

## **Evidens for sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende pasning af børn med skoldkopper i daginstitutioner i Danmark**

### **Indledning:**

Sundhedsstyrelsen (SST) udgav i 2013 en revideret udgave af vejledningen "Smitsomme sygdomme hos børn og unge". Det overordnede mål med vejledningen er at begrænse udbredelsen af smitsomme sygdomme i daginstitutioner og skoler m.v.<sup>1</sup> Vejledningen er afledt af lovgivningen på området og af "Bekendtgørelse om forholdsregler mod smitsomme sygdomme i skoler og daginstitutioner for børn og unge"<sup>2</sup>

I vejledningens afsnit om skoldkopper angives, at børn må komme i institution når sårskorperne er tørret ind<sup>1</sup>. Guidelines i Norge<sup>3</sup>, Sverige<sup>4</sup> og England<sup>5</sup> er stort set lig den danske vejledning. I Holland er anbefalingerne derimod, at børn med skoldkopper med upåvirket almentilstand gerne må komme i daginstitution<sup>6</sup>.

I SSTs vejledning vedr. generel smitteforebyggelse beskrives, at en hovedregel er, at barnet skal være raskt og kunne deltage i de aktiviteter, det plejer uden at kræve særlig pasning. Et raskt barn beskrives som feberfrit og med upåvirket almentilstand. F.eks. for forkølelse gælder, at barnet må komme i institution, når det er raskt. Dette til trods for, at smitteperioden for et forkølelssygt barn angives at være fra 1 døgn før til 5 døgn efter symptomdebut. Vejledningen beskriver også for andre børnesygdomme, at fremmøde i daginstitution accepteres trods smitterisiko. Dette gælder lussingsyge, hånd-, fod- og mundsyge, forkølelssår, børneorm og vandvorter. Dette accepteres, fordi det er sygdomme med et mildt forløb og oftest uden påvirket almentilstand<sup>1</sup>.

Anbefalingerne vedr. skoldkopper er anderledes. Skoldkopper er ifølge vejledningen meget smitsomt, og smitteperioden er fra 7 dage efter inkubation eller 3 dage før udslættets frembrud og indtil 5 dage efter udslættets frembrud, eller indtil der ikke er tilkommet nye vesikler i 2 dage. Smitte overføres ifølge SST's vejledning med luftvejssekret eller væske fra blærerne via hænder eller genstande, eller ved dråber, der hostes eller nyses ud i luften<sup>1</sup>.

Skoldkopper forårsages af et herpesvirus, varicella zoster virus (VZV). Sygdommen karakteriseres af et vesikulært udslæt ofte forudgået og ledsaget af let feber og lette almensymptomer<sup>7</sup>.

Komplikationer hos immunkompetente anses for sjældne. Hyppigste komplikation er sekundær bakteriel infektion. Alvorligste komplikationer er CNS involvering med meningoencefalit, meningit og vaskulit samt akut cerebellar ataksi. Derudover ses komplikationer i form af pneumoni, osteomyelit, nekrotiserende fasciit og sepsis. Skoldkopper blandt voksne antages at være forbundet med højere risiko for komplikationer end skoldkopper hos børn<sup>8</sup>.

Det antages, at 98% af alle voksne i Danmark har haft skoldkopper<sup>9</sup>. I Holland har studier vist, at 95% af befolkningen er smittede med VZV i alderen 0-79 år, og at mindst 90% af befolkningen er smittede inden de fylder 5 år.<sup>10</sup>

Der findes en effektiv vaccine mod skoldkopper, men indtil videre har sundhedsstyrelsen afstået fra at indføre den som en del af børnevaccinationsprogrammet i Danmark. Vaccinen er indført i fx USA og Japan, og indtil videre afventes resultatet af langtidseffekten ved indførelsen af vaccinen. Sundhedsstyrelsens argument imod at indføre vaccinen er netop, at fordi sygdommen er meget smitsom, får næsten alle sygdommen inden voksenalderen. Og at sygdommen hos børn oftest har et meget mildt forløb. Hvis man vælger at indføre vaccinen i vaccinationsprogrammet, og der ikke er tilstrækkeligt stor tilslutning til programmet, vil man risikere at flytte sygdomsudbruddet til en senere alder, med risiko for flere komplikationer.<sup>11</sup>

Vi undrer os over SSTs vejledning vedrørende skoldkopper og anbefaling om at holde barnet hjemme, indtil sårskorperne er tørret ind. Barnet skal naturligvis være hjemme, hvis det er alment påvirket af sygdommen. Men skoldkopper hos børn i institutionsalderen er for størstedelens vedkommende en benign sygdom, hvor mange børn efter de første dages febersygdom, fraset udslættet, er alment upåvirkede.

Samfundsmæssigt betyder anbefalingerne ofte ekstra sygedage i hjemmet med alment upåvirkede børn. Det estimeres, at barnets sygedag samfundsmæssigt koster ca. 1600 kr. i tabt produktivitet<sup>12</sup>, således dette på årsbasis kan give anledning til en ikke ubetydelig millionudgift. Ligeledes giver anbefalingerne anledning til pressede og stressede småbørnsfamilier, idet der ofte er behov for at finde alternative pasningsmuligheder.

### **Formål:**

Vi ønsker at belyse, om SSTs vejledning vedr. reduktion af spredning af smitsomme sygdomme i daginstitutioner er hensigtsmæssig i de gældende retningslinjer opstillet for skoldkopper.

Vi ønsker at belyse følgende spørgsmål:

1. Hvilken evidens findes for VZVs smitemåde og inkubation og beskytter gældende retningslinjer imod smitte?
2. Hvilken evidens findes for sammenhængen mellem alder og risiko for udvikling af alvorlige komplikationer, og er det således vigtigt at begrænse smitte i småbørnsalder.

