

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. *Thorax* 2002;57:98-103.
24. De Ledinghen V, Leceste R, Raymond JM et al. Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? *Gastrointest Endosc* 1999;49:26-31.
  25. Materne R, van Beers BE, Gigot JF et al. Extrahepatic biliary obstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2000;32:3-9.
  26. Sahai AV, Mauldin PD, Marsi V et al. Bile duct stones and laparoscopic cholecystectomy: a decision analysis to assess the roles of intraoperative cholangiography, EUS, and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1999;49:334-43.
  27. Chak A, Hawes RH, Cooper GS et al. Prospective assessment of the utility of EUS in the evaluation of gallstone pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1999;49:599-604.
  28. Prat F, Edery J, Meduri B et al. Early EUS of the bile duct before endoscopic sphincterotomy for acute biliary pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2001;54:724-9.
  29. Liu CL, Lo CM, Chan JK et al. EUS for detection of occult cholelithiasis in patients with idiopathic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:28-32.
  30. Norton SA, Alderson D. Endoscopic ultrasonography in the evaluation of idiopathic acute pancreatitis. *Br J Surg* 2000;87:1650-5.
  31. Buscail L, Escourrou J, Moreau J et al. Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis: a comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP. *Pancreas* 1995;10:251-7.
  32. Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1998;48: 11-7.
  33. Hastier P, Buckley MJ, Francois E et al. A prospective study of pancreatic disease in patients with alcoholic cirrhosis: comparative diagnostic value of ERCP and EUS and long-term significance of isolated parenchymal abnormalities. *Gastrointest Endosc* 1999;49:705-9.
  34. Sahai AV, Mishra G, Penman ID et al. EUS to detect evidence of pancreatic disease in patients with persistent or nonspecific dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2000;52:153-9.
  35. Palazzo L, Landi B, Cellier C et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut* 2000;46: 88-92.
  36. Matsui M, Goto H, Niwa Y et al. Preliminary results of fine needle aspiration biopsy histology in upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* 1998;30:750-5.
  37. Lightdale CJ, Botet JF, Woodruff JM et al. Localization of endocrine tumors of the pancreas with endoscopic ultrasonography. *Cancer* 1991;68:1815-20.
  38. Zimmer T, Ziegler K, Bader M et al. Localisation of neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1994;35:471-5.
  39. Gress F, Schmitt C, Sherman S et al. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol* 1999;94:900-5.
  40. Vilmann P, Hancke S, Pless T et al. One-step endosonography-guided drainage of a pancreatic pseudocyst: a new technique of stent delivery through the echo endoscope. *Endoscopy* 1998;30:730-3.

# Skoldkoppesygdning og -vaccine

## En litteraturgennemgang

Marianne Sjølin Frederiksen, Anne-Marie Plesner & Michael Stellfeld

### Resumé

Skoldkopper er en infektionssygdom, der primært hører barnealderen til. Der findes en sikker og effektiv vaccine. Skoldkopper er generelt en mildt forløbende sygdom. Udenlandske undersøgelser afslører imidlertid en ikke uvæsentlig forekomst af komplikationer. Der findes ingen danske opgørelser over morbiditet og mortalitet som følge af infektion med varicella zoster-virus. Erfaringer fra USA viser, at indførelse af rutinevaccination giver et fald i sygdomsforekomst og komplikationshyppighed samt en indirekte beskyttelse af ikkevaccinerede (*herd immunity*).

Ved indførelse af vaccination mod skoldkopper er der en potentiel risiko for ændring af sygdommens epidemiologi. Endvidere kan rutinevaccination få konsekvenser for hyppighed og sværhedsgrad af herpes zoster. Erfaringer fra USA vil give os et bedre grundlag for en fremtidig beslutning om, hvorvidt vaccination mod skoldkopper skal indføres i det danske børnevaccinationsprogram.

virksomheder [2, 3]. Den har i Europa først og fremmest været brugt til immuninkompetente børn og deres nære kontakter. I USA har vaccinen indgået i det anbefalede børnevaccinationsprogram siden 1995. I flere lande i Europa arbejder man p.t. på at revidere vaccinationsprogrammerne og overvejer at indføre vaccination mod skoldkopper, men afventer yderligere erfaringer fra USA. I denne artikel redegøres for nogle sundhedsfaglige og økonomiske aspekter, der kan overvejes i forbindelse med en beslutning om eventuel indførelse af vaccinen i det danske børnevaccinationsprogram.

