

Barnvaccinationsprogrammet – effektivt men otillräckligt

ERFARENHETER FRÅN ASTRID LINDGREN'S BARNSJUKHUS, 2008–2013

Frekvensen av de flesta sjukdomar som ingår i det svenska barnvaccinationsprogrammet har drastiskt minskat, även om mindre utbrott förekommer i vissa geografiska områden med låg vaccinationstäckning [1]. Det som kom att bli det nationella vaccinationsprogrammet startade under 1940-talet med rekommendationen att barn under 15 år skulle vaccineras gratis mot difteri. Under 1950-talet blev vaccin mot polio tillgängligt och under 1970-talet introducerades vaccination mot mässling i Sverige [1]. Från 1993 rekommenderas en allmän vaccination till barn där difteri, stelkramp, polio, Haemophilus influenzae typ B (HiB), mässling, påssjuka och röda hund ingår. Kikhosta introducerades åter 1996 i det allmänna programmet. Riktad vaccination mot hepatit B för barn infördes 1996, och även vaccin mot tuberkulos (tbc) och influensa ges till riskbarn [2]. 2007 introducerades i Stockholms läns landsting det 7-valenta pneumokockvaccinet (PCV7) vilket under 2009 infördes nationellt. Det följdes av PCV10 eller PCV13 under år 2010. Vaccin mot rotavirus ges sedan 2014 inom Stockholms läns landsting.

Vi presenterar här allvarliga infektionsfall för åren 2008–2013 som krävt sjukhusvård av barn i sjukdomar som vi har möjlighet att vaccinera mot, det vill säga även sjukdomar som inte ingår i vaccinationsprogrammet. Studien är en uppföljning av vår tidigare femårsöversikt (2003–2008) [3].

METODER

Patienter

Den genomsnittliga befolkningen <18 år i sjukhusets upptagningsområde ökade från 214 000 1 juli 2003–30

Åsa Laestadius, specialistläkare, sektionen för barnnefrologi, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Hud-dinge

Anna Nilsson, överläkare, sektionen för barnonkologi och koagulation
● anna.nilsson.1@ki.se

Rutger Bennet, överläkare, barnakutkliniken; båda Astrid Lindgrens barnsjukhus, Solna

Gordana Bogdanov, överläkare, klinisk mikrobiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Margareta Eriks-son, överläkare, barnakutkliniken, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Solna

juni 2008 till 235 000 1 juli 2008–30 juni 2013. Vi identifierade vårdtillfällen för infektioner orsakade av agens som anges i Tabell 1 och 2 med hjälp av rapporter från mikrobiologiska laboratoriet, vilket kompletterades med data från vårt diagnosregister.

Mikrobiologiskt verifierad diagnos krävdes som regel; klinisk diagnos accepterades dock för vattkoppor och tuberkulos. Samtliga fall av tuberkulos handläggs på sjukhusets egen mottagning. Vi redovisar dels det totala antalet fall, inklusive de som remitterats för intensivvård, för att visa säsongvariation, dels populationsbaserad statistik baserad på antalet patienter i eget upptagningsområde. Vi har ingen kunskap om huruvida de insjuknade varit vaccinerade mot respektive sjukdom, men vaccinationstäckningen är generellt hög (>95 procent) i vårt upptagningsområde för vaccin som ges inom barnvaccinationsprogrammet.

Mikrobiologiska metoder

I Tabell 3 visas vilka mikrobiologiska metoder som använts för diagnostik sedan 2003. På senare år har test för nukleinsyrapåvisning (tex PCR, polymeras-kedjereaktion) ersatt eller kompletterat vissa av de äldre. Efter hand har ännu snabbare, känsligare och mer specifika test som realtids-PCR utvecklats, vilket påverkat diagnostiken av såväl luftvägsinfektioner som gastroenteriter [4]. 2007–2009 introducerades snabbtest mot rotavirus, varför virala gastroenteriter inte studerats med samma metodik under hela 5-årsperioden. Odling av bakterier har varit aktuell under hela observationsperioden, medan virusodlingar har upphört och helt ersatts av PCR. Sero-logiska test (EIA, enzymimmunanalis) har använts under hela perioden för såväl diagnostik som immunitetsfrågeställningar.

RESULTAT

I Tabell 1 visas det antal barn som årligen diagnos-tiserats med de aktuella infektionerna. Vi använder »epidemiår« 1 juli–30 juni då många infektionssjukdomar har en topp under vinterhalvåret. De agens som helt dominerar är rotavirus, vattkoppor och influensa, medan de invasiva bakteriella infektionerna har blivit ovanliga. Förskolebarn är i klar majoritet, med undantag för tbc och TBE. Säsongsvariationerna för såväl rotavirus och kikhosta som influensa har varit påtagliga.