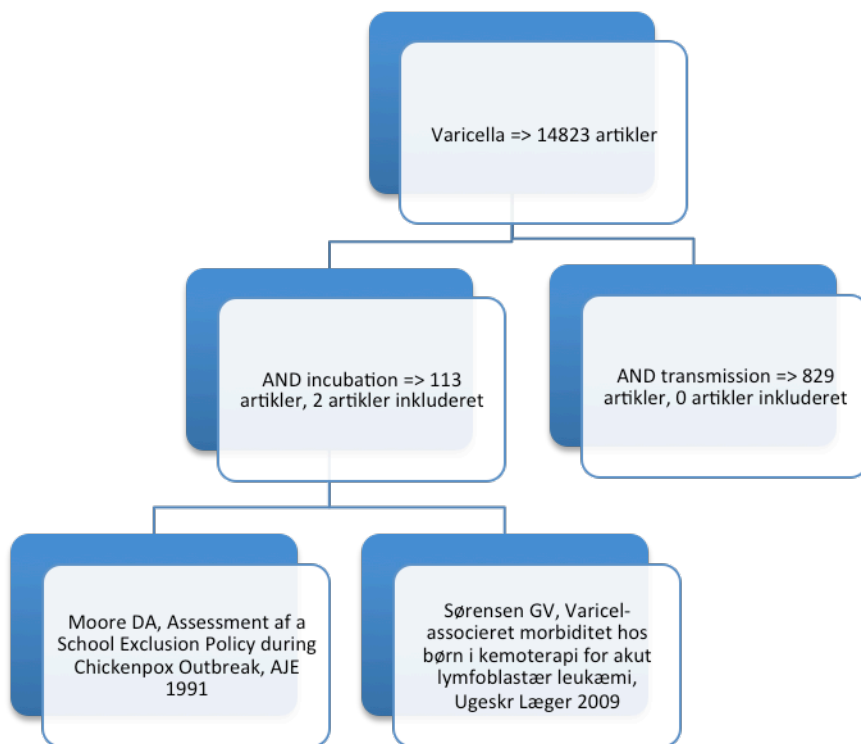
### **Metode:**

Opgaven er udarbejdet som et retrospektivt litteraturstudie. Litteraturindsamlingen er foretaget i PubMed. Artikelsøgningen inkluderede kun artikler på dansk og engelsk. Alle inkluderede artikler er gennemlæst af mindst 2 af gruppens medlemmer og fundet egnede til vores opgave. Da opgaven er fordelt på 2 formål, er litteratursøgningen ligeledes delt i 2.

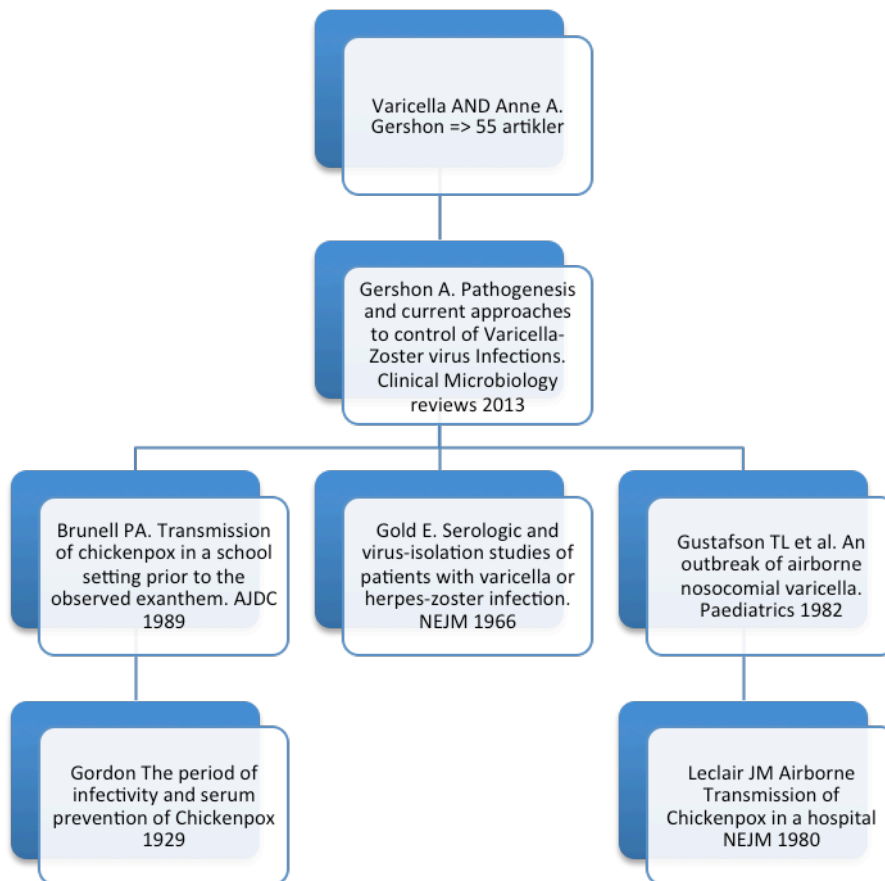
### Søgning vedr. smittemåde og inkubation:

Som baggrundsviden læste vi i lægehåndbogen.dk om skoldkopper. Her brugte vi referencelisten og læste en oversigtsartikel<sup>13</sup> skrevet af Professor i Pædiatri ved Columbia Universitet Anne A. Gershon, hvis navn vi i vores litteratursøgning hyppigt stødte på. Vi søgte i PubMed som anført i figur 1 og ligeledes valgte vi at søge i PubMed på Anne A. Gershon, som anført i figur 2. Ud fra referencer i den fundne artikel valgte vi 3 artikler, og fra disse artiklers referencer 2 yderligere artikler. Samlet inkluderede vi således 7 artikler i denne del af undersøgelsen.

Som det fremgår findes der rigtig mange artikler om VZV. Vi har læst abstracts på mange af artiklerne. Vi har fundet det vanskeligt at finde nyere litteratur vedr. smittemåde og inkubation. Det skyldes, at mange nyere studier drejer sig om vaccination, Herpes Zoster eller immuninkompetentes sygdomsforløb ved VZV. Dette er imidlertid udenfor vores opgaves formål. Selv de nyeste artikler refererer til artikler, der er mere end 50 år gamle. Vi har kontaktet Anne A. Gershon via e-mail mht. forslag til relevante artikler vedr. smittemåde og inkubation. I besvarelsen fra hende sendte hun 2 nyere artikler, som vi dog ekskluderede, da de drejede sig om smitteoverførsel fra vaccinerede til andre, hvilket igen er udenfor vores opgaves formål.



