

# Vacciner mot rotavirus är inga livräddare

Men de kan ge markant minskad sjuklighet i barnfamiljer



**GORDANA BOGDANOVIC**, med dr, specialistläkare, klinisk mikrobiologi

**MARGARETA ERIKSSON**, docent, överläkare Margareta.Eriksson@karolinska.se

**RUTGER BENNET**, med dr, överlä-

kare; de båda sistnämnda Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

**ELICIA LINDEKRANTZ**, specialistläkare, infektionskliniken; samtliga Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm

År 2006 introducerades flera nya vacciner, varav två mot rotavirus. Artiklarna där dessa presenterades utnämndes i Lancet till »Papers of the Year 2006« [1]. Inför ett eventuellt införande i Sverige krävs kunskap om sjukligheten här.

I denna artikel vill vi diskutera bakgrunden till de två nya rotavirusvaccinerna och redogöra för vår erfarenhet av gastroenterit under ett år vid Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm. Syftet är att underlätta en beräkning av vilken vinst en allmän vaccination skulle kunna ge och samtidigt utvärdera om det finns riskgrupper för svårare sjukdom, som vore speciellt angelägna att vaccinera.

## METOD

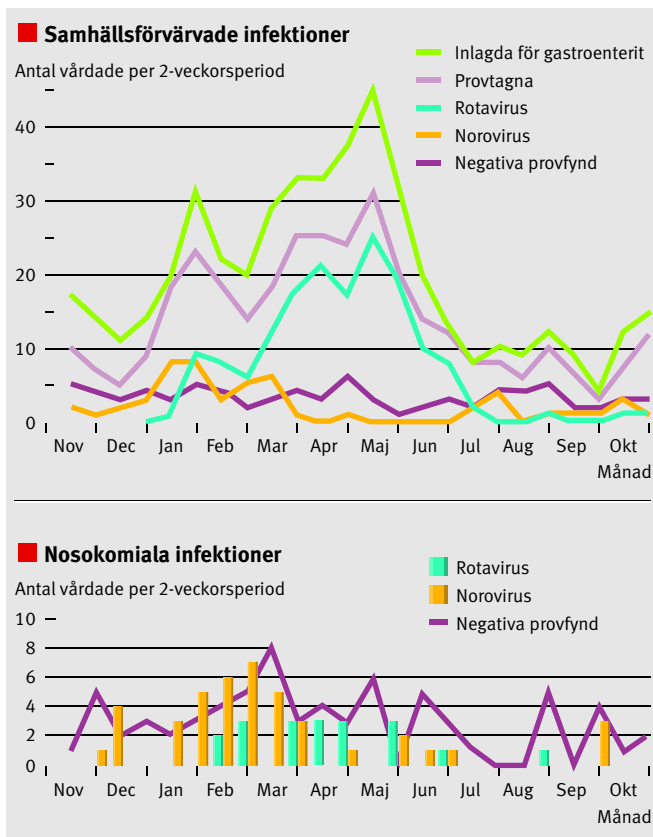
Vid kliniken, som 2003 hade ett upptagningsområde på 210 000 barn, sjukhusvårdades årligen 300–500 barn med gastroenterit, varav 20–40 procent utgörs av rotavirusinfektioner. Vi gick igenom journalerna för samtliga barn som vårdades med slutdiagnosen gastroenterit (A00–A09) under perioden november 2003 till oktober 2004 och noterade etiologiska fynd, andra diagnoser och komplikationer.

Avföringsprov för virusdiagnostik tas rutinemässigt från barn med misstänkt gastroenterit och förväntad vårdtid mer än 1 dygn, liksom från barn som vårdas för annan problematik och utvecklar diarré under vårdtiden. Om symtomdebuten är mer än 48 timmar efter inläggning på sjukhus bedöms en gastroenterit som nosokomial.

## RESULTAT

Prov för etiologi togs hos 72 procent av barn med misstänkt gastroenterit, och vi fann 470 samhällsförvävade och 124 nosokomiala episoder där gastroenterit blev en slutdiagnos. Detta motsvarar cirka 9 fall av samhällsförvävade gastroenterit per 1 000 barn under 5 års ålder och 2,2 episoder av nosokomial gastroenterit per 100 inlagda barn. Respektive siffror för verifierade rotavirusinfektioner är 3 och 0,42.

I Figur 1 visas hur vårdtillfällen och förekomst av olika virus fördelade sig över året. Den vanligaste etiologin var rotavirus (35 procent av provtagna), följt av norovirus (10 procent). Under själva rotavirusperioden (januari till juli) hittades rotavirus i tre fjärdedelar av proven.