### Materiale og metoder

Der blev foretaget en PubMed-søgning på følgende termer: chickenpox, epidemiology, complications, mortality, vaccine og economics. Relevante artikler blev udvalgt og deres referencelister gennemgået, og det vurderes således, at emnet er bredt dækket. Artikler om immunkompromitterede er udeladt, idet værdien af vaccination af disse grupper er velkendt, og indførelse af rutinevaccination mod skoldkopper vil være rettet mod i forvejen raske individer.

En vaccine mod varicella zoster-virus (VZV) har været registreret i en række europæiske lande siden 1984 [1]. Vaccinen, som den findes i dag, yder god beskyttelse og har kun få bi-

**Varicella zoster**

- Skoldkopper har oftest et fredeligt og selvlimiterende forløb
- Komplikationer i relation til skoldkopper er superinfektioner, pneumoni og neurologiske komplikationer som f.eks. encephalitis
- Komplikationer rammer specielt børn <1 år, teenagere, gravide, voksne og immunsupprimerede
- Der findes ingen danske data for, hvor mange der er modtagelige/ikke har antistoffer mod varicella zoster-virus i disse risikogrupper
- Der findes ingen danske data for komplikationshyppighed og indlæggelsesfrekvens som følge af skoldkopper

**Baggrund**

I starten af 1970'erne isolerede man i Japan en varicellastamme fra vesikelvæsken hos et i øvrigt rask barn med skoldkopperudbrud [2]. Den isolerede varicellastamme, OKA-stammen, blev svækket ved adskillige passager gennem cellekulturer og er herefter anvendt af flere vaccineproducenter i en levende, svækket vaccine. I Europa findes to markedsførte vacciner.

I øjeblikket findes vaccinerne som enkeltkomponentvacciner, men kombinerede mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR)-varicellavacciner forventes at være registreret om 1-2 år.

**Sygdomsforløb og epidemiologi**

VZV er et virus af *Herpes viridae*-familien og er årsag til forskellige sygdomsforløb: skoldkopper, som er den primære infektion, og helvedesild/herpes zoster (HZ), der er reaktivering af latent VZV.

Virus er meget smitsom, men har et relativt godartet og selvlimiterende sygdomsforløb. Skoldkopper betegnes som en børnesygdom, idet 90-95% får sygdommen inden 12-årsalderen [4, 5]. Det typiske sygdomsforløb starter med feber, træthed, anoreksi og hovedpine 1-2 dage før det karakteristiske maculo-papulære erytem og efterfølgende udvikling af vesikler. Subkliniske tilfælde er velkendte. I undersøgelser af skolebørn finder man 50-63% med IgG-antistoffer trods negativ anamnese eller manglende erindring om skoldkopper [6, 7].

Skoldkopper er ikke en indberetningspligtig sygdom, og derfor foreligger der ingen danske data for sygdomsforekomsten. Det anslås dog, at de danske forhold ikke adskiller sig væsentligt fra de tilsvarende svenske. I Sverige har man fundet, at 90% af de 12-årige og 98% af de 20-30-årige har antistoffer mod VZV [4].

Efter overstået primærinfektion migrerer VZV til de sensoriske ganglier, hvor virus forbliver latent resten af livet. Herfra kan virus reaktiveres, sandsynligvis som følge af aftagende cellulær immunitet, og give anledning til zoster og i visse tilfælde postherpetiske smerter. Specielt ældre og immunsupprimerede får zoster.

Omkring 30% af en population kan forvente at få HZ på et tidspunkt i deres liv, og heraf vil ca. 15% udvikle postherpetisk neuralgi [8].

**Komplikationer til skoldkopper**

Skoldkopper har oftest et fredeligt forløb, som ikke fører til kontakt med sundhedspersoner.