Figur 1: Søgeord og antal artikler i PubMed søgning vedr. smittemåde og inkubation.

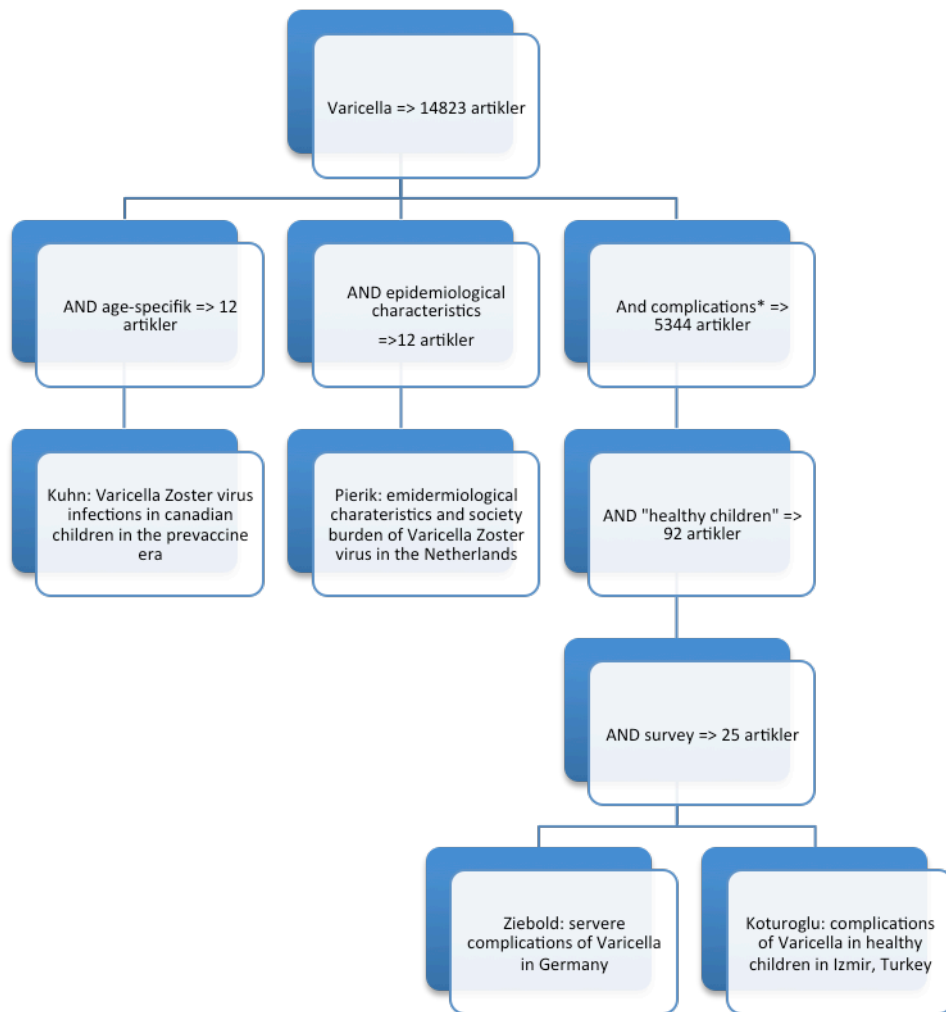


Figur 2 Søgning i PubMed på Anne A. Gershon

### **Søgning vedr. sammenhæng mellem alder og komplikationer:**

Ligeledes blev foretaget en PubMed søgning med søgeordene angivet i figur 3. Det viste sig, at der forud for mulig implementering af vaccination mod VZV, var lavet en del studier vedrørende forekomst af komplikationer til VZV infektion.

Vi gennemlæste abstrakts og skimmede de i alt 49 artikler, der fandtes ved søgningen. Vi inkluderede de artikler, hvor komplikationerne var stratificeret ud på alder: 4 artikler i alt. Den 5. artikel, Choo et al: The epidemiology af Varicella and its Complications, fandtes ved at læse referenceliste på de 4 inkluderede artikler, idet den var til stede som reference vedr. komplikationer og alder i alle 4 artikler



Figur 3: Søgeord og antal artikler i PubMed søgning vedr. sammenhæng mellem komplikationer og alder.

### **Resultater:**

#### **Tabel vedrørende smittemåde og inkubation:**

Vi har læst og medtaget 7 artikler, der omhandler vores formål. Studierne stammer fra USA og Danmark. Studierne fra 1929, 1966 og 1989 drejer sig primært om inkubationstid, og hvorfra VZV kan isoleres. Studierne fra 1980 og 1982 omhandler den luftbårne smitte. Studiet fra 1991 beskriver forløbet af VZV epidemi på 2 skoler. Studiet fra 2009 undersøger hyppigheden af VZV hos ALL børn.

Årstal, Forfatter, Titel	Design	Antal patienter	Resultater
1929 Gordon and Meader The period of infectivity and serum prevention of chickenpox <sup>14</sup>	Retrospektivt case studie. Isolerede patienter med skarlagensfeber, der observeres for variceller, for at klarlægge inkubationsperioden.	67 smittes med VZV. 2 cases, hvor smitte før udslæt beskrives.	Inkubationsperiode på mellem 11 og 20 dage, gennemsnitligt 15 dage. Der påvises ikke smitteoverførsel 24 timer før udslættets frembud, men der påvises smitteoverførsel 9 timer før udslættets frembud jvf. 2 sygehistorier. VZV smitter formentlig inden udslættets frembud, men ikke mere end 24 timer før.
1966 Eli Gold Serologic and virusisolation studies of patients with varicella or herpes-zoster infection <sup>15</sup>	Retrospektivt case studie. Indlagte patienter med variceller og zoster	48 patienter, der får foretaget 50 vesikel-podninger, heraf 32 fra variceller, de øvrige fra zoster. 6 indlagte børn, der undersøges for VZV i luftvejssekret og blod.	VZV isoleres fra 23 af 25 læsioner indenfor de første 3 dage, og isoleres i 1 ud af 7 læsioner ældre end 3 dage Virus kan ikke påvises i blod eller luftvejssekret fraset i en enkelt case. Virus isoleres kun fra patienter, der har antistofniveauer under 4.
1980 Leclair et al Airborne transmission of chickenpox in a hospital <sup>16</sup>	Retrospektivt case studie. Indlagte børn. Indexpatienten er en 3 årig pige med transvers myelitis, der udvikler variceller under indlæggelse.	32 børn, heraf 24 VZV non-immune	13 børn og 2 voksne smittes af indexpatienten. Sandsynlig påvisning af luftbåren smitte. Anbefaler isolationsregime med undertryk stuer.
1982 Gustafsson et al An outbreak of airborne nosocomial varicella <sup>17</sup>	Retrospektivt case studie. Indlagte børn. Indexpatienten er en 11 årig dreng med immunodefekt, der indlægges efter 5 dages varende variceller, med forværring.	I alt 138 indlagte børn, heraf 70 VZV non-immune.	8 børn og 2 voksne smittes af indexpatienten, der i hele forløbet var i isolation. Alle var til stede 12/11 om eftermiddagen, hvor smitterisikoen var højest (22% smittes) Smitte hyppigst i stuer tættest på isolationen.  Sandsynlig påvisning af luftbåren smitte. Hudflager støvsuges 12/11, hvilket muligvis giver anledning til, at dråber heri aerosoliseres og bliver luftbåren. Luftbåren smitte kan øges af recirkulerende ventilationssystemer, derfor anbefales isolation med undertryk

