

Fler allvarliga barninfektioner skulle kunna förebyggas med vaccin

Rotavirus, influensa och vattkoppor orsakar tusentals sjukhusinläggningar



RUTGER BENNET, med dr, överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus

GORDANA BOGDANOVIC, med dr, bitr överläkare, Klinisk mikrobiologi

CHRISTIAN G GISKE, docent, bitr överläkare, Klinisk mikrobiologi

MARGARETA ERIKSSON, docent, överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus; samtliga Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Redan på medeltiden användes inokulation mot smittkoppor, variolisering, i både Afrika och Asien. Jenners studier av vaccination ägde rum på 1700-talet. Endast kort tid efter det att bakteriers etiologiska roll upptäckts startades försök att framställa vacciner mot kikhosta och pneumokockinfektion [1]. Det i dag äldsta (1921) vaccinet i bruk är Bacille Calmette-Guérin (BCG), som fortfarande är det som ges till flest människor. Under 1950-talet infördes i vårt land vaccination mot difteri, stelkramp och kikhosta (DTP) samt mot polio. Under 1980-talet tillkom vaccination mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR). Med konjugatvacciner kunde man även hos spädbarn få effekt mot invasiva bakterier med polysackaridkapsel; 1993 infördes sådana vacciner mot *Haemophilus influenzae*-infektion och 2009 (i Stockholm 2007) mot pneumokockinfektion. Under senare år har vacciner mot rotavirusinfektioner och vattkoppor lanserats. De ingår i det allmänna vaccinationsprogrammet i många länder men inte i Sverige.

Vi har tidigare i Läkartidningen diskuterat nya vacciner och respektive sjukdomars förekomst i befolkningen [2-5]. I denna artikel vill vi presentera bördan av allvarliga, här definierat som sjukhusvårdskrävande, fall av samtliga infektioner som går att vaccinera mot.

METOD

Vårt sjukhus upptagningsområde omfattar 220 000 barn <18 år, 11 procent av Sveriges barn. För perioden 1 juli 2003 till och med 30 juni 2008 har vi dels via vårt eget diagnosregister, dels via diagnosverifikationer på mikrobiologiska laboratoriet identifierat alla vårdtillfällen för infektioner av de agens som anges i Tabell I och II.

För majoriteten av sjukdomstillstånden har mikrobiologiskt verifierad diagnos krävts. Klinisk diagnos har dock ac-

cepterats för vattkoppor och tuberkulos. Vi redovisar dels totalantalet fall inklusive dem som remitterats för intensivvård (Tabell I), dels populationsbaserad statistik baserad på patienter från eget upptagningsområde (Tabell II). Vaccinerna mot de studerade sjukdomarna är de som ingår i det allmänna programmet, de som ges till riskbarn (influensa, vattkoppor, tuberkulos, hepatit B), resevacciner (hepatit A, tyfoidfieber, meningokockinfektion) och vacciner som erbjuds mot betalning (rotavirusinfektion, fästingburen encefalit (TBE)).

I Tabell III visas vilka laboratorieanalyser som användes för diagnostik under de fem åren. Vi har inte kunskap om huruvida de insjuknade varit vaccinerade mot respektive sjukdom.

RESULTAT

I Tabell I visas det antal barn som årligen vårdats vid Astrid Lindgrens barnsjukhus i Solna. Vi har valt att bryta åren 1 juli, då många infektionssjukdomar (dock inte TBE) har en topp under vinterhalvåret. Relativt stora årliga variationer förekom. I Tabell II visas populationsbaserade frekvenser för sjukhusets upptagningsområde.

DISKUSSION

Vi ger här en uppskattning av barns behov av sjukhusvård för sjukdomar som går att förebygga med aktiv immunisering.

För diagnos har vi krävt kliniska symtom och att sjukdomen verifierats mikrobiologiskt (huvudsakligen, med undantag av vattkoppor och cirka hälften av tuberkulosfallen). Med dessa diagnoskriterier har vi fått en minimifrekvens, eftersom prov inte tas på alla barn med tanke på specifik etiologi. Kvaliteten på en studie som denna är helt beroende av att man misstänker och tar rätt prov för att verifiera den misstänkta infektionen.

