

Oväntat hög andel förskolebarn immuna mot hepatit A-virus

Smittspårningsutredning visar på behovet av vaccination inför utlandsresor

HANNA PERSSON, AT-läkare
FEDERICO NASTA, överläkare,
 barnkliniken; båda Östersunds
 sjukhus
INGRID SVENSSON, smitt-
 skyddssköterska, smittskydd
 och vårdhygien, patientsäker-

hetsenheten, Östersunds sjuk-
 hus
MICHAEL WIDERSTRÖM, med dr,
 Smittskyddsläkare, Östersunds
 sjukhus, Jämtlands läns lands-
 ting
 micael.widerstrom@jll.se

Hepatit A-virus är den vanligaste orsaken till akut hepatit i världen. WHO uppskattar att 126 miljoner människor insjuknade i hepatit A-virus-infektion under 2005, vilket förorsakade 35 245 dödfall [1]. Infektionen sprids främst fekalt-oralt via förorenade livsmedel eller vatten. Person till person-smitta förekommer bland nära hushållskontakter eller i förskolor. Förekomst av hepatit A-infektion i världen är starkt kopplad till tillgång på rent vatten samt sanitär och socioekonomisk standard [2].

Inkubationstiden anges till 28–30 dagar (15–50 dagar). Barn under 6 år får oftast asymtomatisk sjukdom, medan allvarlighetsgraden ökar med ålder; majoriteten av vuxna får akuta symtom med ikterus. Akut infektion diagnostiseras utifrån kliniska fynd och förekomst av IgM-antikroppar mot hepatit A-virus i serum (Fakta 1) [3]. Mortaliteten är mycket låg hos unga individer men stiger till >2 procent hos personer över 40 års ålder [1]. Kronisk infektion är inte beskriven [1].

Specifik behandling saknas. Genomgången infektion leder till livslång immunitet med kvarstående IgG-antikroppar mot hepatit A-virus i serum (Fakta 1). Smittsamhet föreligger ca 2 veckor före till 1 vecka efter ikterusdebut, men den kan vara längre hos tex spädbarn [3]. Postexponeringsprofylax i form av vaccin mot hepatit A-virus eller gammaglobulin kan verka skyddande mot infektion om det ges inom 2 veckor efter exponering [4].

Ovanlig infektion i Sverige

I Sverige förekommer hepatit A-virusinfektion endemiskt fram till början av 1900-talet [5, 6]. Infektionen är nu ovanlig med 0,57–1,66 rapporterade fall/100 000 invånare och år. Mer än hälften smittas utomlands [7]. Inhemsk smitta anges oftast ske via personkontakt, men smitta via förorenade livsmedel förekommer, tex frysta importerade bär [8]. Utbrott på förskolor har varit återkommande [7, 9], men få utredningar av inhemska utbrott är publicerade [9–11]. I en del av dessa utbrott har spridningen troligtvis skett via symtomfria barn, som smittats utomlands och sedan spridit smittan vidare efter hemkomst [7, 9, 11].

Senaste nationella data från början av 1990-talet visade att endast ca 2 procent av 20-åringar bar på IgG-antikroppar mot hepatit A-virus [5]. WHO uppskattade nyligen förekomsten av sådana antikroppar bland barn i åldern 1–4 år respektive 5–9 år i Västeuropa till 1 procent respektive 6 procent, men aktuella åldersspecifika seroprevalensdata saknas i Sverige [3].

En anställd vid en större förskola (förskola A) i Jämtland insjuknade i akut hepatit A-virusinfektion hösten 2010. Den anställda (indexpatienten) hade inte varit utomlands under inkubationstiden, och inga andra uppenbara smittkällor kunde

påvisas. I syfte att finna smittkällan och förhindra vidare smitta inleddes omgående smittspårning på förskola A och sedermera på ytterligare en förskola (förskola B). I denna rapport beskriver vi resultatet av smittspårningsutredningen.

