

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V04210308

# Skoldkoppevaccine

Camilla Grud Nielsen<sup>1</sup>, Marie-Louise von Linstow<sup>2</sup>, Anja Poulsen<sup>2</sup> & Thilde Nordmann Winther<sup>3</sup>

1) Børne- og Ungeafdelingen, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 2) BørneUngeAfdelingen, Juliane Marie Centret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Børne- og Ungeafdelingen, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital

Ugeskr Læger 2021;183:V04210308

### HOVEDBUDSKABER

- Variceller er en hyppig sygdom, og der ses alvorlige komplikationer, også hos tidligere raske børn.
- Varicelvaccination øger ikke incidensen af herpes zoster eller fører til primær infektion hos ældre.
- Varicelvaccinen kan gives samtidigt eller i kombination med vaccinen mod mæslinger, fåresyge og røde hunde i 15-måneders- og fireårsalderen.

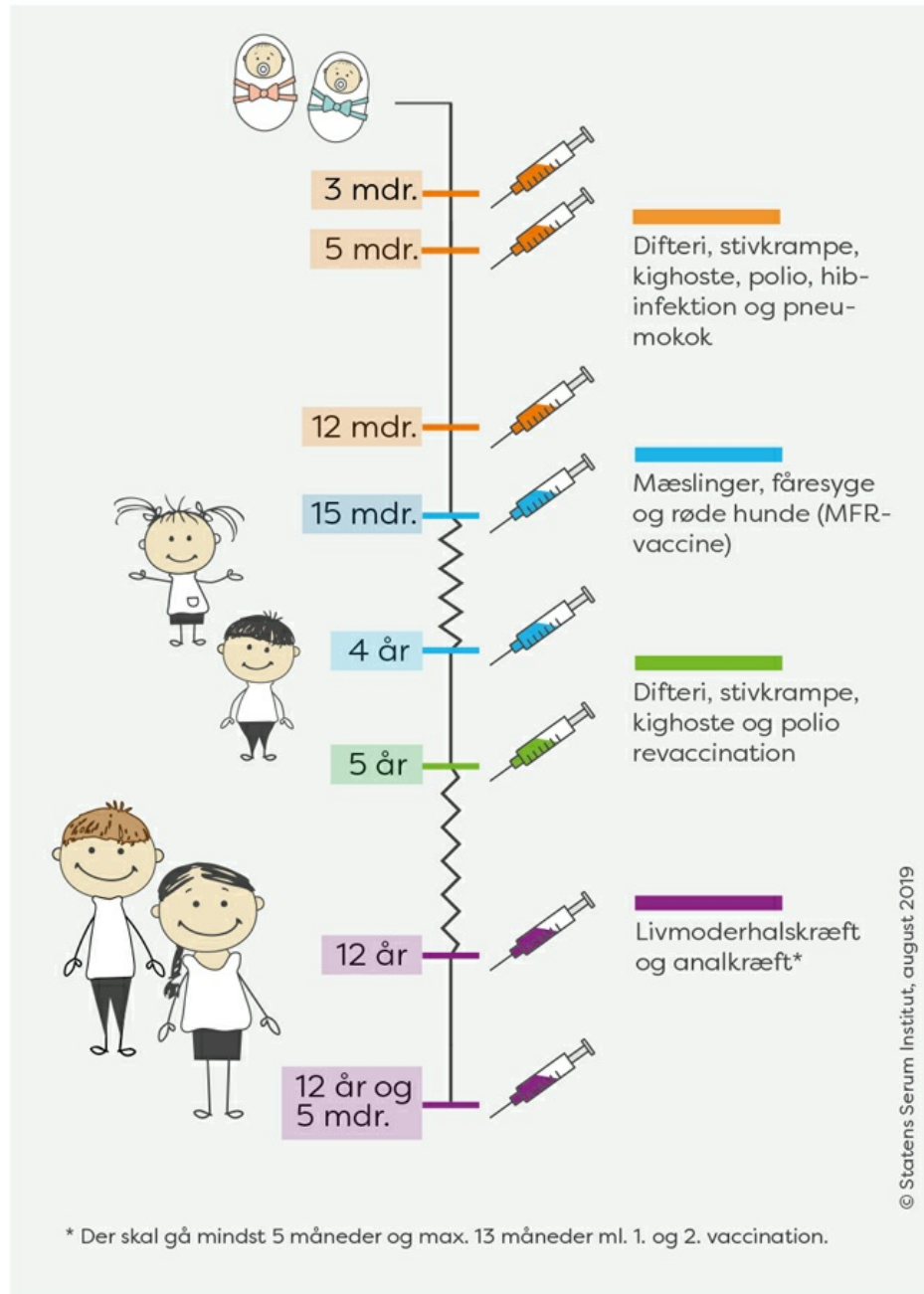
Skoldkopper opfattes generelt som en harmløs børnesygdom. Der kan imidlertid opstå alvorlige komplikationer også hos børn uden underliggende sygdom.

