

Influensa hos barn orsakar vårdtopp

Effekt av vaccination dock osäker – barn får troligen sämre skydd än vuxna



GORDANA BOGDANOVIC, specialistläkare i klinisk mikrobiologi, Karolinska Universitetslaboratoriet Solna
 gordana.bogdanovic@karolinska.se

ELICIA LINDEKRANTZ, infektionsläkare, infektionskliniken

RUTGER BENNET, överläkare, infektionsenheten, Astrid Lindgrens barnsjukhus

MARGARETA ERIKSSON, överläkare, infektionsenheten, Astrid Lindgrens barnsjukhus; de tre sistnämnda vid Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Influensa hos barn har under senare år ägnats ökande uppmärksamhet, i synnerhet i USA där influensavaccination av alla barn i åldrarna 6 till 23 månader rekommenderas sedan 2003 [1]. Efter epidemin vintern 2003–2004, vilken i stor utsträckning drabbade barn, har en diskussion om att förebygga influensa hos friska barn förts också i Sverige.

I denna artikel diskuterar vi influensavaccination av barn utifrån tillgängliga kunskaper och erfarenheterna från vintern 2003–2004 vid Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm.

Historik

Influensaepidemier har studerats mera i detalj sedan slutet av 1800-talet. Mest känd är »spanska sjukan« 1918–1920. Det noterades då att barn (dock troligtvis inte spädbarn) klarade sig bättre än äldre. Det finns berättelser om hur besökare möttes av överlevande barn i isolerade eskimåbyar där alla antogs ha avlidit i influensa.

Detta bidrog till en allmän uppfattning att influensa hos barn är mindre allvarlig än hos vuxna.

Under 1960- och 1970-talen visade studier från USA att äldre barn oftast hade en lindrigare sjukdom men att de, kanske som en konsekvens därav, var upphov till smittspridning i samhället [2].

Influensavaccin, som framställdes redan i slutet av 1930-talet, kom efter andra världskriget först att användas hos patienter med riskfaktorer för svår sjukdom och död samt hos äldre. Detta gav så goda erfarenheter att man numera i många länder rekommenderar allmän årlig vaccination av pensionärer [3].

Först under 1990-talet började data om sjukdomsförloppet för större grupper barn att sammanställas. Med viss förvåning noterades då att barn under 2 års ålder har samma frekvens av sjukhusinläggning som personer över 65 års ålder [4–8]. Denna nya kunskap har sålunda lett till en rekommendation om allmän vaccination även av små barn i USA och Kanada.

Aktuell kunskap om influensa hos barn

Mycket av publicerad information om influensa hos barn har kommit från amerikanska kohortstudier, där man genom att följa familjer under en längre tid kunnat visa att influensa inte bara är vanligt hos barn utan också att barn utgör en vanlig källa till smittspridning [2].

Dessa studier har dock varit för små för att kunna ge besked om förekomsten av svår influensasjukdom i barnpopulationen. För att bättre studera detta har under 2000-talet i USA utförts

registerstudier, vilka har gett en delvis annan bild av influensasjukligheten [4–6, 8].

Liknande rapporter från andra västländer har nyligen sammanställts i ett supplement till Journal of Pediatric Infectious Disease [9].

Med hjälp av registerdata har »översjukligheten« beräknats under den kända period då influensa förekommit i samhället genom att subtrahera sjukligheten dels under sommaren, dels under de perioder då RSV-infektioner (RSV = respiratoriskt syncytialvirus) dominerat [5–7]. Utan att bevisa att översjukligheten direkt berodde på influensa har det därvid i flera studier visats att under influensaperioder sjukhusvårdades fler barn än under perioder utan influensa. Denna översjuklighet var mest uttalad för barn med vissa grundsjukdomar [4]. Det har också visats att antalet besök i öppenvård ökar, liksom antibiotikaförskrivningen, vilket även bekräftats i senare vaccinationsstudier [4, 8].

Under senare år har andra samhällskostnader än de som förorsakas av sjukvårdsbehov, t ex föräldrars frånvaro från arbete, uppmärksamats [10]. I de studier som hittills publicerats har man funnit att kostnaderna mycket väl skulle kunna motiveras av allmän vaccination av små barn.

