

- current groin hernia. Surg Clin North Am 1993; 73: 529-44.
11. Marsden AJ. Inguinal hernia. A three-year review of two thousand cases. Br J Surg 1962; 49: 384-94.
 12. Deysine M, Soroff HS. Must we specialize herniorrhaphy for better results? Am J Surg 1990; 160: 239-41.
 13. Rubin HR, Gandek B, Rogers WH, Kosinski M, McHorney CA, Ware JE. Patients' ratings of outpatient visits in different practice settings. JAMA 1993; 270: 835-40.
 14. Tamblyn R, Benaroya S, Snell L, McLeod P, Schnarch B, Abrahamowicz M. The feasibility and value of using patient satisfaction ratings to evaluate internal medicine residents. J Gen Intern Med 1994; 9: 146-52.
 15. Kald A, Nilsson E. Quality assessment in hernia surgery. Qual Assur Health Care 1991; 3: 205-10.

SKALL FLER VACCINERAS MOT VATTKOPPOR?

Dags att ta ställning!

Varicellavaccin har få biverkningar och god skyddseffekt, åtminstone på kort sikt. Flera länder har reviderat eller håller på att revidera sin policy för varicellavaccination, och det är dags att vi i Sverige på allvar tar ställning till vilka grupper som skall vaccineras mot vattkoppor. Vuxna får emellertid en svårare och mycket mer komplicerad vattkoppsjukdom än barn, och det vore därför olyckligt om vaccination fördröjde insjuknande till en mer sårbar ålder än barndomen.

I början av 1970-talet togs i Japan fram en försvagad varicellastam, OKA-stammen [1], som nu används av flera läkemedelsbolag för framställning av levande, försvagat vaccin. Flera miljoner barn har vaccinerats med detta vaccin, framför allt i Japan. Vaccinet måste innehålla en viss mängd infektiöst virus vid injektionen för att ge skydd. Stabilitetsproblem gör att vissa vacciner måste frysförvaras fram till användningen, men det i Sverige registrerade vaccinet är stabilt i frystorkat skick.

I USA rekommenderas sedan 1995 allmän vaccination mot vattkoppor till barn över 12 månader [2, 3]. I Finland har man beslutat att varje enskild läkare kan ge vaccinet om denne finner det lämpligt [4]. I Sverige rekommenderas varicellavaccin endast till vissa immundefekta individer som saknar varicellaimmunitet, men vi bör nu även här ta ställning till utvidgade vaccinationsindikationer. Faktorer som påverkar ett beslut är varicellasjukdomens svårighetsgrad, den kostnad sjukdomen ger för samhället, vaccinets skyddseffekt på kort och lång sikt och dess biverkningar.

I denna artikel redovisas kortfattat svenskt material och utländska studier avseende vaccination mot vattkoppor och bältros, samt vaccination av immunkompetenta personer. Vaccination av immundefekta har tidigare redovisats i Läkartidningen [5], och berörs därför inte här.

Smittspridning och seropositivitet

Varicella sprids som aerosol, och smittspridningen är mycket effektiv. Efter genomgången infektion etablerar virus latens i sensoriska ganglier. Vid defekt specifik celltoxicitet kan virus reaktiveras, och patienten får då bältros. Bältros kan smitta och ge upphov till vattkoppor. Den latent varicellainfektionen utgör alltså en virusreservoar. Det motsatta, att vattkoppsmitta kan ge bältros hos tidigare immun, har anekdotiskt beskrivits många gånger, men är inte vetenskapligt bevisat.

I tempererade länder infekteras de flesta med varicella redan i barndomen. Från England och USA rapporteras nu en trend mot lägre prevalens seropositivitet bland tonåringar än tidigare [6, 7]. Denna trend tycks, enligt vår erfarenhet och en preliminär studie, dock ännu inte ha nått Sverige. Vi har vid Smittskyddsinstitutet nyligen studerat 200 serumprov från 12-åringar samt 200 prov från personer mellan 20 och 30 år från olika delar av landet avseende varicellaimmunitet.