METOD

Förskola A är en stor förskola med 5 avdelningar och ca 90 barn. Här placeras barn som inte fått primärt önskad förskoleplats, och omsättningen är därför hög. Förskola B är tvärtom en liten nyöppnad förskola med ca 35 barn och låg omsättning. Vårdnadshavare till barn på förskola A och B, personal på båda förskolorna och anhöriga till barn på förskola A som visade sig vara bärare av IgG-antikroppar mot hepatit A-virus ombads besvara en enkät med frågor om utlandsresa under 2010, förekomst av lös avföring eller diarré senaste månaderna och tidigare vaccination mot hepatit A-virus.

Alla barn och förskolepersonal utan tidigare verifierad immunitet mot hepatit A-virus (dvs genomgången sjukdom eller 2 doser hepatit A-virusvaccin) lämnade serumprov för dels IgG-/IgM-antikroppar mot hepatit A-virus (Abbot Architect I-1000, laboratoriemedicin, Östersunds sjukhus), dels leverstatus samt erbjöds vaccination. Barn med uppgift om diarré ombads lämna prov för påvisande av hepatit A-virus-RNA i feces (PCR-HAV-RNA; avdelningen för klinisk virologi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå).

Utifrån folkbokföring och medborgarskap klassificerades barnen beroende på om de själva eller en eller båda föräldrarna var födda eller hade/hade haft medborgarskap i land med förhöjd förekomst av hepatit A-virusinfektion enligt WHO:s definition, dvs ≥ 50 procents förekomst av IgG-antikroppar mot hepatit A-virus hos personer ≥ 30 år [1].

RESULTAT

Totalt 243 individer ingick i smittspårningen vid de båda för-

FAKTA 1. IgG- och IgM-antikroppar

IgG-antikropp mot hepatit A-virus indikerar immunitet via antingen genomgången infektion eller vaccination.
IgM-antikropp mot hepatit

A-virus indikerar akut infektion. IgM-antikroppar kan påvisas 5–10 dagar före insjuknandet och därefter i 4–6 månader (30–420 dagar).

SAMMANFATTAT

Hepatit A-virusinfektion är i Sverige en ovanlig infektionssjukdom där majoriteten av fall smittas utomlands, men smittspridning inom förskolor förekommer.

Vid smittspårning av 119 förskolebarn fann vi en överraskande stor andel ovaccinerade barn som var immuna mot hepatit A-virus (23 procent). Detta indikerar att subkliniska fall kan ha förekommit på de aktuella förskolorna.

Studien visar på vikten av att vaccinera förskolebarn inför utlandsresor till områden där hepatit A-virus är vanligt förekommande.

Studien visar också behovet av aktuella åldersspecifika seroepidemiologiska data över immunitetsläget mot hepatit A-virus i Sverige. Sådana studier kan bidra till kunskap om ett eventuellt behov av riktade vaccinationsstrategier till förskolebarn.

KLINIK & VETENSKAP ORIGINALSTUDIE

TABELL I. Provtagna, tidigare hepatit A-vaccinerade och förekomst av antikroppar mot hepatit A-virus bland ovaccinerade samt hepatit A-vaccination i samband med smittspårning – uppdelat på förskolebarn, anhöriga till förskolebarn med IgG-antikroppar mot hepatit A-virus samt personal vid de båda förskolorna.

