



Forskningstræningsopgave 2018

# SKOLDKOPPEVACCINE I DANMARK

Johan Kongshaug Stoltz  
Anja Popp Mølgaard Riis  
Nikolaj Frederik Lansky Otto  
Vidya Kumarathas Pedersen

Vejleder: Bo Christensen

Hold 38



## Indholdsfortegnelse

<b>Introduktion</b> .....	<b>2</b>
<i>Varicella zoster</i> .....	2
<i>Varicella zoster vaccine</i> .....	3
<i>Krav til nye vacciner</i> .....	3
<b>Formål</b> .....	<b>4</b>
<b>Metode</b> .....	<b>4</b>
<i>Litteratursøgningsdelen</i> .....	5
<i>Spørgeskemaundersøgelse</i> .....	6
<b>Resultater</b> .....	<b>7</b>
<i>Varicella i Europa</i> .....	7
<i>Socioøkonomi</i> .....	7
<i>Holdning i tidligere studier</i> .....	7
<i>Vaccinationseffekt og -sikkerhed</i> .....	8
<i>Holdning i almen praksis</i> .....	8
<b>Diskussion</b> .....	<b>10</b>
<i>Varicella zoster vaccinenes plads i Danmark</i> .....	10
<i>Sikkerhed</i> .....	11
<i>Effekt</i> .....	11
<i>Socioøkonomi</i> .....	11
<i>Holdning til VZV i Danmark</i> .....	12
<b>Konklusion</b> .....	<b>13</b>
<b>Referenceliste</b> .....	<b>14</b>
<b>Bilag 1</b> .....	<b>15</b>
<b>Bilag 2</b> .....	<b>16</b>
<b>Bilag 3</b> .....	<b>17</b>

## Introduktion

Varicellavaccination (VZV) er en fast del af børnevaccinationsprogrammet i flere lande, både i Europa og resten af verden, men er ikke med i det danske børnevaccinationsprogram. Det er dog muligt at få vaccinen, men dette bruges meget lidt i Danmark. Ingen af de praksis vi i vores gruppe er tilknyttet, informerer rutinemæssigt om muligheden for vaccination i forbindelse med børneundersøgelserne, og vi støder kun meget sjældent på forældre, som efterspørger vaccinen. I vores specialeundervisning stiftede vi bekendtskab med en underviser, som på det kraftigste anbefaler VZV, hvilket står i kontrast til vores oplevelser fra almen praksis. Forskellen i de officielle vaccinationsanbefalinger og en specialists anbefalinger har gjort os nysgerrige på dels selve vaccinen, men også på holdningen til denne vaccine blandt de alment praktiserende læger. Der er i tidligere forskningstræningsopgaver belyst VZV sikkerhed, og holdning til VZV blandt forældre og infektionsmedicinere.

Vi vil derfor i denne opgave undersøge holdningen til VZV blandt praktiserende læger og sammenholde dette med nyeste viden om vaccins effekt og sikkerhed.

## Varicella zoster

Varicella zoster (VZ) er en infektionssygdom, som er almindeligt forekommende i Danmark. Den skyldes infektion med VZ-virus og er ekstremt smitsom. Over 90% af alle børn har haft infektionen før 10-års alderen, og 95% har antistoffer når de er fyldt 20 år. Der ses epidemier hvert 2. til 5. år. Sygdommen er karakteriseret ved feber samt et generaliseret kløende udslæt. Det typiske forløb af sygdommen er mildt og selvlimiterende og varer sjældent over 2 uger.<sup>16</sup>

Alvorlige komplikationer og død forekommer yderst sjældent. Særligt udsatte er spædbørn og voksne samt gravide, hvor infektionen kan medføre misdannelser hos fostret eller neonatal infektion. Patienter med nedsat immunforsvar er også i særlig risiko for et alvorligt forløb. Blandt de VZ-tilfælde der ses i almen praksis, tilstøder der komplikationer hos 2-6%. Indlæggelse som følge af VZ og komplikationer hertil sker hos 4 ud af 100.000 personer pr. år på europæisk plan. De fleste indlæggelser ses hos børn på 0-12 måneder, ca. 100 pr. 100.000 børn pr. år. Den gennemsnitlige indlæggelse varer 3-8 dage. Langvarige sequelae ses hos ca. 8,7% af de indlagte. De hyppigste komplikationer er ardannelse samt superinfektion i hud og bløddele. Sjældnere ses neurologiske komplikationer som cerebellar ataksi (ca. 1 ud af 4000 børn < 15 år), meningitis og encefalitis (ca. 1 ud af 33.000-50.000 tilfælde). Respiratoriske komplikationer (fx pneumoni) ses hos ca. 12% af de indlagte, og er den hyppigste komplikation blandt voksne. Sjældent ses komplikationer i form af osteomyelitis, arthritis, nekrotiserende fascitis, vaskulitis og sepsis. Disse komplikationer er også hyppigst forekommende blandt voksne. CNS-komplikationer forekommer hyppigere blandt børn.<sup>12,16,17</sup>

Mortaliteten ved VZ-infektion varierer i forskellige studier mellem 0,01 og 5,4% af de hospitaliserede tilfælde. Mortaliteten er højere hos patienter over 15 år sammenlignet med patienter mellem 1 og 4 år. De fleste dødsfald er set hos tidligere raske personer. Ifølge WHO er mortaliteten blandt patienter med de nævnte komplikationer ca. 1 ud af 40.000.<sup>12,17</sup>

Ved infektion i graviditeten er det særligt risikofyldt i de første 20 uger. Her opstår der misdannelser hos 1-2% af fostrene. Ved infektion de sidste 4-5 dage af graviditeten er der risiko for at barnet smittes kort efter fødslen. Dette kan have et alvorligt forløb, fordi barnet ikke har antistoffer. I dag gives der VZ-immunglobulin ved fødslen, hvilket har gjort prognosen langt bedre end tidligere.<sup>16</sup>

Efter primær infektion med VZ-virus opstår en latent infektion i de sensoriske nerveganglier. Denne kan reaktiveres og medføre herpes zoster (HZ). HZ er kendetegnet ved smertende vesikuløse læsioner i et afgrænset dermatom. Livstidsrisikoen for HZ er 10-20% og øges med alderen. Risikoen er tæt på 50%, hvis man bliver 85 år gammel. Hos de ældre er der bl.a. risiko for at udvikle postherpetisk neuralgi, som er en kronisk smertetilstand.<sup>16,18</sup>

### Varicella zoster vaccine

I midten af 1970'erne blev der i Japan udviklet en levende svækket vaccine mod VZ. Denne blev i 1995 en fast del af børnevaccinationsprogrammet i USA som enkeltdosis, og fra 2006 overgik man til at give 2 doser. I Europa er VZV sidenhen også blevet indført som fast vaccine i bl.a. Tyskland, Grækenland og Letland, samt enkelte regioner i Italien og Spanien. På globalt plan er VZV en fast del af børnevaccinationsprogrammet i 33 lande.<sup>2,7,8</sup>