Av 12-åringarna saknade 10 procent antikroppar mot varicella; i åldrarna 20-30 år var endast 2 procent seronegativa [opublicerade data]. I tropiska och subtropiska områden är andelen varicellaimmuna bland äldre betydligt mindre än här [8]. Vid de omfattande epidemier som uppträder med oregelbundna intervall i dessa områden drabbas många vuxna av vattkoppor.

Vattkoppor svårare för äldre

Anledningen till de olika prevalenserna seropositivitet i olika klimatzoner, möjligen också i olika länder, är inte klarlagd men har viktiga kliniska konsekvenser. Normalförloppet vid vattkoppor hos barn är godartat. I en ja-

Författare

ANNIKA LINDE

laborator, virusenheten, Smittskyddsinstitutet, Stockholm

ANDERS LINDBERG

smittskyddsläkare, Halmstad.

ANNONS

ANNONS

Tabell I. Sjukhusvård på grund av varicellasjukdom för 0–14 år gamla barn i Sverige år 1993.

Diagnoser	Antal	Medelvårdtid, dagar	Antal vård dagar
Varicellapneumonit	7	3,9	27
Varicellaencefalit	20	3,7	74
Andra komplikationer	65	2,9	189
Varicella utan angiven komplikation	230	2,3	529
Alla	322	2,5	818

Tabell II. Sjukhusvård på grund av varicellasjukdom för personer över 14 år i Sverige år 1993.

Diagnoser	Antal	Medelvårdtid, dagar	Antal vård dagar
Varicellapneumonit	18	5,4	99
Varicellaencefalit	4	6,3	25
Andra komplikationer	8	4,5	36
Varicella utan angiven komplikation	124	3	372
Alla	154	3,5	532

pansk studie av 414 barn under 16 år fick endast en femtedel mer än 39°C feber, och hälften hade färre än 50 blåsor. Hos 6 procent uppträdde komplikationer, inkluderande encefalit, hepatit och feberkramp [9]. Bakteriella sekundärinfektioner anses vara den vanligaste orsaken till sjukhusvård [10]. CNS-komplikationer, framför allt cerebellär ataxi, är ej ovanliga hos barn, men har nästan alltid ett godartat förlopp. I USA har varicella associerats till fall av Reyes syndrom [10], men denna komplikation förefaller vara mycket ovanlig i Sverige. Det är väldokumenterat att vattkoppsjukdomens svårighetsgrad tilltar med stigande ålder: visceral varicella och varicellapneumonit förekommer, förutom i nyföddhetsperioden, nästan uteslutande efter puberteten hos immunkompetenta.

I en studie från Danderyds sjukhus redovisas att 1,2–4,5/100 000 vuxna årligen sjukhusvårdades på grund av varicella med eller utan komplikationer under åren 1980–1989 [11]. Moderna, prospektiva studier av klinik och epidemiologi för varicella hos immunkompetenta barn i Sverige saknas. I Tabell I och II redovisas det antal patienter i olika åldersgrupper som under 1993 sjukhusvårdades i Sverige med varicelladiagnos och olika typer av komplikationer. Data kommer från Socialstyrelsens diagnosregister. Underlaget har naturligtvis brister, eftersom det är avhängigt av exaktheten vid diagnossättandet hos den läkare som skriver epikris. De totalt 1 350 sjukhusdagar för 476 patienter som, enligt Socialstyrelsens register, orsakas av varicella talar dock för att vattkoppor nästan alltid är en benign sjukdom, med tanke på att vi bör ha ca 100 000 fall av primärinfektion med varicella varje år.