<p>1989 Brunell Transmission of chickenpox in a school setting prior to the observed exanthem<sup>18</sup></p>	<p>Retrospektivt case studie. 3 børn smittes af deres far med VZV. Smittevej følges derefter hos det ene barn i dennes skole.</p>	<p>Uklart antal patienter. 7 non-immune skoleelever i det ene barns klasse + de 3 børn af indexpatienten.</p>	<p>VZV påvises i vesikler i 2 ud af 3 søskende og i 8 ud af 12 øvrige vesikelprøver. Påvises ikke i luftvejssekret. Smitte påvises uden eksposition for vesikler.</p>
<p>1991 Moore og Hopkins Assessment of a school exclusion policy during a chickenpox outbreak<sup>19</sup></p>	<p>Retrospektivt case studie. 2 skoler i Ohio, o. klasse til gymnasiet. Smittede børn dokumenteret af skolesygeplejerske. Jf. retningslinier fra sundhedsmyndigheder, må børnene komme i skole 7 dage efter udslættets begyndelse eller når alle læsioner er skorpedannede. Opsporing af komplikationer via læger i området.</p>	<p>1886 skolebørn fordelt på 2 skoler. 0.-4. klasse: 329 non-immune (49%)</p>	<p>215 børn smittes med VZV, heraf 167 fra 0.-4 klasse svarende til attack-rate på 51% 3,6 gang større risiko for at udvikle variceller 12-17 dage efter udsættelse for prodromal case-barnet end på noget andet tidspunkt. Tidligt i smitteperioden var der 10,8 gang større risiko for at tilfælde opstod 12-17 dage efter eksposition til prodromal case-barnet end på noget andet tidspunkt. Hos de 15 børn der returnerede til skole tidligere end 5 dage efter udslættets begyndelse, blev der ikke observeret nye tilfælde af VZV 12-17 dage efter.</p>
<p>2009 Sørensen et al Varicel-associeret morbiditet hos børn i kemoterapi for akut lymfoblastær leukæmi<sup>20</sup></p>	<p>Retrospektivt case studie. Journalgennemgang af børn med ALL diagnosticeret i perioden 1992-2007 på Aalborg sygehus.</p>	<p>67 børn med ALL, heraf 22 VZV non-immune</p>	<p>9 variceludbrud hos 8 børn trods meget restriktive isolationsforanstaltninger. Behandles med acyclovir, der var ingen alvorlige sygdomstilfælde. Trods isolationsforanstaltninger er smitteraten hos uvaccinerede børn 46%, hvilket medførte kemoterapi-pause på op til 12 dage samt ekstra indelæggelsesdage. Mange smittes uerkendt, og det anbefales, at non-immune søskende på diagnosetidspunktet vaccineres for at nedbringe smitterisikoen.</p>

Samlet set konkluderes, at VZV smitter forud for udslæt. Smittemåden dog ikke klarlagt, da ingen af studierne med sikkerhed påviser VZV i luftvejssekret. Der påvises VZV i vesikler, men hyppigst vesikler, der ikke er mere end 3 dage gamle. Ved epidemier smitter VZV mest forud for udslæt i starten af epidemien. Fra smittede patienter sandsynliggøres det, at der er en luftbåren smitte, muligvis fordi VZV i hudflager aerosoliseres. Hos immuninkompetente børn, er der høj smitterate trods isolationsforanstaltninger.

### Tabel vedrørende sammenhæng mellem alder og risiko for udvikling af komplikationer:

Studierne er af nyere dato, men er i alle tilfælde lavet som en undersøgelse forud for vurderingen af implementeringen af vaccination i de pågældende lande. De fire studier er retrospektive case studier. Det sidste er et kohorte studie, men data er igen fundet ved efterfølgende gennemgang af journalmateriale.

Resultaterne er kun medtaget i vores tabel, hvis p-værdi eller CI-interval har vist en signifikant forskel i komplikationer i de forskellige aldersgrupper. Derudover har vi, for de studier, hvor det er beregnet, angivet en incidensrate af alvorlige komplikationer i vores resultatafsnit.

Årstal, Forfatter, Titel	Design	Antal patienter	Resultater
1997 Susan Kuhn et al. Varicella zoster virus infections in Canadian children in the prevaccine era: A hospital-based study. <sup>21</sup>	Retrospektivt case studie	92 cases Baggrundspopulation: 1,2 mio. både voksne og børn. Alder: 0-18 år Immun- inkompetente blev inkluderet. Hvorimod børn indlagt af anden årsag med ukompliceret VZV- infektion blev ekskluderet	Ingen beregning af incidens. Neurologiske komplikationer er hyppigst i alderen 5-10 år. For børn >10 år er der for få cases til at man kan bruge data til at vurdere komplikationshyppigheden.  komplikationshyppighed.
2005 Complications of varicella in healthy children in Izmir, Turkey <sup>22</sup>	Retrospektivt case studie. Gennemgang af journaler for Izmir's 3 børnehospitaler for patienter indlagt med komplikationer til variceller. Perioden 1. jan. 1997 - 31. dec. 2001.	178 cases Baggrundspopulation: 750.000 børn < 16 år. Alder: 0-16 år Immun-inkompetente er ekskluderet.	Incidensrate af svære komplikationer til VZV infektion beregnes til 6,3 per 100.000. Infektiøse komplikationer er hyppigst hos børn < 5 år. Superficiel hudinfektion ses med medianalder på 3 år. Pneumoni har større spredning i alder, men overvægt blandt børn under 2 år. Neurologiske komplikationer er hyppigst hos børn > 4 år. Hyppigst er cerebellar ataxi med en medianalder på 5 år. Encefalitis ses i aldersgruppen 4-8 år –hyppigst i 5 års alderen med en medianalder på 6 år.



