

# SKAL MIT BARN VACCINERES MOD SKOLDKOPPER?

ET LITTERATURSTUDIE DER BELYSER EFFEKT, VARIGHED OG BIVIRKNINGER AF SKOLDKOPPEVACCINEN SAMT VACCINENS INDFLYDELSE PÅ FOREKOMSTEN AF HERPES ZOSTER



***FORSKNINGSTRÆNINGSHOLD 50***

Christina Hyldgaard Engrob, Simon Kousgaard, Kristian Grønbæk-Toftegaard og Annemette Lind Cramer

Vejleder: Annemette Bondo Lind

## INDHOLD

Indledning	1
Forskningsspørgsmål/formål	3
Metode	3
Resultater	5
Diskussion	16
Konklusion	19
Referencer	20

## INDLEDNING

Med udgangspunkt i vores personlige situation som småbørnsforældre og praktiserende læger, blev vi nysgerrige på, hvorfor skoldkoppevaccinen ikke er en del af det danske vaccinationsprogram.

Spørgsmålet er om man alligevel skal lade sit barn vaccinere - og hvad skal man svare, hvis forældrene spørger ind til det i klinikken?

Der mangler klar information om, hvordan man som praktiserende læge skal vejlede sine patienter/forældrene i forhold til skoldkoppevaccinen. Derfor faldt beslutningen på, at vi i forskningsopgaven ville forsøge at belyse dette emne for at stå stærkere i vejlederrollen – og blive klogere på om vi vil lade vore egne børn vaccinere for skoldkopper.

Det danske børnevaccinationsprogram består af en række vacciner, der tilbydes gratis til børn fra 3 måneder til 12 år [25]. For at en vaccine kan optages i programmet, vurderes det om den sygdom, som vaccinen forebygger er tilstrækkelig hyppig og alvorlig. Derudover indgår der i vurderingen: Er der erfaring med den pågældende vaccine til børn, forældres accept, bivirkninger, om det er samfundsøkonomisk forsvarligt og om den kan indpasses i vaccinationsprogrammet. Når Sundhedsstyrelsen vurderer, om en ny vaccine bør optages i børnevaccinationsprogrammet, udarbejdes en medicinsk teknologivurdering [27]. Det fremgår aktuelt ikke af SST's hjemmeside at der har været udarbejdet en MTV for skoldkoppevaccinen. Ifølge tidligere opgaver, er det især alvorlighedskriteriet af infektion med skoldkopper, som ikke er opfyldt. WHO anslår dog at 3% får komplikationer, 0,5% indlægges og 3/100.000 dør af skoldkoppeinfektion [26].

Først vil vi beskrive baggrunden for skoldkopper, helvedesild og vaccine og derefter fremføre vores forskningsspørgsmål.

## BAGGRUND:

### SKOLDKOPPER / VARICELLA:

Varicella forårsages af det humane herpesvirus varicella-zoster virus (VZV), og er den kliniske diagnose ved den primære infektion. Det viser sig som et vesikulært udslæt, der kan være ledsaget af feber og almen træthed . Virus er luftbåren og ekstremt smitsomt, idet der er over 90% risiko for at videregive infektionen til et modtageligt medlem af samme husstand [19].

I Danmark rammes primært børn, og cirka 90% har dannet antistoffer før 10-årsalderen. Oftest er der tale om et mildt og selvlimiterende forløb på 7-14 dage, hvor man er smittefarlig fra ca. 2 døgn før første læsion til den sidste læsion er skorpebelagt efter ca. 4-5 dage. Det anbefales at holde børn hjemme fra institution i den smittefarlige periode [19]. Sygdommen kan dog i nogle tilfælde have alvorlige

komplikationer som f.eks. pneumoni eller meningitis. Dette ses relativt sjældent hos børn, men risikoen for et kompliceret forløb stiger med alderen og er hyppigere blandt immunsupprimerede. I Brasilien er der før vaccinen indførelse vist en årlig mortalitet på 0,88/100.000 for spædbørn <1 år og 0,4/100.000 for børn mellem 1 og 4 år [7]. Den generelle opfattelse, at varicella er en godartet sygdom, anfægtes også af infektionsmedicinske speciallæger, der ser de alvorlige tilfælde og dødsfald og fortæller, at der ikke findes en effektiv behandling hvis først der er infektion i indre organer [29]

---

#### HELVEDESILD / HERPES ZOSTER (HZ):

Efter den primære infektion kan VZV ligge latent i dorsalroden af et sensorisk ganglion. Ved senere reaktivering af virus kan opstå herpes zoster (HZ), som er kendetegnet ved et akut indsættende, smertefuldt, vesikuløst/bulløst udslæt svarende til et dermatom. Risikoen for HZ stiger med stigende alder, immunsvækkelse, neoplasier eller stress, men ofte er årsagen ukendt. Den selvlimiterende infektionen kan have flere komplikationer: bakteriel superinfektion, postherpetisk neuralgi (ca. 21% af 80-84-årige), zoster opticus eller zoster ophthalmicus evt. ledsaget af synstab. Kun 6% af raske personer oplever recidiv af HZ, men andelen er højere hos immunsupprimerede [20]. Over de sidste ca. 60 år er der set en stigning i tilfældene af HZ. Det er uklart, hvad baggrunden er for dette, men der er teorier om at generelt stigende alder, øget brug af orale kortikosteroider, stress og flere kroniske lidelser kan spille ind [7].

---

#### UDVIKLING AF VARICELLAVACCINE (VV)

Den første levende-svækkede vaccine mod varicella, kendt som vOka, blev udviklet i Japan i 1974 for at nedsætte antallet af svære og fatale komplikationer af varicella hos immunsvækkede børn. Tidlige studier viste, at den var sikker og gav stærk, vedvarende immunitet. Initialt blev vaccinen kun fremstillet som monovalent (Varivax og Varilrix) rettet mod VZV, men senere er der kommet kombinationsvacciner på markedet, der ligeledes også dækker mæslinger-fåresyge-røde hunde i en vaccine. Dette for at strømline og simplificere implementeringen i børnevaccinationsprogrammerne. WHO anbefaler, at lande hvor varicella udgør en betydelig samfundsbyrde, overvejer implementering af VV i børnevaccinationsprogrammet, og at der fastholdes en vaccinationsdækning på >80% [26].

---

#### VACCINATION I DANMARK

Varivax er i Danmark godkendt som skoldkoppevaccine og indeholder levende, svækket VZV. VV er ikke en del af det danske børnevaccinationsprogram, men anbefales til visse immunsupprimerede (kontraindiceret ved andre) og deres pårørende voksne, som ikke tidligere har været smittet, samt "voksne og børn fra 12 måneder, som ønsker beskyttelse mod skoldkopper" [21]. Kan ved egenbetaling gives via egen læge, typisk i to doser med mindst 1 måneds interval. Vaccinen koster ifølge pro.medicin aktuelt ca 446 kr pr dosis i indkøb (juni 2021) [22].

Desuden er der i Danmark registreret en vaccine mod HZ, Zostavax. (En anden vaccine Shingrix, er også godkendt, men endnu ikke tilgængelig). Denne indeholder, som Varivax, også levende, svækket skoldkoppevirus af stammen Oka/Merck, men i en lidt højere koncentration. Den er kun anbefalet til personer over 50 år, som tidligere har været smittet med varicella.

Den gives foreløbig som en enkelt dosis, men idet effekt synes at aftage over tid, kan revaccination blive relevant [23].

Dækningen er ca. 1/2 ift. HZ og ca. 2/3 ift. postherpetisk neuralgi. Aldersmæssigt ser det ud til at den beskytter aldersgruppen 50 år - 59 år bedre med en effektivitet på 69,8% ift. aldersgruppen +70 år hvor denne falder til 37,6 %. Den levende svækkede vaccine kan desuden ikke gives til immunsupprimerede.[29]

Zostavax er kun tilgængelig ved egenbetaling og koster i indkøb 1374 kr (juni 2021) [24].

Ud fra ovenstående er vi nået frem til følgende forskningsspørgsmål, som vi søger belyst i denne opgave.

## FORSKNINGSSPØRGSMÅL/FORMÅL

### Skal mit barn vaccineres mod varicella?

Vi vil vha. et litteraturstudie belyse fordele og ulemper ved at vaccinere børn mod varicella. Herunder

1. Effektivitet af vaccine
2. Varighed af immunitet
3. Mulige alvorlige bivirkninger til vaccine
4. Risiko for senere udbrud af HZ?

**Ovenstående skal munde ud i refleksionspunkter til dialog med forældrene til brug for den praktiserende læge**

## METODE

Vores opgave er et litteraturstudie, hvor vi gennemgår relevant litteratur, der belyser områderne i vores forskningsspørgsmål.

Den indledende søgning fandt sted 5/5 2021 på Pubmed bistået af bibliotekar Birgit Christensen. Da det er et emne med rigtig meget litteratur, startede vi med en bred søgning, for at spore os ind på, hvilke søgeord der var brugbare.