I Danmark er den monovalente Varilrix godkendt til brug, men vaccinen indgår ikke i det danske børnevaccinationsprogram. I stedet anbefales den til særlige risikogrupper: ikke tidligere smittede børn og voksne som er nærmeste familie til person med svækket immunsystem, voksne som ikke har haft VZ samt personer med svækket immunsystem, men som kan tåle vaccinen, fx før organtransplantation. Endvidere er der anført, at vaccinen kan gives fra 9 måneders alderen til personer, som ønsker immunisering. Vaccinen gives som 2 doser med mindst 1 måneds mellemrum. Varilrix er ikke markedsført i Danmark, hvorfor der kræves særskilt udleveringstilladelse fra lægemiddelstyrelsen. Den kan købes ved SSI til 449 kr. pr. dosis.<sup>21</sup>

### Krav til nye vacciner

Før en ny vaccine indføres i det danske børnevaccinationsprogram, udarbejder Sundhedsstyrelsen et beslutningsgrundlag, som danner baggrund for styrelsens indstilling til Sundheds- og ældreministeren. Det er en forudsætning, at vaccinen er godkendt til markedsføring i Danmark. Den skal enten være godkendt af Lægemiddelstyrelsen (denne godkendelse gælder kun i Danmark) eller af det europæiske lægemiddelagentur (godkendelsen er gældende i alle EU-lande).

Følgende faktorer danner baggrund for beslutningsgrundlaget:

- *Alvorlighed og hyppighed af sygdommen.* Sygdommen skal have en vis alvorlighed og hyppighed for at retfærdiggøre risikoen for eventuelle bivirkninger hos ellers raske børn.
- *Bred erfaring med vaccinen blandt børn.* For at sikre vaccinen effekt og sikkerhed skal den være afprøvet på større grupper af børn.
- *Gavnlig virkning i forhold til eventuelle bivirkninger.* Der skal være tilstrækkelig dokumentation for at fordelene ved den sygdomsforebyggende og sundhedsfremmende effekt af vaccinen overstiger risiko for bivirkninger.

- *Forældres accept.* Både det samlede vaccinationsprogram og den nye vaccine skal være acceptabelt for forældrene.
- *Interaktioner og indpasning i vaccinationsprogrammet.* Vaccinen skal kunne indpasses i det eksisterende børnevaccinationsprogram. Vaccinerne må ikke påvirke hinanden negativt (give interaktioner) og der må ikke være uønskede biologiske effekter, som fx at en mikroorganisme man vaccinerer imod erstattes af en anden.
- *Samfundsøkonomi.* Indførelse af en vaccine skal være samfundsøkonomisk rimelig - udgifter til vaccination sammenholdt med den samfundsmæssige gevinst.

Særligt alvorlighedskriteriet vejer tungt, når sundhedsmyndighederne overvejer at ændre i børnevaccinationsprogrammet.

Når en vaccine bliver anbefalet til børnevaccinationsprogrammet, er der taget stilling til sygdommens alvor, smitterisikoen og omfanget af bivirkninger til vaccinen. Udgangspunktet er at sygdommen skal have en vis alvorlighed for det enkelte barn, og derfor være væsentlig at forebygge. Som udgangspunkt anbefaler sundhedsstyrelsen ikke vaccination imod en sygdom blot fordi der findes en vaccine eller alene pga. samfundsmæssige hensyn.

Beslutningsgrundlaget har ofte været udformet på baggrund af en medicinsk teknologivurdering (MTV). På sundhedsstyrelsens hjemmeside ligger der MTV'er udarbejdet på flere forskellige vacciner, bl.a. hepatitis B, HPV og rotavirus. Der er også udarbejdet mindre rapporter om bl.a. meningokok C. Ifølge sundhedsstyrelsens hjemmeside er der ikke udarbejdet hverken mindre vurderinger eller en egentlig MTV vedrørende VZV.<sup>19</sup>

## Formål

Vores formål med denne opgave er at undersøge effekten og sikkerheden af varicellavaccinen, baseret på systematisk litteratursøgning. Med baggrund i dette vil vi vurdere, hvorvidt vaccinen mod varicella zoster opfylder de kriterier, der er opstillet til vacciner i det danske børnevaccinationsprogram.

Derudover vil vi undersøge hvad holdningen til VZV er blandt praktiserende læger i Danmark, baseret på en spørgeskemaundersøgelse. Vi vil belyse holdningen til vaccinen, samt opfattelsen af hvor alvorligt de praktiserende læger betragter sygdommen.

## Metode

Opgaven bestod af 2 dele.

Først en litteraturgennemgang for at finde opdateret viden omkring VZV. Herefter en spørgeskemaundersøgelse for at belyse almen praktiserende lægers holdning til VZV.