Figur 1. Frekvens av gastroenterit november 2003 till oktober 2004 hos barn vårdade vid Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm.

I Tabell I visas etiologiska agens vid samhällsförvävade gastroenterit med information om annan samtidig diagnos, ålder och vårdtid. Totalt 28 procent av barnen med rotavirus och 59 procent av dem med norovirus hade annan samtidig diagnos. En tredjedel av denna samsjuklighet utgjordes av annan akut sjukdom, vanligtvis infektion, och två tredjedelar av tidigare känd kronisk sjukdom. Vårdtiden var längre för rotavirus än för norovirus. Barn med kronisk sjukdom hade också något längre vårdtid än barn som var för övrigt friska.

Komplikationerna var få (Tabell I), och det förekom inga dödsfall. Totalt 5 barn intensivvårdades, varav 3 med rotavirus. Hos 1 barn var kramp anledningen till intensivvård, hos 2 elektrolytrubbning; 1 av dessa barn hade också en immundefekt. De 2 intensivvårdade barnen med negativ virusisolering hade andra kroniska sjukdomar: prematuritet med apnéproblematik respektive Hirschsprungs sjukdom. Svår hypertont dehydrering (S-Na >150 mmol/l) med förlängd vårdtid förelåg

## SAMMANFATTAT

**Rotavirus** är såväl nationellt som globalt den viktigaste orsaken till gastroenterit hos barn.

**Två effektiva** rotavirusvacciner för immunisering av spädbarn finns nu på marknaden.

**Allmän vaccination** skulle räd- da få liv men medföra minskad sjuklighet.

**En betydelsefull** avlastning av barnsjukvården under infektionssäsong kan förväntas med allmän vaccination, medan eventuell effekt på nosokomiala infektioner är svårare att förutsäga.

**TABELL I. Etiologi hos barn med samhällsförvärd gastroenterit.**

Etiologi	Totalt	Fler agens	Annan diagnos, %	Komplikation, antal barn	Ålder, år (median)	Vårdtid, dagar (median)
Adenovirus	16	2	63		1,1	2
Norovirus	49	4	59	3 kramp	1,0	2
Rotavirus	163	7	28	4 kramp	1,4	2
Bakteriella	21	1	30			
Campylobacter	4				3	6
Salmonella	9	1			5,9	3
Shigella	2				2,9	6
Yersinea	6			1 kramp	1,5	2
Clostridium difficile	9		100		1,7	6
Giardia lamblia	2		50		3	1
Negativt provfynd	82		55	3 kramp	1,5	2
Ej provtagna	135		39		2,3	1

hos 12 av 163 barn (7 procent) med rotavirus och hos 1 barn med norovirus.

Etiologi och ålder vid nosokomial gastroenterit visas i Tabell II. Nosokomial infektion utgjorde 40 procent av norovirus- och 10 procent av rotavirusinfektionerna. Inga komplikationer noterades. Hos barn med annan akut infektion som inläggningsorsak (cirka 50 procent) förlängde den nosokomiala infektionen vårdtiden med 1–2 dygn. För barn som vårdades för kronisk sjukdom och utvecklade gastroenterit under vårdtiden är det svårare att bedöma i vilken utsträckning infektionen påverkade vården. Totalt 3 barn med immundefekt hade påtagligt förlängd utsöndring av norovirus (2 barn) respektive rotavirus (1 barn), vilket gav upphov till flera vårdtillfällen med behov av isolering på infektionsavdelningen.

## DISKUSSION

Etiologi kunde fastställas hos majoriteten av barnen. Rotavirus dominerade starkt under infektionssäsongen, även om norovirus tycks utgöra en ökande del av totalantalet sjukhusvårdade barn med gastroenterit [2]. Den fortsatta diskussionen gäller barn med rotavirus.

### Samhällsförvärd, svår rotavirusinfektion

Redan innan rotavirus kunde påvisas förekom i litteraturen rapporter om säsongvis, företrädesvis vintertid, förekommande perioder av gastroenterit med hyperton dehydrering [3]. Rotavirus beskrevs första gången i början av 1970-talet i duodenalmukosa hos barn med gastroenterit [4]. Snart följde beskrivningar från hela världen [5–8].

Om vi antar att tre fjärdedelar också av våra ej provtagna barn under säsongen hade rotavirus och adderar dessa till de verifierade rotavirusinfektionerna, når man en årlig incidens av sjukhusvårdade rotavirusinfektioner på cirka 5/1 000 barn under 5 års ålder, vilket överensstämmer med uppgifterna i dessa artiklar.