Indledningsvis søgte vi på:

*“chickenpox”, “chicken pox”, “VZV”, “Varicella Zoster”, “vaccination”, “general practitioner” “parents”, “pros and cons”, “adverse effects”, “parent information”, “private sector”*

Ud fra søgningerne blev Mesh terms undersøgt, og vi kombinerede søgningerne med

*(“general practitioner” AND (“chickenpox” [Mesh]) AND (“Chickenpox vaccine”[Mesh])) samt (“parents” [Mesh] AND (“chickenpox” [Mesh]) AND (“Chickenpox vaccine”[Mesh]))*

Da vi havde forskellige delspørgsmål, vi ønskede belyst (bivirkninger til vaccine, effekt, immunitet, risiko for HZ), var der behov for, at vi individualiserede søgningerne. Med henblik på besvarelse af de forskellige aspekter i vores forskningsspørgsmål foretog vi efterfølgende søgninger med flere specifikke søgeord. Disse søgninger blev foretaget individuelt.

Til at belyse udbrud af HZ efter vaccine blev der søgt på:

*(((((chickenpox) OR (chicken pox)) OR (varicella zoster)) OR (vzv) AND (general practitioner)) AND (herpes zoster)*

hvilket gav 38 artikler.

Effekt af vaccinen og immunitet blev fremsøgt ved:

*((("chickenpox [MeSH])) AND ("Chickenpox Vaccine"[Mesh]) AND "efficacy" AND "immunity"*

hvilket gav 36 resultater.

Artikler omhandlende bivirkninger til VV blev fremsøgt ved

*((("chickenpox"[Mesh])) AND ("chickenpox vaccine"[Mesh])) AND ("adverse effect\*")*

hvilket gav 332 artikler. Herefter frasorterede vi artikler fra før år 2000, hvilket gav 223 artikler.

Vi læste overskrifter igennem på artiklerne og fravalgte artikler, hvor full-text-version ikke var tilgængelig, og hvor sproget var andet end dansk eller engelsk. Desuden blev fravalgt artikler omhandlende immuninkompetente og kombinationsvacciner. Vi valgte at fokusere på alvorlige bivirkninger, defineret ved tilstande der giver betydelig sygdom med risiko for indlæggelse eller dødelig udgang.

Derefter læste vi abstracts igennem for at vurdere egnetheden af de enkelte artikler. Disse blev diskuteret i gruppen, og sammen udvalgte vi de artikler, som vi vurderede, ville belyse forskningsspørgsmålene bedst muligt. På denne måde endte vi med de ni artikler, der er beskrevet i det følgende.

Der er altså i denne opgave ikke lavet en systematisk litteraturgennemgang på området, men en selekteret.

Til at lave en indledning med kort og præcis baggrundsviden om varicella, HZ og vaccinen mod varicella, blev søgt på sundhed.dk, SSI.dk, SST.dk, pro.medicin.dk og who.int.

## RESULTATER

En vigtig parameter i vurderingen af en vaccine er, om der er en effekt. Effekten af VV er søgt belyst ud fra nedenstående artikler:

B.HAO ET AL, 2018: "EFFICACY, SAFETY AND IMMUNOGENICITY OF LIVE ATTENUATED VARICELLA VACCINE IN HEALTHY CHILDREN IN CHINA. DOUBLE-BLINDED, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL" [4]

### SETTING:

Fra 22. aug 2016 - 19. sep 2016 i Kina lige før forventet årstidspeak i varicella. Børn fra 1-12 år.

### DESIGN:

Dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret klinisk forsøg. Man ville undersøge effekten, sikkerheden og immunogeniciteten hos kinesiske børn. 5991 børn blev inkluderet. 2995 fik vaccinen og 2996 fik placebo. Børnene var i alderen 1-14 år, og der var ligelig fordeling mellem køn, alder, højde, vægt og etnicitet.

Man målte på forekomst af laboratorie-bekræftet varicella (via PCR-metode eller stigning i antistoftiter > 4-fold) og varicella som klinisk diagnose med typiske manifestationer. Desuden blev målt på forekomst af "gennembruds-varicella" (varicella-udslæt hos vaccineret person >42 dage efter vaccinen blev givet). Effekten blev evalueret fra dag 31 og indtil 6-7 måneder efter vaccinen. Forsøgspersonerne blev aflagt besøg hver 10.dag for ikke at overse et klinisk udslæt.

### RESULTATER:

Effekten af vaccinen var 87,1% (95% CI, 69,7-94,5) for varicella (6 smittede i vaccine-gruppen og 46 smittede i placebo-gruppen). Effekten af vaccinen mod "gennembruds-varicella" var 89,2% (95% CI, 72,9-95,7) (5 smittede i vaccine-gruppen og 46 smittede i placebo-gruppen). Vaccinen var effektiv i de forskellige aldersgrupper (1-4-årige, 5-8-årige, 9-12-årige), hvilket også bekræftes i andre lignende studier [8].

Der sås også en tydelig forskel i serokonvertering efter vaccination i de to grupper. 97,1% af de vaccinerede serokonverterede mod 2% i placebo-gruppen.

### STYRKER OG SVAGHEDER:

Det er en styrke, at studiet er stort, og at designet er randomiseret placebokontrolleret. Desuden er effekten af vaccinen estimeret ud fra laboratoriemålinger af antistof og PCR, hvilket giver akkurate data.

Der er begrænsninger for studiet, bl.a. i form af, at der ikke er observeret svære tilfælde af varicella i studiet, så vaccineeffekten på dette kendes ikke.

Effekten er også kun evalueret på kort sigt (fra dag 31 til 6-7 mdr efter vaccinen). Man var dog i studiet opmærksom på, at det i fremtiden vil være nødvendigt med case-kontrol studier for at evaluere langtidssimmuniteten af vaccinen. Derfor blev børnene fra kontrolgruppen tilbudt vaccinen efter forsøget for at inkludere disse i et senere langtids follow-up studie. Endelig er det kun effekt af én dosis vaccine der er belyst. Andre studier har vist, at effekten af to doser er bedre end en enkelt dosis. [18]

## WARREN-GASH ET AL, 2017: "VARICELLA AND HERPES ZOSTER VACCINE DEVELOPMENT: LESSONS LEARNED". [6]

### SETTING:

Expert review fra 2017, der belyser udvikling og implementering af VV og HZV. Herunder effekt, sikkerhed og dækning ud fra observationsstudier, overvågningsstudier og forsøg.

### DESIGN:

Expert review

### RESULTATER:

Studier medtaget fra Japan viste sikker og vedvarende immunitet af VV. Et RCT studie fra USA med 914 sunde børn med gennemsnitsalder på 4,7 år viste vaccineeffekt på 100 % efter et år og 98 % efter to år. Enkelte studier viste dog eksempler på udækkede børn, særligt blandt de mindste børn, børn med astma eller eksem og børn i behandling med corticosteroid.

I USA blev enkelt-dosis-vaccine af VV introduceret i 1995 for børn mellem 12-18 mdr. (Senere i 2006 ændret til to-dosis efter erfaringer med gennembruds infektioner i fx. dagplejer) Ved hjælp af overvågningsdata fandtes en beskyttelse på 80-85 % og op mod 97% beskyttelse mod svære tilfælde af varicella. Tilslutning til programmet var stort, og blandt de 7-årige børn i 2012, var det 88% der havde fået to doser. Overvågning i to geografiske regioner kunne herefter berette, at skoldkoppeincidensen var faldet med 90% i 2005 sammenlignet med 1995 (før vaccinen blev indført) i områder med vaccinedækning på 94% og 92%. Faldet blev set i alle aldersgrupper, men særligt hos børn under 10 år. Incidensen af varicella faldt for voksne med 74%, og varicella-relaterede indlæggelser faldt i niveau i de lande, hvor VV var indført.

Den ændrede epidemiologi af VZV-sygdom efter vaccine-introduktion overvejes også i reviewet. Faldet i varicella-incidensen mindsker som konsekvens den exogene immunboosting fra smitte i samfundet. Flere studier konkluderer, at det resulterer i en stigning i HZ tilfælde. I studier fra USA har man ikke kunnet konkludere dette, hvilket tilskrives, at man i en årrække brugte én-dosis vacciner og derfor var ringere dækket og dermed tillod exogen boosting i større omfang.

Flere steder ses dog stigning i incidensen af HZ og sværhedsgraden af vzv-reakivering hos ældre efter introduktion af VV. Bl.a. derfor tøver visse lande med at introducere vaccinen i vaccinationsprogrammerne. Desuden også fordi varicella ikke alle steder anerkendes som en farlig sygdom. Endelig er der varierende cost-effectiveness-beregninger.

Der er lavet in vitro studier på en vzv latens-model fra pluripotent stamcelle neuroner, der bekræfter, at både vOka-stammen og vild-type stammen kan etablere latens ligeværdigt, men at vOka er mindre i stand til at blive reaktiveret. Dette bekræftes også fra studier af både immunokompetente og -inkompetente, hvor HZ forekommer sjældnere hos de vaccinerede end hos dem, der har været smittet med vild-type-vzv.