Kategori	Besvarat enkät och provtagna, n (%)	Tidigare fått ≥ 1 dos hepatit A-vaccin, n (%)	Ovaccinerade		Hepatit A-vaccin i samband med smittspårning, n
			Bärare av IgG- men inte IgM-antikroppar, n (%)	Bärare av IgM-antikroppar, n	
Barn, totalt	119/121	4/119 (3)	26/113 (23)	2	112
Förskola A	71/73 (97) ^a	3/71	18/68 (26)	0	67
Slutat förskola A	21/21 (100)	0/21	3/19 (16)	2	16
Förskola B	27/27 (100)	1/27	5/26 (19)	0	27
Anhöriga	72/82 (88) ^b	9/81 (11)	7/72 (10) ^c	0	64
Personal, totalt	40 (100)	2 (5)	4/38 (11) ^c	0	38
Förskola A	29 (100)	2 (7)	3/27 (11)	0	27
Förskola B	11 (100)	0 (0)	1/11 (9)	0	11

^a 1 barn kunde ej lokaliserat, och 1 barn avstod provtagning^b 1 barn uteblev, och 9 barn var dokumenterat hepatit A-vaccinerade (ej provtagna)^c 3 av dessa personer var födda i områden med förhöjd förekomst av hepatit A virus-infektion (dvs ≥ 50 procent förekomst av IgG-antikroppar mot hepatit A-virus hos personer ≥ 30 år)**TABELL II.** Förekomst av IgG-antikroppar mot hepatit A-virus bland ovaccinerade förskolebarn utifrån ursprung, utlandsresa under 2010 och kön vid de två förskolorna 2010.

Kategori	Ovaccinerade förskolebarn (n = 113)		P-värde ^a
	IgG-antikroppar	Inga IgG-antikroppar	
Ursprung från område med förhöjd ^b förekomst av hepatit A-infektion	4/26	16/87	1,000
Utlandsresa 2010	4/26	9/87	0,492
Kön, flicka	20/26	45/87	0,025

^a Fishers exakta tvåsvarsade test^b ≥ 50 procent förekomst av IgG-antikroppar mot hepatit A-virus hos personer ≥ 30 år

skolorna: 121 barn, 40 personal och 82 anhöriga (Tabell I); 1 barn och 1 anhörig var inte möjliga att kontakta och uteblev från smittspårningen. Dessutom avböjde 1 barn blodprovtagning. Av resterande 240 var 15 vaccinerade mot hepatit A-virus: 9/81 (11 procent) av de anhöriga, 2/40 (5 procent) av personalen och 4/119 (3 procent) av barnen. Inget fall av akut hepatit A-virusinfektion upptäcktes på förskola A, men 18 av 68 provtagna barn var bärare av IgG-antikroppar mot hepatit A-virus utan tidigare känd vaccination (Tabell I). Hepatit A-virus-RNA i feces kunde inte påvisas hos något av de 23 barnen på förskola A med uppgift om nylig diarré eller hos barnet som avböjt blodprovtagning.

Smittspårningen utökades då till 82 anhöriga till de 18 barnen med IgG-antikroppar, utan att någon smittkälla hittades.

I nästa steg undersöktes 21 barn som hade gått på förskola A under juni–augusti 2010 men slutat där och som med hänsyn till en inkubationstid på upp till 6 veckor skulle kunna ha smittat indexpatienten. Då påvisades två syskon med IgM-anti-

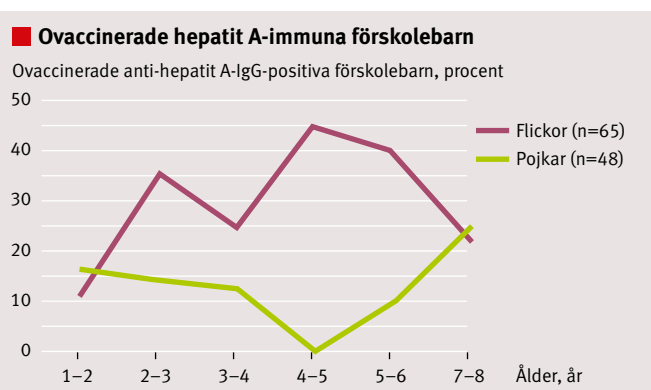
kroppar, där det ena hade IgM-antikroppar i serum och hepatit A-virus-RNA i feces, medan det andra uppvisade gränsvärde för IgM-antikroppar i serum och negativa fynd i feces. Dessa barn hade besökt familjens hemland vid östra Medelhavet i juli 2010 och i slutet av augusti bytt från förskola A till förskola B. Genotypning av hepatit A-virus från indexpatienten och barnet visade båda genotyp IB; virusmängden var dock för liten för utvidgad genetisk analys.