Det ställs höga krav på diagnostik av infektioner som man försöker förebygga med vaccination. Vaccingenombrott är svåra att utreda serologiskt eftersom en vaccinerad individ redan har IgG-antikroppar eller (ibland) positivt tuberkulinprov. Reinfektion med andra stammar eller typer av samma art kan leda till snabbare och högre produktion av IgG samt låg eller ingen IgM-produktion. IgM-test har ofta otillräcklig specificitet. I sådana fall krävs det akut- och konvalescentprov för att kunna påvisa signifikant IgG-stegring. I den akuta situationen är det alltid viktigt att försöka få provmaterial från infektionsfokus för direktpåvisning av agens.

Vi har valt att studera en femårsperiod för att undvika den övertolkning av årsvariationer som riskeras när kortare perioder väljs.

Stelkramp, difteri, polio och kikhosta

När det gäller sjukdomar relaterade till vårt äldsta (1953) vaccinationsprogram, som fortfarande erbjuds alla på BVC, hade

■ sammanfattat

Vi ser få infektioner av de agens som alla barn vaccineras mot på BVC och i skolhälsovården. Yngre spädbarn löper dock fortfarande risk att få kikhosta.

Risken för utbrott ökar redan vid en måttlig minskning av vaccintäckningen.

För att snabbt diagnostisera genombrottsinfektioner

krävs ett nära samarbete mellan aktiva kliniker och mikrobiologiska laboratorier. **De kvantitativt viktigaste** sjukdomar som ännu inte vaccineras mot är rotavirusinfektion, influensa och vattkoppor, som tillsammans orsakar sjukhusvård av flera tusen barn varje år i Sverige.

TABELL I. Antal sjukhusvårdade barn per år med infektioner som går att förebygga med vaccin. Markerat i vitt anges sjukdomar för vilka vaccinet ingår i det allmänna barnvaccinationsprogrammet. Åren bryts den 1 juli.

Infektion	2003–2004	2004–2005	2005–2006	2006–2007	2007–2008
Stelkramp, difteri, polio, röda hund	0	0	0	0	0
Kikhosta	5	9	11	9	5
Invasiv H influenzae grupp B	1	1	1	2	1
Invasiva pneumokocker	11	16	14	23	9
Mässling ^a	2	1	0	0	1
Pässjuka ^a	0	0	0	1	1
Influenza	96	42	43	27	48
Hepatit A ^a	3	3	7	2	7
Hepatit B	1	0	1	0	0
Rotavirus	155	198	226	276	347
Vattkoppor	35	26	43	49	34
Tuberkulos ^a	8	8	26	11	8
Tyfoidfieber	4	1	5	1	4
Meningokocksjukdom	3	3	0	0	0
TBE	7	14	6	14	4

^a Inkluderar öppenvård.

vi som väntat inga fall av vare sig stelkramp, difteri eller polio. Varje år sjukhusvårdas däremot flera (0,6/1000) spädbarn med kikhosta, alla så unga att de inte hunnit bli vaccinerade alls eller fått bara en dos. Man har diskuterat att ge skydd redan från födelsen genom att vaccinera gravida, vilket skulle ge en passiv immunisering av fostret, eller vaccinera barnen redan på BB eller öka flockimmuniteten med förnyelsevaccinationer av tonåringar och äldre [6].

Mässling, pässjuka och röda hund

Då MPR-vaccinet infördes i västvärlden sjönk incidensen av de tre sjukdomarna dramatiskt. Tyvärr inträffar regelbundet utbrott av mässling och pässjuka, och vi har också påmint om att kongenitalt rubellasyndrom är orsaken till vaccination mot röda hund då ett antal fall inträffade i Holland och Kanada i grupper med låg vaccintäckning [7].

Enstaka fall av pässjuka diagnostiserades hos oss med IgM-stegring. Utbrott i England och USA har visat att diagnostiken av genombrottsinfektioner är svår då man inte alltid får sådan IgM-stegring. Utbrotten har lett till en diskussion om huruvida ytterligare en förnyelsesdos behöver ges i dessa länder [8]. En orsak till att vaccinet mot pässjuka inte är lika effektivt är de många genotyperna, som inte ger fullständig korsimmunitet mot varandra och mot vaccinstammen (genotyp A). I våra fyra mässlingsfall var alla smittade utomlands och troligen ovaccinerade.