Utöver själva influensasjukdomen förekommer komplikationer: primär trakeit och pneumoni, neurologiska manifestationer (feberkramper och encefalit) samt senare i förloppet sekundära bakteriella infektioner (pneumoni, sinusit och otit). För att belysa omfattningen av primära komplikationer krävs undersökningar där influensadiagnosen verifieras, vilket har skett i endast ett fåtal studier, bl a en som nyligen har genomförts i Kanada [11]. Primära komplikationer förekommer med samma frekvens hos friska barn som hos barn med underliggande sjukdom [12]. Vanligtvis kan influensavirus inte längre påvisas i samband med bakteriella komplikationer.

Vaccination

Det första vaccinet mot influensa togs i bruk i slutet av andra världskriget. Under 1960-talet började man rekommendera

SAMMANFATTAT

Influensa hos barn har under senare år ägnats ökande uppmärksamhet. Det har visats att under influensaperioder sjukhusvårdades fler barn, och antalet besök i öppenvård, liksom antibiotikaförskrivningen, ökar. I USA rekommenderas sedan 2003 influensavaccination av alla barn i åldrarna 6–23 månader. **Influensa förekommer** hos barn med riskfaktorer. Att

dessa barn ska skyddas med vaccination är allmänt accepterat. **Majoriteten av barn** med influensa är tidigare friska barn, varav över hälften är under 2 års ålder med en topp mellan 6 och 24 månaders ålder. **Komplikationsfrekvens** och intensivvårdsbehov är lika stora hos för övrigt friska barn som hos barn med riskfaktorer.

TABELL I. Huvudsymtom.

Symtom	Influensa	RS-virus	Annat virus	Annan etiologi ¹	Negativ provtagning	Icke-provtagna	Summa
Feber	65		34	70	40	40	249
Luftvägar	31	151	26	3	110	106	427
Gastroenterit			55	6	15	72	148
Totalt	96	151	115	79	165	218	824

¹ Oftast positiv bakterieodling

TABELL II. Komplikationer.

Komplikation	Influensa	RS-virus	Annat virus	Annan etiologi ¹	Negativ provtagning	Icke-provtagna	Summa
Sinuit	1		1	1	4	3	10
Pneumoni	3		8	2	36	24	73
Otit	4		5	1	8	9	27
Neurologisk	4	1	3	6		1	15
Feberkramp	12		7		7	10	36
Vård på barn-IVA	7	20	7	7	12	2	55
Totalt	96	151	115	79	165	218	824

¹ Oftast positiv bakterieodling

vaccination av riskpatienter. Vaccinet innehöll då endast en influensastam. För närvarande används ett trevalent, avdödat influensavaccin i Sverige. Vilka stammar som ska ingå i det avdödade vaccinet bestäms årligen mot slutet av våren. Vaccinet innehåller alltid en H1N1-stam och en H3N2-stam av influensa A-virus (H = hemagglutinin; N = neuraminidas) samt influensa B-virus.

Influensavaccin tillverkas av flera olika läkemedelsföretag genom odling av vaccinstammarna på hönsägg. Ökad efterfrågan bidrog till en bristsituation, bl a i USA 2004.

Vaccinets effektivitet har dokumenterats på vuxna i flera studier, vilka utgör grund för dagens rekommendationer. I Stockholmsområdet kunde man i en interventionsstudie mäta att sjukligheten under influensaperioden hos vaccinerade respektive ovaccinerade personer över 65 års ålder signifikant skiljde sig åt [3].

Influensavaccinets effektivitet hos barn är inte lika väl studerad, och dokumentation saknas nästan helt för barn yngre än 2 år. Oftast citeras sju publicerade studier genomförda under de senaste tio åren och omfattande ett tusental barn i olika åldrar [1, 13]. I de flesta studier har direktpåvisning av influensavirus eller serologi använts för diagnostik.

Vaccineffekten är emellertid beroende av flera olika faktorer, t ex säsongens intensitet och träffsäkerheten vid valet av vaccinstammar. Som sjukdomsmarkör används kliniska fall, behov av sjukhusvård, besök på vårdcentral eller komplikationer, oftast otit.

Studierna varierar därmed så mycket i sitt utförande att en metaanalys har varit svår att genomföra. Man har dock kommit fram till en skyddseffekt på cirka 65 procent, med konfidensintervall från 12 till och med 83 procent. Dessa siffror är väsentligt lägre än de i litteraturen ofta citerade 70–90 procent. Äldre barn verkar få bättre skydd än yngre, vilket har tolkats så att skyddseffekten är bättre om immunsystemet aktiverats av en tidigare infektion. Av denna anledning rekommenderas två doser vaccin hos barn yngre än 3 år (i USA yngre än 9 år).