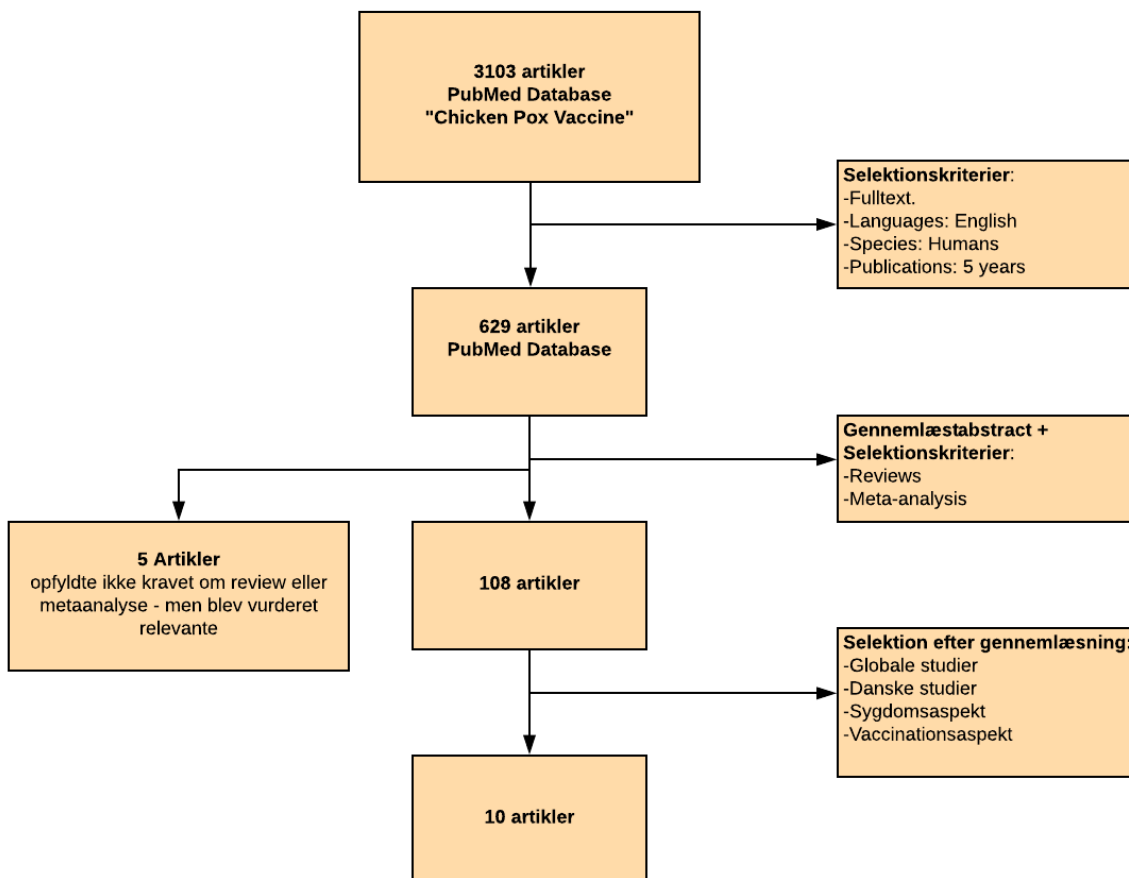
## Litteratursøgningsdelen

Vi har søgt litteratur i følgende databaser: Pubmed, lægehåndbogen.dk og speam.dk. I Pubmed søgte vi ad flere omgange (se bilag 1), men for at få et bredt fundament endte vi med følgende: Pubmed søgeord: "chicken pox vaccine" resulterende i en bruttopulje på 3.103 artikler. Herefter blev søgefeltet indsnævret til alene engelsksprogede artikler udgivet inden for de seneste 5 år. Dernæst blev søgningen yderligere afgrænset til studier om mennesker, hvor reviews og metastudier blev udvalgt. Dette bragte os ned på en nettopulje på 108 artikler.

Vi gennemgik endelig abstracts og titler og udvalgte 10 artikler. Vores udvælgelseskriterier var artikler om vaccination af børn, vaccinationseffekt og -bivirkninger, samt danske studier.

Derudover valgte vi at inddrage 5 artikler, som hverken var reviews eller metastudier. Den ene artikel baserer sig på generelle anbefalinger fra WHO. Den har vi inddraget, da WHO udstikker de generelle retningslinjer for vaccination på globalt plan. To artikler er kvalitative studier, som omhandler holdningen til VZV blandt forældre og læger (et hollandsk og et newzealandsk). De sidste to artikler er nye danske studier.

Flowchart 1: Artikelsøgning



## Spørgeskemaundersøgelse

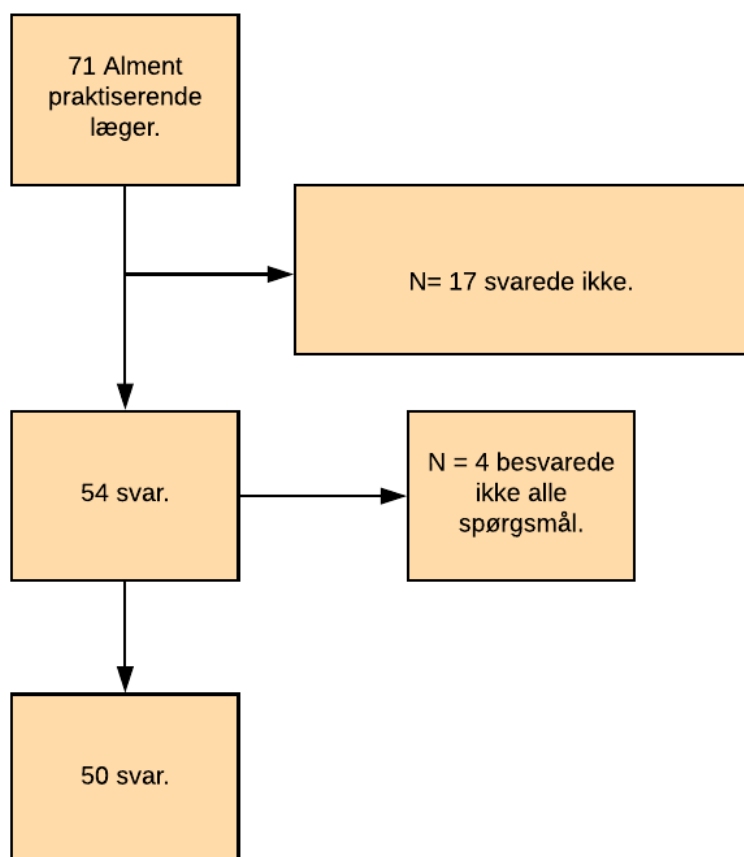
Vi gennemgik først et Hollandsk studie omhandlende samme emne<sup>3</sup>, og fik derfra inspiration til spørgsmålene.

Første udgave af spørgeskemaet blev udsendt til 4 praktiserende læger og professor i almen medicin Bo Christensen. Herefter rettede vi spørgeskemaet til og udsendte det til 71 praktiserende læger.

Spørgeskemaet indeholdte både spørgsmål omhandlende holdning til vaccination mod skoldkopper, viden om vaccinen, sygdommen og udleveringstilladelse. Se bilag 2.

Det var muligt at kommentere på spørgsmål og emnet. Spørgeskemaet kunne både besvares elektronisk og på papir. Efter en uge fulgte vi op på mail for dem, der endnu ikke havde svaret.

Flowchart 2: Spørgeskema



## Resultater

Artikelgennemgang på tværs af metaanalyser, reviews og studier viser flere vigtige aspekter af VZV. Se bilag 3.

### Varicella i Europa

Et større dansk studie viste, at incidensen af indlæggelser i Danmark på baggrund af VZ var 11/100.000 pr. år blandt 0–18-årige. Blandt de indlagte havde 67,1% komplikationer og 30% havde underliggende sygdom.<sup>10</sup>

I Danmark ses høj seropositivitet hos 0-10-årige (90%), dette er højere end sydeuropæiske lande.<sup>12</sup> På europæisk plan, hvor flere lande har indført vaccinen, ses indlæggelse på baggrund af VZ 14,1-28/100.000 pr. år blandt 0-17-årige.<sup>7</sup>

På europæisk plan ville der uden vaccination være 5.5 millioner VZ-tilfælde årligt, 18.200-23.500 patienter ville blive hospitaliseret og 80 ville omkomme.<sup>14</sup>

Flere lande har allerede indført VZV, hvilket har medført faldende incidens. I Tyskland er der set en reduktion på 63% af VZ-sygdom i praksis, og et fald i komplikationer på 81%. I USA er der 6-14 år efter indførelsen af VZV med en vaccinationsdækning på 90%, set 90 % færre indlæggelser grundet VZ hos børn under 4 år.<sup>9</sup>

Sammenlignet med MFR, rotavirus eller invasiv pneumokoksygdom, er dødeligheden af VZ betydelig mindre.<sup>12</sup>

### Socioøkonomi

Hvis omdrejningspunktet udelukkende omhandlede socioøkonomiske fordele ved VZV, ville der være en besparelse ved at vaccinere børn mod VZ ifølge 44 studier fra Nordamerika og USA baseret på højindkomst familier, men ikke hvis man medregner mulige fremtidige tilfælde af HZ. Disse studier er primært beregnet vha. matematiske modeller.<sup>12</sup>

### Holdning i tidligere studier

De kvalitative studier, baseret på sundhedspersonalets holdning til VZV i Holland og New Zealand, viser overordnet at få finder indikation for indførelse af VZV som fast del af børnevaccinationsprogrammet. 21% af læger og sygeplejersker havde en positiv holdning til at vaccinere raske børn, mens 72% foretrak at begrænse VZV til højrisikopatienter. Blandt forældre var lignende holdning gældende. 28% ville vaccinere deres børn, mens kun 20% selv ville betale for vaccinen.<sup>3,15</sup> I en tidligere SPEAM-opgave,<sup>20</sup> ville 8/14 forældre vaccinere deres børn, dette efter de havde fået information om skoldkoppesygdom og -vaccine. Infektionsmedicinsk overlæge Dr.med. Mads Buhl anbefaler, at raske børn bliver skoldkoppevaccineret, fordi han anser skoldkopper som en alvorlig sygdom.<sup>20</sup>

I Holland vurderede 77% af læger/sygeplejersker versus 65% af forældrene, at VZ er en sygdom, som alle børn skal igennem uden behov for vaccination.