Infektioner med invasiva bakterier

När det gäller infektioner med invasiva bakterier, som också kan orsaka meningit, hade vi få fall av infektion med meningokocker, alla tillhörande serogrupp B, som inte kan förebyggas med vaccin. I många länder i västvärlden ges i dag meningokock C-konjugatvaccin, men någon anledning till detta finns knappast i Sverige.

Trots vaccination mot *Haemophilus influenzae* typ B (Hib) förekommer varje år enstaka fall i Sverige, liksom i flera andra länder. Alla barn utom en tonåring född före 1993 hade fått åtminstone en dos. I England fick man en ökning av antalet fall trots god vaccintäckning. Detta har nu åtgärdats genom en fjärde dos efter 12 månaders ålder [9]. I Sverige har vi gett tre doser något senare, med den sista efter 12 månaders ålder. En fördel med det engelska programmet är den tidigare starten

TABELL II. Incidens (antal fall per 100 000 personår) av sjukhusvårdskrävande infektioner som går att förebygga med vaccin inom sjukhusets upptagningsområde under perioden 1 juli 2003 till och med 30 juni 2008. Vaccin mot sjukdomarna markerade i vitt erbjuds kostnadsfritt till alla barn.

Infektion	Totalt	Ålder (personår under perioden)			
		0–5 år (379 410)		6–17 år (689 505)	
		Antal	Incidens	Antal	Incidens
Stelkramp, difteri, polio, röda hund	0				
Kikhosta	31	31	8,2		
Invasiva H influenzae grupp B	4	3	0,8	1	0,1
Invasiva pneumokocker	51	48	14/9,2 ^a	3	0,4
Mässling	4	3	0,8	1	0,1
Pässjuka	2	2	0,5		
Influenza	232	170	45	62	9,0
Hepatit A	22	11	2,9	11	1,6
Hepatit B	2			2	0,3
Rotavirus	993	983	259	10	1,4
Vattkoppor	141	115	30	26	3,8
Tuberkulos	61	26	6,9	35	5,1
Tyfoid	15	5	1,3	10	1,4
Meningokock-sjukdom	4	1	0,3	3	0,4
TBE	35	5	1,3	30	4,4

^a Före/efter införandet av vaccin mot pneumokocker 2007.

med ett kombinationsvaccin, som ger ett skydd också mot kikhosta hos de minsta barnen.

Vaccination mot pneumokocker infördes i Stockholmsområdet 2007. Det aktuella vaccinet täcker enbart sju serotyper. Då vi inte fått tillgång till resultaten av den serotypning som utförts vid Smittskyddsinstitutet (SMI) kan vi inte uttala oss om i vilken utsträckning de fall vi sett har varit vaccinationsmisslyckanden eller orsakats av andra serotyper.

Från flera håll har rapporterats att andra serotyper ökat

TABELL III. Under studieperioden använd laboratoriediagnostik för de sjukdomar som diskuteras i studien.

	Diagnostiska test	Immunitetsprövning ^a
Tetanus		IgG EIA
Difteri	Odling	Antitoxin NT
Kikhosta	Odling, PCR, IgG, IgA, IgM EIA	Antitoxin NT
Polio	Odling	Polio 1–3 Ak NT
H influenzae	Odling, PCR	
Pneumokocker	Odling, antigen i urin, PCR	
Mässling	IgM och IgG EIA	IgG EIA
Påssjuka	IgM och IgG EIA, PCR, odling	IgG EIA
Röda hund	IgM och IgG EIA	IgG EIA
Influensa	PCR, antigenpåvisning med immunfluorescens, odling	
Hepatit A	IgM och IgG EIA	IgG EIA
Hepatit B	EIA: HbsAg, Anti-HBc, anti-HBc-IgM, HBeAg, anti-HBe	Anti-HBs EIA
Rotavirus	Antigenpåvisning med EIA	
Vattkoppor	PCR, antigenpåvisning med immunfluorescens, odling	IgG EIA
Tuberkulos	Direktmikroskopi, PCR, odling, tuberkulintest; interferon- γ -release assay	Tuberkulintest
Tyfoid	Odling	
TBE	IgM och IgG EIA	
Meningokocker	Odling, PCR	

