

# Vattkoppor inte alltid en hälsosam barnsjukdom

## Allmän vaccination i Sverige kan förhindra betydande sjuklighet



**PETER GRIMHEDEN**, ST-läkare  
**RUTGER BENNET**, med dr, överläkare; båda Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm  
**ANDERS HJERN**, barnläkare, professor, Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen, Stockholm

**ANNA NILSSON**, med dr, överläkare  
**MARGARETA ERIKSSON**, docent, överläkare; de båda sistränmnda Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

Under de senaste 10–15 åren har flertalet länder i västvärlden kartlagt befolkningens sjuklighet till följd av vattkoppor [1–6]. Man har även genom serologiska undersökningar fått en klar bild av vid vilken ålder majoriteten insjuknar. I länder där barn börjar i förskola i låg ålder har man tidigt en hög seroprevalens, t ex 75 procent i Holland vid 4 års ålder. I andra länder med senare förskoledebut, t ex Schweiz, når man denna nivå först senare [7].

I Sverige finns inga serologiska data på yngre barn, men i en studie av 12-åringar fann man att bland de 85 procent av barnen som anamnestiskt haft vattkoppor hade i stort sett samtliga också antikroppar. Av de 15 procent som inte trodde sig ha haft sjukdomen var 80 procent seropositiva. Detta betyder att vid 12 års ålder är endast ca 3 procent av befolkningen fortfarande mottaglig, vilket ger stöd för den approximation som ofta används: frekvensen av vattkoppor hos barn och ungdomar motsvarar ungefär en födelsekohort per år [8].

### Vaccin

Vattkoppsvirus isolerades första gången 1953. I början av 1970-talet lyckades man framställa ett levande, försvagat vaccin från ett virus isolerat från en japansk pojke, Oka. Oka-vaccin har använts under 25 år i Japan och godkändes 1995 i USA [9, 10]. Mer än 50 miljoner doser har getts. I USA har antalet barn som sjukhusvårdas för vattkoppor sjunkit med mer än 80 procent [2].

Lindriga, men icke desto mindre smittsamma, s k genomfall inträffar emellertid hos 15 procent av vaccinerade skolbarn [11, 12]. En andra vaccindos ges därför sedan 2007 i USA. I Sverige ges en andra dos av vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR), eftersom programmets framgång hindrar en naturlig boostning av immuniteten.

Ett 4-valent (mässling, påssjuka, röda hund, vattkoppor) vaccin har nyligen introducerats. Det har också visats vara möjligt att blanda nuvarande MPR-vaccin (Priorix/M-M-R II) med det vattkoppsvaccin (Varilrix) som redan finns på den svenska marknaden [13, 14].

I diskussionen om allmän vattkoppsvaccination framhävs ofta risken för ökad förekomst av bältros. Orsaken till den reaktivering av en latent infektion med vattkoppsvirus som ligger bakom bältros är inte helt klarlagd. Det mest troliga är en svik-

»Den här presenterade studien bekräftar att vattkoppor även i Sverige är en sjukdom som är behäftad med betydande komplikationsrisk.«

tande immunitet beroende på brist på boostning genom kontakt med sjuka. Någon ökning har hittills inte setts, varken hos vaccinerade barn eller hos äldre personer i länder med allmän vaccination [15], men erfarenheten är fortfarande för liten för att vi ska veta säkert. I USA har man introducerat ett zoster-vaccin avsett för personer över 60 år. Detta vaccin innehåller samma virusstam som barnvaccinet, men i 5-falt högre dos.

Analys av kostnad och nytta i Sverige och andra länder har visat att införande av allmän barnvaccination mot vattkoppor skulle vara lönsamt i ett samhällsekonomiskt perspektiv, förutsatt att hänsyn tas till såväl direkta, medicinska kostnader som indirekta kostnader i form av produktionsförlust för samhället då föräldrar tvingas vara hemma från arbetet [16, 17].