I Tabell 2 visas enbart barn vårdade från vårt eget upptagningsområde. Data visar sjukhusvårdade barn med undantag av mässling, påssjuka och tuberkulos, där även fall diagnostiserade i öppenvården redovisas. Då många barn sjukhusvårdas för gastroenterit

HUVUDBUDSKAP

- Det svenska barnvaccinationsprogrammets utveckling har bidragit till minskad sjuklighet i vanliga infektions-sjukdomar.
- Invasiv pneumokocksjukdom har minskat efter intro-duktion av allmän vaccination i Stockholm 2007.
- Endast ett fåtal barn har sjukhusvårdats för kikhosta de senaste 5 åren, och vi ser ingen kraftig ökning av allvarlig kikhosta.
- Sjukhusvård vid influensa, rotavirusinfektion samt vattkoppor är fortfarande mycket vanligt förekommande framför allt hos barn under 5 år.
- En utvidgning av programmet för att täcka även dessa infektioner skulle minska behovet av sjukhusinläggning-ar och även förhindra enstaka dödsfall.

TABELL 1. Totalt antal barn som diagnostiserats på Astrid Lindgrens barnsjukhus 1 juli 2008–30 juni 2013.

Infektion	2008–09	2009–10	2010–11	2011–12	2012–13
● Kikhosta	6	2	3	2	7
● Invasiv Haemophilus influenzae typ B	2		1	1	1
● Invasiv pneumokock-infektion	11	12	6 ^b	7	3
● Röda hund				2	1
● Påssjuka			1		2
● Influensa	58	101	68	74	105
● Hepatit A	2	2	4	3	6
● Rotavirusinfektion	234	317	238	200	169
● Vattkoppor	48	40	45	40	29
● Tuberkulos ^a	16	19	5	6	18
● Tyfoidfeber	2		1		1
● Meningokocksjukdom	1		1		2
● TBE	9	3	4	7	9

^a Inkluderar öppenvård^b Från och med 2010 användes 13-valent pneumokockvaccin, PCV13. Före 2010 användes PCV7.

orsakad av andra virus än rotavirus undersöktes även detta inför introduktionen av rotavaccin våren 2013. I Figur 1 visas antalet barn som fått diagnosen gastroenterit 2008–2013. Antal sjukhusvårdade barn med rotavirus tycks ha minskat något redan före införandet av vaccin. Ett annat intressant fynd är att cirka 15 procent av barnen med gastroenterit har virala blandinfektioner.

DISKUSSION

Vaccination har betytt mycket för att förändra barns sjukdomspanorama, såväl globalt som i vårt land. En nedgång i sjuklighet kan dock inträffa även av andra orsaker [5]. Antalet inläggande barn kanske inte heller avspeglar sjukligheten då vården har utvecklats jämfört med 10–20 år tillbaka. I den här uppföljningen framgår återigen att många barn skulle kunna besparas sjukvård genom ett utökat nationellt barnvaccinationsprogram, speciellt mot rotavirus, vattkoppor och influensa.

Studiedesign

Data i studien baseras på såväl utskrivningsdiagnos som mikrobiologisk diagnos. För diagnos har vi krävt mikrobiologisk verifiering, vilket ger en minimifrekvens eftersom alla barn inte provtas. En sjukvårdsorganisation med ett alltmer begränsat antal vårdplatser leder dessutom till att fler behandlas i öppenvård. Kostnadsutvecklingen för mikrobiologiska analyser påverkar också antalet provtagna barn. Detta kan i synnerhet gälla gastroenterit, som behandlas på samma sätt inom slutenvården oavsett agens och där provtagning snarast utförs ur ett vårdplatslogistiskt perspektiv.

Många studier görs i dag på diagnosregister och bygger sällan på mikrobiologiskt verifierade fall. Båda metoderna har sina begränsningar. Alla inlagda fall av

TABELL 2. Populationsbaserad statistik för 1 juli 2008–30 juni 2013 i två åldersgrupper från Astrid Lindgrens barnsjukhus upptagningsområde. Antal sjukhusvårdade fall/100 000 barnår redovisas inom parentes.