I England sjukhusvårdas 3 000 av 600 000 fall (0,5 procent) [7], således en frekvens mycket lik den svenska. Insjuknandefrekvensen hos personer mellan 14 och 44 år är 3/1 000/personer/år enligt engelska studier [7], vilket skulle motsvara 9 000 personer/år i Sverige. Den siffran är troligen ganska exakt, eftersom högst 10 procent saknar antikroppar när de är 14 år, men 8–9 procent av dessa blir seropositiva före 44 års ålder. Således bör omkring en tiondel av dem som insjuknar i vattkoppor i Sverige vara över 14 år, men denna grupp står för mer än en tredjedel av vård dagarna och för mer än två tredjedelar av lungkomplikationerna vid vattkoppor (Tabell I och II).

Konsekvenser för ofödda och nyfödda barn

Till de komplikationer som är en följd av avsaknad av immunitet hos vuxna måste räknas konsekvenserna av varicella hos gravida [12]. Den neonatala varicella som drabbar spädbarn om mamman får en primärinfektion i avslutning till partus har i obehandlade fall hög mortalitet (ca 30 procent) och ger ofta neurologiska sequelae hos överlevande. Profylaktisk behandling med hyperimmunglobulin har kraftigt reducerat antalet nyfödda som utvecklar svår sjukdom, men kostnaderna för såväl immunglobulin som omhändertagande av en varicellasjuk i samband med förlossning är höga.

Varicella under tidig graviditet kan i sällsynta fall ge upphov till spontanabort eller svåra kongenitala skador, såsom extremitetsatrofi, mikrocefali, kramper och mental retardation. Fetala skador anges uppkomma hos 3–5 procent av barn till mammor som haft vattkoppor under första trimestern [12]. I

England uppskattar man att ungefär tio barn per år föds med kongenitala skador orsakade av vattkoppor hos modern [7].

Herpes zoster ett större kliniskt problem

Mer vårdkrävande än primär varicella är zosterinfektionerna. Risken för att få zoster under livet anges i industriländer vara 0,4–1,6 fall/10⁵ friska personer under 20 år. Risken ökar med stigande ålder, och anges till 4,5–11/10⁵ hos personer över 80 år [13]. Vid 85 års ålder kan nästan halva befolkningen någon gång ha haft bältros. Under 1989 sjukhusvårdades i Sverige ca 2 000 personer under 50 000 dagar på grund av zoster med olika lokaliseringar och komplikationer (Socialstyrelsens diagnosregister).

Den postherpetiska smärtan är emellertid det största problemet. Den genomsnittliga tiden till smärtfrihet efter zoster hos en äldre person är mellan två och tre månader [14], men många får bestående, svåra smärtor för resten av livet. Tidigt insatt antiviral behandling kan minska smärt durationen [13, 14], men eliminerar inte problemet. Om vaccination minskar zosterfrekvensen skulle detta ha större medicinsk betydelse än om vattkoppor hos barn försvinner.

Skyddseffekt och biverkningar av vaccin

Till barn ges en dos varicellavaccin, till personer över 14 år två doser. Skyddseffekten mot sjukdom efter smitta i samhället är minst 90 procent under de två första åren efter vaccination, skyddseffekten mot sjukdom efter smitta i hemmet ca 70 procent [3, 15]. Med tiden avtar skyddet mot sjukdom, men de som insjuknar efter vaccination har under de tio år som uppföljningar gjorts fått en lindrigare sjukdom än ovaccinerade.

Biverkningarna efter varicellavaccination av immunkompetenta personer är mycket beskedliga. Mindre än 1 procent får feber, 7–8 procent får blåsor eller papler, men sällan med omfattande utbredning. Mellan 20 och 35 procent klagar över rodnad eller smärta på injektionsstället [3, 15].

Eftersom vaccinvirus är levande kan det etablera latens, och då även ge zoster. Hos immundefekta individer har zosterfrekvensen visats vara signifikant lägre efter vaccination än efter naturlig infektion [16]. Hos dessa synes uppkomst av hudblåsor i samband med vaccinationen vara en förutsättning för senare utveckling av zoster [16]. Frekvensen zoster efter vaccination hos immunkompetenta, seronegativa personer har inte dokumenterats ännu, och eftersom

zostersjukdomen oftast inte uppträder förrän många år efter primärinfektionen kommer det att dröja innan vi kan få fram dessa viktiga data.