Skoldkopper kan imidlertid give anledning til en række komplikationer: bakterielle superinfektioner, pneumoni, encephalitis og i yderste konsekvens død. Udenlandske studier viser, at VZV-infektion er årsag til ikke ubetydelig morbiditet og hospitalisering af raske børn [9-12], samt at børn <1 år, teenagere og voksne (specielt gravide og immunkompromiterede) ofte har et langt sværere sygdomsforløb med større morbiditet og hyppigere komplikationer [9].

Ifølge en svensk opgørelse af data fra et diagnoseregister indlægges 0,5% af de smittede i aldersgruppen <14 år med komplikationer [4], hvilket omregnet til danske forhold ville svare til ca. 300 indlæggelser pr. år. Skoldkopper forekommer relativt sjældent blandt teenagere og voksne. Alligevel udgør indlæggelser i disse aldersgrupper en tredjedel af det totale antal indlæggelser pga. skoldkopper, og har således langt højere hyppighed af komplikationer [4, 13, 14].

I et nyere tysk studie blev der indsamlet informationer om alle børn, der blev indlagt i løbet af 1997 med komplikationer, der havde en sammenhæng med skoldkopper [10]. Her fandt man, at komplikationerne var aldersrelaterede; superinfektion i huden var den hyppigste komplikation hos børn <4 år, mens neurologiske komplikationer (encephalitis, cerebellar ataksi, fokale neurologiske symptomer og meningitis) var jævnt fordelt over aldersgrupperne [10]. Bakterielle superinfektioner findes i flere studier primært at være forårsaget af gr. A beta-hæmolytiske streptokokker (GABHS) [10].

Varicellapneumoni er den hyppigste komplikation til varicellasygdom i voksenalderen og langt den hyppigste årsag til indlæggelse med en incidensrate på 1:400 tilfælde [12].

I opgørelser fra USA [15] og England-Wales [16] har man fundet en ikke ubetydelig mortalitet i relation til skoldkopper. I USA var der før indførelsen af rutinevaccination mod skoldkopper årligt ca. 100 dødsfald, som kunne relateres til skoldkopper; 80% af disse var i aldersgruppen >20 år [15]. Tilsvarende tal finder man for England og Wales [16].

**VZV-infektioner under graviditet og perinatalperiode**

Der er flere aspekter ved maternal VZV-infektion. Dels kan gravide, som smittes med VZV i graviditeten, få mere alvorligt forløbende infektioner end andre voksne med risiko for præmatur fødsel eller spontan abort [17, 18].

Det ufødte barn er specielt i første trimester af graviditeten særdeles sårbart, idet transplacental overførsel af virus på dette tidspunkt kan give kongenit varicellasyndrom. Risikoen for at få kongenit varicellasyndrom estimeres til 2% for børn født af kvinder, som smittes med VZV i de første 20 uger af graviditeten, til trods for at ca. 24% overfører smitte til deres foster [18].

Et andet sårbart punkt for det ufødte/neonatale barn opstår, hvis moderen får skoldkopper i tiden fra fem døgn før til

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

to døgn efter fødslen. Risikoen for overførsel af VZV til det nyfødte barn ved fødslen er estimeret til 20%. Skoldkopper hos det nyfødte barn ved smitte fra moderen har et langt sværere forløb end hos større børn med en mortalitetsrate på ca. 30% [18].

### Varicellavaccinen

Vaccinen består af levende, svækket skoldkoppevirus og indeholder spormængder af gelatine og neomycin [1]. Dosis er 0,5 ml administreret én gang intramuskulært til børn <12 år eller to doser med 4-8 ugers interval til ældre børn og voksne.

Immunogenicitetsstudier viser, at 97% af børn ≤ 12 år serokonverterer efter én dosis, hvorimod kun 78% af personer ≥13 år serokonverterer efter én dosis og 99% efter to doser [1]. Der er udført flere studier, som viser, at den levende, svækkede varicellavaccine har en høj grad af virkningsfuldhed (*efficacy*) og kun få bivirkninger [1, 3, 18-20].