91% læger/sygeplejersker versus 80% af forældre mente at VZ er en mild sygdom.



66 % læger/sygeplejersker versus 42% af forældre vurderer at VZ kan medføre alvorlige komplikationer.<sup>3</sup>

## Vaccinationseffekt og -sikkerhed

Som beskrevet har indførelse af VZV vist sig effektiv ift. fald i indlæggelser og tilfælde målt i almen praksis. Ved 1-dosis vaccinen forebygges 81% af alle tilfælde og 98% af moderat-svære tilfælde. Ved 2-doser forebygges 92% af alle skoldkoppetilfælde, og moderat-svære tilfælde ses kun meget sjældent.<sup>8</sup>

Flere metaanalyser omtaler den procentvise vaccinedækning, der kræves for at forebygge eller eliminere VZ. Denne varierer mellem 80-90 %. Ifølge WHO kræves der en dækning på minimum 80%.

Der er generelt kun få og milde bivirkninger. Smerter og ømhed ved indstiksstedet, feber og udslæt. Der er færre bivirkninger ved brug af to doser. Der ses hyppigere bivirkninger hos immunosupprimerede.<sup>12</sup>

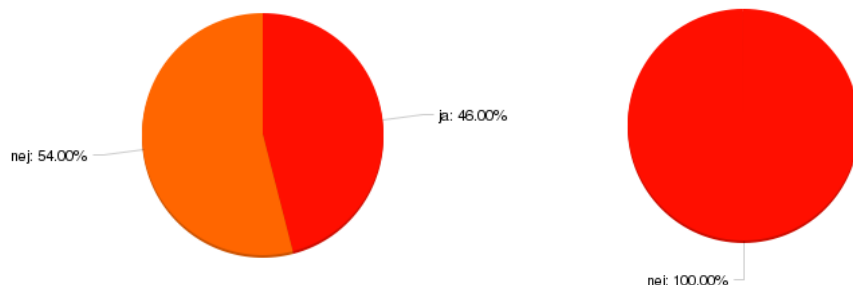
Gennembruds-VZ opstår hos ganske få. Ifølge WHO ses det slet ikke efter 2 doser,<sup>12</sup> men ifølge andre studier ses det hos 4% efter 2 doser.<sup>2</sup> Det fremgår ikke entydigt af artiklerne, hvordan de definerer gennembruds-VZ.

En bekymring vedrørende VZV er, hvorvidt der vil opstå flere HZ-tilfælde blandt ældre. Denne bekymring udspringer af teorien om, at man ved reduktion af naturlig VZ ikke længere løbende får boostet immuniteten.<sup>1</sup> Af flere studier fremgår det, at der endnu ikke ses stigning i HZ-tilfælde. I de lande hvor der ses en stigning, begyndte denne før indførelsen af VZV. Stigningen er HZ-tilfælde er ikke større i de lande, som vaccinerer end i lande, som ikke gør.<sup>6</sup>

## Holdning i almen praksis

Vi fik 50 fuldt besvarede skemaer retur ud af 71 udsendte. Blandt de der havde haft mulighed for at svare på papir, men ikke havde udfyldt skemaet angav som begrundelse, at det skyldtes travlhed i klinikken, og at de havde glemt det.

De første 2 spørgsmål omhandler de aktuelle VZV-tilbud i den pågældende praksis. Information om skoldkoppevaccinen indgår ikke som en del af børneundersøgelse hos nogle af de undersøgte. Til gengæld kan raske børn få vaccinen hos 46% af alle de undersøgte.



Figur 1 Raske børn kan få skoldkoppevaccination i din praksis?

Figur 2 Jeg informerer altid om muligheden for skoldkoppevaccination ved 1./2. børneundersøgelse?

Af de efterfølgende spørgsmål fremgik det, at størstedelen (68%) hverken mener, at raske børn bør vaccineres eller at informationen bør være en del af børneundersøgelserne (62%).

Til gengæld mener over halvdelen, at de mangler information om vaccinen.

Der er bred enighed om, at sygdommen er relativt ufarlig, men 20% anser det som et problem for forældrene og 18% anser det som et betydeligt samfundsproblem.

Holdningen er, at børn/børnebørn ikke anbefales vaccination. 20% fraråder generelt forældre at vaccinere deres raske børn mod skoldkopper.

Hvad angår udleveringstilladelse har 4% denne aktuelt, mens 18% angiver, at det udelukkende er udleveringstilladelsen, der er barrieren for at vaccinere.

Tabel 1

Svar angivet i procent.	Meget enig/enig	hverken/eller.	Delvis uenig/uenig.	Ved ikke.	
Information om skoldkoppevaccination bør være en fast del af 1./2. Børneundersøgelse	4	28	62	6	
Jeg synes raske børn, bør tilbydes skoldkoppevaccination.	4	26	68	2	
Generelt fraråder jeg forældre at få raske børn skoldkoppevaccineret.	20	34	44	2	
Der mangler information om fordele og ulemper ved skoldkoppevaccinen?	58	20	14	8	
Skoldkopper er et generelt problem for forældre i DK?	20	30	50	0	
Jeg synes skoldkopper er en relativ ufarlig sygdom for børn.	94	2	4	0	
Skoldkopper er et betydeligt sundhedsproblem for samfundet.	18	20	62	0	
Jeg har udleveringstilladelse til skoldkoppevaccinen.	4	0	62	34	
Det er udelukkende udleveringstilladelsen, der forhindrer sig i at vaccinere raske børn i praksis.	12	6	64	18	
Jeg anbefaler/vil anbefale mine egne børn/børnebørn vaccination mod skoldkopper.	4	14	76	6	

Der var flere interessante kommentarer blandt besvarelserne.