### Vattkoppor hos immunsupprimerade

Innan antivirala läkemedel fanns orsakade vattkoppor svår disseminerad infektion hos 30–50 procent av barn med leukemi eller solida tumörer, och mortaliteten rapporterades till 7–17 procent [18]. Det första vaccinet kom därför att användas på sådana riskbarn vid ett utbrott på en barncanceravdelning i Japan [9].

När vaccinet några år senare skulle introduceras i USA och Kanada gjordes de första kliniska studierna på barn med leukemi. I dessa studier ansågs vaccinet vara ofarligt att ge även till immunsupprimerade barn [9, 19, 20]. I de nordamerikanska studierna rapporterades dock att ca 50 procent av barnen utvecklade utslag, och 40 procent av dessa behandlades med antivirala läkemedel. En vaccindos gav serokonversion hos 91 procent av barnen, vilket kan jämföras med 98–99 procent hos friska barn. Immuniteten kvarstod under de två år som studien pågick.

I de svenska nationella riktlinjerna för vaccination av barn med cancer görs inget definitivt ställningstagande för eller emot vaccination [http://www.blf.net/onko/PM/Vaccinationsprogram v 1.pdf](http://www.blf.net/onko/PM/Vaccinationsprogram_v1.pdf). Modern cellgiftsbehandling leder ofta till att tidigare vaccinationer »glöms bort« av immunförsvaret. Vaccination omnämns som en möjlighet efter avslutad cancerbehandling för att undvika vattkoppor i återhämtningsfasen och för att underlätta skolgång.

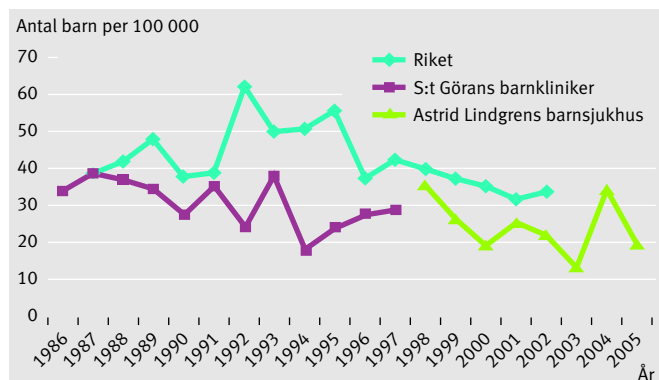
Inte heller internationellt rekommenderas vaccin rutinmässigt till immunsupprimerade barn [21]. Däremot skulle en allmän vaccination innebära att dessa barn skyddades genom s k flockeffekt, även om deras egen immunitet försvann under behandlingen.

Diskussioner om vaccination i Sverige bör föras med egna sjuklighetsdata som underlag. Vi vill i denna artikel presentera erfarenheter från S:t Görans sjukhus/Astrid Lindgrens barn-

### SAMMANFATTAT

**Vattkoppor** drabbar nästan alla barn före 12 års ålder. **1,5–3 per 1 000** sjuka barn behöver sjukhusvård. **Bakteriell eller** neurologisk komplikation är inläggningsorsak i hälften av fallen. **Under perioden** 1987–2002

dog 13 barn i Sverige med vattkoppor, de flesta också med svår, underliggande sjukdom. **Förutom minskat** lidande skulle allmän vaccination vara ekonomiskt lönsam för samhället.



**Figur 1.** Antalet sjukhusvårdade barn under fem års ålder med vattkoppor.

sjukhus under två decennier och ge en sammanfattning av aktuella kunskaper.

## METOD

Alla sjukhusvårdade barn som fått en vattkoppsdiagnos identifierades prospektivt, och materialet kompletterades med en retrospektiv genomgång av journaler. År 1998 övergick ansvaret för norra Stockholms läns barnsjukvård från barnklinikerna vid S:t Görans sjukhus, Karolinska sjukhuset och Danderyds sjukhus till Astrid Lindgrens barnsjukhus. Eftersom upptagningsområdet då blev avsevärt större, har vi delat upp våra data i perioderna 1986–1995 och 1998–2005. Data för 1996–1997 är ännu inkompleta och redovisas endast med totalfrekvenser. Under perioden 1986–1995 vårdades ett antal barn på infektionskliniker. För dessa barn har vi haft tillgång till enbart registerdata och inte kunnat studera journaler, men de har inkluderats i materialet.

