af vaccinen fremhæves. Endnu er vaccinen stadig så ny at man ikke med sikkerhed kan udtale sig om de langsigtede perspektiver. Vaccinen er nu på 21. år en del af det amerikanske vaccinationsprogram og er i 10 år blevet givet i 2 doser. Det er således nærliggende fortsat at observere forholdene i USA og drage nytte af de erfaringer, der gøres med vaccinen der. Især tendensen til stigning i forekomsten af herpes zoster i USA vækker bekymring og understreger behovet for yderligere undersøgelser.

Der er ikke så vidt vi er bekendt med lavet større danske studier, der undersøger effekten og sikkerheden af skoldkoppevaccinen. De studier, der er lavet er på forskellige områder afvigende fra danske forhold i større eller mindre grad og fremtidige danske undersøgelser bør overvejes før en evt. dansk indførelse.



## LITTERATURLISTE

- 1 *Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine.* Barbara Kuter et al. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004;23:132-37
- 2 *Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies.* Barbara Kuter et al. *Vaccine* vol. 9. September 1991.
- 3 *Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children.* Henry R. Shinefield et al. *Pediatric Infectious Disease Journal*. Vol. 21 no. 6. 2002.
- 4 *Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial.* Roman Prymula et al. *The Lancet* vol. 383. April 2014.
- 5 Lægehåndbogen.dk – Skoldkopper.
- 6 *ECDC guidance – Varicella vaccination in the European Union.* European Centre for Disease Prevention and Control. Januar 2015.
- 7 *Diseases and the vaccines that prevent them – Chickenpox.* The Centers for Disease Control and Prevention USA. Februar 2013.
- 8 *Varicella and herpes zoster vaccines; WHO position paper.* World Health Organization. Juni 2014.
- 9 Skoldkoppevaccine – information fra Statens Serum Institut. April 2015.
- 10 Pro.medicin.dk. Dansk lægemiddel information.
- 11 Spørgsmål og svar om MFR-vaccination. Statens Serum Institut. August 2015.
- 12 *Vaccine Epidemiology: Efficacy, Effectiveness, and the Translational Research Roadmap.* Geoffrey A. Weinberg and Peter G. Szilagyi. *Journal of Infectious Diseases*. 2010.
- 13 *CDC Clinical Overview: Herpes Zoster.* The Centers for Disease Control and Prevention USA Maj 2014.

## BILAG 1

**Protokol v. Forskningstræning efterår 2015, hold 29, Specialeuddannelsen Almen Medicin Aarhus.**

**Gruppe: Anders Ammitzbøll Bjarnø og Jakob Klitgaard Frederiksen**

**Titel: Effekt og sikkerhed af vaccination mod skoldkopper.**

**Forskningsspørgsmål:**

At undersøge effekten og sikkerheden af skoldkoppevaccination af raske børn. Dette målt på serokonvertering og debut af klinisk sygdom hos vaccinerede raske børn i relevante artikler.

Sikkerheden vurderes i vores projekt ved registrering af bivirkningerne i de gennemgåede artikler.

**Baggrund:**

Skoldkopper er en almindelig forekommende infektionssygdom, som typisk rammer børn under 10 år.

Som regel har sygdommen et ufarligt og ukompliceret forløb men enkelte smittede risikerer et mere alvorligt forløb.

Et udbrud af skoldkopper er karakteriseret ved feber samt et generaliseret kløende udslæt med vesikler.

Komplikationerne omfatter blandt andet sekundær bakteriel infektion i huden, viruspneumoni, sepsis, meningitis samt graviditetskomplikationer.

Et stigende antal lande har indført vaccination mod skoldkopper i deres børnevaccinationsprogrammer.

Der er således aktuelt meget fokus på denne vaccine og det er derfor interessant at undersøge de foreløbige erfaringer med hensyn til vaccins effekt og sikkerhed. Dette er især gældende ud fra et dansk perspektiv, da denne vaccine ikke aktuelt er en del af det danske vaccinationsprogram. I Danmark har man fra sundhedsmyndighedernes side valgt at afvente erfaringerne fra bl.a. USA, før man vil træffe beslutning omkring implementering af vaccinationen i børnevaccinationsprogrammet. Aktuelt tilbydes vaccinen i Danmark kun til særlige risikopersoner f.eks. immunsupprimerede patienter.

Vi finder det således interessant at undersøge den tilgængelige litteratur om emnet. Dette for at danne et bedre evidensgrundlag for fremtidige overvejelser omkring skoldkoppevaccinationens rolle, som generelt vaccinationstilbud.

**Formål:**

Ved gennemgang af videnskabeligt litteratur, at skabe et evidensbaseret overblik over den eksisterende viden om, sikkerhed og effektivitet, af vaccination mod skoldkopper til raske børn.

**Materiale og metode:**

Vi har valgt at foretage en afgrænset søgning i den medicinske database PubMed med søgestrengen :

*"Varicella vaccine OR Chickenpox vaccine AND Efficacy AND Healthy children AND Clinical Trial[ptyp]"*

Vi har som det fremgår afgrænset søgningen til primært at omfatte studier, der var designet som klinisk kontrollerede forsøg.

Søgningen frembragte 8 artikler og vi har gennemlæst disse og efterfølgende ekskluderet 4 artikler.

3 artikler blev ekskluderet da disse beskæftigede sig med vaccinetekniske forhold, så som styrke af vaccinen. 1 artikel blev ekskluderet, da den repræsenterede samme undersøgelse, som én af de øvrige artikler, blot på et tidligere undersøgelsesstadium.

Vi har således udvalgt 4 artikler, som omhandler måling af effekt og sikkerhed ved vaccinen samt undersøger forskelle mellem 1 vs. 2 vaccinationer.

Der anvendes i opgaven baggrundsmateriale fra *European Centre for Disease Prevention and Control* samt *Lægehåndbogen* på sundhed.dk.

**Vejleder:**

Mogens Vestergaard