Infektion	Totalt	0–5 år	6–17 år
● Kikhosta	11	11 (2,5)	
● Invasiv Haemophilus influenzae typ B	5	5	
● Invasiv pneumokock-infektion	39	29 (6,7)	10 (1,3)
● Influensa	406	287 (66)	119 (16)
● Rotavirusinfektion	993	965 (222)	28 (3,7)
● Vattkoppor	112	90 (21)	22 (3,0)
● Tuberkulos ^a	43	8	35
● Tyfoidfeber	4		4
● Meningokocksjukdom	4	2	2
● TBE	29	3 (0,7)	26 (3,5)

^a Inkluderar öppenvård

gastroenterit har ej provtagits (dock är provtagningsfrekvensen hos oss 85–90 procent). Alla fall av mikrobiologiskt verifierad infektion har inte heller erhållit utskrivningsdiagnos relaterad till infektionsdiagnostiken, vilket för rotavirus förekommer i 10 procent. Det är viktigt att ta rätt prov i rätt tid för att mikrobiologiskt kunna verifiera kliniska misstankar. Molekylärbiologiska test har vidareutvecklats under hela 10-årsperioden, med ökad känslighet och specificitet för direktpåvisning av olika agens, vilket har lett till ökad diagnostisk precision och snabbare svar.

Vaccinationer i det nationella programmet

Inga fall av stelkramp, difteri eller polio förekom i vår population. Spridning av polio i oroshärdar som Mellanöstern och rapporter från Ukraina om förekomst av akut paralyt relaterad till vaccinstammen i det

»... många barn skulle kunna besparas sjukvård genom ett utökat nationellt barnvaccinationsprogram, speciellt mot rotavirus, vattkoppor och influensa.«

perorala vaccinet, där det anses att låg vaccinations-täckning har underlättat spridningen, visar dock på ett fortsatt behov av hög vaccinationstäckning i Sverige [6].

Vaccination mot kikhosta introducerades på 1950-talet och pågick till 1979 för att återupptas 1996 med det nya acellulära vaccinet. Antalet barn <1 år

TABELL 3. Laboratoriediagnostik 2003–2013

Infektion	Mikrobiologisk diagnostik	
	Direkt	Indirekt
• Stelkramp	Odling	
• Difteri	Odling	
• Kikhosta	Odling; PCR ¹	IgG, IgA och IgM
• Polio 1-3	Odling	
• Invasiv <i>Haemophilus influenzae</i> typ B	Odling; PCR	
• Pneumokockinfektion	Odling; Ag ² -påvisning i urin; PCR	
• Mässling	PCR, EIA ³	IgM och IgG
• Påssjuka	odling; PCR, EIA	IgM och IgG
• Röda hund	EIA	IgM och IgG
• Hepatit A	EIA	IgM och IgG
• Hepatit B	HBsAg, HBeAg,	anti-HBc, anti-HBc IgM, anti-Hbe
• Rotavirusinfektion	EIA; PCR	
• Vattkoppor	Odling; immunfluorescens; PCR	
• Tuberkulos	Odling; direktniskopi; PCR	Cytologi, PAD, IGRA ⁴ , tuberkulintest

¹ PCR: polymeraskedjereaktion² Ag: antigen³ EIA: enzymimmunanalis⁴ IGRA: interferon-gamma-test

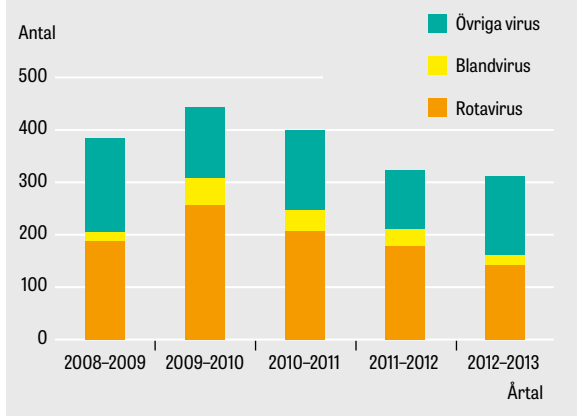
som sjukhusvårdades för kikhosta i norra Stockholm varierade under studieperioden men inga dödsfall inträffade. Vaccination mot kikhosta har fått stor uppmärksamhet efter att två dödsfall hos spädbarn inträffade under 2014 i andra delar av Sverige. I hela Sverige avled 10 barn i kikhosta mellan åren 2003–2013. Det är känt att kikhosta förekommer i cykler på 5–6 år [7, 8] vilket kan förklara variationerna i behov av sjukhusvård och även mortalitet.