Resultaten presenteras för populationsbaserade data från egna upptagningsområden och för inremitterade barn; dessutom presenteras nationella data. Denna uppdelning har valts, eftersom utländska material ofta inkluderar barn som remitterats från andra områden.

Vi erhöll från Socialstyrelsen nationella data från patient- och dödsorsaksregistren 1987–2002. I uppgifterna från patientregistret avstod vi från att analysera komplikationer, eftersom vi bedömde tillförlitligheten som alltför låg. (Det som kan uppfattas som bidiagnoser registreras ibland inte med diagnosnummer i epikrisen och kommer därmed inte med i registret.)

För populationsrelaterade totalfrekvenser av sjukhusvårdade barn begränsade vi oss till barnen under fem års ålder, eftersom de allra flesta (>90 procent) fallen inträffar då. För analys av riskfaktorer och komplikationer inkluderades alla barn.

## RESULTAT

I Figur 1 visas antalet vattkoppsjuka barn yngre än fem år som sjukhusvårdats årligen.

Antalet barn som sjukhusvårdades minskade under perioden såväl nationellt som i vårt upptagningsområde men ligger hos oss betydligt lägre än det nationella genomsnittet.

Komplikation som vårdorsak registrerades hos en tredjedel av patienterna i den första tidsperioden (S:t Görans sjukhus) och hos två tredjedelar av patienterna i den andra tidsperioden (Astrid Lindgrens barnsjukhus). Bakteriella superinfektioner var vanligast, följda av neurologiska komplikationer, inkluderande encefalit, cerebellär ataxi och kramper, många gånger feberutlösta. Bland mindre vanliga komplikationer kan nämnas trombocytopeni och perikardit.

Åtta barn, samtliga remitterade, behövde intensivvård under de två perioderna. Hos ett barn var behovet relaterat till annan grundsjukdom (hemolytiskt uremiskt syndrom och behov av dialys), hos de övriga till vattkoppskomplikationen. Ett barn med malignitet avled i vattkoppspneumonit.

I den nationella databasen ses att 13 barn under perioden avled i vattkoppor under de 16 observationsåren. I dödsorsaksregistret kan utläsas att nästan samtliga av dessa 13 barn även hade kroniska sjukdomar av allvarlig natur. Socialstyrelsens bedömning var att vattkoporna i 9 fall väsentligt bidrog till dödsfallet.

## DISKUSSION

I Rosén von Rosensteins bok om barnsjukdomar (1764) be-

**TABELL I.** Sjukhusvård av barn med vattkoppor. Siffrorna är antal barn om inte annat anges; siffrorna inom parentes anger procent.