Varicellavaccinet är alltså immunogent och tolereras väl. Det är ganska dyrt, men enligt amerikanska beräkningar är allmän vaccination samhälls-ekonomiskt lönsam [17, 18]. Varför börjar vi då inte vaccinera alla barn även i Sverige?

Möjliga bakslag

Bestående immunitet har visats bygga på en förstärkning, »booster», av det första immunsvaret. Sedan den naturliga påfyllnadsdosen av mässling, påsjsjuka och rubella försvann genom att dessa virus i stort sett eliminerades, har upprepade vaccination blivit nödvändig. Kanske ytterligare en eller flera doser kommer att behövas för att de vaccinerade skall kunna undvika barnsjukdomarna som medelålders eller pensionärer! De virala barnsjukdomar vi nu vaccinerar mot har ändå en stor fördel jämfört med varicella: om man uppnår en allmän vaccinationstäckning finns det ingen reservoar som smitta kan spridas från. Smittkoppor har utrotats, polio kommer att utrotas, och kanske också mässling.

Tyvärr utgör människan själv en varicellareservoar genom virus latens och reaktiveringar. Att utrota virus är inte möjligt så länge det finns personer med latent vildvirus. Smitta från personer med herpes zoster skulle kunna ge den naturliga förstärkningsdos vi behöver för att upprätthålla immunitet. Efter zosterinfektionen drabbar främst äldre, och viruspridningen från dessa ofta är begränsad, är det troligen inte en lika effektiv booster som vattkopps epidemier på daghem och i skolor. En med åldern avtagande immunitet hos vaccinerade skulle kunna medföra att vi förskjuter varicellainsjukandet till vuxenåldern, med den komplikationsrisk som då föreligger. Snabbt avtagande T-cellsimmunitet skulle också kunna medföra zoster i tidig vuxenålder genom reaktivering av vaccinstammen.

I Japan har man sedan länge vaccinerat barn mot varicella, och i USA har man börjat göra det, utan hänsyn till dessa möjliga risker [2]. En anledning är kanske att man varken i USA eller i Japan har den höga anslutning till vaccinationsprogrammen som vi har i Sverige. Under en lång tid framöver kommer vattkoppor att finnas i dessa samhällen, och då ge den naturliga boostern.

Det finns teoretiska betänkligheter mot principen att vaccinera med ett virus som kan etablera latens. Sannolikt innebär det dock inte större risk att i ganglierna bära vaccinstammen av vari-

cella än att bära vildvirus, men långtidsuppföljning saknas och vi vet inte heller om man kan få dubbelinfektion och kanske rekombinationer i ganglierna om man trots vaccination infekteras med vildvirus.

Valmöjligheter

Våra valmöjligheter när det gäller varicellavaccinering är:

1. Att, som idag, vaccinera endast immunsupprimerade och deras närmaste kontakter.

2. Att låta den enskilde läkaren bestämma om någon bör vaccineras, i praktiken på den enskildes (föräldrarnas) initiativ.

3. Att rekommendera vaccination av alla barn och äldre som inte haft vattkoppor.

4. Att rekommendera vaccination av alla 12-åringar som inte haft vattkoppor.

5. Att rekommendera vaccination av vuxna som inte haft vattkoppor.

Vaccinets effekt och biverkningsprofil gör att man knappast kan förbjuda någon enskild som så önskar att vaccinera sig eller sina barn, om inte några speciella kontraindikationer föreligger. Att tills vidare göra som i Finland [4], dvs endast registrera vaccinet utan att samtidigt komma med några rekommendationer om allmän vaccination, är en möjlighet. Sannolikt kommer inte vaccinationssuget att bli så stort att den naturliga varicellan försvinner i landet. Att rekommendera vaccination av vuxna seronegativa torde vara starkt medicinskt indicerat, men det finns stora praktiska svårigheter att genomföra ett sådant program.