<p>1995 The epidemiology of Varicella and Its complications.<sup>24</sup></p>	<p>Retrospektivt case studie. Gennemgang af journaler for børn under Harvard Community Health Plan -en sundhedsorganisation i New England. Børnene kunne både være indlagt, men også blot være set i modtageafsnittet og fået opstartet behandling og afsluttet. Perioden 1. juli 1990 – 30 juni 1992.</p>	<p>100 cases Baggrundspopulation: 435.000 Alder: alle Immuninkompetente er inkluderet.</p>	<p>Hudinfektioner er den hyppigste komplikation, og ses hyppigst i alderen &lt; 4 år. Pneumoni ses lige hyppigt hos børn &lt; 4 år og voksne &gt; 20 år. Men der er større risiko for at tilstanden er indlæggelseskrævende, hvis man er ældre end 20 år. Der er for få cases til, at man kan udtale sig om alder og risiko for neurologiske komplikationer.</p>
<p>2001 Christine Ziebold et al. of Varicella in Previously Healthy Children in Germany: A 1-year Survey.<sup>26</sup></p>	<p>Retrospektivt case studie. Indrapportering af tilfælde af børn indlagt med <u>svære</u> komplikationer til variceller fra alle Tysklands børnehospitaler. Perioden 1. jan 1997- 31.dec 1997.</p>	<p>119 cases Baggrundspopulation: 14 mio. Alder: 0-16 år Immun-inkompetente er ekskluderet.</p>	<p>Incidensrate af svære komplikationer til variceller beregnes til 8,5 per 100.000. Neurologiske komplikationer er hyppigste indlæggelsesårsag –især cerebellitis og encefalitis. (feberkrampe er ikke inkluderet i dette studie) Infektiøse komplikationer er hyppigst hos børn &lt; 4 år. Hyppigst er hudinfektioner. Man fandt endvidere tilfælde med nekrotiserende fasciitis, osteomyelitis, pyogen artrit samt abscesser. Encefalitis var hyppigst forekommende ved ældre børn med medianalder på 6,4.</p>

<p>2012 Jorien GJ Pierik et al. epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus in</p>	<p>Retrospektivt kohorte studie. Gennemgang af primærsektor journaler + epikriser + recepter på patienter i en veldefineret kohorte hos 22 praktiserende læger. Perioden 2004-2008</p>	<p>5273 cases søgte primærsektoren pga variceller, heraf 1841 pga. komplikationer til variceller. 89 cases blev viderehenvist til sekundærsektoren. Kohortestørrelse ved studiets afslutning: 166.616 Alder: alle Der er ikke angivet noget om immunstatus på patienterne.</p>	<p>Årlige incidens af konsultationer i primærsektoren pga. variceller er 51,5 per 100.000. Komplikationsraten blandt variceller patienter der søger primærsektoren er 34,9%. Årlig incidens for henvisning til sekundærsektoren pga. variceller er 0,86 per 100.000. Estimerer at mellem 3-8% af alle VZV infektioner er ledsaget af komplikationer. Øvre luftvejsinfektioner samt otitis media er de hyppigste komplikationer. Komplikationer til variceller er lige hyppig i alle aldersgrupper. Men typen af komplikationer er forskellige. Otitis media, bronchitis og kramper ses oftest ved mindre børn fra 0-4 år. Derudover er mindre børn fra 0-4 år oftere ramt af impetigo.</p> <p>Varicel-patienter &gt; 20 år får hyppigere pneumoni, pharyngitis og neuralgier.</p>
--	--	--	---

Overordnet kan for de fire hospitalsbaserede studier siges at infektiøse komplikationer er den hyppigste komplikation hos børn yngre end 4-5 år og at hud- og bløddelsinfektion er den hyppigste komplikation. Cerebellitis ses overvejende hos børn ældre end 4 år.

I primærsektorstudiet er det ligeledes de infektiøse komplikationer, der er overvejende hos de 0-4 årige, men med en overvægt af otitis media og bronchitis, men også impetigo. Men de neurologiske komplikationer er ikke tilstede i tiltagende frekvens hos børn ældre end 5 år. Til gengæld ses pneumoni, pharyngitis og neuralgier hyppigere hos patienter ældre end 20 år.

Der er stor forskel i hvor stor incidensen af alvorlige, indlæggelseskrævende komplikationer er estimeret. I Ziebold (Tyskland) og Koturoglu (Tyrkiet) er der beregnet en incidensrate på hhv. 8,5 og 6,3 per 100.000. Imens Pierik (Holland) kun finder at 0,86 per 100.000 er indlæggelseskrævende. Alle 5 studier konkluderer, at komplikationsraten er større end vi havde forventet.

### **Diskussion vedr. smittemåde og inkubation:**

Gennem vores litteratursøgning blev vi noget overraskede over, at studierne vedrørende VZVs inkubation og smittemåde var så gamle og fåtallige. Nye studier vedrørende vacciner samt reviews har dog også disse gamle studier som kilder, og bekræfter således vores søgeresultater. Ikke overraskende viser studierne, at VZV smitter før udbrud og at VZV isoleres fra vesikler.

Gordon og Meader, Gold og Brunell studierne undersøger inkubationstid og hvorfra VZV kan isoleres.