Det fremgik, at der var flere der ikke har stor erfaring med brug af vaccinen:

*"Jeg er ikke vidende om, at der er et krav om udleveringstilladelse"*

*"Der mangler information om vaccinen"*

Desuden var der en enkelt, der havde erfaring med at skoldkoppesygdom havde givet et alvorligt forløb:

*"Har desuden set en dreng med akut leversvigt som døde efter skoldkopper, så i sjældne tilfælde kan det være farligt"*

Der var også 2 der understregede, at det var et samfundsproblem:

*”Jeg mener skoldkoppevaccinen er et udtryk for den effektivisering, der præger samfundet. Det burde ikke være nødvendigt at vaccinere for en ofte fredelig sygdom. Det handler ikke om at have tid til sygdom!”*

*”I de fleste tilfælde fredelig sygdom, men betyder ofte min. 1 uge barnet skal være hjemme (dyrt for samfundet)”*

## Diskussion

### Varicella zoster vaccinens plads i Danmark

Om vaccinen skal indføres som en del af det danske børnevaccinationsprogram afhænger til dels af hvem man spørger. Via vores spørgeskema fandt vi frem til at praktiserende læger anser VZ som en relativ fredelig sygdom, dette er i overensstemmelse med hvad sundhedsprofessionelle i Holland svarede.<sup>3</sup> Forældrene i Danmark og Holland har samme holdning som de praktiserende læger, men modsat forholder det sig hos infektionsmediciner Mads Buhl. Han betragter sygdommen som alvorlig, og er uforstående overfor at den ikke allerede er en fast del af det danske børnevaccinationsprogram.<sup>20</sup> Der er således uenighed om hvorvidt sygdommen har en alvorlighedsgrad, der retfærdiggør indførelse af vaccinen. Hvis man spurgte pædiatere, ville man muligvis få et andet perspektiv, da de ser flere VZ-relaterede komplikationer og indlæggelser. Et krav for indførelse af vaccine i Danmark er forældrenes accept af vaccinen. Holdningen blandt forældre i Danmark er at langt de fleste forældre vil lade deres børn vaccinere, såfremt vaccinen er en fast del af børnevaccinationsprogrammet.<sup>20</sup> Lægers holdning er ikke uvæsentlig i denne sammenhæng, da de fleste forældre/borgere har stor tiltro til læger og hvis lægerne har en positiv holdning til VZV, vil det formentlig også have indflydelse på forældrenes accept af vaccinen.<sup>15</sup>

Det kræver dog ud over evidens også information og en ihærdig indsats, hvis man vil påvirke forældre til at få deres børn vaccineret. I Danmark er HPV-vaccinen et eksempel på hvor svært det kan være. Da debatten om HPV-vaccinen var på sit højeste faldt tilslutningen markant. Tilslutningen til HPV-vaccinen er igen stigende i Danmark efter en ihærdig kampagne fra Sundhedsstyrelsen.<sup>23</sup> En lignende debat om VZV kunne opstå, hvis myndighederne ikke er på forkant med udviklingen af debatten i diverse medier, samt ikke har for øje at underkende den magt mediepersonligheder har i dagens Danmark. Såfremt tilslutningen til VZV bliver lav blandt andet grundet frygt for bivirkninger, risikerer det at øge gennemsnitsalderen for VZ og dermed øget morbiditet og mortalitet. Man kunne tillige frygte et generelt fald i tilslutningen til de øvrige børnevacciner.

Der er dog også gode erfaringer fra Danmark i forhold til indførelse af nye vacciner. Den midlertidige tilføjelse af hepatitis B vaccine i børnevaccinationsprogrammet forløb fredeligt og førte ikke til et fald i vaccinationstilslutningen.<sup>19</sup>

Store forskelle i registrering af sygdom, bivirkninger og opbygning af sundhedsvæsen gør det svært at sammenligne studier på tværs af landegrænser.

I Danmark er der færre indlagte sammenlignet med Europa på trods af manglende vaccine.<sup>1</sup> Dette kan være udtryk for at børn i Danmark smittes i en tidlig alder, med høj seropositivitet før 10 års alderen, hvilket giver et mildt sygdomsforløb. Det kan også skyldes en velfungerende primærsektor, som håndterer sygdommen uden behov for indlæggelse. Men årsagen til den lave indlæggelsesrate er ikke nærmere belyst.

## Sikkerhed

For at implementere VZV i det danske børnevaccinationsprogram, kræves det afdækning af flere spørgsmål. Sikkerheden er et af de grundlæggende kriterier. Der synes at være bred enighed om at vaccinen er sikker. Der er lang erfaring med vaccinen i udlandet og den kan nemt indpasses i det danske program eventuelt som en 4-valent vaccine i kombination med MFR-vaccinen.<sup>4,6,12</sup> Dog vil en 4-valent vaccine medføre øget risiko for feberkræmper. Skulle VZV indføres, vil det dog fortsat være fordelagtigt at vælge den 4-valente, da man derved vil kunne bibeholde det nuværende antal stik i forbindelse med børneundersøgelserne.<sup>6</sup>

## Effekt

Sammenholdes vaccinen med naturlig smitte, er der rejst bekymring om, at immuniteten er svagere efter vaccine. Dette skyldes, at der er observeret udbrud af VZ trods vaccine. Bekymringen er dog størst ved 1-dosis regimet, da den kun beskytter 81%. Efter udvikling af en 2-dosis vaccine er effekten helt oppe på 92%, og bekymringen omhandler nu i større grad varigheden af vaccinen.<sup>8</sup> Der er fortsat usikkerhed om hvor længe effekten af vaccinen opretholdes. Man har 12 års erfaring med 2-dosisregimet, hvilket ikke er lang tid nok til at belyse hvor langvarig immuniteten er for denne sygdom, da målet er livslang immunitet. Dette taler for at afvente med en eventuel indførelse i det danske børnevaccinationsprogram. Ved indførelse, før langtidseffekten er kendt til fulde, kan det overvejes rutinemæssigt at HZ-vaccinere ældre, jf. teorien om øgning i HZ-tilfælde.<sup>1,5,9,11,12</sup> Bekymringen ift. immunitetsvarigheden omhandler særligt risikoen for VZ i forbindelse med graviditet og dermed risiko for fosterskader, samt den større morbiditet og mortalitet ved infektion hos voksne.<sup>22</sup>

## Socioøkonomi

Der er flere socioøkonomiske aspekter. Ved indførelse af VZV som en del af børnevaccinationsprogrammet vil der komme færre sygedage, og forældrene vil kunne blive på arbejdet. Dette vil være en økonomisk gevinst sammenholdt med prisen på vaccinen. Hvis der som følge af VZV vil være behov for HZ-vaccination til flere, vil dette dog også have omkostninger. Man kan også frygte flere indlæggelseskrævende VZ-infektioner grundet forskydning til ældre aldersgrupper. Derfor er den økonomiske gevinst på ingen måde sikker og må være meget forskellig for de enkelte lande, da der er store forskelle på opbygningen af samfund og sundhedssystem.<sup>14</sup> Gevinsten i Danmark kan være større end for mange andre lande, da andelen af hjemmegående mødre/fædre er lavere. Vi må her afvente en MTV-rapport for at belyse den specifikke danske situation.