Vaccinen yder 70-90% beskyttelse mod skoldkopper og 95% beskyttelse mod alvorlig sygdom og komplikationer [1]. Der har været nogen usikkerhed om varigheden af immuniteten. Ved indførelse af rutinevaccination i barnealderen risikerer man at få en stor pool af modtagelige voksne, hvis immuniteten aftager over tid. I studier i Japan har man imidlertid påvist antistoffer hos vaccinerede op til 20 år efter vaccination [2]. Disse studier blev gennemført, mens der cirkulerede vild VZV i befolkningen, hvilket kan have forårsaget en *booster*-effekt. Erfaringer med lignende levende virusvacciner, som vaccinerne mod mæslinger og røde hunde, giver dog ikke anledning til at tro, at immuniteten vil aftage gennem livet.

Vaccinen er forbundet med minimale bivirkninger. Ømhed og rødme ved injektionsstedet ses hos 15-25% af vaccinerede børn og 25-35% af voksne. Varicellalignende udslæt (<10 elementer) ses hos 4-8% af de vaccinerede. Feber ses hos ca. 15% [2, 3, 21]. Sjældnere ses cerebellar ataksi og allergiske reaktioner [22].

HZ efter vaccination mod skoldkopper er beskrevet hos immunsupprimerede. Hos raske findes der tillige meddelelser om zoster udløst af vaccinevirus. Der er imidlertid tale om langt sjældnere og mere mildt forløbende tilfælde end efter naturlig infektion med VZV [23].

### Erfaringer fra USA

Som i Danmark er skoldkopper ikke indberetningspligtig i USA. Derfor havde man tidligere ingen eksakte tal for sygdomshyppighed. Ved indførelsen af rutinevaccination mod VZV i 1995 initieredes et overvågningsprogram i tre afgrænsede områder: Los Angeles, Texas og Philadelphia [24].

Skoldkoppevaccinationsdækningen for hele USA er steget fra 25,9% i 1997 til 67,8% i 2000, og de nyeste tal fra 2001 viser en vaccinationstilslutning på 76,3% [25].

I de første år efter indførelse af varicellavaccination forblev det årlige antal tilfælde relativt stabilt: 10,3/1.000 indbyggere,

hvoraf 93% var børn <15 år. Fra 1998 og frem sås et kraftigt fald i incidensen for alle aldersgrupper på mellem 71-84%. Det største fald på 83-90% skete i aldersgruppen 1-4 år, som er den gruppe, der indgår i vaccinationsprogrammet. Faldet i incidens for alle aldersgrupper tyder på indirekte beskyttelse (*herd immunity*) af ikkevaccinerede pga. reduktion af vild virus i cirkulation [24].

Der registreredes endvidere et markant fald i antallet af indlæggelser for komplikationer til skoldkopper fra 2,7-4,2/100.000 indbyggere til 0,6-1,5/100.000 indbyggere - et fald, der ikke er statistisk signifikant, men dog svarer til faldet i incidens af skoldkopper [24].

I samme periode har man aktivt overvåget forekomsten af HZ i de samme tre områder, og man har ikke set en stigning. Det vil dog kræve yderligere opfølgning, før der tegner sig et klart billede på dette punkt.

### Mulige strategier

Der er følgende mulige vaccinationsregimener i Danmark:

- 1) generel vaccination samtidig med MFR-vaccination, dvs. i 15-måneders-alderen, evt. med *catch-up*-vaccination af børn i 12-års-alderen uden anamnese for skoldkopper, 2) vaccination af børn, som ikke i 12-års-alderen har haft klinisk erkendt skoldkoppeinfektion, evt. efter serologisk verifikation, 3) som nuværende, hvor strategien er at beskytte immundefekte børn ved at vaccinere dem og deres raske søskende og nærmeste kontaktpersoner.