Annan samtidig diagnos förekom hos drygt en fjärdedel av barnen, men det är svårt att veta i vilken utsträckning den bidrog till sjukhusinläggningen. I ungefär hälften av fallen var den andra diagnosen en akut infektionssjukdom som ofta krävde antibiotikabehandling.

Få kroniska diagnoser var kända före 6 veckors ålder (den ålder då rotavirusvaccination påbörjas). Barn med tidigt upptäckta kroniska tillstånd har oftast uteslutits ur vaccinationsstudier, varför vi vet mycket litet om effektivitet och biverkningar hos dessa. Vi fann inte någon ökad frekvens av för tidig födsel (3 procent), i motsats till vad som uppgivits i en del utländska rapporter.

Komplikationerna var få, och endast 3 barn behövde inten-

**»Vid den platsbrist som råder på barnkliniker-na, speciellt i våra storstadsområden, skulle en minskning av antalet inläggningar för gastroenterit vara mycket välkommen och gagna andra barn med behov av sjukhusvård.«**

sivvård, varav 1 till följd av kramper. Hos 4 av 5 barn med kramp förelåg varken feber, elektrolytrubbning eller hypoglykemi. Godartade kramper hos afebrila barn med gastroenterit förefaller vara vanligare än vad som hittills rapporterats [9].

### Nosokomial gastroenterit

Gastroenterit är den vanligaste orsaken till diagnostiserad nosokomial infektion hos barn [10]. Allmänt har rotavirus ansetts vara vanligast, även om små runda strukturerade virus, där norovirus ingår, har fått ökad uppmärksamhet med förbättrad diagnostik.

Nosokomial infektion har ansetts utgöra drygt 25 procent av alla diagnostiserade rotavirusinfektioner [11], vilket stämmer med vår tidigare erfarenhet [12]. I den här presenterade översikten utgör den nosokomiala andelen emellertid endast 10 procent, vilket sannolikt beror på allt kortare vårdtider.

Det har visat sig omöjligt att helt eliminera nosokomial gastroenterit hos barn, men det är inget tvivel om att noggrann hygien, speciellt handhygien, är väsentlig [13].

Generell vaccination mot rotavirus skulle inte i någon större utsträckning aktivt förebygga nosokomial infektion, eftersom huvuddelen av de barn som drabbas har en kronisk sjukdom och ofta har vårdats sedan födelsen. Om vaccinationen skulle medföra minskad smittspridning i samhället borde dock genom s k floceffekt risken att utsättas för nosokomial smitta minska [11, 12]. Även i det här presenterade materialet syns en tydlig tidsmässig samvariation mellan samhällsförvärdade och nosokomiala infektioner, vilket talar för att sådan floceffekt är möjlig.

### Vaccination

På 1990-talet lanserades det första kommersiellt tillgängliga

**TABELL II. Etiologi hos 124 barn med nosokomial gastroenterit.**

Etiologi	N	Ålder, månader	
		Medelvärde	Median
Norovirus	36	19	13
Rotavirus	19	13	10
Negativt provfynd	69	41	19

vaccinet (Rotashield). Vaccinet rekommenderades 1998 i USA, och 600 000 barn vaccinerades de första 9 månaderna. Man upptäckte snart att risken för invagination var signifikant ökad hos vaccinerade, i synnerhet efter första dosen om den givits till barn äldre än 90 dagar. Preparatet drogs omedelbart in av tillverkaren [14]. Man hann dock bekräfta den 90-procentiga minskning av sjukhusinläggningarna som prövningarna av vaccinet hade förutsagt [15].

De nya vaccinerna Rotarix och Rotateq ges oralt vid 6–14 veckors ålder. De har testats i studier omfattande 60 000 barn och visat sig vara säkra och effektiva.

I USA har man åter startat allmän vaccination. I låginkomstländer hoppas man på effekt på den höga barnadödligheten. Det återstår dock att studera vaccinerna i Afrika.

Flera utvärderingar av vaccinernas kostnadseffektivitet har gjorts. I en studie från Finland jämförde man en vaccinerad grupp med en placebogrupp avseende hälsorelaterade kostnader och fann en merkostnad på 19,6 amerikanska dollar per vaccinerat barn [16]. En studie från USA och en från England visar att man när kostnadseffektivitet vid förväntat vaccinpris, förutsatt att man räknar in samhällskostnader [17, 18].