Ytterligare 3 ovaccinerade barn med IgG-antikroppar påvisades bland dessa 21 barn. Eftersom barnet med IgM-antikroppar potentiellt var smittsamt när det började på förskola B, genomfördes smittspårning även här (27 barn och 11 personal). Inga fler akuta fall upptäcktes, men ytterligare 5 ovaccinerade barn med IgG-antikroppar påvisades. Således hade totalt 26 av 113 (23 procent) provtagna och ovaccinerade barn IgG-antikroppar (Tabell I).

På förskola A påvisades immuna barn på alla fem avdelningar, och inom båda förskolorna sågs immuna barn i alla åldrar (Figur 1). Däremot var fler flickor (20 av 65; 31 procent) än pojkar (6 av 48; 13 procent) immuna mot hepatit A-virus ($P=0,025$) (Tabell II). Andelen immuna ovaccinerade barn med ursprung från områden med förhöjd förekomst av hepatit A-virusinfektion (dvs ≥ 50 procent förekomst av IgG-antikroppar hos personer ≥ 30 år [1]) (4 av 26; 15 procent) skilde sig inte signifikant från fördelningen bland icke-immuna barn (16 av 87; 18 procent) ($P=0,492$). Inte heller sågs ökad förekomst av IgG-antikroppar bland barn som uppgav att de rest utomlands under 2010 (Tabell II). Endast 1 av de 19 barn som uppgavs ha varit utomlands under 2010 var vaccinerat mot hepatit A-virus. Av de 18 återstående ovaccinerade barnen hade 4 (22 procent) IgG-antikroppar.

DISKUSSION

Vid smittspårning på två förskolor kring ett fall med hepatit A-virusinfektion fann vi ett överraskande stort antal barn (23 procent) som var immuna mot hepatit A-virusinfektion utan

**Figur 1.** Andel ovaccinerade förskolebarn med IgG-antikroppar mot hepatit A-virus, uppdelat på ålder och kön.

KLINIK & VETENSKAP ORIGINALSTUDIE

tidigare känd genomgången infektion eller vaccination. Signifikant fler flickor var immuna, men immunitet korrelerade inte till nylig utlandsresa eller ursprung från område där hepatit A-virusinfektion är vanligt förekommande.

Fall av hepatit A-virusinfektion vid förskolor är relativt vanliga i Sverige [7]. Vanligen introduceras hepatit A-virus via ovaccinerade barn som smittats vid besök i högendemiskt område [7, 12]. Detta var sannolikt också fallet i vår undersökning, där genotyp IB, som är vanlig i Mellanöstern och Afrika, påvisades i feces både hos indexpatienten och hos förskolebarnet. Tidsförloppet är också förenligt med att smittan skett på detta sätt, eftersom indexpatienten insjuknade i akut hepatit A-virusinfektion ca 4 veckor efter den senaste kontakten med barnet.

Oklart varför så många var immuna

Däremot är det oklart varför så stor del av förskolebarnen uppvisade immunitet mot hepatit A. Det förefaller osannolikt att de smittats i samband med den aktuella smittspridningen, eftersom inget av dessa 26 barn hade IgM-antikroppar, vilka brukar kvarstå 4–6 månader efter smitta. Hepatit A-virus kunde heller inte påvisas i feces bland 23 barn med nylig diarré enligt anamnesen. Vi fann heller ingen överrepresentation av immuna barn hos dem med nylig utlandsresa eller ursprung i områden med förhöjd förekomst av hepatit A-virusinfektion.