Den igangværende COVID-19-pandemi har øget opmærksomheden på forebyggelse af virussygdomme, og hvad angår skoldkopper, er en godkendt og effektiv vaccine tilgængelig.

I en række lande har man implementeret skoldkoppevaccinen i børnevaccinationsprogrammet, mens man i andre har været tilbageholdende. Det skyldes dels manglende data om sygdomsbyrden ved skoldkopper, dels bekymringer om en potentiel stigning i incidensen af helvedesild og et muligt skift til ældre aldersgrupper for primærinfektion.

I denne artikel vil vi opsummere, hvad vi på nuværende tidspunkt ved om skoldkopper og sygdomsbyrden herved i Danmark. Vi vil desuden se på erfaringer fra lande, hvor man har indført skoldkoppevaccine, og diskutere overvejelser om implementering af vaccinen i det danske børnevaccinationsprogram (**Figur 1**) [1].

**FIGUR 1** Det danske børnevaccinationsprogram [1].



## VARICELLER

Skoldkopper, også kaldet variceller, forårsages af varicella zoster-virus (VZV), som er et herpesvirus [2].

Variceller viser sig typisk ved feber og et karakteristisk vesikulært udslæt, der initialt er makulært og siden udvikler sig til papler, vesikler og endelig sårskorper. Der kan være fra ganske få til flere hundrede vesikler. Diagnosen stilles oftest klinisk [2]. VZV er meget smitsom, og i Danmark får over 90% sygdommen før tiårsalderen [2, 3].

Sygdomsforløbet varer ca. en uge og er oftest mildt, men kan føre til alvorlige komplikationer. Voksne og immunsupprimerede personer er i større risiko for alvorligt sygdomsforløb end børn [3]. Den hyppigste komplikation er sekundær bakteriel hudinfektion. Derudover ses bl.a. komplikationer fra centralnervesystemet som feberkrampe, encefalitis, meningitis, ataksi og cerebral vaskulitis samt komplikationer fra øvre og nedre luftveje [2, 3].

## EPIDEMIOLOGI

Den præcise incidens af variceller i Danmark kendes ikke, da sygdommen ikke overvåges, og de fleste tilfælde formodes håndteret i hjemmet. Den årlige incidens af variceller estimeres til at svare til fødselskohorten, hvilket er ca. 60.000 børn [4]. WHO estimerer, at der på verdensplan årligt er 4,2 mio. tilfælde af varicelkomplikationer og 4.200 varicelrelaterede dødsfald [5].

I to nyere danske studier har man undersøgt pædiatriske varicelrelaterede hospitalsindlæggelser [4, 6]. Den overordnede incidens af hospitalsindlæggelser med variceller var 26/100.000 børn i alderen 0-18 år pr. år, af dem var 11/100.000 børn indlagt  $\geq 1$  døgn. Størstedelen af børnene var 1-4 år [4]. Kun en tredjedel af de indlagte børn havde en underliggende sygdom. To tredjedele havde komplikationer i forbindelse med variceller: 17,5-24% fra centralnervesystemet i form af feberkrampe, encefalitis, meningitis, myelitis og ataksi samt apopleksi/cerebral vaskulitis, som er en sjælden, men karakteristisk komplikation, og 11-22% fra hud og øvre/nedre luftveje [4, 6].

Der formodes at være en væsentligt større andel med sekundær bakteriel hudinfektion, men eftersom disse tilfælde oftest behandles i almen praksis, bliver de ikke registreret [4]. Der foreligger ikke danske tal på antibiotikaforbruget ved hudinfektioner, der er relateret til variceller, men i et nyere udenlandsk studie fik ca. 70% af de indlagte børn med variceller og ca. 12% af børn, der blev set i almen praksis, antibiotika [7].

