

Vaccination mod skoldkopper

- hvordan er varigheden?



Pernille Urup Ruban og Mette Gammelgaard Møller

Forskningstræningshold 44

Vejleder Janus Laust Thomsen

Indholdsfortegnelse

1	Introduktion/baggrund	3
1.1	<i>Skoldkopper</i>	3
1.2	<i>Komplikationer</i>	3
1.3	<i>Herpes zoster</i>	4
1.4	<i>Vaccine</i>	4
1.5	<i>Bekymringer for vaccination</i>	5
2	Formål	5
3	Metode	5
3.1	<i>Arbejdsskema</i>	6
3.2	<i>Flowchart</i>	7
4	Resultater	7
4.1	<i>Reviews</i>	7
4.2	<i>Kohorte studier</i>	9
4.3	<i>Opsummering af resultater:</i>	11
4.4	<i>Erfaringer med varicella vaccination i Europa</i>	12
5	Diskussion	12
6	Kliniske implikationer	14
7	Konklusion	15
8	Referencer	15

1 Introduktion/baggrund

Vaccination mod skoldkopper er indført i rutine børnevaccinationsprogrammet i mange lande. I Danmark indgår vaccinen ikke i børnevaccinationsprogrammet, men er tilgængelig ved egenbetaling.

Man har i Danmark valgt at afvente erfaringer og forskningsresultater fra andre lande, angående varighed og dækning af varicella vaccination. Desuden er det ifølge Statens Serum Institut et afgørende kriterium at en sygdom skal være både alvorlig og hyppig, for at man vil indføre et gratis vaccinationstilbud.¹

1.1 Skoldkopper

Infektion med varicella-zoster virus (VZV) også kendt som human herpes virus 3 (HHV3) medfører primær infektion med skoldkopper. Smitte sker via inhalation af infektiøse dråber fra luftvejene, og sjældnere ved inhalation af vesikuløs væske fra huden eller dissemineret herpes zoster.²

Infektionen er karakteristisk ved et makulopapuløst udslæt, der udvikler sig til vesikler, senere til pustler og endeligt med skorper over læsionerne. Alle skoldkoppelæsionerne vil typisk være skorpebelagt omkring 6. dagen, og den totale varighed til skorperne er svundet, er sjældent over 14 dage. Der kan forekomme hypopigmentering i flere måneder efter infektionen, og der kan ses permanent ardannelse.

Epidemier med skoldkopper forekommer hvert 2.-5. År og oftest i foråret.

Skoldkopper kan udvikles ved patienter, der tidligere er vaccineret, og betegnes gennembrudsinfektion, og vil oftest vise sig med mildere udslæt.

Skoldkopper er som regel en ukompliceret, selvlimiterende sygdom uden behov for behandling.

Der anbefales dog antiviral behandling og post-exposure profylakse til immunsupprimerede patienter eller patienter med svære komplikationer til varicella. I Danmark anbefales antiviral behandling ligeledes til børn over 12 år og voksne.

1.2 Komplikationer

Globalt er der årligt omkring 4,2 millioner alvorlige komplikationer, som fører til indlæggelse og 4200 dødsfald relateret til VZV infektion.²

Komplikationer kan skyldes bakteriel superinfektion i hud og bløddele. Derudover kan der ses mere alvorlige invasive infektioner, som pneumoni, osteomyelitis, arthritis, nekrotiserende fasciitis, sepsis, respiratorisk svigt og død. Disse komplikationer ses hyppigere hos voksne end hos børn.

CNS- affektion ses oftere hos børn end voksne og kan resultere i akut cerebellar ataksi (1 ud af 4000 pt.), som typisk forsvinder komplet. Der kan desuden forekomme meningitis, encephalitis (1 ud af 33.000-50.000 pt.) og vasculitis.^{2,3}

Nyfødte, spædbørn, gravide kvinder, voksne og immunsupprimerede patienter er i større risiko for at udvikle alvorlige komplikationer.

Skoldkopper i første halvdel af graviditeten kan i sjældne tilfælde føre til alvorlige fosterskader. Congenit varicella syndrom med ardannelse, abnormaliteter i ekstremiteter, hjerne og øjne er fundet hos 0,4 – 2% af børn, hvis mødre blev smittet med varicella zoster virus indenfor de første 20 gestationsuger.²

Sen skoldkoppeinfektion hos en gravid kvinde (sidste 4-5 dage inden fødslen) kan medføre smitte til det nyfødte barn og risiko for alvorlige komplikationer, da det nyfødte barn ikke har udviklet antistoffer. Varicella zoster immunoglobulin kan gives til nyfødte børn, hvis mødre er blevet smittet 1 uge før eller efter fødslen. Dette har bedret prognosen markant i forhold til tidligere.^{3,4}

1.3 Herpes zoster

Virus forbliver efter den primære skoldkoppeinfektion latent i dorsalroden af et sensorisk nerveganglie. Den kan f.eks. reaktiveres, hvis kroppen ikke er i stand til at holde den latent længere og medføre sekundær infektion langs nervens dermatom. Der udvikles et smertefuldt udslæt med vesikler langs dermatomet, og betegnes helvedesild (herpes zoster). Hos nogle er neuritten det dominerende træk i sygdomsbilledet. Neuritten kan hurtigt forsvinde, men nogle får vedvarende smerter efter opheling af hudlæsionerne (postherpetisk neuralgi).