Varför tveka?

Bör vi ändå inte ta risken och vaccinera alla barn, för att uppnå samma eventuella fördelar som i USA och Japan? Hittills har i stort sett all barnvaccination som införts varit kostnadseffektiv; varför då tveka när det gäller varicella? Avvägningen är mycket svår.

Kanske är de farhågor som skisserats ovan helt obefogade, kanske blir de en obehaglig verklighet. Skulle vi möjligen kunna gå en medelväg, tills barnvaccinationens konsekvenser på lite längre sikt är bättre utvärderade? Risken för svåra komplikationer, inklusive farorna för det nyfödda barnet, är störst om man får primärinfektionen efter puberteten. Vi skulle kunna vaccinera seronegativa 12-åringar, kanske i samband med att de får sin andra vaccindos mot mässling-påsjsjuka-röda hund och när det har visat sig säkert att ge varicellavaccination tillsammans med de övriga vaccinerna. Då behöver endast en dos varicellavaccin ges, till skillnad från om man vaccinerar senare i livet.

Enligt vår preliminära studie ovan är ca 10 procent av 12-åringar i Sverige seronegativa. De seronegativa kan inför vaccination identifieras genom anamnes, eller genom anamnes och serologisk undersökning. De som anger att de haft vattkoppor har i stort sett alltid antikroppar. Anamnes är alltså tillräcklig för att fastställa seropositivitet. Där emot är minst hälften av dem som anger att de inte haft vattkoppor seropositiva [19].

Av varje årskull på ca 10^5 barn är således troligen ca 10 procent seronegativa vid 12 års ålder, och de utgör cirka hälften av dem som uppger att de inte haft vattkoppor. Om man väljer att vaccinera dem som har negativ vattkoppsanamnes innebär det därför ca 20 000 tolvåringar/år.

Vaccination av seropositiva har hittills inte visat sig medföra några risker; alternativt kan man välja att serologiskt testa alla som saknar vattkoppsanamnes, och vaccinera endast seronegativa. Enligt en teoretisk, amerikansk studie skulle detta kunna vara något billigare än att vaccinera alla anamnestic varicellanegativa efter 15 års ålder [18], men beräkningarna är troligen inte direkt överförbara till svenska förhållanden.

Med vaccination av immundefekta patienter och seronegativa 12-åringar skulle vi förhindra majoriteten av svår varicellasyjukdom, sannolikt utan att i någon hög grad påverka virus epidemiologin i övrigt.

Detta skulle kunna vara en klok och medicinskt motiverad policy i väntan på långsiktiga uppföljningar av konsekvenserna av småbarnsvaccination i bl a USA.

Innan något nytt program genomförs måste dock prevalensen varicellaimmuna i olika åldersgrupper i Sverige fastställas säkrare. En strukturerad kartläggning och uppföljning av de epidemiologiska och medicinska konsekvenserna av varicella i Sverige före och efter en förändrad vaccinationspolicy bör också göras.

Hur skall zoster förhindras?

Den långsiktiga effekten på zosterincidensen efter varicellavaccination i barndomen är, som nämnts, oklar. Preliminära studier har emellertid visat att vaccination av äldre seropositiva ökar specifik T-cellsaktivitet mot varicella [20]. Teoretiskt skulle alltså vaccination av immuna äldre, som ofta har en låg T-cellsaktivitet, kunna stärka immunförsvaret och minska zoster risken. Studier av större grupper äldre är planerade i Finland och USA. Kanske kommer i framtiden varicellavaccination, tillsammans med vaccination mot influ-

ensa och pneumokocker, att utgöra ett »pensionärsprogram».

Det tar emellertid flera år innan varicellavaccin mot zoster är färdigutprovat, och teoretiskt vore ett avdödat vaccin innehållande epitoper som stimulerar till T-cellsytotoxicitet kanske mera lämpat att förhindra zoster än dagens levande varicellavaccin. Zostervaccin är angeläget, men mycket återstår innan ett sådant är tillräckligt provat för allmänt bruk.