## Holdning til VZV i Danmark

Vi havde i vores spørgeskemaundersøgelse en tilfredsstillende tilbagemelding på 70%. Her kan vi se, at 46% oplyser at raske børn kan blive vaccineret i deres praksis. Dette står i kontrast til at kun 4% oplyser at de har udleveringstilladelse, og 18% ved ikke om de har udleveringstilladelse. Det faktum at mange ikke har udleveringstilladelse skyldes formentlig at VZV er et emne, der fylder meget lidt hos både patient og læge. Således konfronteres praktiserende læger meget sjældent med et ønske om vaccination:

*”Jeg har aldrig mødt forældre som ønsker vaccination, men vil ikke afvise at vaccinere hvis det er et stort ønske”*

Ingen i vores undersøgelse informerer rutinemæssigt om VZV ved børneundersøgelserne, og kun 4% mener at vi burde give denne information (28% er neutrale). Over halvdelen (58%) synes, at de mangler information om fordele og ulemper ved vaccinen. At ingen informerer om muligheden for vaccination, eller finder informationen nødvendig, kan hænge sammen med at hele 94% anser skoldkopper som værende en relativ ufarlig sygdom. Da VZV ikke er en del af det nuværende børnevaccinationsprogram, afhænger brugen af VZV alene af de praktiserende lægers eller forældrenes initiativ. Der er dog på nuværende tidspunkt ikke efterspørgsel for VZV hos nogen af disse parter, jf. vores spørgeskemaundersøgelse og tidl. forskningstræningsopgave.<sup>20</sup>

4% af de praktiserende læger synes at raske børn skal vaccineres mod skoldkopper, mens 26% svarer hverken eller og er altså ikke afvisende. Ligeledes vil 4% anbefale VZV til deres børn/børnebørn, hvilket viser at samme holdninger gør sig gældende i privatsfæren. At der er så få som ikke mener at raske børn bør vaccineres skyldes selvfølgelig at de anser sygdommen som fredelig, men kan også skyldes, at de ikke ved nok om fordele og ulemper ved vaccinen (58%). Den manglende viden om VZV kan hænge sammen med at vaccinen ikke er markedsført i Danmark, samt være et udtryk for at almen praksis ikke finder behov for vaccinen.

*”Jeg mener skoldkoppvaccinen er et udtryk for den effektivisering, der præger samfundet. Det burde ikke være nødvendigt at vaccinere for en ofte fredelig sygdom. Det handler ikke om at have tid til sygdom!”*

20% fraråder forældre til raske børn at få dem vaccineret. Vi har fundet at vaccinen ikke er farlig, hvorfor det er påfaldende at så stor en andel direkte fraråder brugen af den. Vi kunne ønske os at have haft mulighed for at få dette uddybet, men det var ikke en del af vores spørgeskemaundersøgelse.

## Konklusion

Vaccinen mod skoldkopper er effektiv til at forebygge udvikling af sygdommen. Den er sikker, da der ikke er registreret alvorlige bivirkninger. Til trods for at den nu har været brugt i USA i over 20 år, er der fortsat utilstrækkelige data på langtidseffekten, særligt er det bekymringerne omkring forskydning af sygdommen til ældre aldersgrupper, smitte af gravide samt risikoen for HZ. Såfremt disse bekymringer viser sig at være velbegrundede må sikkerheden på sigt revurderes.

Vi har fundet modstridende holdninger til hvorvidt VZ-sygdommen har en alvorlighed, der retfærdiggør at vaccinen indføres i det danske børnevaccinationsprogram. Alvorlighetskriteriet tolkes forskelligt fra land til land og mellem forskellige lægelige specialer. Det er interessant at der imellem lande er så stor forskel på, hvad der kræves for at en vaccine indføres, og det kunne være interessant at undersøge hvad der kræves for at man politisk anser en vaccination som værende en gevinst for samfundet. Alvorlighetskriteriet er et centralt kriterie for indførelse af vaccinen i det danske børnevaccinationsprogram, og der er behov for yderligere forskning, for at belyse om dette kriterie er opfyldt.

Vores spørgeskemaundersøgelse har vist, at de praktiserende læger i dag kun i yderst begrænset omfang bruger eller informerer forældre om muligheden for skoldkoppevaccine og at de ikke anser VZ som værende en særlig alvorlig sygdom. Over halvdelen mener dog også, at de mangler information om vaccinen. Hvis denne information bliver givet, kan det ikke afvises, at holdningen blandt lægerne også vil ændres. Hele 20% af de praktiserende læger fraråder vaccinen til raske børn. Det vil være interessant at undersøge nærmere hvad dette grunder i.

## Referenceliste

- 1 **A national register-based study of paediatric varicella hospitalizations in Denmark 2010-2016.**  
Helmuth IG, Poulsen A, Mølbak K.  
Epidemiol Infect. 2017 Oct;145(13):2683-2693. doi: 10.1017/S0950268817001777. Epub 2017 Aug 14.
- 2 **Varicella vaccination – the global experience.**  
Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, Gershon A, Sáfadi MA, Casabona G.  
Expert Rev Vaccines. 2017 Aug;16(8):833-843. doi: 10.1080/14760584.2017.1343669. Epub 2017 Jul 13. Review.
- 3 **Negative attitude and low intention to vaccinate universally against varicella among public health professionals and parents in the Netherlands: two internet surveys.**  
van Lier A, Tostmann A, Harmsen IA, de Melker HE, Hautvast JL, Ruijs WL.  
BMC Infect Dis. 2016 Mar 15;16:127. doi: 10.1186/s12879-016-1442-1.
- 4 **Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review.**  
Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, Shanman R, Perry T, Goetz MB, Gidengil C.  
Pediatrics. 2014 Aug;134(2):325-37. doi: 10.1542/peds.2014-1079. Epub 2014 Jul 1. Review.
- 5 **Progress in VZV vaccination? Some concerns.**  
Doerr HW.  
Med Microbiol Immunol. 2013 Aug;202(4):257-8. doi: 10.1007/s00430-013-0298-x. Epub 2013 May 7. Review.
- 6 **Is chickenpox so bad, what do we know about immunity to varicella zoster virus, and what does it tell us about the future?**  
Gershon AA.  
J Infect. 2017 Jun;74 Suppl 1:S27-S33. doi: 10.1016/S0163-4453(17)30188-3. Review.
- 7 **Varicella in Europe – A review of the epidemiology and experience with vaccination.**  
Helmuth IG, Poulsen A, Suppli CH, Mølbak K.  
Vaccine. 2015 May 15;33(21):2406-13. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.055. Epub 2015 Apr 1. Review.
- 8 **Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis.**  
Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF.  
Pediatrics. 2016 Mar;137(3):e20153741. doi: 10.1542/peds.2015-3741. Epub 2016 Feb 16. Review.
- 9 **The impact of varicella vaccination on varicella-related hospitalization rates: global data review.**  
Hirose M, Gilio AE, Ferronato AE, Ragazzi SL.  
Rev Paul Pediatr. 2016 Sep;34(3):359-66. doi: 10.1016/j.rpped.2015.12.006. Epub 2016 Feb 17. Review. English.
- 10 **Children Hospitalized With Varicella in Denmark: Sensitivity of the National Patient Register.**  
Glode Helmuth I, Broccia MD, Glenthøj JP, Harder K, Jensen L, von Linstow ML, Poulsen A, Mølbak K.  
Pediatr Infect Dis J. 2017 Jan;36(1):31-35.
- 11 **The vaccine against varicella: do we have the optimal vaccine?**  
Granström M.  
Pediatr Infect Dis J. 2014 Oct;33(10):1083-4. doi: 10.1097/INF.0000000000000488. Review. No abstract available.
- 12 **Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014 – Recommendations.**  
[No authors listed]  
Wkly Epidemiol Rec. 2014 Jun 20;89(25):265-87.
- 13 **Severe varicella in persons vaccinated with varicella vaccine (breakthrough varicella): a systematic literature review**  
Leung J, Broder KR, Marin M.  
Expert Rev Vaccines. 2017 Apr;16(4):391-400. doi: 10.1080/14760584.2017.1294069. Epub 2017 Feb 28. Review.
- 14 **Estimation of the burden of varicella in Europe before the introduction of universal childhood immunization**  
Riera-Montes M, Bollaerts K, Heining U, Hens N, Gabutti G, Gil A, Nozad B, Mirinaviciute G, Flem E, Souverain A, Verstraeten T, Hartwig S.  
BMC Infect Dis. 2017 May 18;17(1):353. doi: 10.1186/s12879-017-2445-2.
- 15 **Perceptions of caregivers and providers regarding the potential introduction of the varicella vaccine to the childhood immunisation schedule in New Zealand: A qualitative exploratory study**  
Charania NA, Watson DG, Turner NM.  
J Paediatr Child Health. 2018 Jan;54(1):28-35. doi: 10.1111/jpc.13661. Epub 2017 Aug 9.
- 16 **Lægehåndbogen.dk – Skoldkopper**
- 17 **ECDC guidance - Varicellavaccination in the European union: www.ecdc.europa.eu januar 2015**
- 18 **Lægehåndbogen.dk – Herpes zoster**
- 19 **Børnevaccinationsprogrammet. Årsrapport 2016, 2. Udg. Sundhedsstyrelsen, 2017.**
- 20 **Varicelvaccine i Danmark – et kvalitativt studie omhandlerende kendskab, holdning og anvendelse.**  
Mette Brander Christmann, Katrine Quistorff Schmidt og Thea Aasted Isaksen  
Forskningstræningsopgave 2017
- 21 **ssi.dk – Skoldkoppevaccine**
- 22 **Analysis of varicella vaccine breakthrough rates: implications for the effectiveness of immunisation programmes**  
Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G  
Vaccine 18:2775–2778, 2000.
- 23 **www.sst.dk/da/nyheder/2018/foraeldre-har-stor-tillid-til-hpv-vaccinen**