Hyppigheden af herpes zoster er ca. 3 pr. 1000 personer i befolkningen. Sværhedsgraden af herpes zoster stiger med alderen og der ses især stigende tilfælde efter 50 års alderen.^{2,5}

1.4 Vaccine

Den levende svækkede varicella vaccine, kaldet "Oka strain" blev udviklet i 1974 i Japan, og blev godkendt til brug i Tyskland og Sverige i 1984.²

På markedet findes der aktuelt en monovalent varicella vaccine samt tetravalente vacciner indeholdende vaccine mod mæslinger, fåresyge, røde hunde og varicella .

Vaccinen mod skoldkopper er ikke indført i det danske børnevaccinationsprogram, men der findes 2 vacciner (varilrix og varivax) på markedet i Danmark. Vaccinen indeholder levende svækket varicella zoster virus, og bør tilbydes ikke-tidligere smittede børn og voksne med svækket immunforsvar, samt familiemedlemmer til disse patienter, som ej heller har haft skoldkopper. Ikke tidligere smittede børn, der har leukæmi eller skal igennem organtransplantation bør ligeledes tilbydes vaccination. Voksne som ikke tidligere er smittede bør også vaccineres, da komplikationer forbundet med infektion er hyppigere med stigende alder.

Børn over 9 måneder kan vaccineres, og der gives to doser, men min. 4-6 ugers interval. Det anbefales internationalt at primære vaccination gives i 12-15 måneders alderen og revaccination i alderen 4-6 år.^{3,6}

Der anbefales desuden vaccination til VZV-seronegative kvinder med graviditetsønske. Vaccinen skal gives min. 3 måneder før planlagt graviditet.

Varicella zoster immunoglobulin kan gives gravide med seronegativ VZV, der har været udsat for smitte.⁷

Bivirkninger til vaccinen er lokal rødme, ømhed og udslæt ved indstiksstedet, desuden feber. Forbigående udslæt kan forekomme den første måned efter vaccinen. (Incidens 3,4 pr. 10.000 doser vaccine).^{6,8}

Hos 30 ud af 16683 total indrapporterede bivirkninger, blev der rapporteret neurologiske bivirkninger, som aseptisk meningitis og cerebellar ataxi. I ingen af disse tilfælde, kunne der påvises OKA VZV vaccine på hverken PCR eller cerebrospinalvæske. Der er rapporteret meningoencephalitis som bivirkning til vaccinen, men forekommer dog meget sjældent.

Svigt af varicella vaccinen defineres som skoldkoppeinfektion med anden VZV type end vaccine typen over 42 dage efter vaccination. Desuden er der risiko for udvikling af herpes zoster pga. latent vaccine reaktivering.⁸

Kontraindikationer til vaccination er allergi overfor indholdsstofferne i vaccinen, samt graviditet. Der frarådes graviditet 3 måneder efter vaccination. Tidligere har der været usikkerhed omkring vaccination af immunsupprimerede patienter, men studier har vist sikkerhed ved vaccination hos bl.a. patienter med leukæmi og stamcelletransplanterede patienter, og er fortsat en specialopgave.⁸

1.5 Bekymringer for vaccination

Indførelse af vaccination mod varicella, medfører et faldende antal børn med varicella infektion. Dermed vil der ske et skifte i forekomsten, så varicella infektion forekommer hos flere ældre patienter end før indførelse af vaccinen. Denne gruppe er i risiko for alvorligere varicella infektion og komplikationer end børnene. Efter introduktion af varicella i børnevaccinationsprogrammet i USA i 1995, var der faldende sygdomsincidens >70% indenfor 5 år med vaccinedækning på 80 % i alderen 19-35 måneder.

Med en vaccinedækningsgrad på mellem 30-70% over længere tid, har man fundet ændring i aldersfordeling ved primær infektion, resulterende i øget varicella relateret morbiditet og mortalitet. WHO anbefaler derfor at dækningsgraden skal være over 80 % i befolkningen.²

Der har desuden været betænkeligheder i forhold til varighed af vaccinedækningen, og forekomst af gennembrudsinfektioner i voksenalder og hos gravide.

Derudover har der været bekymringer for at varicella vaccinen kan føre til stigende tilfælde af herpes zoster pga. aftagende naturlig cirkulerende varicella zoster virus og dermed aftagende exogent boost.²

2 Formål

Formålet med forskningstræningsopgaven er at undersøge varigheden af varicella vaccination. Derudover ønskes at vurdere forskel på varigheden efter henholdsvis vaccination med henholdsvis 1 og 2 doser vaccine.

3 Metode

For at belyse vores forskningsspørgsmål lavede vi et litteraturstudie, med henblik på at gennemgå relevant litteratur på området. Vi udarbejdede et arbejdsplan med søgeord til litteratursøgning, der løbende blev justeret, for at være helt præcis i forhold til formålet (tabel 1).

I første omgang blev der lavet en bred søgning på pubmed, for at finde relevante søgeord.

Ud fra søgningerne, blev MESH terms undersøgt og søgeordene blev fundet relevante. Der blev anvendt forskellige søgestrategier til at starte med, og evt. relevante artikler blev læst og referencelisten blev gennemgået. Endeligt blev søgningen rettet ind med relevante søgeord. Vi valgte at ekskludere studier med primære fokus på herpes zoster, for at gøre søgningen mere præcis for aktuelle litteraturstudie. Derudover valgte vi at supplere med søgeord som long-term effectiveness, lasting effectiveness, over-time effectiveness, efficacy eller effectiveness, da vores fokus netop var at finde litteratur omhandlende varighed af vaccinen.