	1986–1995 S:t Görans barnkliniker		1998–2005 Astrid Lindgrens barnsjukhus		1987–2002 Nationella data, patientregistret
	Egna fall	Remitterade fall	Egna fall	Remitterade fall	
Barnpopulation, 0–17 år, medeltal under period	110 000		210 000		1 920 000
Antal vårdtillfällen	219	70	146	51	5 078
Sjukhusvårdade per 1 000 fall av vattkoppor	2,5		1,6		3,0
Medianålder, år	2,4	2,4	2,6	3,1	2,8
Medelvårdtid, dagar	3,4	4,4	3,0	4,2	3,1
<b>Riskfaktorer</b>					
Malignitet/immunsuppression	13 (6)	5 (7)	16 (11)	15 (29)	231 (5)
Neurologiskt funktionshinder	17 (8)	7 (10)	10 (7)	3 (6)	121 (2)
Luftvägssjukdomar	3 (1)	1 (1)	9 (6)	2 (4)	102 (2)
<b>Totalt</b>	<b>37 (17)</b>	<b>15 (21)</b>	<b>41 (28)</b>	<b>26 (51)</b>	<b>540 (11)</b>
<b>Komplikation som inläggningsorsak</b>					
Bakteriell komplikation	40 (18)	6 (9)	66 (45)	19 (37)	
Neurologisk komplikation	32 (15)	8 (11)	32 (22)	2 (4)	
<b>Totalt</b>	<b>84 (38)</b>	<b>25 (36)</b>	<b>100 (68)</b>	<b>23 (45)</b>	
<b>Annan akut sjukdom som inläggningsorsak</b>					
Infektion	13 (6)	2 (3)	8 (5)	2 (4)	
Trauma	10 (5)	8 (11)	2 (1)	1 (2)	
<b>Totalt</b>	<b>25 (11)</b>	<b>13 (19)</b>	<b>16 (11)</b>	<b>7 (14)</b>	

skrivs mässling och kikhosta som vi känner dem, medan vattkoppor inte nämns som en särskild sjukdom. I kapitlet om »koppor« beskrivs emellertid en mindre allvarlig form som huvudsakligen drabbar barn i åldern 4–14 år, startar i hårfästet och sprider sig över kroppen samt leder till små krustor som snabbt läker. I slutet av 1800-talet hade man förstått att det fanns ett samband mellan vattkoppor och bältros.

I en studie från åren 1929–1934 presenteras komplikationer relaterade till vattkoppor vid Bellevue Hospital i New York [22]. Inledningsvis konstateras att vattkoppor av såväl lekmän som läkare betraktas som en bagatellartad sjukdom. Författarna avfärdar detta efter att ha studerat 2 534 patienter. Jämfört med difteri, mässling och kikhosta var vattkoppor förenade med lägre mortalitet men högre frekvens av allvarliga bakteriella komplikationer.

På 1990-talet konstaterades i Archives of Diseases in Childhood att vattkoppor var den kvarvarande barnsjukdom där man genom allmän vaccination skulle kunna förebygga flest komplikationer [23].

Den här presenterade studien bekräftar att vattkoppor även i Sverige är en sjukdom som är behäftad med betydande komplikationsrisk. De flesta studier från västvärlden bygger på nationella registerdata, och få är journalbaserade. Många retrospektiva, sjukhusbaserade studier bygger dessutom på framför allt diagnoskoder. Vi har haft fördelen att kunna använda oss av dels nationella registerdata, dels egna patienters journaler.

Studier från andra höginkomstländer anger en frekvens av sjukhusinläggning på 2,2–4,7 per 1 000 fall, att jämföra med de 1,6–3 som vi funnit. Medianåldern är lika i våra olika material, men andelen sjukhusvårdade blir lägre då man jämför barn i storstadsmiljö med nationella data, speciellt under senare år.

Minskningen av inläggningsfrekvens över tiden betyder inte att vattkoppor blivit en lindrigare sjukdom, utan snarare att på grund av minskat antal vårdplatser under senare år endast de sjukaste barnen har kunnat läggas in på sjukhus. I storstadsregionerna är antalet vårdplatser per barn mindre än

i andra landsdelar, men också avståndet till sjukhuset kortare.

Samtidigt med den totala minskningen finner vi en ökande andel barn med komplikation som vårdorsak. En förändrad vårdstruktur (t ex hemvård av frakturer) leder till färre barn med annan huvuddiagnos, vilket också avspeglas i Tabell I.