Också biverkningar av vaccinet är dåligt dokumenterade hos barn, men klart är att allvarliga biverkningar är mycket ovanliga. I en studie omfattande 250 000 vaccinerade barn fanns inga rapporterade allvarliga biverkningar [14]. Lokala reaktioner

anges förekomma hos 6–20 procent. Feber förefaller vara betydligt vanligare hos barn än hos vuxna, speciellt hos barn under 3 år, där siffror på 10–30 procent har nämnts [1, 15]. Individer som uppvisat anafylaxi mot ägg bör inte vaccineras.

Från USA och Japan har som ytterligare positiv effekt rapporterats minskad smittspridning i samhället som följd av minskad sjuklighet bland de största smittkällorna – barnen. För att uppnå detta skulle dock troligtvis äldre förskole- och skolbarn behöva vaccineras [16]. Med undantag av en tidigare rekommendation i Japan har detta aldrig föreslagits i något allmänt sammanhang.

Studier av kostnadseffektivitet som utförts bl a i anslutning till lansering av det avdödade influensavaccinet hos barn visade en lönsamhet som översteg den för de flesta av de idag använda barnvaccinerna [10].

METOD

Vi gjorde en retrospektiv genomgång av journaler och mikrobiologiska laboratorieundersökningar för samtliga barn med infektionsdiagnos som vårdats vid infektionsavdelningen, Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm, från och med november 2003 till och med februari 2004, under den period då influensa påvisades i närområdet.

Efter resultatet av etiologisk provtagning indelades barnen i sex grupper. I Tabell I relateras dessa grupper till något av symtomen »feber«, »luftvägar« eller »gastroenterit« efter vad som dominerat under vårdtiden. Huvudsymtomet »feber« inkluderade diagnoserna »viro« och »influensa« liksom majoriteten av signifikanta bakteriella infektioner. Primära andningsbesvär såsom trakeit och obstruktiv bronkit fördes samman under huvudsymtomet »luftvägar«. Samtliga barn med RS-virusinfektion fördes också till denna grupp. Som komplikationer valdes feberkramp (R56), CNS-infektion (G), pneumoni (J18), sinuit (J01) och otit (H66) (Tabell II).

RESULTAT – DISKUSSION

Under november 2003–februari 2004 vårdades 824 barn med infektionsdiagnos (Tabell I). Prov avseende etiologi togs hos 606 (74 procent) av de 824 barnen. Influensa A verifierades hos 12 procent (96/824). Detta är sannolikt en minimisiffra. Influen-

TABELL III. Andel barn i riskgrupp respektive tidigare friska barn i olika åldersintervall.

	Influensa	RS-virus	Annat virus	Annan etiologi ¹	Negativ provtagning	Icke-provtagna	Summa
Riskgrupp	14	26	28	18	46	37	169
Ålder, mån							
0–5	20	103	18	14	50	24	229
6–23	35	44	64	19	56	72	290
≥24	41	4	33	46	59	122	305
Totalt	96	151	115	79	165	218	824

¹ Oftast positiv bakterieodling

ensa kunde inte uteslutas hos icke-provtagna barn. Generellt utgjorde dessa dock en grupp med lindrigare sjukdomsbild och kortare vårdtid. Även barn med bakteriella infektioner kan tidigare ha haft influensa, som senare inte kan verifieras med virusdetektion i nasofarynxspirat. I flera fall gjorde sjukhistorien detta sannolikt.

Influensa A dominerade i början av perioden, medan RSV dominerade mot periodens slut då 18 procent (151/824) var RSV-positiva (Figur 1). Hos 14 procent (115/824) verifierades annan virusetiologi, medan signifikant bakterieinfektion förelåg hos 9,5 procent (79/824) (Tabell I). Medianåldern vid influensa var 1,7 år och vid RSV 2 månader.

Jämförelser med andra studier är svåra på grund av olika metodik, bl a har man i registerstudierna inriktat sig huvudsakligen på luftvägsinfektioner och i frekvensstudier har förekomst av influensavirus inte verifierats hos den enskilda patienten.

Nyligen publicerades emellertid resultaten från en retrospektiv studie av barn med verifierad influensa som sjukhusvårdats i Montreal 1999–2002 [11]. I vår fortsatta diskussion kommer vi att jämföra våra fynd från epidemin 2003–2004 med dessa resultat.