Endvidere diskuteres muligheden for at kunne lave en vaccine, der ikke medfører lagring af vzv i ganglierne og dermed fjerne risikoen for udvikling af HZ, men der er stadig lang vej endnu.

### STYRKER OG SVAGHEDER:

Det fremgår ikke sikkert, hvordan udvælgelsen af artiklere til reviewet er fremsøgt. Det må dog siges at være et omfattende studie med 123 referencer.

Det er svært at finde gode studier på vaccinen langtidseffekt. Dette er naturligt, da vaccinen først blev godkendt til brug i 1994 og der i USA ikke har været vaccineret med 2 doser i mere end 15 år. Det er derfor forventeligt at der i fremtiden vil komme mere forskning på dette område. Følgende artikler belyser varigheden af immunitet efter vaccination:

**BAXTER ET AL, 2013: "LONG-TERM EFFECTIVENESS OF VARICELLA VACCINE: A 14-YEAR, PROSPECTIVE COHORT STUDY." [5]**

**SETTING:**

At undersøge VV effektivitet og incidensen af varicella blandt vaccinerede over en længere periode.

**DESIGN:**

14-årigt prospektivt studie.

Alle børn mellem 12 og 23 måneder, der blev vaccineret med VV ved Kaiser Permanente Northern California (KPNC) mellem juni og november 1995 blev inviteret til at deltage i studiet. Ud af i alt 9316 børn deltog 7585 (81,4%).

Kohorten på 7585 børn(s forældre) blev hvert halve år i 14 år, ringet op og adspurgt om tilfælde af varicella eller HZ siden sidste interview. Samtidig blev forældre ved hvert interview mindet om symptomer ved sygdommene. Varicella skulle ikke bekræftes professionelt, men ved HZ skulle diagnosen bekræftes ved klinisk vurdering af sundhedspersonale. Ved tilfælde af varicella blev forældrene bedt om at tælle elementer og på denne baggrund blev tilfældene inddelt i lette, moderate og svære.

Kohorten blev fulgt på denne måde indtil 2009 med et frafald på 2,6% over de 14 år.

38,3% af kohorten, sv.t. 2829 børn, blev vaccineret med to doser (vaccination med to doser i stedet for en, er anbefalet i USA siden juni 2006).

Resultaterne blev sammenlignet med studier fra 1986 og 1994 af varicellaincidens blandt ikke-vaccinerede børn.

**RESULTATER:**

Studiet omfatter i alt 103.098 personår (PY). I alt 1505 tilfælde af varicella blev registreret sv.t. 15,9 tilfælde pr. 1000 PY. Der synes at være en faldende incidens gennem studieperioden fra ca 26/1000 PY de første fire år til 2/1000 PY det sidste år.

Blandt 1-15-årige børn før vaccinen indførelse var incidensen af varicella 140-159/1000 PY. Der er således 9-10 gange færre tilfælde af varicella blandt vaccinerede sammenlignet med ikke-vaccinerede.

Blandt de børn som blev vaccineret med to doser, sås ingen tilfælde af varicella efter anden dosis.

Der blev rapporteret 113 tilfælde med HZ over de fjorten år. Blandt disse blev 90 set på KPNC og vurderet af en læge. 46 tilfælde blev bekræftet som HZ sv.t. 0,45/1000 PY. 20 af de 46 tilfælde havde tidligere rapporteret tilfælde af varicella. Der blev ikke rapporteret nogle tilfælde af HZ efter anden dosis.



Baseret på tidligere undersøgelse, forventedes ca 0,73 tilfælde af HZ /1000 PY blandt ikkevaccinerede, tilsvarende en reduktion af HZ tilfælde blandt vaccinerede de første 14 år på ca. 40%.

#### STYRKER OG SVAGHEDER:

Generelt et flot studie med en stor population, en lang opfølgingsperiode og et meget lavt frafald. Altså et studium med høj validitet.

Der synes at være en overbevisende effekt af vaccinen med reduktion af varicellatilfælde med ca. 90% sammenlignet med ikkevaccinerede. Dette stemmer godt overens med tidligere studier. Varighed af immuniteten synes at strække sig over mere end de fjorten år som studiet forløb, idet incidensen af gennembrudstilfælde, mod forventning, synes at blive ved med at falde fra de første år efter vaccinationen til de sidste år af studiet.

Den relative risiko for HZ er, i forhold til forventede 0,73 tilfælde /1000 PY, nedsat til 0,61 (CI 0,43-0,89), men tallene er dog behæftet med en større usikkerhed. Samtidig har der allerede før vaccinen indførte, været set en stigning i tilfælde af HZ, hvorfor den reelle effekt af vaccinen kan være bedre end det viste, idet der sammenlignes med data fra 1960'erne og 1970'erne.

De to største svagheder ved studiet er forældrenes selvrapportering af varicella uden behov for lægelig opfølgning endsige serologisk verifikation, samt sammenligningen med historiske data frem for sammenligning med en samtidig og tilsvarende population. Trods disse svagheder tegner studiet dog en tydelig tendens af, at VV er en effektiv beskyttelse mod varicella, har lang varighed og giver let nedsat incidens af HZ.

WUTZLER ET AL, 2017: VARICELLA VACCINATION – THE GLOBAL EXPERIENCE, TAYLOR AND FRANCIS GROUP [7].

#### SETTING:

Under gennemgang af eksisterende litteratur undersøges VV's effektivitet, vaccinen indflydelse på sygdomsrelateret morbiditet og mortalitet, og om der er holdepunkter for, at der vil ske et aldersskift blandt varicellainficerede, eller der vil ses øget forekomst af HZ.

#### DESIGN:

Litteraturgennemgang. Der er i alt refereret til 127 udgivelser og de, der skønnes at have størst interesse for læseren, er fremhævet i litteraturlisten. Artiklen har ikke noget metodeafsnit og det beskrives ikke, hvordan man er nået frem til de anvendte artikler.

#### RESULTATER:

Vaccinens effektivitet (belyst gennem forskellige typer studier) ligger for en enkelt dosis på 55-87% og for to doser på 84-98% med en endnu højere beskyttelse for moderat-svær sygdom. Ingen studier har vist en aftagende effekt af vaccinen over tid. Der ses en nedgang i varicellarelaterede indlæggelser på 23-93% og tilsvarende ses en signifikant reduktion af mortaliteten.

Der ses et fald i antallet af varicella-tilfælde i alle aldersgrupper efter vaccinen introduktion, men enkelte studier har dog peget på et skift i alderspeak fra 3-6 år til 9-11 år når vaccinedækningen falder til under 80-85%. Derfor anbefaler WHO at holde vaccinedækningen

over 80%. Desuden har visse lande implementeret et catchup program således at ældre ikke-immuniserede personer dækkes.

Nogle studier tyder på, at vi kan forvente en midlertidig øgning af HZ generelt i befolkningen, måske over de næste 50-70 år. Det er dog vanskeligt at sige noget sikkert på dette område, da der generelt er en dårlig forståelse for sygdommens patologi og det vil kræve flere længerevarende studier inden for alle aldersgrupper, før der kan siges noget sikkert om dette. Epidemiologiske studier har dog vist en firedobling af HZ blandt begge køn og alle aldersgrupper over de sidste 60 år, altså en øgning af HZ uafhængig af vaccinen. Endelig tyder det på at vaccinerede børn har en lavere risiko for at udvikle HZ, end dem med tidligere skoldkoppeinfektion.

#### STYRKER OG SVAGHEDER:

En imponerende udgivelse med gennemgang af en stor mængde litteratur og overskuelig fremstilling af resultaterne. Selvom reviewets konklusioner er pro vaccination, er der også beskrevet og fremhævet studier, der problematiserer en bred vaccination (enkelte studier der viser en dårlig dækning, skift til ældre aldersgrupper og øgning af forekomst af HZ).

Artiklens svagheder er dels, at der ikke er beskrevet hvorledes litteratursøgningen er foretaget og at fem ud af seks forfattere i større eller mindre grad er lønnet af GSK, MSD eller Merck & Co, der står for produktion og markedsføring af Varivax og Varilrix, hvilket evt. kan påvirke troværdigheden lidt.

Introduktionen af en ny vaccine, er ofte forbundet med frygt for bivirkninger. Effekten af dette sås i Danmark tydeligt ved HPV-vaccinen med et voldsomt fald i tilslutningen, der først er genoprettet efter et massivt og langvarigt oplysningsarbejde fra Sundhedsstyrelsen.

Gennem de følgende artikler vil vi forsøge at belyse risikoen for bivirkninger ved vaccination mod varicella.