Vaccinationer som introducerades under 1980-talet (mässling, påssjuka och röda hund, MPR) och 1993

»Den största gruppen av barn som sjukhusvårdats för vattkoppor är emellertid för övrigt friska barn med komplicerande bakteriella infektioner där flera krävt intensivvård.«

(*Haemophilus influenzae* typ B) har bland annat lett till att vi slipper mässling och dess komplikationer och kongenital rubella samt att bakteriell hjärnhinneinflammation minskat dramatiskt jämfört med tidigt 1980-tal. Med redan existerande vaccin mot *Haemophilus influenzae* typ B och pneumokocker beräknas

FIGUR 1. Antal barn från norra Stockholm med virologiskt verifierad gastroenteritdiagnos



att 75 procent av tidigare dödsfall i bakteriell hjärnhinneinflammation kan förebyggas [9]. Vi ser dock fortfarande enstaka fall av samtliga dessa infektioner, och provtagning för att verifiera och anmäla genombrottsfall är mycket väsentlig. Många mödrar är födda i länder där enbart mässlingsvaccin ges, och 2014 hade vi det första fallet av kongenital rubella på knappt 30 år i Stockholmsområdet.

Effekt på sjukligheten efter införandet av det 7-valenta pneumokockvaccinet sågs från 2010 och framåt. Det är inte enbart invasiva infektioner som minskar utan även lunginflammation och bihåleinflammation, som ofta orsakas av pneumokocker [10]. Stämmer som ej täcks av vaccinet kan komma att öka i framtiden, och fortsatt övervakning är väsentlig.

Möjliga nya vaccinationer

Såväl rotavirus som vattkoppor kan förebyggas med väl dokumenterade vacciner som i åtskilliga år använts i länder såsom USA och Australien [11, 12]. Det är ingen tvekan om att sjukdomsfrekvensen, speciellt behovet av sjukhusinläggning, har minskat signifikant där dessa vacciner introducerats [13]. Antalet inläggningar för båda dessa sjukdomar kan ha minskat något redan före ett eventuellt införande, vilket skulle kunna hänga samman med ändrade rutiner och indikationer för sjukhusvård (se nedan) samt den platsbrist som ofta råder under infektionssäsong.

Det är dock ingen tvekan om att ett stort antal barn sjukhusvårdas för gastroenterit till följd av rotavirus. Även andra virus såsom noro- och sapovirus är signifikanta orsaker till sjukhusinläggning, vilket uppmärksammas i länder som introducerat rotavaccination [14].

En intressant observation är också förekomsten av virala blandinfektioner. Färre fall av dubbelinfektion under de sista två studieåren sammanfaller dels med minskningen av totalförekomsten av gastroenterit, dels med införandet av snabbdiagnostik för rotavirus vilket gjort att dubbelinfektioner inte diagnostiserats vid sjukhusets mikrobiologiska laboratorium längre.

När det gäller vattkoppor har det skett en minskning under åren 2012–2013, som kan förklaras av att barn med riskfaktorer, där inläggning tidigare föran-

leddes av behov av parenteral behandling med aciklovir, numera allt oftare erhåller poliklinisk behandling med valaciclovir peroralt. Den största gruppen av barn som sjukhusvårdats för vattkoppor är emellertid för övrigt friska barn med komplicerande bakteriella infektioner där flera krävt intensivvård. I hela Sverige dog enligt Socialstyrelsens dödsorsaksregister fyra barn under denna period, dock ingen i Stockholmsområdet. Neurologiska komplikationer till vattkoppor, såsom encefaliter men även vaskuliter med risk för bland annat stroke, har ägnats ökad uppmärksamhet på senare tid [15, 16]. Vaccination mot rotavirus och vattkoppor skulle minska såväl behovet av sjukhusinläggning som antalet fall med svår sjukdom. Situationen för båda dessa vacciner i Europa har nyligen diskuterats i översiktsartiklar [11, 12]. Man konstaterar där att olika EU-länder har olika syn på behovet av vaccin i relation till sjukdomarnas svårighetsgrad, vaccinets eventuella biverkningar och kostnadseffektivitet.

I motsats till minskningen för rotavirus och vattkoppor såg vi en ökning av antalet barn med influensa. Det är väl känt att storleken på influensaepidemier varierar [17]. Perioden omfattar både pandemin med H1N1 och efterföljande stora utbrott av H1N1 och influensa B. Under pandemin vaccinerades 69 procent av barn i åldern 6 månader-17 år, vilket kunde visas ha en signifikant skyddseffekt mot H1N1 under såväl pandemin, som följande säsong [18]. Vaccination av riskbarn ger ett något sämre men ändå viktigt skydd, men sannolikt med en relativt svag anslutning. En bidragande orsak kan vara oro för narkolepsi (endast kopplat till Pandemrix, som inte längre används). Förhoppningar ställs till ett nytt, levande, försvagat, nasalt influensavaccin. Högdosvaccination av immunsupprimerade patienter har också gett lovande resultat [19, 20].