Der blev foretaget søgning på pubmed 4/12-2019 med søgeordene ((((((("long-term effectiveness" OR "lasting effectiveness" OR "over-time effectiveness" OR efficacy OR effectiveness)) AND (coverage OR vaccination coverage OR protection)) AND (children OR preschool child OR preschool children OR childhood)) AND (vaccine OR vaccination)) AND ("chicken pox" OR "varicella-zoster infection" OR "varicella zoster infection" OR "varicella-zoster virus" OR "varicella zoster virus" OR varicella OR "herpes virus 3"))).

Figur 1 viser flowchart over udvælgelsen af artikler. Der blev fundet 335 artikler. Herefter blev der anvendt filtre, for at finde artikler fra de seneste 10 år, engelsk og dansksprogede artikler, samt adgang til fulde artikel, hvilket resulterede i 124 artikler. Overskrifterne blev gennemgået fra begge undersøgere, og ved tvivlstilfælde, blev abstracts læst igennem. Irrelevante artikler blev sorteret fra, og vi endte med 60 artikler. Herefter blev abstracts gennemlæst, og vi endte med 17 relevante artikler ud fra abstracts. De 17 artikler blev gennemlæst af begge undersøgere og diskuteret, hvilket resulterede i endeligt 6 artikler som vi fandt relevante for opgaven.

Vi ekskluderede artikler som omhandlede herpes zoster, generel gennemgang af vaccinedækning i børnevaccinationsprogram i enkelte lande, MFR-varicella vaccine, kroniske eller alvorlige sygdomme (bl.a. inflammatorisk tarmsygdom, juvenil rheumatoid artrit, leukæmi og HIV) økonomiske studier og matematiske fremtidsmodeller, samt studier baseret på voksne patienter.

I Embase blev der søgt på samme søgestreng som pubmed og vi endte med 121 artikler, som blev gennemgået ud fra overskrifter og abstracts. Der blev ikke fundet yderligere artikler relevante for projektet.

Endeligt blev artikler gennemgået ud fra citeringer i Scopus, og der blev ikke fundet yderligere relevante artikler. Dette kunne endeligt bekræfte at vores søgestrategi førte til de relevante artikler for vores litteraturstudie.

Derudover gennemlæste vi materiale i lægehåndbogen, SSI, og WHO ift. baggrundsinformation omkring skoldkoppeinfektion og vaccination mod varicella.

3.1 Arbejdsskema

Søgningen blev foretaget ud fra følgende arbejdsskema over relevante søgeord:

Tabel 1

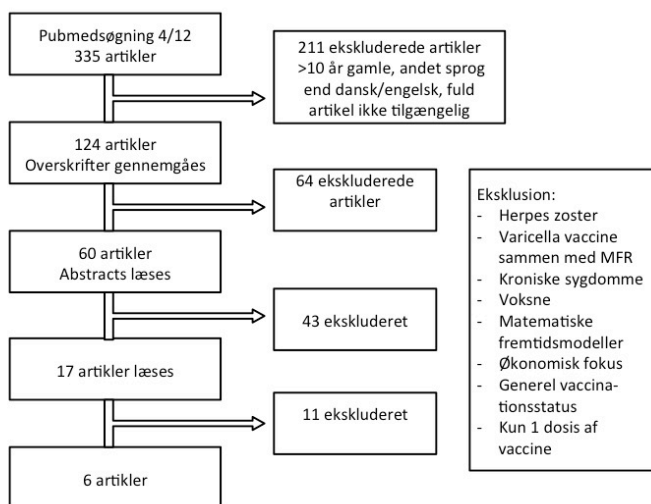
Chicken pox	Vaccine	Children	Coverage	"Long-term effectiveness"
Varicella-zoster infection	Vaccination	Preschool child	Vaccination coverage	Effectiveness

Herpes virus 3		Preschool children	Protection	Efficacy
Varicella-zoster virus		Childhood		"Lasting effectiveness"
Varicella				Over-time effectiveness
Varicella zoster infection				
Varicella zoster virus				

3.2 Flowchart

Artiklerne blev udvalgt ud fra flg. flowchart:

Figur 1



4 Resultater

Resultaterne er gennemgået ud fra analyseskemaer fra <https://cfkr.dk/manualer/checklister/>. Artiklerne er først gennemgået individuelt og herefter sammenfattet i nedenstående skema. De enkelte analyseskemaer er vedlagt som bilag.

4.1 Reviews

Tabel 2

INTERN PÅLIDELIGHED				
	Lo Presti C et al. Chickenpox: An update ⁴	Wutzler P et al. Varicella vaccination –the global experience ⁹	Helmuth IG et al. Varicella in Europe – A review of the epidemiology and experience with vaccination ¹⁰	Flatt A et al Varicella vaccines ⁸
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja	Ja	Ja	Ja
1.2 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi	Nej	Nej	Ja	Nej
1.3 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Fremgår ikke	Fremgår ikke	Ja	Fremgår ikke
1.4 Var undersøgelse-nes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Nej	Fremgår ikke	Fremgår ikke	Fremgår ikke
1.5 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af	Berører bredt område	Berører bredt område	Berører bredt område	Berører bredt område