De vanligaste rapporterade komplikationerna är bakteriella sekundärinfektioner, följda av komplikationer från CNS och luftvägar [2, 7]. Rapporterna från olika delar av världen ger förvånansvärt likartad bild. Bidragande orsaker till de variationer som ändå finns är som ovan nämnts troligtvis skillnader i sjukvårdsorganisation såsom tillgång på vårdplatser. Endast en studie från Tyskland ger en högre frekvens neurologiska komplikationer än bakteriella. I denna studie hade man emellertid förvånansvärt många fall av cerebellit bland de sjukhusvårdade [1]. Det är också möjligt att neurologiska komplikationer oftare inkluderas som slutdiagnos än bakteriella sekundärinfektioner. Allvarliga bakteriella infektioner förorsakade av streptokocker och stafylokocker kan också ha blivit huvuddiagnos utan att man uppmärksammat att orsaken från början var en vattkoppsinfektion.

I alla studier förekommer allvarliga infektioner, behov av intensivvård och viss mortalitet [3, 4]. Mortaliteten drabbar framför allt barn med underliggande kroniska sjukdomar.

## SAMMANFATTNING

Allmän vaccination mot vattkoppor i Sverige skulle förebygga sjukhusvård hos ca 300 barn per år – de flesta utan riskfaktorer. På grund av den höga smittsamheten med isoleringsbehov skulle en minskad sjuklighet ge märkbar avlastning av i synnerhet regionsjukhusens vårdavdelningar. En del dödsfall skulle möjligen också förhindras.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

*Kommentera denna artikel på lakartidningen.se*

## REFERENSER

- Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics*. 2001;108:E79.
- Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet*. 2006;368:1365-76.
- Bonhoeffer J, Baer G, Muehleisen B, Aebi C, Nadal D, Schaad UB, et al. Prospective surveillance of hospitalisations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2005;164:366-70.
- Cameron JC, Allan G, Johnston F, Finn A, Heath PT, Booy R. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2007;92:1062-6.
- de Melker H, Berbers G, Hahné S, Rümke H, van den Hof S, de Wit A, et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine*. 2006;24:3946-52.
- Dubos F, Grandbastien B, Hue V, Martinot A. Epidemiology of hospital admissions for paediatric varicella infections: a one-year prospective survey in the pre-vaccine era. *Epidemiol Infect*. 2007;135:131-8.
- Rentier B, Gershon AA. Consensus: varicella vaccination of healthy children – a challenge for Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:379-89.
- Parment PA, Svahn A, Rudén U, Bråkenhielm G, Storsaeter J, Akesson L, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a single dose of live attenuated varicella vaccine and a booster dose of measles-mumps-rubella vaccine given concomitantly at 12 years of age. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:736-42.
- Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet*. 1974;2:1288-90.
- Takahashi M. 25 years' experience with the Biken Oka strain varicella vaccine: a clinical overview. *Paediatr Drugs*. 2001;3:285-92.
- Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med*. 2007;356:1121-9.
- Knuf M, Habermehl P, Zepp F, Mannhardt W, Kuttig M, Muttonen P, et al. Immunogenicity and safety of two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:12-8.
- Vesikari T, Sadzot-Delvaux C, Rentier B, Gershon A. Increasing coverage and efficiency of measles, mumps, and rubella vaccine and introducing universal varicella vaccination in Europe: a role for the combined vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:632-8.
- Wagenpfeil S, Neiss A, Wutzler P. Effects of varicella vaccination on herpes zoster incidence. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:954-60.
- Hammerschmidt T, Banz K, Wagenpfeil S, Neiss A, Wutzler P. Economic evaluation of varicella vaccination programmes: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:133-6; author reply 136-8.
- Thiry N, Beutels P, Van Damme P, Van Doorslaer E. Economic evaluations of varicella vaccination programmes: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:13-38.
- Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics*. 1987;80:465-72.
- Brunell PA, Shehab Z, Geiser C, Waugh JE. Administration of live varicella vaccine to children with leukaemia. *Lancet*. 1982;2:1069-73.
- National Advisory Committee on Immunization (NACI) update on varicella. *Can Commun Dis Rep*. 2004;30:1-26.
- Bullowa JGM, Wishik SM. Complications of varicella. I. Their occurrence among 2,534 patients. *Am J Dis Child*. 1935;49:923-6.