## Bilag 1

### PUBMED SØGNING:

1) "Chicken pox vaccine" AND "efficacy"

→ 235 hits

Publication dates 5 years + Languages: English + Text Availability: Full text

→ 68 hits

Article type: review + meta-analysis

→ 27 hits

2) "Chicken pox vaccine" AND "Children"

→ 1800 hits

Publication dates 5 years + Languages: English + Text Availability: Full text

→ 320 hits

Article type: Review + Meta-analysis

→ 50 hits

3) "Varicella Vaccine"

→ 4114 hits

Publication dates 5 years + Languages: English + Text Availability: Full text

→ 1026 hits

Article type: Review and Meta-analysis + Species: Humans

→ 162 hits

4) "Chicken pox vaccine" AND "Side effects"

→ 780 hits

Publication dates 5 years + Languages: English + Text Availability: Full text

→ 157

Article type: Review + Meta-analysis

→ 29 hits



## Bilag 2

Spørgsmål	Ja	Nej
1. Raske børn kan få skoldkoppe vaccination i din praksis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Jeg informerer altid om muligheden for skoldkoppe vaccination ved 1./2. børneundersøgelse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Spørgsmål	Meget enig	Enig	Hverken enig eller uenig	Delvis uenig	Uenig	Ved ikke
3. Information om skoldkoppe vaccinationen bør være en fast del af 1./2. børneundersøgelse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Jeg synes, raske børn bør tilbydes skoldkoppe vaccination	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Generelt fraråder jeg forældre at få raske børn skoldkoppe vaccineret	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Der mangler information om fordele og ulemper ved skoldkoppe vaccinen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Skoldkopper er et generelt problem for forældre i DK?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Jeg synes, skoldkopper er en relativ ufarlig sygdom for børn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Skoldkopper er et betydeligt sundhedsproblem for samfundet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Jeg har udleveringstilladelse til skoldkoppe vaccinen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Det er udelukkende udleveringstilladelsen, der forhindrer mig i at vaccinere raske børn i praksis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Jeg anbefaler/vil anbefale mine egne børn/børnebørn vaccination mod skoldkopper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eventuelle supplerende kommentarer:						

## Bilag 3

Artikel	Design	Formål	Setting	Antal	Opfølgningstid	Resultater	Vurdering
Helmuth et al. 2017 <sup>1</sup>	Retrospektivt registerstudie case-kohorte-design	Finde incidensen af indlæggelseskrævende VZ-sygdom. Finde disponerende faktorer herfor.	Danske sygehuse.	1837 patienter	2010-2016	Skoldkopper forårsager en betydelig mængde indlæggelser. Andre sammenlignelige lande har samme incidens – og har indført vaccine.	Relevant dansk studie. God kvalitet. Giver argument for indførelse af vaccine, da skoldkopper anses som en betydelig byrde for børneafdelingerne.
Wutzler et al. 2017 <sup>2</sup>	Review	Opsummerer effekten af vaccination, samt epidemiologiske konsekvenser efter indførelse.	Globalt review	Multiple studier inkl. metaanalyser. Samlet flere millioner patienter.	Variabel	33 lande af højere socioøkonomisk status har indført vaccinen og der ses signifikant reduktion af sygdomsbyrde og incidens. Der mangler studier om langtidseffekt.	Et godt bredt studie som belyser flere aspekter af vaccinen.
van Lier et al. 2016 <sup>3</sup>	Kvalitativt studie.	Undersøger befolkningens holdning til VZV	Læger, sygeplejersker og forældre i Holland modtog spørgeskema.	441 læger/sygeplejersker. 491 forældre.	1 år	Både forældre og sundhedsprofessionelle er skeptiske overfor at indføre vaccinen. Specielt fordi sygdommen anses som værende mild.	67 % af forældre svarede ikke. Og kun omkring halvdelen af de sundhedsprofessionelle. Studiet ligger tæt op ad hvad vi ønsker at undersøge i DK.
Maglione et al. 2014 <sup>4</sup>	Review.	Gennemgår sikkerheden af vacciner brugt i USA: DiTeKiPolHib, Hep A+B, meningokok, MMR, Rota, Varicella	I USA – ser kun på vacciner der bruges i USA ifm. vaccinationsprogram.	Ud af 20478 studier inkluderes 67.	Variabel.	Sjældent alvorlige bivirkninger. Blandt raske børn: Meningitis, encephalitis, anafylaksi og virus reaktivering.	Kun lidt om skoldkoppevaccine. Stort review med mange artikler. Omhandler dog flere forskellige vacciner og har ikke varicella som hovedfokus. Faktisk er varicellavaccinen ikke en del af hverken diskussionen eller konklusionen.
Doerr. 2013 <sup>5</sup>	Oversigtsartikel.	Er der fremgang i brugen af vaccination mod varicella. Og hvad er bekymringerne.	-	-	-	Zosterinfektionerne stiger, mens varicellainfektioner falder. Det er dyrere og mere alvorligt. Der er derfor behov for zoster vaccination. Vaccinationen ligger også latent og kan give zoster. Immuninsufficiente kan ikke få levende vaccine. Ukendt varighed af vaccinen.	God til diskussion. Relevante overvejelser. Og stillet op i punkter. Nævner ikke specifikke artikler. Ikke mange artikler. Kommer ikke med konklusioner men opstiller interessante spørgsmål.