interventionen?				
1.6 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Fremgår ikke	Ja	Ja – dog stor forskel på aldersgrupper	Fremgår ikke
1.7 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja	Ja	Ja	Ja
OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN				
	Lo Presti C et al. Chickenpox: An update ⁴	Wutzler P et al. Varicella vaccination –the global experience ⁹	Helmuth IG et al. Varicella in Europe – A review of the epidemiology and experience with vaccination ¹⁰	Flatt A et al. Varicella vaccines ⁸
2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias?	Fremgår ikke	Fremgår ikke	Fremgår ikke	Fremgår ikke
2.2 Hvis bedømt som + eller -, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)				
2.3 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja man ønsker at bruge erfaringerne til anbefaling vedr. vaccination i Frankrig	Patientgruppen ikke entydigt defineret	Mange af landene er i opstartsfasen, mangler opfølgning og resultater for at kunne konkludere noget og anvende resultatet	Ikke defineret entydig patientgruppe
BESKRIVELSE AF STUDIET				
	Lo Presti C et al. Chickenpox: An update ⁴	Wutzler P et al. Varicella vaccination –the global experience ⁹	Helmuth IG et al. Varicella in Europe – A review of the epidemiology and experience with vaccination ¹⁰	Flatt A et al. Varicella vaccines ⁸
3.1 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? <i>(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).</i>	Fremgår ikke i teksten	Casekontrol og prospektive studier, nationale overvågningsstudier, retrospektive registerstudier.	Retrospektive registerstudier, prospektive kohorte studier, prospektive observationsstudier m.fl. (ikke alle fremgår)	Original artikler, reviews, guidelines og anbefalinger (ikke alle fremgår)
3.2 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Varicella vaccine 1 og 2 doser, varicella vaccine kombineret med MFR-vaccine.	Varicella vaccine 1 og 2 doser	Varicella vaccine 1 og 2 doser, varicella vaccine kombineret med MFR-vaccine.	Varicella vaccine
3.3 Hvilke resultater (outcome) er anført? <i>(fx gavnlige, skadelige).</i>	2 doser fører til faldende incidens og indlæggelser. 18 gange højere Raten af beskyttende antistoffer over en årrække samt varighed af beskyttende effekt. Alder ved varicella infektion. Indlæggelser. Mortalitet og morbiditet.	Gennembrudsinfektion, incidens, mortalitet, indlæggelser, herpes zoster.	Fald i mortalitet, morbiditet, indlæggelser, gennembrudsinfektion	Mortalitet, indlæggelser, herpes zoster, cost-effectiveness
3.4 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? <i>(fx odds ratio?)</i>	Nej	Konfidensintervaller, men ikke OR	Nej	Nej
3.5 Er potentielle confoundere taget i betragtning? <i>(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).</i>	Fremgår ikke. Der er studier fra mange lande, og studiepopulationerne kan være vanskelige at sammenligne.	Fremgår ikke. Ift vaccineeffektivitet fremhæves 2 studier med fejlklider. Øvr. undersøgelser er i overensstemmelse.	Der beskrives forskelle i vaccineanbefalinger, forskellige kulturer ift børnepasning, urbanisering og seroepidemiologi.	Nej – fremgår ikke
3.6 Hvad karakteriserer	Primært børn	Børn	Primært børn	Meget blandet

undersøgelsespopula- tionen? (køn, alder, sygdomscharakteri- stika i populationen, syg- domsprævalens).				population.
3.7Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt). Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Sammenligning af erfaringer og resultater fra forskellige lande	Rekruttering fra daginsti-tutioner, folke-skoler, læge-praksis og vaccina-tions registre.	Børn i børnevaccina-tionsprogrammet i de respektive lande.	Fremgår ikke tydeligt

4.2 Kohorte studier

Tabel 3

INTERN TROVÆRDIGHED		
EVALUERINGSKRITERIER:	Pan X, Shu M et al Varicella breakthrough infection and effectiveness of 2-dose varicella vaccine in China ¹¹	Baxter R, Ray P et al Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study ¹²
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja	Ja
UDVÆLGELSE AF DELTAGERE	Pan X et al Varicella breakthrough infection and effectiveness of 2-dose varicella vaccine in China ¹¹	Baxter R et al Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study
1.2 Er de eksponerede og ikke-eksponerede populationer sammenlignelige ved start?	Ja, dog ikke samme opfølgningstid for kohorterne.	Hele kohorten var vaccineret. Sammenlignes med historiske data.
1.3 Er deltagelsesraten angivet for både eksponerede og ikke-eksponerede ved start?	Ja	Deltagelsesraten for vaccinerede er angivet
1.4 Er mulighederne for, at nogle deltagere allerede fra starten havde sygdommen(outcome) diskuteret?	Fremgår ikke, dog er gennembrudsinfektion defineret som infektion mere end 42 dage efter infektion	Fremgår ikke, dog er gennembrudsinfektion defineret, som infektion mere end 6 uger efter vaccination.
1.5 Hvor stor en del af undersøgelsens deltagere udgik før tid?	3,88% nyfødte flyttede ud af Ningbo City og måtte udgå.	9,9% svarede ikke telefonen, 6,2 % ønskede ikke at deltage, 2,5% udgik pga. alder eller sprogproblemer. Dermed var kohorten på 7585 (81,4%). Efter de 14 år var 97,4% (7386) af den oprindelige kohorte fortsat med i undersøgelsen.
1.6 Er der en sammenligning af eksponeringsstatus for gennemførende deltagere og de, der udgik?	Nej	Nej
VURDERING	Pan X et al Varicella breakthrough infection and effectiveness of 2-dose varicella vaccine in China ¹¹	Baxter R et al Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study ¹²
1.7 Er målene (outcomes) klart definerede?	Ja	Målene er klart definerede i form af gennembrudsinfektion mere end 6 uger efter vaccination og incidens af herpes zoster.
1.8 Er vurderingen af målene (outcomes) blindet mht. eksponeringsstatus?	Nej	Nej
1.9 Hvis blinding var umulig, har kendskab til eksponeringsstatus, så haft indflydelse på vurdering af målene (outcomes)?	Fremgår ikke	Hele kohorten var vaccineret og vaccinationsstatus vurderes derfor ikke at have betydning for vurdering af mål
1.10 Var metoden til at bedømme eksponeringsstatus eller de prognostiske faktorer tilstrækkelig?	Fremgår ikke	Hele kohorten var vaccineret
1.11 Er der evidens for, at metoden til bedømmelse af målene (outcomes) var troværdig og pålidelig?	Klinisk vurdering af infektion. Der er ikke beskrevet paraklinik. Det fremgår ikke hvem, der har vurderet infektion. Risiko for fejldiagnosticering ved milde tilfælde. Sværhedsgraden af gennembrudsinfektion er ikke undersøgt.	Vurdering af symptomer kunne være mere præcis, hvis den blev foretaget af sundhedspersonale og understøttet af f.eks. paraklinik
1.12 Er eksponeringsgrad eller prog-	Nej	Nej