#### MACDONALD ET AL, 2018: IS VARICELLA VACCINATION ASSOCIATED WITH PEDIATRIC ARTERIAL ISCHEMIC STROKE? A POPULATION-BASED COHORT STUDY [1]

##### SETTING:

Canada. Man ønskede at undersøge, om der er risiko for arteriel iskæmisk stroke (AIS) hos børn efter VV, da der i årene forud for studiet er rejst mistanke om dette ved isolerede cases.

##### DESIGN:

Retrospektivt, populationsbaseret kohortestudie. Man inkluderede alle børn født i provinsen Alberta, Canada i perioden 1. januar 2006 til 31. december 2013.

N=368.992. VV var i provinsen en del af rutinevaccinationsprogrammet, og ved brug af data fra vaccinationsregisteret og udskrivelsesdata i form af epikrise med diagnoseregistrering fra hospitalerne i perioden, sammenlignede man forekomsten af tilfælde af AIS inden for 12 mdr efter vaccination i gruppen af børn vaccineret mod varicella sammenlignet med gruppen af ikke-vaccinerede børn.

## RESULTATER:

Ud af de 368.992 børn i kohorten, blev 325.729 vaccinerede. Heraf blev 6 ikke-vaccinerede og 37 vaccinerede børn ramt af AIS. Dette giver en incidensrate på 7,8 (95% CI 4,8-10,9) pr 100.000 personår blandt vaccinerede mod 6,8 (95% CI 1,3-12,2) for ikke vaccinerede. Den justerede hazardratio (justeret for risikofaktorer for AIS) var 1,6 (95% CI 0,7-3,7) i de første 12 mdr efter vaccination og 1,7 (95% CI 0,5-4,9) de første 30 dage efter vaccination. Således fandt man ingen signifikant øget risiko for AIS efter VV.

## STYRKER OG SVAGHEDER:

Der er tale om et stort studie af hele årgange i en Canadisk provins med 4,2 mio. indbyggere. Over 99% af befolkningen i provinsen havde et "personal health number", og vaccinerne blev registreret på individniveau i et centralt vaccinationsregister (ImmARI). Data vurderes derfor stærke ift vaccinerregistrering.

Data for diagnosen AIS blev fundet ved at se på diagnosekoder fra hospitalernes udskrivelsesdatabase. Man så på ICD-10 koder, som dækker over diagnosen AIS og lavede så tre forskellige definitioner baseret på tidligere studier på området. Det fremgår, at studiets resultater ikke ændrer sig, efter hvilken definition der bruges. Således er forfatterne selv opmærksomme på problematikken omkring vanskelighed med korrekt diagnoseregistrering, men der er fortsat risiko for, at studiet baseres på mangelfuld eller ukorrekt registrering.

AIS er desuden en sjælden hændelse, hvilket giver brede konfidensintervaller og dermed et mindre præcist punkttestimat.

Man ekskluderede indbyggere i reservater og grænsebyer, hvilket gør kohorten mindre repræsentativ for befolkningen.

Overordnet set et stærkt studie pga størrelse, sikkerhed omkring vaccinerregistrering og relevante overvejelser på studiets svageste punkt vedr. diagnoseregistrering.

LIU ET AL, 2019: ASSESSMENT OF PRE-SPECIFIED ADVERSE EVENTS FOLLOWING VARICELLA VACCINE: A POPULATION-BASED SELF-CONTROLLED RISK INTERVAL STUDY [2]

## SETTING:

Taiwan. Man så på børn i alderen 12-35 måneder, som modtog VV uden samtidig vaccination med andre vacciner i perioden 2004 til 2014.

## DESIGN:

Nationalt observationsstudie baseret på data fra The Taiwan National Immunization Information System (NIIS) sammenholdt med data fra Taiwan National Health insurance (NHI) (som dækker 99% af alle indbyggere i Taiwan). Man ønskede at undersøge risikoen for specifikke, alvorlige bivirkninger efter VV i form af pneumoni, idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP), meningitis, encephalitis og iskæmisk stroke. Designet var et selvkontrolleret risikointerval, som sammenlignede incidensen af ovenstående bivirkninger i et risikointerval på 1-42 dage efter vaccination med et kontrolinterval fra 43-86 dage efter vaccination. Man brugte Conditional Poisson regression til at vurdere incidensratioen (aIRR) med justering for alder og årstid.

#### RESULTATER:

Ud af 1.194.189 børn som modtog VV uafhængig af andre vacciner i perioden, fandt man ingen øget risiko for ITP (aIRR 1,00; 95% CI, 0,76-1,33), meningitis (aIRR 1,21; 95% CI, 0,49-2,95), encephalitis (aIRR 1,00; 95% CI 0,62-1,60) eller iskæmisk stroke (aIRR 1,24; 95% CI, 0,31-4,95).

Man fandt ophobning af pneumonitilfælde fra dag 36-42 efter vaccination (aIRR 1,10; 95% CI, 1,02-1,18).

Desuden fandt man øget risiko for ITP hos børn der modtog VV og MFR vaccination samtidig (aIRR 1,70; 95% CI, 1,19-2,43), men ikke hos de børn der udelukkende modtog VV.

#### STYRKER OG SVAGHEDER:

Meget stort studie, hvilket øger styrken på trods af sjældne outcomes. Dog er der stadig ret brede konfidensintervaller for flere outcomes, og man finder kun statistisk signifikant øget risiko for ét outcome.

Man har i studiet ikke overvejet, hvorvidt de diagnoser fra hospitalerne, der ligger til grund for antallet af outcomes, er korrekte eller kan være behæftet med usikkerheder. Data fra NIIS og NHI vurderes som valide og dækkende for befolkningen pga stor vaccinetilslutning, konsekvent registrering af vaccinedata og ensartethed.

Man har ikke redegjort for valget af længde på hhv. risikointerval og kontrolinterval. Derfor kan det ikke afvises, at der kunne være events i kontrolintervallet, som kunne være relateret til vaccinen, og dermed klassificeret forkert, hvilket udvander resultaterne.

Alt i alt et stort og gennemarbejdet studie, men med mangler i form af argumentation for valg af tidsintervaller og overvejelser om sikkerhed af diagnoseregistrering på hospitalerne.

Ved at vaccinere effektivt mod varicella hos børn, mindsker man den exogene eksponering for VZV. Der er teorier om, at dette vil medføre en stigning i tilfældene af HZ, da kroppens naturlige immunrespons ikke bliver skærpet ved fortsat viruseksponering.

I gennemgangen af de følgende studier ser vi derfor på, om der er en stigning af HZ efter indførelse af VV.

NELSON ET AL, 2010: EVIDENCE OF INCREASING FREQUENCY OF HERPES ZOSTER MANAGEMENT IN AUSTRALIAN GENERAL PRACTICE SINCE THE INTRODUCTION OF A VARICELLA VACCINE [8].

#### SETTING:

Almen praksis, Australien.

#### DESIGN:

Retrospektiv analyse på patienter, (inkluderede i BEACH-projekt) set i almen praksis under diagnosekoden HZ i årene 1998-2009.

N: 1.078.671 (HZ: 2109)

I år 2000 kunne man købe VV privat i Australien og fra 2005 blev den en del af børnevaccinationsprogrammet.

Man har udnyttet at der i Australien er lavet et såkaldt BEACH-project (Bettering the Evaluation and Care of Health (BEACH), et national studie af praktiserende lægers patienter. Man har i denne gruppe i årene 1998-2009 set på de 1.078.671 inkluderede patienter og ud fra diagnosekoden S70, HZ, set hvordan udviklingen af kontakter med HZ er steget i denne periode.

#### RESULTATER:

Regressionsanalyse viste en signifikant stigning i forekomst af HZ i løbet af undersøgelsesperioden med en gennemsnitlig årlig stigning på 0,05 pr. 1000 patientfremmøder ( $P < 0,01$ ). Den gennemsnitlige alder hos disse patienter var mellem 57,5 og 64,1 år.

#### STYRKER OG SVAGHEDER:

Studiets størrelse med inklusion af over 1 mio. patienter er en styrke. Det er det også, at man ser på kontakterne i almen praksis, da det oftest er her patienterne vil blive set, da HZ i de fleste tilfælde ikke er hospitalskrævende.

Af svagheder kan nævnes risikoen for at patienterne har været hos flere forskellige praktiserende læger med samme HZ-problemstilling, og at de derfor kan være talt med flere gange.

Studiets resultater afhænger af, om de praktiserende læger får kodet rigtigt, hvilket potentielt kan give en falsk for lav incidens af HZ-tilfælde. Dette da man må formode, at der ikke er kodet med diagnosen HZ med mindre dette er konstateret. Risikoen for falsk forhøjet incidens af HZ vurderes derfor at være lille.

Hypigheden af HZ i baggrundsbefolkningen er ca. 3 pr. 1000 indbyggere, hvilket passer med at man i BEACH projektet finder 2109 patienter med HZ ud af 1.078.671. Man burde dog have taget højde for, at man igennem de sidste 60 år har set en stigning i tilfælde af HZ [7]. Dermed er noget af den stigning der ses i studiet altså ikke nødvendigvis grundet VV.