^a Frågeställningen »immunitet« kan analyseras endast med serologiska metoder, t ex neutralisationstest (NT) eller enzymimmunanlys (EIA). NT är den bästa och mäter de antikroppar som har skyddande effekt, men metoden används sällan då den är arbetskrävande. Vilka immunitetsnivåer som krävs för skydd är för de flesta virusinfektioner inte definierat (undantag är röda hund och hepatit B). Immunitet efter bakteriella infektioner är sällan livslång.

och tycks ha intagit viss del av det vakanta utrymmet efter vaccinstammarna (serotype replacement). Vi vet att åtminstone ett barn, trots vaccination med två doser, utvecklat allvarlig meningit med serotyp 6B, som ingår i vaccinet. När det gäller frekvensen av såväl serotyper som invasiva infektioner är det viktigt att notera hur stora skillnader som förekommer från år till år, varför man inte bör frestas att dra slutsatser om orsakerna bakom kortvariga trender [10]. Incidensen för barn under 6 års ålder inom upptagningsområdet var under de fyra första åren 13,5 och under året efter vaccinationsinförandet 9 per 100 000 personår.

Tuberkulos

Sedan introduktionen 1921 har mer än tre miljarder doser av BCG getts, och 80 procent av världens befolkning vaccinerats numera [11]. Det är därmed det mest använda vaccinet. Effektiviteten varierar mellan 0 och 80 procent i olika studier. Vaccinet anses skydda mot framför allt disseminerade former av tbc, dvs miliär sjukdom och meningit. Effekten är sannolikt störst det första decenniet efter vaccinationen. I Östeuropa och en del länder i Sydamerika och Asien ges förnyelsedoser vid tuberkulinnegativitet.

Allmän BCG-vaccination övergavs i Sverige 1974 på grund av sjunkande tbc-prevalens i befolkningen. Dessutom hade man fått problem med biverkningar sedan den svenska vaccinstammens patogenitet tycktes ha ökat. Numera vaccineras barn till föräldrar med ursprung i länder där allmän vaccination är regel. Den danska stammen från Statens Serum Insti-

»Det finns i dag bra vacciner mot rotavirusinfektioner och vattkoppor, som – i motsats till flera ovan nämnda infektioner – drabbar alla barn.«

tut används. Vaccinet ges intrakutant vid 6 månaders ålder, för att eventuell allvarlig immundefekt ska ha hunnit manifesteras sig.

Trots en viss ökning av tbc-förekomsten under det senaste decenniet finns inga planer på återintroduktion av allmän vaccination. År 2005 hittades i Stockholm 18 fall av tbc hos ovaccinerade barn som smittats av en förskollärare [12]. De allra flesta som insjuknar i tbc i Sverige är dock BCG-vaccinerade vid födelsen i utlandet.

Hepatit, TBE och resevaccinationer

Riskvaccination mot hepatit B är svårvärderad då vi inte vet hur många som blivit utsatta för denna åtgärd. Vi har endast diagnostiserat två barn med akut sjukdom, där det ena troligtvis smittats i Sverige, det andra under en utlandsvistelse. Det senare har blivit kronisk bärare. Vi har annars inte inkluderat bärarskap, som knappast förekommer hos barn födda i Sverige.

TBE utgör en risk för vissa barn i vårt upptagningsområde. Allvarlig infektion ses sällan före skolåldern. Många är vaccinerade, men det finns ingen information om vilka. I Österrike såg man efter generell vaccination en minskning av antalet fall. Vaccinet har dock aldrig testats mot ett placebovaccin. Diagnostik av genombrottsinfektioner efter vaccination är svår. Vi känner till åtminstone ett fall av vaccingenombrott som lett till sjukhusvård under den aktuella femårsperioden.