Då vi verkar i ett område med TBE ser vi varje år ett antal barn, framför allt i den äldre åldersgruppen, med symtomatisk viral encefalit som kräver sjukhusvård. Det är möjligt att allmän TBE-vaccination i endemiska områden skulle kunna vara en möjlig väg för att minska sjukligheten även i TBE.

Sammanfattningsvis har det svenska barnvaccinationsprogrammets utveckling bidragit till minskad sjuklighet. Ett utökat program som inkluderar influensa, vattkoppor och rotavirus skulle i betydande grad minska behovet av sjukhusvård, vilket borde vara en viktig parameter att beakta inför framtida prioriteringar. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:D7IW

SUMMARY

The national Swedish immunisation programme includes vaccine against diphtheria, tetanus, polio, pertussis, *Haemophilus influenzae* type B, *Pneumococcus* as well as measles, mumps and rubella. Data were collected on hospital admissions for children 0-17 years of age of vaccine-preventable diseases during 2008-2013 at Astrid Lindgren Children's Hospital, Stockholm. Patients were identified by discharge diagnosis codes as well as from the clinical microbiology laboratory. There were rare cases of measles and mumps, and only a few cases of invasive bacterial diseases. The dominating pathogens were influenza A and B, rotavirus and varicella zoster virus. Our national programme is effective, but vaccine preventable infections still cause significant morbidity in young children. An extended vaccine programme might significantly reduce the need of hospitalisations.

REFERENSER

- Rikshandboken Barnhälsovård. Tidigare vaccinationsprogram. <http://www.rikshandboken-bhv.se/Texter/Nar-hur-och-varfor/Tidigare-vaccinations-program/>
- Folkhälsomyndigheten. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/amnesomraden/smittskydd-och-sjukdomar/vaccinationer/vaccinationsprogram/>
- Bennet R, Bogdanovic G, Giske CG, et al. Fler allvarliga barninfektioner skulle kunna förebyggas med vaccin. *Läkartidningen*. 2010;107:3040-3.
- Henrickson KJ. Cost-effective use of rapid diagnostic techniques in the treatment and prevention of viral respiratory infections. *Pediatr Ann*. 2005;34:24-31.
- Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014;369:20130433.
- Bagcchi S. Inadequate vaccine coverage fuels polio outbreak in Ukraine. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1268-9.
- Tan T, Dalby T, Forsyth K, et al. Pertussis across the globe: recent epidemiologic trends from 2000-2013. *Pediatr Infect Dis J*. Epub 16 jun 2015.
- Sealey KL, Belcher T, Preston A. Bordetella pertussis epidemiology and evolution in the light of pertussis resurgence. *Infect Genet Evol*. 2016;40:136-43.
- Davis S, Feikin D, Johnson HL. The effect of *Haemophilus influenzae* type B and pneumococcal conjugate vaccines on childhood meningitis mortality: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13(Suppl 3):S21.
- Lindstrand A, Bennet R, Galanis I, et al. Sinusitis and pneumonia hospitalization after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2014;134:e1528-36.
- Helmuth IG, Poulsen A, Suppli CH, et al. Varicella in Europe - a review of the epidemiology and experience with vaccination. *Vaccine*. 2015;33:2406-13.
- Perez N, Giaquinto C, Du Roure C, et al. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:416-25.
- Soares-Weiser K, Maclellan H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD008521.
- Kowalzik F, Riera-Montes M, Verstraeten T, et al. The burden of norovirus disease in children in the European Union. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:229-34.
- Grahn A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system - prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect*. 2015;71:281-93.
- Driesen Y, Verweij M, De Maesseneer M, et al. Vascular complications of varicella: description of 4 cases and a review of literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1256-9.
- Bennet R, Hamrin J, Wirgart BZ, et al. Influenza epidemiology among hospitalized children in Stockholm, Sweden 1998-2014. *Vaccine*. 2016;34(28):3298-302.
- Örtqvist Å, Bennet R, Hamrin J, et al. Long term effectiveness of adjuvanted influenza A(H1N1)pdm09 vaccine in children. *Vaccine*. 2015;33:2558-61.
- Kersun LS, Reilly AF, Coffin SE, et al. Protecting pediatric oncology patients from influenza. *Oncologist*. 2013;18:204-11.
- Nair H, Lau E, Brooks W, et al. An evaluation of the emerging vaccines against influenza in children. *BMC Public Health*. 2013;13(Suppl 3):S14.