GIL-PRIETO ET AL, 2013: DIFFERENT VACCINATION STRATEGIES IN SPAIN AND ITS IMPACT ON SEVERE VARICELLA AND ZOSTER [9].

#### SETTING:

Hospitalsindlæggelser i Spanien i perioden 2005-2010.

#### DESIGN:

Retrospektiv analyse af patienter fremsøgt på diagnosekoden HZ under indlæggelse i ovenstående periode.

I 2006 begyndte man i nogle regioner i Spanien at vaccinere børn for VZV. Det drejede sig om i alt fire regioner i Spanien, der udgør tilsammen 15% af den spanske befolkning. De fire regioner inkluderede VV i deres rutinemæssige vaccinationsprogram af børn i alderen 15-18 måneder.

De øvrige 15 autonome regioner (85% af den spanske population) vaccinerede med VV på forskellige måder. Nogle vaccinerede børn fra 10-14 år. Nogle gav én dosis andre to doser. I mange regioner brugte forældre muligheden for at vaccinere deres børn ved egenbetaling. Den anslåede vaccinationsdækning i disse 15 regioner var i gennemsnit 32% fra 2008-2010, med et spænd fra 12% til 64% (distributionsdata leveret af IMS Health).

For at tage hensyn til ovenstående, har man lavet en "forskels-model" (a difference in difference model, for netop at tage højde for de forskellige måder at vaccinere på.

Det nationale informationssystem for hospitalsdata (ConjuntoMínimo Básico de Datos; CMBD) inkluderer anslået 98% af indlæggelser på offentlige hospitaler og dækker 99,5% af den spanske befolkning.

Man har i denne gruppe af indlæggelser set på udviklingen af indlæggelser fra 2005-2010 hvor patienter får diagnosekoden HZ ud fra den 9. internationale klassifikation af sygdomme ICD-9-CM (CIE-9-MC).

#### RESULTATER:

Der blev rapporteret i alt 27.736 udskrivelser under diagnosekoden HZ, i løbet af den 6-årige undersøgelsesperiode, svarende til en årlig forekomst på 10,33 pr. 100.000 indlæggelser. Stigningen af HZ-tilfælde steg ikke signifikant i perioden, når man så på den samlede population ( $p = 0,794$ ).

Isolerede man på alder så man, at mere end 50% af indlæggelserne fandt sted hos patienter ældre end 75 år, og hvis man isolerede tallene for patienter ældre end 84 år fandt man, at raten af indlagte patienter med HZ steg signifikant fra 53,73 (CI 95%: 51,94–55,52) pr. 100.000 indlæggelser i perioden 1997–2005 til 97,68 (CI 95 %: 91,62-103,73) pr. 100.000 indlæggelser i 2010.

#### STYRKER OG SVAGHEDER:

Man kunne vha. et stort registreringssystem sikre, at 98% af alle indlæggelser i Spanien blev inkluderet i undersøgelsen. Dette sikrer at stort set al data er inkluderet i undersøgelsen.

Da det er et retrospektivt studie er der ingen confirmation bias. Man ser kun på registreringen af HZ hos tidligere indlagte.

Af svagheder kan nævnes, at data afhæng af hospitalslægenes grundighed ift. at udskrive patienter med den rigtige diagnosekode. Her er primært risiko for underregistrering, som kan være fordi lægerne ikke registrerer diagnosen, hvis det fx ikke var den primære indlæggelsesårsag, eller at sundhedspersonalet ikke opdagede at patienterne havde HZ.

Det ville have givet studiet større styrke, hvis hele Spanien havde startet VV af alle børn samtidig, så man derved kunne undgå forskels-formlen. Der er i studiet meget stor heterogenitet i den måde man vaccinerer på i de forskellige dele af landet. De forsøger at kompensere for dette med netop forskels-formlen, men dette ses stadig som en mulig confounder.

Vaccinationerne startede først i 2006, og det er usikkert, om man allerede efter seks år kan se effekten af dette i forhold til, hvor mange der udvikler HZ. Desuden vil mange pga den svingende vaccinationsdækning i landet samlet set, fortsat møde uvaccinerede børn og unge. Man kan overveje, om det kan give et falsk lavere antal tilfælde af HZ.

Man har set en stigning af indlæggelser hos patienter ældre end 75 år på 3,2 % siden 2006. Dette vil formentlig give et højere antal indlæggelser af patienter med HZ, da det netop er de ældre patienter, der rammes af denne sygdom. Dette kan resultere i en stigning i HZ tilfælde som ikke skyldes VV, men en naturlig udvikling grundet aldersfordelingen i befolkningen.

**PATEL ET AL 2008: HERPES ZOSTER-RELATED HOSPITALIZATIONS AND EXPENDITURES BEFORE AND AFTER INTRODUCTION OF THE VARICELLA VACCINE IN THE UNITED STATES [10].**

**SETTING:**

USA. Hospitalsindlæggelser i perioden 1993-2004.

**DESIGN:**

Retrospektiv analyse af patienter udskrevet med diagnosekoden HZ .

Raten af børn vaccineret med VV steg i USA fra 12,2% i 1996 til 87,5% i 2004. I samme periode har man lavet en retrospektiv analyse af patienter, der blev udskrevet med diagnosekoden HZ fra hospitaler rundt omkring i USA.

Man har udtrukket patientinformation fra en database, kaldet Nationwide Inpatient Sample (NIS). NIS er den største database med oplysninger om indlæggelser på hospitaler i USA.

Man så på patienter indlagt med HZ i perioden 1993-2004. Derved fik man i studiet 3 år fra 1993-1996, hvor der endnu ikke var indført VV i landet, og dermed et sammenligningsgrundlag eller baseline inden opstart af VV.

Man søgte efter diagnoser vedrørende HZ vha. den internationale klassifikation af sygdomme, ICD-9-CM, som indeholder i alt 15 koder for HZ.

Man valgte at aldersopdele patienterne og havde fokus på aldersgruppen +60 år, da disse i USA kunne få støtte til HZ-vaccine.

**RESULTATER:**

Via NIS kunne man gennemgå 6,4-8 mio. epikriser fra hvert år i perioden 1993-2004. Af de epikriser fandt man, at antallet af udskrevne patienter med diagnosen HZ steg i samme periode fra 10.314 til 15.154.

Denne stigning blev først tydelig efter 5 år fra start af skoldkoppevaccine, og forfatterne formoder at det først er her at andelen af vaccinerede børn er så stor at det begynder at påvirke HZ-tilfældene.

Så man på gruppen fra 50-59 år, var der 2,07 HZ relaterede hospitalsindlæggelser (95% CI, 2,02-2,31) pr. 10.000 amerikanere. Hvis man derimod så på aldersgruppen +60 år var denne rate på 11,23 indlæggelser pr 10.000 amerikanere (95% CI, 11.03-11.45). Dvs. der var næsten 6 x så mange indlæggelser hos den ældre aldersgruppe sammenlignet med den yngre.

I 2004 så man at patienter indlagt med HZ var steget til 2,5 (95% CI, 2.38-2.62) pr. 10.000 indbyggere, signifikant højere end årene op til 2002. Se figur 1. (Ca. 2,1 fra 1993-2001).

**STYRKER OG SVAGHEDER:**

Studiets størrelse med gennemgang af 6,4-8,0 mio. epikriser årligt er en styrke.

Forfatterne af studiet påpeger selv i diskussionen, at man i et andet studie (Jumaan et al.[28]) så på antallet af sete patienter i primærsektoren med HZ i perioden 1992-2002, og her fandt man ikke nogen signifikant stigning i HZ tilfælde i perioden.

At de i det her studie finder det modsatte, kan muligvis forklares ved, at de følger patienterne til 2004 altså 2 år længere. Det kunne tyde på, at det at vaccinere børnene i en befolkning kræver nogle år før det påvirker antallet af HZ-tilfælde. Det vil kræve studier med længere opfølgningstid at afklare dette.

Man har i Jumaan et al. [28] kun set på HZ tilfælde diagnosticeret i de private klinikker, hvor man i dette studie har set på alle indlæggelser, også på de hospitaler, hvor der er offentlig ydelse. Dette kan gøre, at man i Jumaan et al. muligvis har inkluderet færre ældre. Dette gælder hvis man antager, at de ældre som samlet gruppe ikke har en ligeså stærk økonomi som de yngre. I så fald vil der være tale om selektionsbias.

Af svagheder kan nævnes, at man også i dette studie er risiko for at HZ underregistreres ved udskrivelse.

Man ser på hospitalsindlæggelser fra 1993-2004 og man må derfor overveje om antallet af ældre i samme periode kan være steget, da levetiden hele tiden øges. Hvis det er tilfældet, vil man få et falsk forhøjet antal HZ-indlæggelser på den baggrund, at befolkningen bliver ældre, samt at man i de sidste 60 år generelt har set en stigning i antallet af patienter med HZ [7].



## DISKUSSION

Efter denne gennemgang af resultaterne, vil vi nu forsøge at besvare vores fire forskningsspørgsmål.