När det gäller resevaccinationer har vi inte heller någon information om vilka som vaccinerats. Samtliga barn med hepatit A var ovaccinerade och hade ett lindrigt förlopp. Smittan kom med stor sannolikhet från områden med hög frekvens. När det gäller tyfoidfeber hade huvuddelen av barnen varit i Sydostasien, där vi vet att frekvensen är hög. Åtminstone ett barn hade fått tyfoidvaccin i Sverige före avresan.

Influensa

Sedan flera år erbjuds riskbarn vaccination mot influensa. Då vi inte följt de vaccinerade barnen eller vetat hur många som egentligen insjuknat kan vi inte uttala oss om vaccinets effektivitet [2]. Enstaka riskbarn insjuknar trots vaccination, och majoriteten av barn som sjukhusvårdas för influensa är tidigare friska. Nyttan av att vaccinera en hel barnpopulation har bedömts olika i olika delar av världen.

KONKLUSION

Det finns i dag bra vacciner mot rotavirusinfektioner och vattkoppor, som – i motsats till flera ovan nämnda infektioner – drabbar alla barn. Där dessa vacciner införts har man sett en påtaglig minskning av antalet sjukhusvårdade barn [13, 14]. Även de bakteriella (oftast grupp A-streptokocker) komplikationerna av vattkoppor, som orsakar ungefär hälften av inläggningarna, minskar [15].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Christian G Giske har erhållit föreläsningssarvode från Wyeth och Meda. Margareta Eriksson har erhållit föreläsningssarvode från Roche.*

REFERENSER

1. Baker JP, Katz SL. Childhood vaccine development: an overview. *Pediatr Res.* 2004;55:347-56.
2. Bogdanovic G, Lindekrantz E, Bennet R, Eriksson M. Influenza hos barn orsakar vårdtopp. Effekt av vaccination dock osäker – barn får troligen sämre skydd än vuxna. *Läkartidningen.* 2006;103:446-9.
3. Eriksson M, Bennet R, Fuhrmann D, Giske CG, Rylander M. Invasiv pneumokockinfektion kan ge meningit hos barn. Osäkert om USA-vaccin skyddar tillräckligt många. *Läkartidningen.* 2007;104:1906, 1908-10.
4. Bogdanovic G, Eriksson M, Bennet R, Lindekrantz E. Vacciner mot rotavirus är inga livräddare. Men de kan ge markant minskad sjuklighet i barnfamiljer. *Läkartidningen.* 2008;105:1178-80.
5. Grimheden P, Bennet R, Hjern A, Nilsson A, Eriksson M. Vattkoppor inte alltid en harmlös barnsjukdom. Allmän vaccination i Sverige kan förhindra betydande sjuklighet. *Läkartidningen.* 2009;106:580-2.
6. McIntyre P, Wood N. Pertussis in early infancy: disease burden and preventive strategies. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:215-23.
7. Hahné S, Macey J, van Binnendijk R, Kohl R, Dolman S, van der Veen Y, et al. Rubella outbreak in the Netherlands, 2004-2005: high burden of congenital infection and spread to Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:795-800.
8. Barskey AE, Glasser JW, LeBaron CW. Mumps resurgences in the United States: A historical perspective on unexpected elements. *Vaccine.* 2009;27:6186-95.
9. Ladhani S, Slack MP, Heys M, White J, Ramsay ME. Fall in Haemophilus influenzae serotype b (Hib) disease following implementation of a booster campaign. *Arch Dis Child.* 2008;93:665-9.
10. Black S. The volatile nature of pneumococcal serotype epidemiology: potential for misinterpretation. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:301-3.
11. Bannon MJ. BCG and tuberculosis. *Arch Dis Child.* 1999;80:80-3.
12. Gillman A, Berggren I, Bergström SE, Wahlgren H, Bennet R. Primary tuberculosis infection in 35 children at a Swedish day care center. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:1078-82.
13. Shah SS, Wood SM, Luan X, Ratner AJ. Decline in varicella-related ambulatory visits and hospitalizations in the United States since routine immunization against varicella. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:199-204.
14. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in Austrian children. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:319-23.
15. Patel RA, Binns HJ, Shulman ST. Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive group A streptococcal infections in the varicella vaccine era. *J Pediatr.* 2004;144:68-74.

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se