Sammanfattning

Varicellavaccin är relativt biverkningsfritt och ger kortsiktigt god immunitet. Det finns sannolikt inget skäl emot att vaccinera den som så önskar, så länge viruscirkulationen i samhället inte påverkas. De långsiktiga konsekvenserna av ett eventuellt försvinnande av den naturliga boostern i samhället är emellertid oklara. Vuxna får svår och komplicerad vattkoppsjukdom i mycket högre frekvens än barn, och det vore olyckligt om vaccination fördröjde ett insjuknande till en mer sårbar ålder än barndomen.

I väntan på den utvärdering av den långsiktiga vaccineffekten som pågår i USA, skulle allmän vaccination av 12-åringar utan vattkoppsanamnes, i initialfasen efter laboratorietest av varicellaimmunitet, kunna vara ett alternativ i Sverige.

Referenser

1. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T, Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974; 2: 1288-90.
2. Recommended childhood immunization schedule - United States, January-June 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 44: 940-1.
3. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1995; 95: 791-6.
4. Vesikari T, Leinikki P. A varicella vaccine has been registered. *Suomen Lääkärilehti* 1995; 50: 2783-6.
5. Lidin-Janson G, Söderhäll S, Mellander L. Barncancer och vattkoppsmitta. Principer för handläggning. *Läkartidningen* 1996; 93: 2434-6.
6. Choo PW, Donahue JG, Manson JAE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis* 1995; 172: 706-12.
7. Miller E, Marshall R, Vurdien J. Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection. *Reviews in Medical Microbiology* 1993; 4: 222-30.
8. Kjersem H, Jepsen S. Varicella among immigrants from the tropics, a health problem. *Scand J Soc Med* 1990; 18: 171-4.
9. Ito M, Kamiya H, Sakurai M. Live varicella vaccine for healthy children. *Virus & Life* 1994; 9: 2-5.
10. Jackson MA, Burry VF, Olson LC. Complications of varicella requiring hospitalization in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 441-5.
11. Nilsson A, Örtqvist Å. Severe varicella pneumonia in adults in Stockholm county

1980-1989. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 121-3.

12. Prober CG, Gershon AA, Grose C, McCracken GH Jr, Nelson JD. Consensus: Varicella-zoster infections in pregnancy and the perinatal period. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 865-9.
13. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia - pathogenesis, treatment and prevention. *N Engl J Med* 1996; 335: 33-42.
14. Wood MJ. Current experience with antiviral therapy for acute herpes zoster. *Ann Neurol* 1994 (suppl); 35: S65-72.
15. Ellis RW. Varicella vaccine. *Vaccine* 1995; 13: 1387-8.
16. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, La Russa P and the Varicella Collaborative Study Group. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *N Engl J Med* 1991; 325: 1545-50.
17. Lieu TA, Finkler LJ, Sorel ME, Black SB, Shinefield HR. Cost-effectiveness of varicella serotyping versus presumptive vaccination of school-age children and adolescents. *Pediatrics* 1995; 95: 632-8.
18. Lieu TA, Cochi SL, Black SB, Halloran ME, Shinefield HR, Holmes SJ et al. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994; 271: 375-81.
19. Myers MG, Rasley DA, Hierholzer WJ. Hospital infection control for varicella zoster virus infection. *Pediatrics* 1982; 70: 199-202.
20. Levin MJ, Murray M, Rotbart HA, Zerbe GO, White CJ, Hayward AR. Immune response of elderly individuals to a live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1992; 166: 253-9.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.



MISSÖDEN MISSTAG MISSBRUK

i sjukvården

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994-95 publicerade *Läkartidningen* 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkring. De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Pris 75 kronor. Vid 11-50 ex 67 kronor, vid högre upplagor 63 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Missöden, Misstag,
Missbruk

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk kuvertet »Missöden»
Telefax 08-20 76 19