### EFFEKT OG VARIGHED:

Vi fandt, at effekten af vaccinen er god (effekt for enkelt dosis på 55-87% og for to doser på 84-98% med en endnu højere beskyttelse for moderat-svær sygdom). Ingen studier har vist en aftagende effekt af vaccinen over tid [7]. Flere artikler belyser spørgsmålet om anbefaling af én-dosis versus to-dosis vaccine, og det er efterhånden blevet anbefalingen langt de fleste steder, at der opnås bedst beskyttelse mod varicellainfektion med to doser [18].

Der findes endnu ikke data på, om vaccinen giver livslang immunitet, da den først blev implementeret relativt nyligt (fx. for USA's vedkommende med 2-doser i 2006), hvilket ikke muliggør et tilstrækkeligt antal observationsår.

Der er bestemt grundlag for langtids follow-up studier på sigt med fx. måling af antistof-titer årtier efter færdigvaccination. Os bekendt er det foreløbigt længstvarende studie et fjortenårigt prospektivt studie, og dette viste ingen aftagende effekt af vaccinen, men derimod et fald i antallet af gennembrudstilfælde i de sidste år af undersøgelsen [5].

Manglen på sikker viden om langtidseffekt af vaccinen rejser nye spørgsmål, fx om man som vaccineret kan vide sig sikker mod infektion med VZV ved fremtidig graviditet?

### BIVIRKNINGER:

I denne opgave har vi valgt at fokusere på risikoen for alvorlige bivirkninger efter VV, og ikke de mere almindelige, milde og forbigående bivirkninger som feber, hududslæt og ubehag på indstiksstedet.

I de studier vi har kigget på, som undersøger alvorlige bivirkninger som følge af VV finder Liu et al [1], at der ser ud til at være en øget forekomst af pneumoni fra dag 36-42 efter vaccinen sammenholdt med dag 43-86. Man fandt derimod ikke øget forekomst af ITP, encephalitis, meningitis eller iskæmisk stroke i samme periode. Dog fandt man en øget risiko for ITP hos børn, der samtidig med VV fik MFR vaccinen.

MacDonald et al [2] ser specifikt på risiko for akut iskæmisk stroke efter VV, men finder ingen øget risiko. Det har ikke været muligt at finde studier der specifikt belyste risiko for de øvrige bivirkninger undersøgt i Liu et al [1]. Men det ville være relevant i et fremtidigt studie at se specifikt på f.eks. risiko for pneumoni.

De alvorlige bivirkninger man specifikt undersøgte i Liu et al [1], er defineret ud fra omfattende indberetninger af bivirkninger efter VV blev indført i USA (ud fra 48 millioner doser vaccine). Derfra har man set på, hvilke af de indberettede bivirkninger, der kunne have plausibel sammenhæng med vaccinen, og som samtidig var veldefinerede i ICD-9 klassifikationssystemet. Vi er i litteratursøgningen til denne opgave ikke stødt på studier, der har undersøgt for andre, mulige alvorlige bivirkninger og har derfor valgt at fokusere udelukkende på de ovenfor nævnte.

Samlet set vurderes VV at være en sikker vaccine for immunkompetente, dog har et enkelt studie vist let øget risiko for pneumoni fra dag 36-42 efter vaccination. Ellers er der ikke i de studier, vi har gennemgået, fundet risiko for alvorlige bivirkninger.

### HERPES ZOSTER:

En af bekymringerne ved at gøre VV til en del af børnevaccinationsprogrammet er, at man på den måde udsætter den ældre population (+50 år) for en større risiko for at udvikle HZ. Teorien bag dette er at hvis man vaccinerer alle børn mod varicella, vil folk, særligt i den nuværende aldersgruppe 10-44 år, igennem

deres liv ikke blive eksponeret for wild-type varicella og dermed ikke danne ligeså mange antistoffer mod VZV.[31-32] [36-40]]

Denne teori hedder exogenous boosting hypothesis og belyses i et studie fra 2020, at have nogen effekt på immuniteten overfor HZ i årene efter kontakt med et varicella-positivt barn. Der er dog ikke fuld beskyttelse[33]

Matematiske udregninger viser dog at man efter en massevaccination med VV først vil se den endelige indvirkning på HZ-tilfælde 30-50 år efter start. [31,40]

De tre studier vi har set på i denne gennemgang [8,9,10] konkluderer, at hvis man vaccinerer børn med VV vil man formentligt øge incidensen af HZ i den ældre befolkningsgruppe. Nelson et al [8] viste, at antallet af patienter med HZ gennemsnitlig steg 0,05 pr. 1000 patientfremmøder ( $P < 0,01$ ). Dette var også tilfældet i Miresh et al [10], hvor antallet af udskrevne patienter med diagnosen HZ steg fra 10.314 til 15.154, i samme periode hvor VV blev indført i børnevaccinationsprogrammet. Her så man desuden at over 6 gange så mange ældre patienter (+60 år) i forhold til unge blev ramt af HZ.

I det spanske studie Gil-Prieto et al [9] fandt man kun en signifikant stigning i HZ-tilfælde i gruppen af ældre patienter +84 år, hvor antallet af indlæggelser steg fra 53,73 pr. 100.000 i perioden 1997–2005 til 97,68 pr. 100.000 i 2010.

I et review fra 2008 med gennemgang af flere amerikanske studier fandt man, at der ikke var en klar sammenhæng mellem VV og stigning af antal HZ-tilfælde [40], (ligesom vi kan se ud fra gennemgangen af ovenstående studier), men at der er brug for flere studier på området.

Man skal selvfølgelig fortsat nøje overveje, om man ved at vaccinere børn for varicella i stedet flytter problemet til en ældre befolkningsgruppe. En mulig løsning på dette kunne være at vaccinere den ældre befolkning med HZ vaccine.

I Nelson et al [8] foreslås, at man vaccinerer alle +65 årige for HZ, da det i andre studier er vist, at de vaccineredes risiko for at dø af HZ eller udvikle postherpetisk neuralgi bliver markant nedsat [33][34]

I denne opgave har vi som formål at samle nødvendig viden til forældre, så de i samarbejde med egen læge kan beslutte, om de vil vaccinere deres børn med VV. Det, at vaccinen risikerer at øge incidensen af

HZ hos de ældre, mener vi ikke skal indgå i standardinformationen til forældrene, da baggrunden for dette er kompleks og endnu ikke fuldt belyst. De foreliggende studier på området lige nu er ikke enige, hvilket ikke tyder på klar sammenhæng. VV er godkendt af sundhedsstyrelsen i Danmark, hvilket vi anser som en blåstempling på trods af den mulige øgede risiko for HZ hos de ældre. Samlet set mener vi derfor, at den eventuelle risiko for stigning i HZ tilfælde ikke overskygger de positive effekter af VV, specielt set i lyset af, at man samtidig har HZvaccine tilgængelig, som ligeledes er en sikker og effektiv vaccine.

#### GENERELT:

Ud fra ovenstående diskussion og resultater, har vi tilsyneladende en effektiv vaccine med få bivirkninger mod en hyppig sygdom med stor samfundsøkonomisk betydning. Når vaccinen samtidig anbefales af WHO, kan det undre, at et velhavende land som Danmark ikke har indarbejdet VV i børnevaccinationsprogrammet. I indledningen er beskrevet de kriterier, som SST vurderer, når der tages stilling til, om en ny vaccine skal optages i det statslige vaccinationsprogram. Af disse synes det kun at være alvorlighedskriteriet og forældrenes accept, som kan diskuteres at være opfyldt. Generelt har varicella været opfattet som en børnesygdom med et mildt forløb. I tidligere opgave har denne opfattelse været anfægtet af infektionsmedicinsk specialist [29] og WHO anslår en mortalitet på 3/100.000 [26]. Det skal dog overvejes nøje, om man kan sikre en fortsat tilslutning til vaccinationsprogrammet efter en evt. tilføjelse af VV, da indførelse af ny vaccine tidligere har været mødt med skepsis og fald i tilslutning (f.eks. vaccine mod livmoderhalskræft). Dette har betydning da WHO vurderer, at der bør tilstræbes en vaccinedækning på min. 80% for at hindre fremtidige udbrud i befolkningen[26].

Det er en svaghed i denne forskningsopgave, at litteraturgennemgangen er selektiv, dvs. at vi har selekteret i de tilgængelige artikler og selv "plukket ud" af det, som vi fandt relevant og interessant. Der vil derfor være en risiko for, at vi har overset brugbare artikler, som kunne have haft relevans for at belyse spørgsmålene.

#### KONKLUSION

Vi er i gruppen enige om, at vi trygt vil lade vores egne børn vaccinere med VV. Vi finder, at de ulemper, som er forbundet med vaccination, rigeligt opvejes af fordelene.