Gordon og Meader-studiet<sup>14</sup> medtager kun to cases hvilket giver en stor usikkerhed på vurderingen af smitte. Vi formoder, at kun få patienter på afdelingen, 24-timers patienten flyttede fra, var VZV-non-immune idet der ellers ville være observeret mere smitte. Undersøgelsesomstændighederne med sikker isolation i forhold til smitte fra andre end de ny-indlagte patienter er dog en styrke ved studiet.

Gold-studiet<sup>15</sup> mangler oplysninger om patienternes alder, indlæggelsesårsag og immunstatus, samt detaljer omkring podning fra vesikler. Det er ærgerligt da det ville have givet studiet mere tungtvejende resultater, og ville have været interessant i forhold til hvor længe patienterne er smittefarlige. Studiet undersøger også luftvejrsekret for VZV hos 6 cases, dette påvises ikke, fraset en enkelt patient med tuberkulose, denne finder vi ikke ekstern valid i forhold immunkompetente børn som vi kigger på. Forfatteren diskuterer om dyrkningsmedierne ikke er sensitive nok. Brunell<sup>18</sup> forsøger også uden held at isolere VZV fra luftvejene og Anne A. Gershon skriver i sin mail til os at det også i nyere tid har været meget svært at dokumentere VZV spredning fra luftvejene.

Vi vurderer, at Brunell-studiet<sup>18</sup> er et lille studie, men det er ret validt omkring den initiale observation af smitte. Der påvises sandsynligvis smitteoverførsel inden udslættets frembud. Det videre smitteforløb er derimod mere usikkert, idet mindst et barn er i skole med vesikler.

Leclair<sup>16</sup> og Gustafson<sup>17</sup> undersøger den luftbårne smitte.

Leclair mangler oplysninger om indexpatienten, vesikler og isolationsforanstaltninger initielt, da patienten flyttes mellem 2 afdelinger. Man finder, efter undersøgelse af luftfordelingen, at isolationsforanstaltninger på afdelingen ikke er optimale. Der er en stor smitteratio, idet 13 ud af 24 VZV non-immune patienter smittes, men studiet indeholder ingen beregninger vedr. dette og ingen oplysninger, om patienterne var immun-inkompetente.

Gustafson-studiet påviser et bestemt tidsrum, hvor smitterisikoen er højest. Lidt overraskende er podning fra vesikler hos indexpatienten denne dag negative. Dette muligvis fordi, patienten dagen forinden er påbegyndt immunterapi. Den negative podning understøtter dog teorien om, at der findes anden smittevej end via vesikelvæske. Her mener forfatteren, at smitte muligvis foregår via hudflager fra gulvet, der støvsuges op og bliver omdannet til små partikler, der efterfølgende smitter via aerosolisering.

De to studier har nogle svagheder idet isolationsforanstaltninger omkring patienterne ikke var perfekte, men samlet set vurderer vi, at luftbåren smitte forekommer, muligvis via aerosolisering. I Moore og Hopkins-studiet<sup>19</sup> undersøges også anden smitemåde end via vesikler. Her beskrives forløbet af en VZV epidemi på 2 skoler. På trods af isolationsforanstaltninger er smitteraten stor, især i de små klasser og især i begyndelsen af epidemien. Dette formentlig pga. flere non-immune der er modtagelige for smitte. Man formoder, at børnene smitter hinanden inden tilstedeværelse af vesikler. Man finder ikke smitte fra de børn, der returnerer til klassen, også selv om 15 børn returnerer mindre end 5 dage efter udslættets begyndelse. Vi finder, at studiet grundigt beskriver smitteopsporing f.eks. via søskende og legekammerater. Vi finder det dog problematisk, at børnene fra 2.-4. klasse selv skal besvare spørgeskema omkring tidligere VZV. Muligvis dette giver anledning til både under- og overrapportering af VZV-non-immune. Der er formentlig ikke megen smitte efter sygdomsperioden og måske under 5 dage efter udslættets begyndelse.

Sørensen-studiet<sup>20</sup> påviser en høj smitterate på trods af skrappe isolationsforanstaltninger. Det er igen et lille studie, men er taget med her, fordi det viser, at man selv med strenge isolationsforanstaltninger og den ekstra opmærksomhed der er omkring smitssomme sygdomme i omgangskredsen ved cancersyge børn, ikke kan undgå VZV. Dog er børnene immuninkompetente og dermed formentlig mere modtagelige for smitte.

Samlet set beskriver studierne, at VZV er særdeles smitsomt, at det smitter før udslæt, at det påvises i vesikler, og der er en form for spredning via luften via mekanismer ikke helt klarlagt, og at det sandsynligvis ikke smitter mere end 3 dage efter udslættets frembud. Det er interessant, at man ikke ud fra et samfundsøkonomisk synspunkt i nyere tid, har interesseret sig mere for, fx hvor længe virus kan påvises i vesiklerne.

### **Diskussion vedrørende sammenhæng mellem alder og risiko for udvikling af alvorlige komplikationer:**

Kuhn- (Canada)<sup>21</sup>, Kotoroglu-(Tyrkiet)<sup>22</sup>, Ziebold- (Tyskland)<sup>24</sup> og til dels også Choo-studiet (USA, New England)<sup>23</sup> er baseret på hospitaliserede patienter og underestimerer derfor de komplikationer, som ikke kræver nogen behandling, samt de komplikationer der behandles i primærsektoren som fx mindre hudinfektioner. Pierik-studiet (Holland)<sup>25</sup>, der netop inddrager data fra primærsektoren, viser da også en større andel af disse komplikationer i forhold til de øvrige studier.

Kuhn-(Canada)<sup>21</sup> og Choo-(USA, New England)<sup>23</sup> studiet inkluderer komplikationer fra immuninkompetente børn. Dette er problematisk i forhold til den eksterne validitet, da vi interesserer os for raske vuggestue- og børnehavebørn. Choo-studiet har desuden den svaghed, at der er tale om så få cases, at der ikke kan konkluderes på sammenhængen mellem alder og de neurologiske komplikationer.