Vi kan inte utesluta att de immuna barnen tidigare, trots allt, blivit vaccinerade mot hepatit A-virus, men stor vikt lades på att utvärdera detta vid kontakter med vårdnadshavare, BVC och barnklinik. Det faktum att immunitet hos ovaccinerade barn förekom i alla åldersgrupper på båda förskolorna kan tala för att smittspridning och fall av subklinisk hepatit A-virusinfektion hade förekommit tidigare på förskolorna.

Ökad risk för hepatit A-virusinfektion inom förskolan har uppmärksamats i bl.a Australien, där förskolepersonal rekommenderas fullgott skydd mot hepatit A [13]. Alternativa förklaringar till den höga frekvensen av immunitet mot hepatit A-virus bland förskolebarnen är att de blivit smittade i samband med utlandsresa före 2010, vid tidigare förskoleplacering eller att smittspridning tidigare skett via importerade livsmedel som serverats på de aktuella förskolorna [14].

En annan möjlighet som misstänktes initialt var felaktiga immunologiska analyser, men alla serum med IgM-/IgG-antikroppar mot hepatit A-virus verifierades på avdelningen för klinisk virologi, Umeå universitet. Slutligen kan maternella IgG-antikroppar mot hepatit A-virus påvisas hos små barn upp till 9 månaders ålder [15], men inget av de aktuella barnen med IgG-antikroppar var <1 år.

Ingen enhetlig bild av immunitet bland förskolebarn

En genomgång av kända smittspårningar av hepatit A-virus på förskolor ger ingen enhetlig bild av immunitetsläget bland förskolebarn i landet. Exempelvis var inga av 8 respektive 38 provtagna barn immuna mot hepatit A-virus vid utredning på förskolor i Umeå 2011 och Halmstad 2012 [Stephan Stenmark, Umeå, pers medd; 2011, och Mats Erntell, Halmstad, pers medd; 2012]. Däremot var 18–24 procent av barnen immuna vid smittspårning i Norrköping 1998 [11] respektive Göteborg 2008–2009 [16]. Jämförelsen haltar dock, eftersom merparten av patienterna i de två sistnämnda utbrotten hade akut hepatit A-virusinfektion.

Fynden i den aktuella studien är också svårvärderade, eftersom aktuella data av immunitet mot hepatit A-virus i olika åldersgrupper i Sverige saknas. Hepatit A ingår inte i de seroepidemiologiska tvärsnittsstudier som Folkhälsomyndigheten genomfört i Sverige 1997 och 2007, vilket hade gett värdefull information om aktuellt immunitetsläge i landet

och sannolikt underlättat tolkningen av resultaten i vår studie. Sådana studier rekommenderas också av WHO [17].

Anmärkningsvärt få vaccinerade

Det är anmärkningsvärt att endast 1 av de 19 barn som rest utomlands under 2010 var vaccinerat, trots att resor skedde till områden med förhöjd förekomst av hepatit A-virusinfektion, t ex Tunisien, Turkiet och Kosovo. Risken för smittspridning skulle kunna minskas vid ökad medvetenhet om vikten av att barn och vuxna vaccinerar inför resor till länder där hepatit A-virusinfektion är vanligt förekommande. Detta kan dock vara svårt att uppnå i praktiken, eftersom många av dessa resor sker utan kontakt med hälso- och sjukvården.

Vaccination mot hepatit A-virus var också mycket låg totalt sett; <5 procent av såväl personal som förskolebarn uppgav att de var vaccinerade. I Argentina, Israel och USA, där man valt att inkludera vaccination mot hepatit A-virus i det allmänna barnvaccinationsprogrammet, har incidensen minskat dramatiskt [1]. Motsvarande strategi har diskuterats inom EU [18], alternativt ett riskbaserat system som används i t ex Italien [19].

■ Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

1. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87:261-76.
2. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine.* 2010;28:6653-7.
3. The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review. Geneva: World Health Organization (WHO), Department of Immunization, Vaccines and Biologicals; 2009. http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.01_eng.pdf
4. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med.* 2007; 357:1685-94.
5. Böttiger M, Christenson B, Grillner L. Hepatitis A immunity in the Swedish population. A study of the prevalence of markers in the Swedish population. *Scand J Infect Dis.* 1997;29:99-102.
6. Weiland O, Berg JV, Böttiger M, et al. Prevalence of antibody against hepatitis A in Sweden in relation to age and type of community. *Scand J Infect Dis.* 1980;12:171-4.
7. Folkhälsomyndigheten. Epidemiologisk årsrapport 2012 [citerat 24 apr 2014]. Stockholm: Smittskyddsinstitutet; 2013. <http://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/14963/epidemiologisk-arsrapport-2012.pdf>
8. Nordic Outbreak Investigation Team C. Joint analysis by the Nordic countries of a hepatitis A outbreak, October 2012 to June 2013: frozen strawberries suspected. *Euro Surveill.* 2013;18(27).
9. Christenson B. Epidemiology of hepatitis A in children in Sweden 1979-1983. *Scand J Infect Dis.* 1986;18:281-5.
10. Smittskydd Halland, Region Halland. Hallandspesten. 2013(1). <http://www.regionhalland.se/PageFiles/14324/Slutversion%20HP%201-liten%20pdf%2010%20sidor.pdf>
11. Smittskyddsenheten, Landstinget i Östergötland. Slutrapport från utredningen Hepatit A-epidemin i Norrköping. Smittnytt. 1999(28). <http://www2.lio.se/pages/114325/SmittNytt%20nr%2028%20nov%201999.pdf>
12. Askling HH, Rombö L, Andersson Y, et al. Hepatitis A risk in travelers. *J Travel Med.* 2009;16:233-8.
13. Staying healthy. Preventing infectious diseases in early childhood education and care services. 5th ed (updated June 2013). Canberra: National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2012. https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/ch55_staying_healthy_5th_edition_updated_130701_140113.pdf
14. EFSA/ECDC. Rapid outbreak assessment. Outbreak of hepatitis A in EU/EEA countries. Second update, 11 April 2014. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ROA-Hepatitis%20A%20virus-Italy%20Ireland%20Netherlands%20Norway%20France%20Germany%20Sweden%20United%20Kingdom%20-%20final.pdf>
15. Krumbholz A, Neubert A, Girschick H, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis A virus among children and adolescents in Germany. *Med Microbiol Immunol.* 2013; 202:417-24.
16. Nyhetsbrev från Smittskyddsenheten, vecka 9, 2009. <http://www.vgregion.se/upload/Smittskyddsenheten/Nyhetsbrev/Nyhetsbrev%202009/Nyhetsbrev%20v.9%20-09.pdf>
17. WHO position paper on hepatitis A vaccines: June 2012 – recommendations. *Vaccine.* 2013;31:285-6.
18. Arumugan C, Ahmed A. Is it time to introduce hepatitis A vaccine into routine childhood immunisations? *Euro Surveill.* 2005;10:E050901.3.
19. Gentile C, Alberini I, Manini I, et al. Hepatitis A seroprevalence in Tuscany, Italy. *Euro Surveill.* 2009;14(10).

■ SUMMARY

Hepatitis A (HAV) is a low incidence infectious disease in Sweden, and a majority of cases in this country are acquired abroad, although domestic cases are not uncommon in the day care setting. We investigated an outbreak of hepatitis A in two day care centres and found that a large proportion (23%) of the 113 unvaccinated preschool children were immune to HAV. This observation indicates that there may have been sub-clinical cases of HAV at the two centres. The results of our study underscore the importance of HAV vaccination in preschool children prior to travel to areas where this disease is common. The findings also highlight the need for up-to-date national seroepidemiological data on HAV immunity in different age groups in Sweden. Studies aimed at obtaining such information could also provide a basis for deciding whether targeted vaccination strategies against HAV are needed in the day care setting.