Som beskrevet flere steder i rapporten, er VV (Varivax) godkendt af SST, men ikke indarbejdet i børnevaccinationsprogrammet. Dette medfører, at det er op til forældrene at afholde udgifterne til vaccination (f.eks. 810kr pr vaccination ved vaccinespecialisten.dk) og selv at tage initiativ til vaccinationen eller søge oplysning herom. Dette vil naturligt medføre, at det dels er børn af ressourcestærke forældre, der får VV, dels at der må forventes en meget lav vaccinedækning i Danmark - modsat anbefalingen fra WHO. Da der mangler en klar udmelding fra SST, bliver det egen læge, der må påtage sig opgaven med at vejlede forældre om fordele og ulemper ved VV, indtil den i fremtiden evt. bliver indarbejdet i børnevaccinationsprogrammet.

Vi har ud fra ovenstående resultater og diskussion listet nogle refleksionspunkter, man som praktiserende læge kan læne sig op ad, når man sidder i vejlederrollen. Disse kan danne baggrund for videreformidling af viden, som forældrene kan træffe beslutning om vaccination mod varicella ud fra.

#### REFLEKSIONSPUNKTER:

- Beskyttelse mod skoldkopper efter vaccination med en enkelt dosis vurderes at være på 55-87% og for to doser på 84-98% med en endnu højere beskyttelse for moderat-svær sygdom.
- Ingen studier har vist en aftagende effekt af vaccinen over tid.
- Vi har ikke kendskab til studier, som har vist risiko for alvorlige eller livstruende bivirkninger ved vaccinen, fraset et enkelt studie, som finder let øget risiko for lungebetændelse i 5.-6. uge efter vaccination. Der er dog, som for alle andre vacciner, risiko for milde, forbigående bivirkninger som f.eks. feber, ømhed og rødme ved indstiksstedet og skoldkoppelignende udslæt.
- Der er efter vaccination en risiko for senere i livet at udvikle helvedesild, men denne risiko er mindre efter vaccination end efter smitte med skoldkopper.
- Idet vaccinen er for egenbetaling og skal gives af to omgange for at have den bedste virkning, skal man som forældre beregne en udgift på ca 1100kr pr barn + evt. vaccinationsgebyr til læge.

## REFERENCER

- [1] Chia-Hung Liu, Yi-Chun Yeh, Wan-Ting Huang, Wei-Chu Chie, K. Arnold Chan. "Assessment of pre-specified adverse events following varicella vaccine: A population-based self-controlled risk interval study" 2020 PMID: 32046891
- [2] Shannon E. MacDonald, Douglas C. Dover, Michael D. Hill, Adam Kirton, Kimberley A. Simmonds and Lawrence W. Svenson: Is varicella vaccination associated with pediatric arterial ischemic stroke? A population-based cohort study. 2018 PMID: 29655630
- [3] Margerat A Maglione et al "Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review" 2014 PMID: 25086160
- [4] B.Hao, Z.Chen, G.Zeng, L.Huang, C.Luan, Z.Xie, J.Chen, M.Bao, X.Tian, B.Xu, Y.Wang J.Huang. Efficacy, safety and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in healthy children in China. Double-blinded, randomised, placebo-controlled trial 2018 PMID: 30616012
- [5] Roger Baxter, Paula Ray, Trung N. Tran, Steve Black, Henry R. Shinefield, Paul M. Coplan, Edwin Lewis, Bruce Fireman and Patricia Saddier. "Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study" 2013 PMID: 23545380
- [6] Expert Review of Vaccines. Charlotte Warren-Gash, Harriet Forbes & Judith Breuer. "Varicella and herpes zoster vaccine development: lessons learned", 2017 PMID 29047317
- [7] Peter Wutzler, Paolo Bonanni, Margaret Burgess, Anne Gershon, Marco Aurelio Safadi, Giacomo Casabona: "Varicella vaccination - The global experience". 2017. PMID 28644696
- [8] Mark R. Nelsen, Helena C. Britt and Christopher M Harrison "Evidence of increasing frequency of herpes zoster management in Australian general practice since the introduction of a varicella vaccine" 2010.
- [9] Ruth Gil-Prieto, Stefan Walter, Alba Gonzalez-Escalada, Laura Garcia-Garcia, Patricia Marin-Garcia,, Angel Gil-de-Miguel 2013. "Different vaccination strategies in Spain and its impact on severe varicella and zoster"
- [10] Miresh S. Patel, BSChem, Achamyelah Gebremariam, MS and Matthew M. Davis. "Herpes Zoster-Related Hospitalizations and Expenditures Before and After Introduction of the Varicella Vaccine in the United States" 2008.
- [11] Sebastian J Gray, Katrina Cathie "Fifteen-minute consultation: Chickenpox vaccine-should parents immunise their children privately?"2019 PMID: 30077987
- [12] Annamaria Huber, Judith Gazder, Orsolya Dobay, Zsafia Meszner, Andrea Horvath, "Attitudes towards varicella vaccination in parents and paediatric healthcare providers in Hungary" 2020 PMID: 32546413
- [13] Helen Marshall, Philip Ryan, Don Robertsen, Justin Beilby "Varicella immunisation practice: Implications for provision of a recommended, non-funded vaccine" 2009 PMID: 19493123
- [14], Margarita Riera-Montes, Kaatje Bollaerts, Ulrich Heining, Niels Hens, Giovanni Gabutti, Angel Gil, Bayad Nozad, Grazina Mirinaviciute, Elmira Flem, Audrey Souverain, Thomas Vestraeten, Susanne Hartwig: "Estimation of the burden of varicella in Europe before the introduction of universal childhood immunization" 2017 PMID: 28521810
- [15] A P Grillo, F W Fraunfeller " Keratitis in association with herpes zoster and varicella vaccines" 2017 PMID: 28837183
- [16] Nancy Thiry, Philippe Beutels, Pierre Van Damme, Eddie Van Doorslaer: "Economic evaluations of varicella vaccination programmes: a review of the literature" 2003 PMID: 12484801
- [17] Expert review: Jessica Leung, Karen r. Broder, Mona Marin: "Severe varicella in persons vaccinated with varicella vaccine (breakthrough varicella): a systematic literature review" 2017 PMID 28276305

- [18] Watson B, Boardman C, Laufer D, Piercy S, Tustin N, Olaeye D, et al. Humoral and cell-mediated immune responses in healthy children after one or two doses of varicella vaccine. *Clin Infect Dis* 1995;20:316-319
- [19] <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/paediatric/tilstande-og-sygdomme/infektioner/skoldkopper/>
- [20] <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hud/tilstande-og-sygdomme/vesikulaere-tilstande/herpes-zoster/>
- [21] <https://www.ssi.dk/vaccinationer/vaccineleksikon/s/skoldkoppevaccine>
- [22] <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/9002>
- [23] <https://www.ssi.dk/vaccinationer/vaccineleksikon/h/helvedesildvaccine>
- [24] <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/7543>
- [25] <https://www.sst.dk/da/Opgaver/Forebyggelse/Boernevaccinationsprogrammet>
- [26] [https://www.who.int/immunization/position\\_papers/WHO\\_pp\\_varicella\\_herpes\\_zoster\\_june2014\\_presentation.pdf](https://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_pp_varicella_herpes_zoster_june2014_presentation.pdf)
- [27] <https://www.sst.dk/da/Viden/Vaccination/Fakta-om-vaccination/Indfoerelse-af-nye-vacciner>
- [28] Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992–2002. *J Infect Dis* 2005; 191: 2002-2007.
- [29] Forskningstræningsopgave 2017, Specialeuddannelsen i Almen Medicin, Aarhus Holdnr. 35, Mette Brander Christmann, Katrine Quistorff Schmidt og Thea Aasted Isaksen
- [30] Vasquez M, LaRussa PS, Gershon AA et al “The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice *N Engl. J Med* 2001; 344:955-60.
- [31] M Brisson, NJ Gay, WJ Edmunds, NJ Andrews: “Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox” 2002 PMID 12057605
- [32] Sara L Thomas, Jeremy G Wheeler, Andrew J Hall. “Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study” 2002 PMID 12241874
- [33] Thomas Hardler, Anette Siedler: “Systematic Review and Meta-analysis of Chickenpox Vaccination and Risk of Herpes Zoster: A Quantitative View on the “Exogenous Boosting Hypothesis” 2019 PMID 30590491
- [34] M N Oxman et al “ A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults” 2005 PMID 15930418
- [35]. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med.* 1965;58:9–20
- [36]. Solomon BA, Kaporis AG, Glass AT, Simon SI, Baldwin HE. Lasting immunity to varicella in doctors study (L.I.V.I.D. study). *J Am Acad Dermatol.* 1998;38(5 pt 1):763–765
- [37]. Terada K, Hiraga Y, Kawano S, Kataoka N. Incidence of herpes zoster in pediatricians and history of reexposure to varicellazoster virus in patients with herpes zoster [in Japanese]. *Kansenshogaku Zasshi.* 1995;69(8):908–912
- [38]. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet.* 2002;360(9334):678–682
- [39]. Garnett GP, Ferguson NM. Predicting the effect of varicella vaccine on subsequent cases of zoster and varicella. *Rev Med Virol.* 1996;6(3):151–161