I Choo-studiet har man forsøgt at kompensere for underestimeringen af milde, ikke indlæggelseskrævende komplikationer ved at estimere en incidensrate for disse komplikationer baseret på data for baggrundspopulationen. Resultaterne er således fremkommet, som en kombination af egne indsamlede data og estimater baseret på ekstern data. Dette er for at korrigere for underestimeringen af de milde komplikationer. Validiteten af denne korrektion er helt afhængig af kvaliteten det estimat, den er baseret på. Vi har valgt at fokusere på resultater fra egne indsamlede data fremfor de estimerede. De faktuelle resultater varierer betydeligt fra de estimerede. Det er vanskeligt at vurdere om det skyldes, at baggrundsdata er af ringe kvalitet, eller om det skyldes den efterfølgende statistikbehandling.

Ziebold-studiet(Tyskland)<sup>24</sup> har en betydeligt større baggrundspopulation i forhold til de øvrige studier. Til gengæld er alle lægefagligt mildere komplikationer ekskluderet fra undersøgelsen, fx feberkræmper. Dataopsamlingen løber kun over et år og da man ved, at epidemier med VZV kommer ca. hvert 3 . år, kan det give en usikkerhed. Vi ved dog ikke, om der var en epidemi det pågældende år. Dette er måske baggrunden for, at man i dette studie finder nogle få cases med nogle meget alvorlige komplikationer som fx nekrotiserende fasciitis og pyogen arthritis. Og måske det også baggrunden for den høje absolutte incidens af indlæggelseskrævende komplikationer sammenholdt med Pierik-Studiet (Holland)<sup>25</sup>.

Der ses en tilsvarende høj incidens af indlæggelseskrævende komplikationer i Kotoroglu-studiet (Tyrkiet)<sup>22</sup>, men forfatteren påpeger selv, at der er tale om en population med dårlige socioøkonomiske vilkår.

Omvendt kan de store forskelle i indlæggelseskrævende komplikationer mellem Ziebold- og Kotoroglu-studiet på den ene side og Pierik på den anden side også skyldes store forskelle i opbygningen af sundhedsvæsenet. Holland har en langt mere udbygget primærsektor, der varetager behandlingen af flere komplikationer.

Pierik-studiet må anses for at være det studie, der har den største eksterne validitet, da det inkluderer data fra både primær og sekundærsektoren, og da organiseringen af både det Hollandske sundhedsvæsen og organiseringen børnepasning, er sammenlignelig med danske forhold. Pierik-studiet fremstår som det stærkeste studie af de fem, idet både datamængden og databehandlingen er mere omfattende. Derudover foreligger stratificering på langt flere aldersgrupper og forskellige komplikationer end i de andre studier.

Trods forskelle i studierne er tendenserne dog at hud- og bløddelsinfektioner rammer yngre børn, mens neurologiske komplikationer rammer de lidt ældre. Pneumonier rammer både yngre og ældre børn, men de ældre bliver oftere indlagt. Øvre luftvejsinfektioner rammer oftest yngre børn. Derudover er der en række sjældne, alvorlige infektionssygdomme, som rammer både yngre og ældre.

Vi kan konkludere, at indlæggelseskrævende neurologiske komplikationer ses oftere hos ældre børn over 4 år, og dette kunne tale for, at det er hensigtsmæssigt at blive smittet før 4 års alderen. Pierik-studiet finder dog ikke dette, men finder i stedet, at voksne over 20 år hyppigere får pneumoni, pharyngitis og neuralgier.

### **Perspektivering**

Vi havde initialt mailkontakt til en overlæge fra SST vedr. baggrunden og evidensen bag de anbefalinger, der gælder for skoldkopper. Her blev det medgivet, at der ikke var taget stilling til, om smittereduktion i det hele taget var muligt med denne anbefaling, og der var heller ikke overvejelser om det overhovedet var hensigtsmæssigt at begrænse smitte. Anbefalingen er udelukkende lavet på baggrund af en grundtanke om at begrænse smitte i institutioner så meget som muligt.

Vi ønskede derfor at belyse om gældende anbefalinger overhovedet begrænser smitte, og om det i det hele taget er fordelagtigt at begrænse smitte hos de små børn.

I forhold til restriktionerne i daginstitutioner, hvor udgangspunktet er at begrænse smitte, synes ovenstående gennemgang af studier kun delvis at kunne danne baggrund for de gældende anbefalinger i Danmark. Idet smitterisikoen er til stede allerede forud for udslæt, indsnævrer dette vores mulighed for at begrænse smitten.

Et af studierne viser også, at smitterisiko er størst i starten af en epidemi. Vi kunne dog have ønsket os, at der var en mere detaljeret undersøgelse af, hvor længe VZV kunne påvises i vesikler i forhold til, hvornår barnet ikke længere var smittefarligt og kunne vende tilbage til institutionen. Et studie fandt, at VZV ikke kunne isoleres fra vesikler ældre end 3 dage. Omkring den mulige luftbårne smitte, er det nok ikke fra luftvejssekret og når der ikke længere kan påvises VZV i vesikler, forventes den luftbårne smitte med udgangspunkt i hypotesen omkring aerolisering også begrænset.

Studiet med ALL-børnene er selvfølgelig ikke eksternt valid til raske børn i daginstitutioner, men det bør alligevel give anledning til nogle overvejelser angående, hvorledes smittespredning forhindres. Disse børn, som lever under så strenge isolationsregimer, bliver alligevel smittet med

VZV. Det er muligt, at smitteraten på 46 % af de VZV-nonimmune er fordi de er immuninkompetente, men når isolationsregimerne tages med i betragtning, understreger den høje smitteratio blot, at det er meget svært at begrænse smitten.

SSI estimerer, at 98% af alle danskere er smittet med VZV, og studier fra Holland viser, at 96 % er smittet inden 6 års alderen, hvilket igen underbygger, at det er svært at begrænse smitten.

Holland er et interessant område jvf. deres mindre restriktive anbefalinger, hvor børn gerne må komme i institution med skoldkopper, hvis de er afebrile og alment upåvirkede. Vi har kontaktet de hollandske sundhedsmyndigheder og forhørt os om baggrunden for deres anbefalinger. De begrundet anbefalingerne med, at skoldkopper i Holland betragtes som en mildt forløbende børnesygdom, som oftest er uden komplikationer, og at børnene alligevel er smittet før symptomdebut. I Holland bliver børn smittet i en relativt tidlig alder sammenlignet med andre europæiske lande. Dette bl.a. pga. at mange hollandske børn under 3 år (50%) ligesom danske børn (77%) kommer tidligt i daginstitution<sup>30</sup>.