Det är en väsentlig fördel att vaccinet ges oralt, och vid en ål-

der då så gott som alla barn har regelbunden kontakt med barnvårdscentralerna. Om vaccinet introduceras generellt bör man kunna se tydliga hälsoeffekter inom 2 till 4 år. Om effekterna uteblir kan vaccinationen lätt avbrytas. Detta skiljer rotavirusvaccinet från t ex pneumokockvacciner, som ger ett begränsat skydd mot en mycket ovanlig sjukdom, vilket omöjliggör en snabb utvärdering [19]. (Ytterligare information om vaccinerna ges i Läkemedelsverkets skrift [20].)

Det är viktigt att informera föräldrar om att skyddet visserligen gäller den vanligaste och allvarligaste orsaken till »maginfluensa«, men att andra orsaker till denna sjukdom finns kvar.

Vid den platsbrist som råder på barnklinikerna, speciellt i våra storstadsområden, skulle en minskning av antalet inläggningar för gastroenterit vara mycket välkommen och gagna andra barn med behov av sjukhusvård.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**Kommentera** denna artikel på [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)

## REFERENSER

- Butcher J. Paper of the year 2006. *Lancet*. 2007;369:91-2.
- Matson DO, Szücs G. Calicivirus infections in children [review]. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:241-6.
- Bruck E. Seasonal incidence of hyperton dehydration in diarrhea of infants. Experience in Buffalo from 1954 to 1967. *Am J Dis Child*. 1969; 118:582-4.
- Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Letter: Evidence for viral gastroenteritis. *N Engl J Med*. 1973;289:1096-7.
- Vesikari T, Ramsay M, Desenclos JC. Rotavirus gastroenteritis in Europe. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88: 14-9.
- Ford-Jones EL, Wang E, Petric M, Corey P, Moineddin R, Fearon M. Hospitalization for community-acquired, rotavirus-associated diarrhea: a prospective, longitudinal, population-based study during the seasonal outbreak. The Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. *Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:578-85.
- Ehlken B, Laubereau B, Karmaus W, Petersen G, Rohwedder A, Forster J. Prospective population-based study on rotavirus disease in Germany. *Acta Paediatr*. 2002;91:769-75.
- Lepage P. Rotavirus infection in Europe: time for effective prevention? *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:S5-6.
- Narchi H. Benign afebrile cluster convulsions with gastroenteritis: an observational study. *BMC Pediatr*. 2004;4:2.
- Ford-Jones EL, Mindorff CM, Langley JM, Allen U, Návás L, Patrick ML, et al. Epidemiologic study of 4 684 hospital-acquired infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:668-75.
- Fischer TK, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine*. 2004;22 Suppl 1:S49-54.
- Bennet R, Hedlund KO, Ehrnst A, Eriksson M. Nosocomial gastroenteritis in two infant wards over 26 months. *Acta Paediatr*. 1995;84: 667-71.
- Zerr DM, Allpress AL, Heath J, Bornemann R, Bennett E. Decreasing hospital-associated rotavirus infection: a multidisciplinary hand hygiene campaign in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24: 397-403.
- Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet*. 2006;368:323-32.
- Staat MA, Cortese MM, Bresee JS, Bégué RE, Vitek C, Rhodes P, et al. Rhesus rotavirus vaccine effectiveness and factors associated with receipt of vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1013-8.
- Takala AK, Koskeniemi E, Joensuu J, Mäkelä M, Vesikari T. Economic evaluation of rotavirus vaccinations in Finland: randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tetravalent rhesus rotavirus vaccine. *Clin Infect Dis*. 1998;27: 272-82.
- Lorgelly PK, Joshi D, Iturriza Gómara M, Gray J, Mugford M. Exploring the cost effectiveness of an immunization programme for rotavirus gastroenteritis in the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2007; 1-12. Epub 2007 Mar 5.
- Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X, Bresee JS, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics*. 2007;119:684-97.
- Eriksson M, Bennet R, Fuhrmann D, Giske C, Rylander M. Invasiv pneumokockinfektion kan ge meningit hos barn. Osäkert om USA-vaccin skyddar tillräckligt många. *Läkartidningen*. 2007;104:1906-10.
- Rotarix och Rotatec – två nya vacciner mot gastroenterit orsakad av rotavirus. Information från Läkemedelsverket. 2007;18(1):6-9.

42 nummer per år.

Ring vår annonsavdelning, 08-790 35 30,  
och boka utrymme i *Läkartidningen*.

Utmanande saklig **Läkartidningen**