Gershon, 2017 <sup>6</sup>	Overigts-artikel	Gennemgår viden om komplikationer til skoldkopper og zoster, beskriver årsager til udvikling af vacciner, komplikationer til vacciner, beskriver mekanismer der opretholder immunitet.	-	-	-	Vaccinen har god effekt på skoldkopper. Er sikker. Vedr. zoster ses 5 gange færre tilfælde blandt vaccinerede børn. Stigningen i zoster tilfælde begyndte før vaccinen blev brugt og er ens i forskellige lande uafhængigt af vaccinationstilbud. Mekanismerne til opretholdelse af immunitet er komplekse og ikke til fulde belyst.	Det meste beskrives på immunologisk basis. Ingen tabeller. Ingen præcis angivelse af hvor data/viden stammer fra.
Helmuth et al. 2015 <sup>7</sup>	Review af epidemiologiske studier fra Europa publiceret i 2004-2014	At give overblik over epidemiologien af skoldkopper i Europa samt over de forskellige tilgange til vaccination mod skoldkopper	Flere europæiske lande.	20 studier om antistofniveau. 15 studier om indlæggelser og mortalitet. 20 studier om erfaring med skoldkoppe-vaccine (alle fra Tyskland, Spanien og Italien).	Variabel	90% er serokonverteret <10 år. Indlæggelser: 14,1-28/100.000 blandt børn <14-17 år Dødsfald: 0,04-0,5/100.000 børn. Vaccineeffekt: Tyskland: Varicellatilfælde faldt med 63%, komplikationer med 81%. Lignende resultater i Spanien og Italien hvor der dog ikke vaccineres i alle regioner.	Godt solidt studie med mange brugbare resultater. Gode tabeller. Dog ingen data på zoster tilfælde og sammenhæng med vaccinen.
Marin et al. 2016 <sup>8</sup>	Meta-analyse	Undersøger effekten af varicellavaccine blandt raske børn	Varierer fra dagtilbud/skoler til almen praksis og hospitaler. Globalt.	42 studier inkluderet ud af 872 screenede artikler. Antal individer i de enkelte studier er ikke beskrevet.	Variabel, men typisk < 10 år.	1-dosis vaccine forebygger 81% af alle skoldkoppetilfælde, og 98% af de moderate og svære tilfælde. 2-dosis vaccine forebygger 92% af alle skoldkoppetilfælde, ikke inddelt efter sværhedsgrad. Resultaterne er ens for de forskellige typer af vaccine og studier. Der mangler fortsat langtidsstudier vedr. effekten efter > 10 år.	God analyse baseret på mange forskellige studier i mange forskellige lande. Alle studier er lavet efter vaccinen er frigivet og er således "real life".
Hirose et al. 2015 <sup>9</sup>	Meta-analyse	Vurderer effekten af varicella-vaccination efter indførelse af vaccinen på globalt plan.	Flere lande i og udenfor Europa.	Datasyntese mellem 24 lande med rutinemæssig vaccination mod varicella og 28 artikler omhandlende antallet af varicellaudløste indlæggelser. Forskellige antal i forskellige studier.	Januar 1995 – maj 2015	Overordnet ses væsentlig reduktion af antallet af varicella inducerede indlæggelser på globalt plan efter indførelse af varicellavaccinationsprogram, 62-99 % reduktion. Dog stor diskrepans mellem antal af indlæggelser i de enkelte lande.	Globalt studie, ikke sponsoreret af medicinalfirmaer. Flere confounders, forskelle i antal dosis (1 eller 2 dosis), alder ved vaccination, registrering af varicellatilfælde og kriterier for vaccination i forskellige lande.

Helmuth et al. 2017 <sup>10</sup>	Deskriptivt, retrospektivt studie	1) Belyser forekomst, hyppighed og kliniske manifestationer til skoldkoppeinfektion 2) Validerer sensitivitet og effekt af Det Danske Patientregister	4 børneafdelinger i DK	86 børn ved aktiv opfølgning  125 børn via Det Danske Patientregister og Mikrobiologisk database  Alle børn < 15 år med varicella eller varicella-relaterede sygdomme	1 april 2014 - 31 maj 2015	Varicella kan medføre alvorlige komplikationer såsom cerebral angiopati og ADEM, særligt hos børn mellem 1-4 år.	Lille nyere dansk studie, omfatter børn med bred geografisk fordeling.  Differentierer dog ikke mellem raske børn og børn med underliggende sygdom. Mulig underestimering af varicellarelaterede komplikationer.
Granström 2014 <sup>11</sup>	Oversigtsartikel	Sætter spørgsmålstejn ved om varicella vaccinen er optimal til at dække varicella zoster virus.	-	-	-	Varicella zoster vaccine bør effektiviseres, hvis man gerne vil undgå tilfælde af herpes zoster, særligt hos ældre. Man bør nytænke og udvikle en anden vaccine, som på sigt kan behandle varicella uden at medføre latent infektion.	Fin oversigtsartikel om vaccinsens opbygning og dens ulemper.
WHO position-papir 2014 <sup>12</sup>	Review	Opsummerer WHO's holdning til vaccination mod varicella	Globalt	-	-	Lande kan overveje at introducere vaccinen i børnevaccinationsprogrammet eller til særlige udsatte grupper. Det er vigtigt at man forventer at opnå over 80 % vaccinerede hvis vaccinen gøres til en del af børnevaccinationsprogrammet, da man ellers risikerer at øge morbiditet og mortalitet hos ældre.	God opsummering af WHO's holdning til vaccination.
Leung et al. 2017 <sup>13</sup>	Review	Undersøger alvorlig varicella blandt vaccinerede	Globalt	34 artikler	-	Varicella blandt vaccinerede forekommer men sjældent. Indførelsen af to-dosis har gjort det yderst sjældent at se varicella blandt vaccinerede.	Godt review der belyser sikkerheden ved vaccinen. Specielt efter indførelsen af 2-dosisregimet.
Riera-Montes et al. 2017 <sup>14</sup>	Review	Estimerer antallet af årlige varicellasyge i Europa.	Europa	120 artikler	-	Hvert år er der over 5 mio. tilfælde af varicella, hvor lidt mere end halvdelen fører til lægekontakt. 20.000 indlæggelser og op til 80 dødsfald.	Belyser godt antallet af tilfælde i Europa og byrden for sundhedssystemet.
Charania et al. 2017 <sup>15</sup>	Kvalitativt, eksplorativt studie baseret på semi-strukturerede interviews.	Belyser holdningen blandt forældre og praktiserende læger/sygeplejersker til indførelse af varicellavaccine i New Zealand.	10 almen praksis i Auckland, New Zealand	10 forældre og 10 vaccinations-sygeplejersker	Interviews udført jan-mar 2016	Både forældre og professionelle er positive overfor udvidelsen af det eksisterende børnevaccinationsprogram. Selvom sygdommen anses som mild, er der fokus på de familiemæssige omkostninger og at det vil være bedst for barnet ikke at have skoldkopper. Begge grupper er dog bekymrede for evt. yderligere antal stik i programmet.	Lille studie. Alle forældrene har børn som i forvejen er fuldt vaccinerede og er således på forhånd meget positive overfor vacciner.