Vid båda sjukhusen togs vanligtvis nasofarynxspirat för viruspåvisning vid inläggning. Antalet barn i de primära upptag-

ningsområdena var 20 000 respektive 17 000 yngre än 2 år. Vid sidan av de 182 i Montreal sjukhusvårdade barnen med samhällsförvärd infektion förekom där 21 fall av nosokomial infektion.

Med provtagning och isolering av febrila patienter till dess att svar erhållits lyckades vi hos oss helt undvika nosokomial spridning av såväl influensa som RSV.

Förmodade sekundära bakteriella komplikationer, i form av sinusit, pneumoni och otit, förekom med likartad frekvens (21–29 procent) i de olika etiologiska grupperna (Tabell II).

Bakteriella komplikationer förekom även i samband med samtidigt verifierad influensa. Tre barn hade sålunda samtidigt positiv blododling (ett fall av meningokockseptikemi, två fall av pneumokockbakteremi). Liknande fynd gjordes i den kanadensiska studien. Bakteriella komplikationer är en känd orsak till sjukhusvård hos äldre, och från USA har man rapporterat en verifierad ökning av pneumokockpneumoni även hos barn i samband med influensa [17].

Encefalit och kramper i anslutning till feber, ofta med längre duration än vanliga feberkramper, förekom tillsammans med influensa hos 17 procent men också i övriga grupper av barn (Tabell II). Liknande resultat rapporterades i den kanadensiska studien och i studien från Hongkong [11, 18]. Förekomst av neurologiska symtom i anslutning till influensa har efter den senaste vinterns epidemi fått ökad uppmärksamhet i USA [19]. Vi har även tidigare sett denna typ av komplikationer och har inte noterat någon ökning.

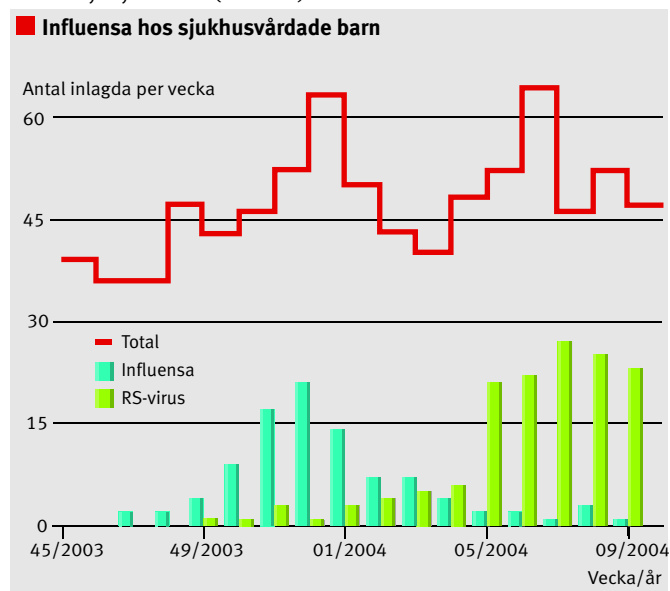
Intensivvårdsövervakning för neurologiska symtom eller andningsbesvär krävdes hos 7 procent av samtliga barn (55/824), och hos 7,3 procent av influensabarnen (7/96) (Tabell II). Fem av dessa sju barn vårdades i respirator. Siffrorna är jämförbara med dem i den kanadensiska studien [11]. Majoriteten av intensivvårdade barn var tidigare friska. En större andel av barnen med RSV-infektion vårdades eller övervakades på intensivvårdsavdelning, men inget av dessa barn krävde respiratorvård under denna säsong.

Under säsongen 2003–2004 hade vi ingen mortalitet (vilket dock förekommit under tidigare säsonger). Från övriga delar av världen, inklusive USA, rapporterades under denna säsong flera influensaassocierade dödsfall hos för övrigt friska barn [20].

Risikfaktorer förekom hos 20,5 procent (169/824) av samtliga barn: 15 procent (14/96) vid influensa, 17 procent (26/151) vid RSV, 23 procent (18/79) av barn med verifierad bakterieinfektion, 27,9 procent (46/165) av barn som saknade etiologisk diagnos men där provtagning var genomförd och 17 procent (37/218) av de icke-provtagna barnen (Tabell III).