nostiske faktorer vurderet mere end en gang?		
CONFOUNDING:	Pan X et al Varicella breakthrough infection and effectiveness of 2-dose varicella vaccine in China ¹¹	Baxter R et al Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study ¹²
1.13 Er de vigtigste confoundere identificeret og medindraget i tilstrækkelig grad i undersøgelsesdesign og analyserne?	Ikke beskrevet	Ikke beskrevet
STATISTIK:	Pan X et al Varicella breakthrough infection and effectiveness of 2-dose varicella vaccine in China ¹¹	Baxter R et al Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study ¹²
1.14 Er der anvendt ens databehandling i de forskellige grupper?	Ja	Sammenligner data for vaccinerede med historiske data
1.15 Er der anført sikkerhedsintervaller?	Ja	Ja
1.16 Er der opgivet et mål for goodness-of-fit for eventuelle multivariate analyser?	Ikke relevant	Ikke relevant
1.17 Er der foretaget korrektion for multiple statistiske tests (hvis relevant)?	Ikke relevant	Ikke relevant
OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN		
STATISTIK:	Pan X et al Varicella breakthrough infection and effectiveness of 2-dose varicella vaccine in China ¹¹	Baxter R et al Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study ¹²
2.1 Hvor godt forsøgte undersøgelsen at minimere risikoen for bias eller confounding? Hvor godt blev der påvist en årsagssammenhæng (association) mellem eksponeringsstatus og virkning (mål)? <i>Anfør ++, + eller -.</i>	Recall bias blev forsøgt minimeret ved sundhedsprofessionelle registrerede varicella tilfælde elektronisk indenfor 24 timer. Der blev dobbelttjekket af sundhedsprof. hver uge til opsporing af øvrige tilfælde af varicella. Der var tale om klinisk diagnose, og der kan være underrapportering af gennembrudsinfektioner, da disse ofte viser sig som milde tilfælde. Der kan være mindre selektionsbias, da man inkluderede børn uden tidligere historie med varicella infektion, og der kan være fejlvurdering fra forældre/sundhedspersonale i milde tilfælde.	Der blev udført telefoninterviews hver 6. måned. Forældrene havde også mulighed for selv at ringe og angive tilfælde af varicella hos barnet. Der kan være recall bias pga. påvirket hukommelse hos forældre mht. sværhedsgraden af udslæt. Desuden kan der forekomme mis-klassifikation, da gennembrudsinfektion med varicella kan være svær at diagnosticere, pga et oftest mildere udslæt og dermed kan det være underestimeret.
2.2 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at virkningen skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja	Ja
2.3 Er undersøgelsens resultater direkte anvendelige på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja	Ja
BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN		
	Pan X et al Varicella breakthrough infection and effectiveness of 2-dose varicella vaccine in China ¹¹	Baxter R et al Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study ¹²
3.1 Hvilke eksponeringer eller prognostiske faktorer er evalueret i undersøgelsen?	Vaccination med varicella vaccine	Vaccination med varicella vaccine
3.2 Hvilke mål (outcomes) er vurderet?	Varicella infektion	Gennembrudsinfektion med varicella og herpes zoster infektion
3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i eksponerede- og ikke-eksponerede-gruppe)	Totalt: 102078 børn uden tidl. varicella infektion. 24025 børn vaccineret med 1 dosis 78053 børn vaccineret med 2 doser	Kohorten af vaccinerede bestod af 7585
3.4 Hvorledes er årsagssammenhængen angivet (f.eks. OR, RR)? Og i hvilken retning gik den målte sammenhæng?	Vaccine effekten er defineret som (1- RR)x 100 Man finder at effekten af 1 dosis sammenholdt med uvaccinerede er	Man angiver RR. Der blev påvist en 9-10 gange mindre incidens af varicella infektion hos