Ved indførelse af generel vaccination i tidlig barnealder, evt. med *catch-up*-vaccination i 12-års-alderen, vil man - ifølge erfaringerne fra USA - med passende tilslutning opnå reduktion i såvel sygdomstilfælde som komplikationshyppighed. Endvidere kan forventes *herd immunity* [24]. Risikoen er, at vi får en forskydning af sygdommens epidemiologi mod ældre aldersgrupper, specielt ved lav vaccinations-tilslutning.

En anden risiko ved at indføre skoldkoppevaccination i det generelle vaccinationsprogram er, at befolkningen i en årrække kan være i øget risiko for HZ. En engelsk gruppe er fremkommet med en hypotese om, at eksponering for vild

#### Varicella zoster-virus-vaccine

- Der er registreret en effektiv og sikker vaccine til beskyttelse mod skoldkopper
- Vaccinen anvendes i Europa hovedsageligt til visse grupper af immunsupprimerede børn og deres nære kontakter
- I USA har man siden 1995 vaccineret rutinemæssigt mod skoldkopper som led i børnevaccinationsprogrammet
- Ved vaccination kan man reducere komplikationshyppigheden både direkte hos de vaccinerede og indirekte via *herd immunity*, idet mængden af vild virus reduceres
- Risikoen ved senere vaccination er en epidemiologisk aldersforskydning, idet uvaccinerede kan blive smittet senere i livet, samt mulig øget forekomst af herpes zoster

virus kan have en beskyttende effekt mod udvikling af HZ [26]. De finder således, at den primære immunitet, opnået i barnealderen ved infektion med VZV, til stadighed *boostes* ved udsættelse for vild virus gennem samvær med smittede børn [27]. Herved undgås det fald i den cellulært medierede immunitet, som kan føre til udvikling af HZ [28]. Problemet ved at indføre rutinevaccination mod skoldkopper er således, at man muligvis fjerner denne *booster*-effekt, hvorved risikoen for HZ øges. Erfaringerne fra USA de kommende år vil kunne afsløre betydningen af den manglende *booster*-effekt.

Ved kun at vaccinere 12-årige uden eller med usikker skoldkoppeanamnese søger man at beskytte de personer, der er modtagelige for smitte, i en alder, hvor risikoen for komplikationer er stor. Fordelen ved denne strategi er, at vild virus vil være i cirkulation, hvorved de føromtalte risici - forskydning af skoldkoppesygdommens epidemiologi og øgning af HZ-tilfælde - formentlig kan undgås.

#### Cost-benefit

Før indførelse af nye rutinevaccinationer kræves der analyser af fordele og ulemper, også i samfundsøkonomisk henseende.

Der er lavet en række cost-benefit-analyser i USA, Canada og Tyskland [27, 29-32]. Disse er baseret på matematiske modeller, i hvilke man tager højde for kendte epidemiologiske data, empiriske data om behovet for sundhedsydelse, sygdom, estimer af mistede arbejdsdage pga. sygdom, vacci-  
nepris og *efficacy* samt forskellige niveauer af vaccinations-tilslutning.

Generelt finder man, at der rent sundhedsøkonomisk ikke er fordele ved at vaccinere mod skoldkopper; således vil besparelserne i sundhedsvæsenet kun akkurat balancere med udgifterne til et sådant vaccinationsprogram. Bliver der taget højde for tabte arbejdsdage for forældre til syge børn, er der derimod store socioøkonomiske besparelser forbundet med indførelsen af rutinevaccination.

I et amerikansk studie sammenlignede man tillige med omkostningseffektivitet for andre forebyggelsesprogrammer og fandt acceptable udgifter pr. sparet leveår [29].

Et forhold, som disse analyser ikke tager højde for, er den indirekte beskyttelse (*herd immunity*) af de kendte risikogrupper (immuninkompetente, nyfødte og gravide), som en reduktion af cirkulerende vild virus vil medføre. Hvis dette forhold medregnes, vil den samfundsøkonomiske gevinst sandsynligvis være endnu højere.

#### Anbefalinger

Følgende anbefales belyst: 1) komplikationshyppighed og indlæggelser udløst af skoldkoppesygdom i Danmark, 2) den danske befolknings antistofniveau, specielt mhp. hvor mange personer der er modtagelige i de aldersgrupper, hvor risikoen for komplikationer er størst. Alternativt kan man vælge at antage, at serologien og morbiditeten ligger tæt op ad de svenske data [5].