## HERPES ZOSTER

Efter primær VZV-infektion forbliver virus latent i kranienervernes og rygmarvens sensoriske ganglier, hvor der senere kan ske reaktivering, der viser sig som helvedesild, også kaldet herpes zoster (HZ). Mekanismen bag reaktivering af VZV er ikke klarlagt, men aftagende cellulær immunitet formodes at spille en rolle.

Risikofaktorer for udvikling af HZ er bl.a. høj alder og immunsuppression [8, 9].

HZ viser sig ved et smertefuldt, vesikulært udslæt, der er lokaliseret til et dermatom, og kan føre til alvorlige komplikationer og hospitalsindlæggelse [3, 8, 9]. Den hyppigste komplikation er postherpetisk neuralgi, som ses hos 5-30% [10]. Andre sjældnere komplikationer er dissemineret HZ og neurologiske sequelae, inkl. øget risiko for apopleksi [3, 8, 9]. HZ ophthalmicus ses hos 10-15% [10].

Der er udviklet vacciner til forebyggelse af HZ, men på nuværende tidspunkt foreligger der ikke retningslinjer for rutinemæssig HZ-vaccination [5, 11].

HZ rammer typisk personer over 50 år, og den individuelle livstidsrisiko for at udvikle HZ er 25-30% [9, 10, 12].

## VARICELVACCINER

Der findes en række levende, svækkede varicelvacciner, hvoraf de fleste er baseret på Oka-stammen. Vaccinerne kan administreres som enten monovalente vacciner eller i kombination med mæslinger, fåresyge, røde hunde (MFR)-vaccinen (MFR og variceller (MFRV)-vaccine). Begge typer vacciner anses for at være sikre og effektive, og verden over er der administreret flere millioner doser [5, 13].

Varicelvaccinerne tåles generelt godt af immunkompetente personer. De hyppigste bivirkninger er rødme, hævelse og ømhed på injektionsstedet samt sjældnere varicellignende udslæt og feber. Meget sjældent er der rapporteret om gennembrudstilfælde, HZ, neurologiske komplikationer og sekundær transmission af VZV [13, 14, 15]. Der er i flere studier observeret en øget risiko for feberkrampe 7-10 dage efter den første dosis af MFRV-vaccinen, end hvis MFRV-vaccine og varicelvaccine administreret separat (et ekstra tilfælde af feberkrampe pr. 2.300 doser MFRV-vaccine administreret) [15, 16].

I en metanalyse fra 2016 fandt man, at en enkelt dosis monovalent eller kombineret varicelvaccine var 98% effektiv til forebyggelse af et alvorligt sygdomsforløb, men kun 81% effektiv til forebyggelse af ethvert forløb af variceller, og der vil således fortsat forekomme gennembrudstilfælde. Ved anvendelse af todosisprogram er vaccinen 92% effektiv mod ethvert forløb af variceller [17].

Det er afgørende med høj tilslutning til vaccinen, og WHO anbefaler, at den skal være på mindst 80%, for at man kan opnå flokkimmunitet [5]. Vaccinerne anbefales givet til børn fra 12-månedersalderen, men kan gives ned til 6-månedersalderen [18]. Ved det hyppigst anvendte program gives første dosis i 12-18-månedersalderen og anden dosis i 4-6-årsalderen [13]. Det er endnu ikke fuldt afklaret, i hvilken grad immuniteten aftager med tiden, men i det længste studie til dato har man i løbet af 14 år ikke observeret aftagende effekt af vaccinen [19].

I USA indførte man varicelvaccine i børnevaccinationsprogrammet i 1994 [12]. Siden er universel varicelvaccination blevet implementeret i en lang række lande, herunder ti europæiske [20].

I lande, hvor man har indført universel varicelvaccination, har man set en signifikant reduktion i incidensraten og hospitalsindlæggelserne i forbindelse med variceller [13]. Ved anvendelse af todosisprogram har man påvist reduktion i både incidensrate og hospitalsindlæggelser på omkring 90% [21, 22].

I Danmark anvendes varicelvaccinen til udvalgte antistofnegative personer, f.eks. forud for organtransplantation, eller til børn, der er i vedligeholdelsesbehandling for leukæmi. Raske børn kan vaccineres mod egenbetaling, ligesom voksne, der ikke har haft variceller i barndommen, kan vælge at blive vaccineret [18].