Gennemgang af nyeste studier viser, at der er en tendens til komplikationerne er lidt mildere, hvis børnene bliver smittet inden 4-5 års alderen. På det tidspunkt er komplikationerne overvejende hud- og bløddelsinfektioner samt øvre luftvejsinfektioner inklusiv otitis media, men ved de helt små børn ses også en øget risiko for pneumoni. De fleste studier viser tiltagende frekvens af neurologiske komplikationer ved variceller hos børn over 5 års alderen i form af cerebellar ataksi og neuralgier.

Incidensraterne for komplikationer til variceller er ifølge studierne fortsat lav, omend ikke så lav, som man nok tidligere har antaget. Det kunne være interessant med opgørelse af indlæggelseskrævende komplikationer til variceller i Danmark, da der faktisk ikke findes data på dette aktuelt.

Hvorvidt der i almen praksis vil ses flere simple komplikationer til VZV i form af sekundær bakteriel infektion, såfremt alment upåvirkede børn med vesikler uden skorpe kommer i institution er usikkert, og yderligere forskning inden for dette område synes relevant. Her kunne det også være interessant, om der samtidig ville ses en stigning i antibiotikaforbruget i behandlingen af impetigo med risiko for stigende resistensudvikling.

## **Konklusion**

For en oftest mildt forløbende børnesygdom, hvor de gældende retningslinier ofte giver anledning til fravær fra daginstitution og dermed forældres fravær fra arbejdsmarkedet i flere dage, forventede vi, at der lå en tungtvejende evidens bag anbefalingerne.

Dog synes der behov for yderligere forskning. Dette både hvis nuværende anbefalinger skal bibeholdes, men også hvis de skal lempes. Her har vi muligheden i Danmark for at følge udviklingen af VZV i Holland. Specielt er det interessant, om der i Holland ses flere sekundære bakterielle infektioner som følge af anbefalingerne.

Samtidig ved vi, at der allerede er daginstitutioner i Danmark, der følger Hollands retningslinier. Man kunne også opsamle data herfra med hensyn til komplikations- og smitterate.

Vi synes, det er et paradoks, at man fra SST anbefaler, at børn ikke må komme i daginstitution før skorperne er tørret ind, mens man samtidig fravælger vaccination, fordi man forventer at børnene bliver smittet af hinanden.

Vi synes, at SST bør overveje, hvorvidt det samfundsøkonomisk er hensigtsmæssigt, med hvad, der på baggrund af vores litteraturgennemgang, vurderes som meget restriktive anbefalinger vedr. pasning i daginstitution af alment upåvirkede børn med skoldkopper.

---

<sup>1</sup> [http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/smitsomme-sygdomme/~/\\_media/FC52A31AC07E484793B3EE2E5950A9A5.ashx](http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/smitsomme-sygdomme/~/_media/FC52A31AC07E484793B3EE2E5950A9A5.ashx)

<sup>2</sup> <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=114154>

<sup>3</sup> Norges folkehelseinstitutt [www.fhi.no](http://www.fhi.no)

<sup>4</sup> [www.folkhalsomyndigheten.se](http://www.folkhalsomyndigheten.se)

<sup>5</sup> Public health england: guidance on infection control in schools and other childcare settings. [www.gov.uk](http://www.gov.uk)

<sup>6</sup> [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)

<sup>7</sup> <http://www.ssi.dk/Service/Sygdomsleksikon/S/Skoldkopper.aspx>

<sup>8</sup> Gershon A. Varicella-zoster virus infections. Pediatrics in Review 2008

<sup>9</sup> <http://www.ssi.dk/Service/Sygdomsleksikon/S/Skoldkopper.aspx>

<sup>10</sup> Hester de melker et al.: The epidemiology of varicella and herpes zoster in The netherlands: Implications for varicella zoster virus vaccination.

<sup>11</sup> <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/publ2000/vaccine/kap03.html>

<sup>12</sup> [www.static.sdu.dk](http://www.static.sdu.dk)

<sup>13</sup> Gershon AA, Gershon MD, Pathogenesis and Current Approaches to Control of Varicella-Zoster Virus Infections. Clin Microbiol Rev. 2013 Okt; 26(4): 728-743

<sup>14</sup> Gordon JE, Meader FM, The period of infectivity and serum prevention of chickenpox. The Journal of the American Medical Association 1929; Vol 93, No. 26

<sup>15</sup> Gold E. Serologic and virus-isolation studies of patients with varicella or herpes-zoster infection. NEJM 1966; 274: 181-185

<sup>16</sup> Leclair JM et al, Airborne Transmission of Chickenpox in a Hospital. NEJM 1980; 302: 450-453

<sup>17</sup> Gustafson TL et al. An outbreak of airborne nosocomial varicella. Paediatrics 1982; 70: 550-556

<sup>18</sup> Brunell PA. Transmission of chickenpox in a school setting prior to the observed exanthem. AJDC 1989; 143: 1451-1452.

<sup>19</sup> Moore DA, Hopkins RS, Assessment of a School Exclusion Policy during a Chickenpox Outbreak. AJE 1991; Vol 133, No 11; 1161-1167

<sup>20</sup> Sørensen GV, Helgestad J, Rosthøj S. Varicel-associeret morbiditet hos børn i kemoterapi for akut lymfoblastær leukæmi. Ugeskr Læger 2009; 171/46: 3354-3359.

<sup>21</sup> Kuhn et al: Varicella zoster virus infections in Canadian children in the prevaccine era: A hospital-based study. Publiceret i Canadian journal of infectious diseases 1997.

<sup>22</sup>

<sup>24</sup> Choo et al: The epidemiology of Varicella and its Complications. Publiceret i The Journal of Infectious Diseases 1995.

<sup>26</sup> Ziebold et al: Severe Complications of Varicella in Previously Healthy Children in Germany: A 1-year Survey. Publiceret i Pediatrics 2001.

<sup>28</sup> Pierik et al: Epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus in the Netherlands . Publiceret i BMC Infectious Diseases 2012

<sup>30</sup> Lier A et al. Varicella zoster virus infections occurs at a relatively young age in the Netherlands. Vaccine 31 (2013); 5127-5133