Betydelsen av kronisk sjukdom som riskfaktor för svår influensa har inte uppmärksamats på samma sätt hos barn som hos vuxna, men i anslutning till de ovan nämnda registerstudierna kunde man finna att barn med kronisk hjärt-lungsjukdom hade 12 gånger större risk att behöva sjukhusvård [4]. Att

Figur 1. Totalt antal inlagda barn vid akutvårdsavdelningen, Astrid Lindgrens barnsjukhus, under del av infektionssäsongen 2003–2004 samt de andelar som utgjordes av verifierade fall av influensa A respektive respiratoriskt syncytialvirus (RS-virus).



dessa barn ska skyddas med vaccination är i dag allmänt accepterat.

Andelen barn med riskfaktorer i vår studie (15 procent) var lägre än den vi sett under en tidigare period 1993 till 1997 (30 procent). Minskningen sammanhänger med all sannolikhet med en ökad ansträngning att få barn med kroniska sjukdomar vaccinerade. Minskningen av antalet barn med kroniska sjukdomar och samtidig influensa har varit särskilt påtaglig för vad gäller barn som krävt intensivvård.

Otillräckligt underlag för generell rekommendation

Studier från USA och övriga västvärlden talar för att influensavaccin är av värde för såväl patient som samhälle. Ytterligare studier krävs emellertid vad gäller vaccinets effektivitet hos barn, vilken troligtvis är lägre än hos vuxna.

REFERENSER

- Principi N, Esposito S. Are we ready for universal influenza vaccination in paediatrics? *Lancet Infect Dis* 2004;4:75-83.
- Glezen P. Consideration of the risk of influenza in children and indications for prophylaxis. *Rev Infect Dis* 1980;2:408-20.
- Hedlund J, Christenson B, Lundbergh P, Örtqvist Å. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up. *Vaccine* 2003;21:3906-11.
- Neuzil MK, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137:856-64.
- Neuzil MK, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-31.
- Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232-9.
- Chiu SS, Lung LY, Chan KH, Hing Sang WW, Peiris JSM. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong. *N Engl J Med* 2002;347:2097-103.
- O'Brien M A, Uyeki T, Shay DK, Thompson WW, Kleinman K, McAdam A, et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 2004;113:585-93.
- Heikkinen T, editor. Influenza in children: The unrecognized burden. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22 (10 Suppl):S203-S235.
- Luce BR, Zangwill KM, Palmer CS, Mendelman PM, Yan L, Wolff MC, et al. Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children. *Pediatrics* 2001;108:24.
- Quach C, Piché-Walker L, Platt R, Moore D. Risk factors associated with severe influenza infections in childhood: Implications for vaccine strategy. *Pediatrics* 2003;112:197-201.
- Loughlin J, Poulos N, Napalkow P, Wegmüller Y, Monto AS. Study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database. *Pharmacoeconomics* 2003;21:273-83.
- Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005;365:773-80.
- McMahon AW, Iskander J, Haber P, Chang S, Woo J, Braun MM, et al. Adverse events after inactivated influenza vaccination among children less than 2 years of age: Analysis of reports from the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2003. *Pediatrics* 2005;115:453-60.
- Rennels MB, Meissner HC. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002;110:1-18.

Vi har fortfarande otillräcklig information om hur influensa manifesterar sig hos barn. Data behöver kompletteras med uppgifter såväl från andra regioner som från andra säsonger.

Den mortalitet som förorsakas av primära komplikationer drabbar också friska individer utanför riskgrupperna. Även om vi vaccinerar samtliga åldringar, småbarn och kroniskt sjuka personer kommer dödsfall att inträffa, som t ex i USA 2003. För att undvika orealistiska förväntningar hos allmänhet och beslutsfattare bör man vara tydlig på denna punkt. Riktad vaccination förbereder oss inte heller för en pandemi, som är ett helt annat problemkomplex.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

- Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccination schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;344:889-96.
- O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, Quinlisk P, Regnery H, Schwartz B, et al. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: The role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis* 2000;30:784-9.
- Chiu SS, Tse CYC, Lung LY, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001;108:63.
- Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, Cazacu AC, Uyeki TM, Demmler GJ, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics* 2004;114:626-33.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Influenza-associated deaths reported among children ages <18 years, United States, 2003-04 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;52:1254-5.

annons

42 nummer per år.

Ring och annonsera, 08-790 35 30,
och boka utrymme.

Utmanande
saklig

Läkartidningen