[40] Varicella Prevention in the United States: A Review of Successes and Challenges Mona Marin, MDa, H. Cody Meissner, MDb, Jane F. Seward, MBBS, MPHa

FORFATTER/ ÅR	SETTING	N	DESIGN	RESULTATER	STYRKER/SVAGHEDER	KONKLUSION
B.Hao et al 2018	Fra 22.aug 2016-19.sep 2016 i Kina lige før forventet årstidspeak i varicella.  Børn mellem 1-12 år.	5997	Double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial	Vaccineeffekt: 87,1% i overvågningsperioden og 89,2% for breakthrough varicella.  Sikkerhed/lette bivirkninger: Ingen signifikant forskel i de to grupper.  Immunitet/antistofrespons: 97,1% i vaccinegruppen.	<b>STYRKER:</b> Stort studie med laboratorie- bekræftet varicella, hvilket præciserer effekten.  <b>SVAGHEDER:</b> Der er ikke observeret svære tilfælde af varicella i studiet, så vaccineeffekten på dette kendes ikke.  Effekten er kun evalueret på kort sigt (fra dag 31 til 6-7mdr efter vaccinen)  Kun effekt af én dosis vaccine er belyst.	VV giver effektiv beskyttelse.  Case-kontrol studier kan være nødvendige for at vurdere effekten på længere sigt.
Warren-Gash et al 2017	Review der belyser VV og herpes zostervaccinens effekt, sikkerhed og dækning ud fra trials, observationsstudier fra store rutine helbredsdata og kliniske post-marketing overvågningsstudier	-	Expert Review			Konkluderer at vaccinen er effektiv og sikker, især mod svær varicella.(Baseret på tal fra USA)  Andre lande i nordeuropa har valgt ikke at implementere vaccinen pga. usikker cost- effectiveness.  Vaccine mod zoster (Zostavax) har vist at kunne halvere antal tilfælde af zoster og reducere post-herpetisk neuralgi med 2/3 hos immunkompetente



Baxter et al 2013	Nordlige Californien, alle børn 1-2 år, der via KPNC fik vcv-vaccine juni - november 1995	7585	Prospektivt cohortestudie ved tlf.interview hver 6. måned i 14 år.	<p>15,9 gennembrudstilfælde /1000 PY mod ca. 150 /1000 PY hos uvaccinerede.</p> <p>Ingen gennembrudstilfælde efter to doser.</p> <p>0,45 bekræftede tilfælde af VZ /1000 PY mod ca 0,73 /1000 PY forventet hos uvaccinerede.</p>	<p><b>SVAGHEDER:</b> Forældre stiller VZV diagnose uden kontrol. Sammenligning med historiske data.</p> <p><b>STYRKER:</b> Langt forløb, lille frafald.</p>	<p>Varivax er effektivt sygdomsforebyggende (ca 90% reduktion) uden tegn til aftagende effekt med tiden.</p> <p>Bedst beskyttelse ved to doser.</p> <p>Ingen øgning og formentlig en reduktion af HZ-tilfælde.</p>
Wutzler et al 2017	Litteraturgennemgang, 127 kilder	-	Expert review	<p>1) VZV-vaccinens effektivitet: 84-98% efter to doser, højere beskyttelse mod alvorlig sygdom.</p> <p>2) Samlet set færre tilfælde af varizella, men måske et senere peak. Det kan være nødvendigt i en periode at vaccinere den ældre befolkning.</p> <p>3) Over en kortere periode kan forventes flere udbrud af zoster, men på sigt vil dette falde.</p>	<p><b>STYRKER:</b> Talrige referencer, highlightet de referencer med antaget størst interesse for læseren.</p> <p><b>SVAGHEDER:</b> Ingen beskrivelse af litteratursøgning.</p> <p>5/6 forfattere bliver lønnet af GSK eller MSD, der producerer VV.</p>	<p>Lande der har indført 2-vaccine program har set fald i varicella-tilfælde uden at se en stigning hos voksne eller flere tilfælde af zoster.</p>
MacDonald 2018	Alle børn født i perioden 1. jan 2006 - 31. dec. 2013 i provinsen Alberta, Canada	368.992 børn	Retrospektivt populations-baseret kohorte-studie	<p>Antal arteriel iskæmisk stroke (AIS) pr 100.000 personår i risiko:</p> <p>ikke vaccinerede: 6,8 (CI 1,3-12,2)</p> <p>vaccinerede: 7,8 (CI 4,8-10,9)</p>	<p><b>STYRKER:</b> Stort studie</p> <p>Sikker registrering af data ud fra personnumre</p> <p><b>SVAGHED:</b> Få events og derfor brede konfidensintervaller</p> <p>Usikkerhed om registrering af diagnosekoder</p>	<p>Ingen øget risiko for AIS efter VV sammenlignet med ingen vaccine</p>

Liu et al 2019	Børn i alderen 12-35 mdr i Taiwan som har fået 1 dosis VV fra 2004-2014	1 194189 børn	Nationalt observationsstudie.  Undersøger association mellem VV og risiko for forudbestemte bivirkninger (pneumoni, ITP, meningitis, encephalitis, iskæmisk stroke)	Ingen øget risiko for ITP, meningitis, encephalitis eller iskæmisk stroke.  Ophobning af pneumonitilfælde fra 36-42 dage efter vaccination. Øget risiko for ITP hos børn vaccineret med VV og MMR samtidig	Meget stort studie. Stor tilslutning til vaccinen (95%). Giver power selvom der kigges på sjældne events. Mangler overvejelser vedr. valg af tidsintervaller (risikointerval og kontrol- interval) samt sikkerhed af diagnoseregistrering på hospitalerne.	Lille øget risiko for pneumoni i 6. uge efter vaccination
Nelson et al 2010	Almen praksis i Australien	1 078671	Retrospektiv analyse	Årlig stigning på 0.05 per 1000 inkluderede i forekomst af HZ (P<0.01) fra 1998-2009.	<p><b>STYRKER:</b> Stort studie</p> <p>Primærsektoren er med stor sandsynlighed det sted man vil se de fleste patienter med HZ, da kun patienter med alvorlige infektioner indlægges.</p> <p><b>SVAGHEDER:</b> Muligt at patienter er talt dobbelt.</p> <p>Man har ikke taget højde for den naturlige stigning man har set af HZ patienter de sidste 60 år.</p>	Efter indførelse af VV i Australien ses signifikant øget hyppighed af herpes zoster udbrud blandt de ældre.

<p>Gil-Prieto et al, 2013</p>	<p>Hospitalssektor i Spanien</p>	<p>Ikke oplyst</p>	<p>Retrospektiv analyse</p>	<p>Udviklingen af indlagte med HZ fra 2005-2010 var ikke signifikant. Man fandt en stigning fra 9,71 til 10, (<math>p = 0.794</math>) ud af 100.000 i denne periode. Så man på aldersgruppen +84 var denne signifikant. 69,55 til 97,68 (<math>p = 0.026</math>)</p>	<p><b>STYRKER:</b> 98 % af alle indlæggelser blev inkluderet i studiet.</p> <p>Vha. diagnosekoder kunne man forsøge at få registreret alle med HZ under indlæggelse.</p> <p><b>SVAGHEDER:</b> Stor heterogenitet af gruppen af patienter da regionerne i Spanien vaccinerede med VV på forskellige måder.</p> <p>Man har ikke taget højde for den naturlige stigning man har set af HZ patienter de sidste 60 år.</p>	<p>Der ses ikke en øgning af HZ hvis man ser på den brede aldersgruppe, men hvis man isolerer de ældre + 84 ser det ud til at der er en signifikant stigning i HZ-indlæggelser i perioden 2005-2010.</p>
<p>Patel, 2008</p>	<p>Hospitalssektoren i USA</p>	<p>76,8-96 mio.</p>	<p>Retrospektiv analyse</p>	<p>Ingen signifikant stigning i HZ-indlæggelser hvis man ser over alle aldersgrupper. Isoleres aldersgruppen +65 år, da ses en signifikant stigning fra årene 1993-2001 til årene 2002-2004.</p>	<p><b>STYRKER:</b> Stort studie med mange inkluderede patienter. Ca. 6,4-8 mio epikriser blev hvert år inkluderet.</p> <p>Man ser ikke kun på privathospitaler, men også de offentlige hospitaler, hvor særligt de gamle patienter bliver set.</p> <p><b>SVAGHEDER:</b> Man har ikke taget højde for den naturlige stigning man har set af HZ patienter de sidste 60 år.</p> <p>Man er afhængig af at diagnosen HZ ved udskrivelse registreres på epikrisen.</p>	<p>Man så en signifikant stigning af patienter med HZ i årene 1993-2004, i gruppen af patienter over 65 år, og man foreslår derfor, at man overvejer vaccination af denne gruppe med HZV.</p>