	50,3% samt 2 doser sammenholdt med uvaccinerede er 98,7%. Man finder at disse resultater er statistisk signifikante.	vaccinerede sammenlignet med historiske data. Ingen udviklede infektion efter 2. dosis vaccine. Man fandt at herpes zoster case var mildere og incidensen lavere hos vaccinerede.
3.5 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen) (fx køn, alder, sygdomsprævalens)?	Børn født i Ningbo, Kina i årene 2008-2013 uden tidligere varicella infektion	Børn i alderen 12-23 måneder vaccineret i perioden juni til november 1995
3.6 Hvorfra er deltagerne rekrutteret (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt) ?	Ningbo, Kina.	Kaiser Permanente Northern California, an integrated health care delivery system serving 3,2 million members.
3.7 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. resultaterne og deres betydning)	Mangler data for sværhedsgraden af infektionen. Risiko for fejldiagnosticering af de lette tilfælde. Mulighed for at ikke alle cases med varicella infektion har opsøgt sundhedspersonale og derfor ikke er registeret i det anvendte system. Dermed kan gennembrudsinfektionerne være underestimerede.	Oplysninger om varicella er lettere hos børn end teenagere. Svært at huske sværhedsgraden efter 6 måneder. Udfordring at sammenligne med historiske data pga. bla. mulighed for ændringer i sygdommen over tid samt forskelle i population over tid.

4.3 Opsummering af resultater:

I kohortestudiet fra Kina¹¹, fandt man at gruppen, der kun havde fået en dosis vaccine i årene 2009-2016, havde en rate for gennembrudsinfektion på 0,37%. For gruppen, der havde fået to doser, så man i perioden 2014-2016 en rate for gennembrudsinfektion på 0,04%.

Man fandt i alle fødselskohorter et signifikant højere antal varicella infektioner hos 1-dosis vaccinerede end hos 2-dosis vaccinerede børn.

Efter implementering af 2-dosis vaccination i 2014 faldt hyppigheden af infektion hos både de uvaccinerede og de vaccinerede børn.

Vaccinens effektivitet var 50,3 % for 1-dosis og 98,7% for 2 doser, når man sammenholdt vaccinerede med uvaccinerede.

I kohortestudiet fra USA¹² fandt man at antallet af børn med gennembrudsinfektion var 9-10 gange lavere hos vaccinerede børn sammenholdt med tal fra før indførelsen af vaccinen. Der blev ikke fundet aftagende effekt af vaccinen over de 14 år, som studiets opfølgingsperiode bestod af. I slutningen af studieperioden blev vaccine effektiviteten beskrevet til at være omkring 90%. Incidensen af gennembrudsinfektion faldt over tid og størstedelen af gennembrudsinfektioner var milde, 24 % moderate og 2 % var svære tilfælde. Der blev ikke fundet gennembrudsinfektioner hos børn, der havde fået 2 doser af vaccinen. Der blev desuden ikke fundet herpes zoster efter 2 doser vaccine. Der blev ikke fundet øget forekomst af varicella eller øget morbiditet blandt de ældre patienter.

I reviewet fra Wutzler et al⁹ fandt man vaccine effektiviteten for 1 dosis var 55-87%, mens efter 2 doser var den 84-98%. Man fandt at effekten var størst i forhold til moderat til svær sygdom. Der fremhæves i dette review 2 studier, hvor man rapporterede meget lavere vaccine effektivitet. Dette var dog forklaret ved i det ene tilfælde at skyldes meget lav tilslutning til vaccinen, og i det andet tilfælde ineffektivitet af en af de administrerede vacciner.

I reviewet fra Flatt et al⁸ beskrives at et to-dosis regime er påkrævet for at opnå tilfredsstillende beskyttelse. I tilfælde hvor der ikke gives to doser eller

der kun er lav vaccinetilslutning, ser man øget alder ved infektion og flere komplikationer til infektionen.

I reviewet fra Presti et al.⁴ finder man at effektiviteten af 2-dosis vaccine opretholdes over tid. 96,1% af 2-dosis vaccinerede har en beskyttende koncentration af antistoffer 2 år efter vaccination. Dette er kun gældende for 78,2% fra 1-dosis regimet. Endvidere estimeres effekten af 2-dosis regimet til 99,5% for moderate til svære tilfælde af skoldkopper og 94,9% for alle grader af skoldkoppeinfektion.

4.4 Erfaringer med varicella vaccination i Europa

Tyskland: 2004 introducerede man national varicella vaccination med 1 dosis i alderen 15-24 måneder, og i 2009 blev der indført 2-dosis vaccinationsprogram. Initialet blev varicella vaccinen givet sammen med MFR vaccinen, og resulterede i øget risiko for feberkræmper. Derfor gives vaccinerne nu separat. Fra 2005-2009 blev varicella infektioner i Tyskland reduceret med 63 %, og komplikationer til varicella blev reduceret med 81 %.

Spanien: i 2007 indførte Navarra regionen 1 dosis varicella vaccination af børn i 15 måneders alderen. I 2009 blev der tilføjet en 2. dosis i 3 års alderen. I 2012 var den estimerede incidens af varicella faldet 97,3 %. Man så desuden et fald i varicella relaterede indlæggelser på 89% i årene 2006-2012. Man fandt at vaccine effektiviteten ved 1 dosis regime var 93% efter 12 måneder og faldende til 61% efter 35 måneder.

Italien: I alle regioner tilbydes vaccination til risikogrupper. Mindst 8 regioner har implementeret universel varicella vaccination i deres børnevaccinationsprogram. I sicilien introducerede man universel varicella vaccination med 1 dosis til børn i 15 måneders alderen i 2003 og senere indførte man en 2 dosis i 5 års alderen. Man fandt i 2007 at den årlige incidens af varicella faldt i alle aldersgrupper med over 90%. I veneto regionen indførte man 2 dosis regime i 2005, herefter fandt man at incidensen af varicella faldt fra 6136,8/100000 til 4004,8/100000 i årene 2000-2008. Indlæggelser relateret til varicella faldt med 59%.¹⁰

5 Diskussion

Generelt er der enighed om at anbefale 2 doser varicella vaccine for at danne den største beskyttelse mod varicella infektion.