Endvidere vil det være hensigtsmæssigt at afvente yderligere erfaringer fra USA om evt. ændringer i forekomsten af HZ og om, hvorvidt der ses en ændret aldersfordeling for skoldkoppetilfælde. Når der foreligger afklaring af ovennævnte forhold, vil man have et godt beslutningsgrundlag for valg af vaccinationsstrategi og prioritering i forhold til indførelse af andre rutinevaccinationer.

#### Summary

Marianne Sjølin Frederiksen, Anne-Marie Plesner & Michael Stellfeld:

#### Varicella disease and varicella vaccine.

Ugeskr Læger 2003;165:2387-91.

Varicella is an infectious childhood disease. A safe and effective vaccine is accessible. The varicella disease usually takes a mild course but studies performed outside Denmark reveal a considerable occurrence of complications. There is no Danish account of morbidity and mortality following infection with varicella-zoster virus. According to experience from the USA, the introduction of routine vaccination will result in a decreasing incidence of the disease and will also reduce the frequency of complications caused by the disease. In addition, it will give indirect protection of non-vaccinated individuals (herd immunity). Introducing vaccination against varicella involves a potential risk of changing the epidemiology of the disease. Moreover, routine vaccination may affect the frequency and the severity of herpes zoster. Experience from the USA will give us a better basis of deciding whether vaccination against varicella should be implemented or not in the Danish childhood vaccination programme.

Reprints: *Marianne Sjølin Frederiksen*, Medicinsk Afdeling, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300 København S.

Antaget den 17. marts 2003.

Statens Serum Institut, Medicinsk Afdeling, Sektor for Vaccine, København.

#### Litteratur

1. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996;45 (RR-11).
2. Gershon AA, Takahashi M, White CJ. *Varicella vaccine*. I: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. Philadelphia PA: W.B. Saunders Company, 1999: 475-507.
3. Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996;174 (suppl 3):330-4.
4. Linde A, Lindberg A. Skall fler vaccineras mot vattkoppor? *Läkartidningen* 1997;94:1296-301.
5. Wutzler P, Farber I, Wagenpfeil S et al. Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine* 2002;20:121-4.
6. Bouianne N, Duval B, de Serres G et al. Most ten-year-old children with negative or unknown histories of chickenpox are immune. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1087-8.
7. Lieu TA, Black SB, Talkhashi H et al. Varicella serologi among school-age children with a negative or uncertain history of chickenpox. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:120-5.
8. Edmunds WJ, Brisson M, Rose JD. The epidemiology of herpes zoster and potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2001;19:3076-90.
9. Choo PW, Donahue JG, Manson JAE et al. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis* 1995;172:706-12.
10. Ziebold C, von Kries R, Laang R et al. Severe complications of varicella in