Flere af de lande, der har erfaringer med varicella vaccination, har ændret deres anbefalinger undervejs. Eksempelvis har Tyskland ændret anbefalingerne vedrørende varicella vaccination i 2009 til også at omfatte 2 doser vaccine. Man har ved disse ændringer opnået bedre varighed af vaccinen. Ændringerne resulterer dog også i, at det kun er ganske få studier, der har en længere opfølgingsperiode på 2 doser vaccine. Det kunne være interessant at undersøge, hvad der skete med de vaccinerede efter 20,30 og 40 år. Er effekten af vaccinen fortsat god? Hvordan er immuniteten hos ældre mennesker, der blev vaccineret i barndommen med 2 doser? Vil man se livslang immunitet? Det emne har vi ikke fundet studier, der kunne belyse, grundet de

første vaccinerede børn endnu ikke har nået denne alder. Dog har tilgængelige studier ikke vist faldende immunitet over en årrække.

Det kan være udfordrende at vejlede, hvis nogle forældre skulle være interesseret i at give deres børn blot en enkelt dosis vaccine. Man kunne forestille sig, at der kunne være en økonomisk interesse i dette set fra forældrenes side. Man må i sådanne tilfælde informere grundigt om, at man vil opnå langt bedre dækning over en længere årrække ved at give 2 doser.

Man må overveje om, man skal rådgive ud fra individets perspektiv eller et samfundsmæssigt perspektiv. Her må man også tage med i sine overvejelser, hvor hyppigt varicella infektion er og risiko for komplikationer.

Det kan også være en afgørende faktor, om det drejer sig om forældre til piger eller drenge man vejleder, hvis de udtrykker ønske om kun at give deres barn 1 dosis vaccine. Kan man i det hele taget tillade sig at gøre forskel på vejledningen relateret til køn? Forældre til pigebørn informeres grundigt om, at immuniteten efter blot 1 dosis varicella vaccine kan være aftagende over tid, hvilket kan have stor betydning for pigen i forbindelse med en eventuel graviditet senere i livet. Her kan hun ved en enkelt dosis vaccine ikke være sikker på fortsat at være dækket. Det kan have store konsekvenser for hendes ufødte barn, hvis hun smittes med varicella under graviditeten og ikke længere er dækket af vaccinen. Man må her gøre opmærksom på at vaccination med 2 doser ifølge undersøgelserne viser, at immuniteten ikke er aftagende over tid, og at hun derfor forventes at være dækket i forbindelse med en eventuel graviditet.

Det vil dog være yderst relevant med flere studier af 2 doser varicella vaccine, idet det på nuværende tidspunkt er svært at finde studier med en længere opfølgingsperiode. Dette kan have betydning i forbindelse med rådgivning af kvinder, der ønsker graviditet og er vaccineret mod varicella i barndommen.

Når man drøfter indførelse af en eventuel varicella vaccine i børnevaccinationsprogrammet, er der flere perspektiver, der spiller ind. I forhold til individets perspektiv, peger artiklerne på, at man vil opnå god dækning af 2 doser vaccine, og dermed kunne undgå primær virus infektion med skoldkopper, hvis man vaccineres før eksponering for virus. For den enkelte familie vurderes det, at kunne være attraktivt med en vaccine, idet det drejer sig om en børnesygdom, hvor børnene grundet smittefare ikke må komme i daginstitution før der ikke er kommet nye vesikler i 2 dage og vesiklerne er tørret ind. Det kan dermed være svært for især familier med flere smittede børn at få det til at hænge sammen. Her vurderes kendskab til vaccinen og prisen for vaccinen at have stor indflydelse på, hvor mange der vælger at vaccinere deres børn.

Set på et nationalt plan er det klart, at der er tale om helt andre overvejelser i forhold til anbefalinger vedrørende vaccination. Her må indgå store økonomiske overvejelser. Der må laves en cost-benefit analyse. Ligesom det skal dreje sig om en både alvorlig og hyppig sygdom, før man vil overveje at indføre gratis vaccination. Såfremt man indfører vaccinen, skal man være sikker på at kunne opnå en dækningsgrad på >80% vaccinerede, da der ellers vil være større risiko for komplikationer, idet aldersgruppen for inficerede vil være æl-

dre og mere risikofyldt ved en dækningsgrad på 30-70% og dermed have konsekvenser i fht. mortalitet, komplikationer mm.

Der er nogle begrænsninger forbundet med de enkelte artikler i dette litteraturstudie.

I kohortestudierne er der ikke er tydeligt beskrevet bias og confoundere. Studiet fra USA¹² sammenligner en vaccineret kohorte med historiske data med varicella incidensrater, baseret på studier før vaccinen blev indført. Denne sammenligning kan være problematisk, i forhold til sammenligneligheden af epidemier over tid og forskelle af populationer over tid samt forskelle i udførsel af vaccinationsprogrammerne.

I begge kohortestudier^{11,12} var der fejlkilder i forhold til misklassifikation, da gennembrudsinfektion med varicella ofte giver et mildere udslæt, og derfor kan være underestimeret. Derudover kan der være selektionsbias, da data omkring tidligere varicella infektion beror på information fra forældre, og kan være behæftet med fejlurdering.

I kohortestudiet fra Kina¹¹ følges fødselskohorter (børn født i 2008-2013) i perioden 2009-2016. Der er dermed ikke samme opfølgingsperiode for årgangene, og der kan være bias i forskel i hyppighed af epidemier med varicella. Der er dog tale om et meget stort studie med 102.078 personer, og derfor er problemet mindre betydningsfuldt.

Kun ét af de omtalte reviews¹⁰ beskriver tilstrækkelig grundig litteratursøgning til at identificere alle relevante undersøgelser. De øvrige reviews^{4,8,9} har dog lange, udførlige litteraturlister, og finder resultater der er overensstemmende. Det tyder derfor på at artiklerne i de enkelte reviews er udvalgt uden selektion for et bestemt resultat. Vi har derfor tillid til de enkelte reviews, men har dog forbehold for litteratursøgning ikke kan genfindes og studiepopulationer ikke kan vurderes.

I forskningstræningsopgaven har vi afgrænset emnet ved kun at kigge på varighed af dækning af vaccinen. Et andet stort og meget relevant emne er varicella vaccins effekt på incidensen af herpes zoster senere i livet og ved en eventuel immunsvækkelse. Hvordan vil de børn, der blev vaccineret i barndommen være dækket i fht. herpes zoster, der jo skyldes en reaktivering af varicella virus, som ligger latent i dorsal roden af et sensorisk ganglion. Dette emne er omfattende og kan også have afgørende betydning i vejledningen af forældre, der overvejer at vaccinere deres børn, ligesom det kan have betydning i et samfundsmæssigt perspektiv.

6 Kliniske implikationer

Forældre der efterspørger vaccination til egenbetaling, må informeres om at der kræves 2 vacciner, for at opnå bedst mulig beskyttelse mod alle sværhedsgrader af varicella infektion og optimere varigheden af vaccinen.

Børn over 9 måneder kan vaccineres, og der gives to doser, men min. 4-6 ugers interval. Det anbefales internationalt at primære vaccination gives i 12-15 måneders alderen og revaccination i 4-6 års alderen.

Forældrene må oplyses om, at der fortsat mangler viden på området, og især varighed af vaccinen samt udvikling af herpes zoster er ikke tilstrækkelig belyst endnu.

7 Konklusion

Konklusionen på vores undersøgelse af artiklerne er, at 2 doser varicella vaccine giver bedre immunitet end 1 dosis vaccine. Dog må man være opmærksom på, at der endnu ikke findes studier på, om immuniteten er livslang. Det forventes den dog at være, idet immuniteten ved 2 doser vaccine ikke er faldende over en længere årrække.

Det er vigtigt ud fra et samfundsmæssigt perspektiv, at dækningsgraden i forbindelse med vaccination af hele befolkningen ligger over 80 %. En dækningsgrad på 30-70 % kan medføre øget mortalitet, komplikationer og anden incidens af sygdommen end hidtil.

8 Referencer

- 1) <https://www.ssi.dk/vaccinationer/vacciner-der-ikke-betales-af-det-offentlige>
- 2) [Weekly epidemiological record, World Health Organization, 2014, 89, 265–288](#)
- 3) <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/paediatrici/tilstande-og-sygdomme/infektioner/skoldkopper/>
- 4) Lo Presti C, Curti C, Montana M, Bornet C, Vanelle P. [Chickenpox: An update](#). *Med Mal Infect.* 2019 Feb;49(1):1-8. doi: 10.1016/j.medmal.2018.04.395. Epub 2018 May 20. Review. PubMed PMID: 29789159.
- 5) <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hud/tilstande-og-sygdomme/vesikulaere-tilstande/herpes-zoster/>
- 6) <https://www.ssi.dk/vaccinationer/vaccineleksikon/s/skoldkoppevaccine-varilrix>
- 7) <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/s/skoldkopper>
- 8) Flatt A, Breuer J. [Varicella vaccines](#). *Br Med Bull.* 2012 Sep;103(1):115-27. doi: 10.1093/bmb/lds019. Epub 2012 Aug 2. Review. PubMed PMID: 22859715.
- 9) Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, Gershon A, Sáfadi MA, Casabona G. [Varicella vaccination - the global experience](#). *Expert Rev Vaccines.* 2017 Aug;16(8):833-843. doi: 10.1080/14760584.2017.1343669. Epub 2017 Jul 13. Review. PubMed PMID: 28644696; PubMed Central PMCID: PMC5739310.
- 10) Helmuth IG, Poulsen A, Suppli CH, Mølbak K. [Varicella in Europe-A review of the epidemiology and experience with vaccination](#). *Vaccine.* 2015 May 15;33(21):2406-13. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.055. Epub 2015 Apr 1. Review. PubMed PMID: 25839105.
- 11) Pan X, Shu M, Ma R, Fang T, Dong H, Sun Y, Xu G. [Varicella breakthrough infection and effectiveness of 2-dose varicella vaccine in China](#). *Vaccine.* 2018 Sep 5;36(37):5665-5670. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.025. Epub 2018 Aug 10. PubMed PMID: 30104113.
- 12) Baxter R, Ray P, Tran TN, Black S, Shinefield HR, Coplan PM, Lewis E, Fireman B, Saddier P. [Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-Year, prospective cohort study](#). *Pediatrics.* 2013 May;131(5):e1389-96. doi: 10.1542/peds.2012-3303. Epub 2013 Apr 1. PubMed PMID: 23545380.