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

- previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics* 2001; 108:e79.
11. Jackson MA, Burry F, Olson LC. Complications of varicella requiring hospitalisation in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11: 441-5.
  12. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ et al. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986;78 (4 Pt 2):723-7.
  13. Fairley CK, Miller E. Varicella-zoster virus epidemiology – a changing scene? *J Infect Dis* 1996;174 (suppl 3):314-9.
  14. Preblud SR. Varicella: complications and costs. *Pediatrics* 1986;78 (4 Pt 2): 728-35.
  15. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO et al. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 2000; 182:383-90.
  16. Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data. *BMJ* 2001;323:1091-3.
  17. Prober CG, Gershon AA, Grose C et al. Consensus: Varicella-zoster infections in pregnancy and the perinatal period. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:865-9.
  18. Pastuszak AL, Levy M, Schick B et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994;330:901-5.
  19. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1995;95:791-6.
  20. Wessey SJR, Chan CY, Kuter BJ et al. Childhood vaccination against varicella: persistence of antibody, duration of protection, and vaccine efficacy. *J Pediatr* 2001;139:297-304.
  21. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ et al. Live attenuated varicella vaccine. *N Engl J Med* 1984;310:1409-15.
  22. Prevention of Varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999;48 (RR-6).
  23. Varicella-zoster infections. I: Pickering LK, ed. 2000 Red book: Report of the committee on infectious diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000:624-38.
  24. Seward JF, Watson BM, Peterson CL et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002; 287:606-11.
  25. National, state and urban area vaccination coverage levels among children aged 19-35 months – United States, 2001. *MMWR* 2002;51:664-6.
  26. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ et al. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002;20:2500-7.
  27. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002;360:678-82.
  28. Lieu TA, Finkler LJ, Sorel ME et al. Cost effectiveness of varicella serotesting versus presumptive vaccination of school-age children and adolescents. *Pediatrics* 1995;95:632-8.
  29. Lieu TA, Cochi SL, Black SB et al. Cost effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994;271:375-81.
  30. Beutels P, Clara R, Tormans G et al. Cost and benefits of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis* 1996;174:335-41.
  31. Preblud SR, Orenstein WA, Koplan JP et al. A benefit-cost analysis of a childhood varicella vaccination programme. *Postgrad Med* 1985;61 (suppl 4):17-22.
  32. Huse DM, Meissner HC, Lacey MJ et al. Childhood vaccination against chickenpox: an analysis of benefits and costs. *J Pediatr* 1994;124:869-74.

## Falsk negative cervixcytologiske prøver i et dansk materiale

Bioanalytiker Dorthe Ejersbo, Maj-Britt Dahl & Berit Hølund

### Resumé

**Introduktion:** Formålet med screening for livmoderhalskræft er: 1) at nedsætte antallet af livmoderhalskræfttilfælde, 2) at diagnosticere livmoderhalskræftforstadier, der relativt let kan behandles, og 3) at anvende de forhåndenværende resurser bedst muligt. Hensigten med herværende arbejde har været dels at få et indtryk af falsk negativ-raten i Fyns Amt, dels at belyse årsagerne hertil og at komme med anbefalinger til, hvordan man kan reducere antallet af falsk negative prøver i fremtiden.

**Materiale og metoder:** Samtlige negative cervixcytologiske prøver fra den 1. april 1989 til den 31. december 1999 fra kvinder, der i perioden fra den 1. januar 1996 til den 31. december 2000 fik påvist mindst moderat dysplasi histologisk, blev revurderet.

**Resultater:** I alt 551 prøver blev rescreenet. 81% kunne opfattes som prøvetagningsfejl og de resterende som screenings- og fortolkningsfejl. Falsk negativ-raten blev for et enkelt år, 1991, opgjort til 22%. Falsk negativ-raten for fortolknings- og screeningsfejl blev opgjort til 4,6%.

**Diskussion:** Resultaterne er i overensstemmelse med andre undersøgelser. Vi beskriver tre karakteristiske cytologiske cellebilleder som årsag til de falsk negative prøver. Til forebyggelse mod falsk negative prøver er en grundig uddannelse og efteruddan-

nelse af personalet af stor betydning. Desuden vil overgang til væskebaseret cytologi højne kvaliteten både for selve prøven og også i screeningsproceduren.

I enhver screeningsaktivitet er der en indbygget usikkerhed, der er forbundet med den anvendte metodes validitet og sikkerhed, den pågældende sygdoms naturhistorie og fagspecialisternes færdigheder [1]. Testens validitet afhænger af faktorer fra både den præanalytiske (prøvetagning og præparation) og den analytiske fase (screening, fortolkning og svargivning). Disse faktorer kan opdeles i prøvematerialets kvalitet eller prøvetagningsfejl og screenings- og fortolkningsfejl.

Formålet med screening for livmoderhalskræft er: 1) at nedsætte antallet af livmoderhalskræfttilfælde, 2) at diagnosticere livmoderhalskræftforstadier, der relativt let kan behandles, og 3) at anvende de forhåndenværende resurser bedst muligt. Ved screening for livmoderhalskræft involveres raske kvinder, og uberettiget sygeliggørelse bør begrænses mest muligt.