## OVERVEJELSER VED INDFØRELSE AF VARICELVACCINE I BØRNEVACCINATIONSPROGRAMMET

En af de største bekymringer ved at indføre vaccinen har været, om der ville kunne ses en øgning af HZ-incidensen. Bekymringen er baseret på teorien om, at reeksponering for cirkulerende vildtype VZV reducerer risikoen for reaktivering ved at booste immunitet mod virus, den såkaldte eksogen boosting-teori. Ved at indføre universel varicelvaccination reduceres den cirkulerende vildtype-VZV, og dermed øges risikoen potentielt for reaktivering, der fører til HZ [23].

I matematiske modeller har man forudset en midlertidig øget incidens af HZ som følge af universel varicelvaccination, men det er fortsat uklart, i hvor høj grad eksogen boosting spiller en rolle [24].

Over de seneste årtier er der observeret en stigende incidens af HZ i store dele af verden, hvilket dog er begyndt allerede inden indførelse af vaccinen og også er observeret i lande, hvor man ikke har indført varicelvaccination. Stigningen formodes at være multifaktoriel og formentlig relateret til bl.a. stigende levealder, øget diagnosticering og flere immunsupprimerede i befolkningen [3, 10, 13, 24, 25].

Studier har desuden indikeret, at vaccinerede børn er i mindre risiko for at få HZ end børn, der har haft vildtypevaricellinfektion [21, 26].

En anden bekymring har været, at rutinevaccination potentielt kunne medføre flere tilfælde af variceller i ældre aldersgrupper, hvor risikoen for et alvorligt sygdomsforløb er større end hos yngre [13].

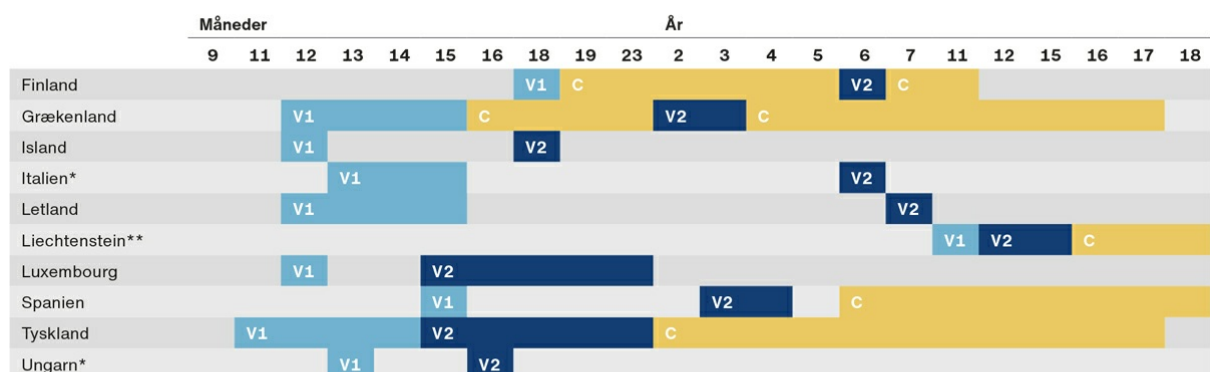
Ved at indføre varicelvaccine i børnevaccinationsprogrammet vil der være mindre cirkulerende vildtype-VZV, hvilket kan føre til, at ikkevaccinerede først senere i livet kommer i kontakt med virus. I matematiske modeller har man forudset, at et sådant skift kun forventes, hvis vaccinationsdækningen er under 80% [27]. I et amerikansk studie har man over en 15-årig periode fundet faldende incidens for alle aldersgrupper, uafhængigt af vaccinationsstatus, som udtryk for flokimmunitet ved en vaccinationsdækning på ca. 90% [21].

## DISKUSSION

P.t. er der i den offentlige debat meget fokus på forebyggelse. Variceller er oftest en mildt forløbende sygdom, og et centralt spørgsmål er derfor, om det er rimeligt at indføre universel varicelvaccination. Omvendt fører variceller pga. hyppigheden til en betydelig sygdomsbyrde i den danske børnepopulation og kan medføre alvorlige komplikationer.

I en lang række lande har man allerede implementeret varicelvaccinen i børnevaccinationsprogrammet med signifikant reduktion i incidens, hospitalsindlæggelser og komplikationer til følge. I Italien og Ungarn er vaccinationen endog obligatorisk (Figur 2) [20]. I andre lande har man været tilbageholdende med at indføre vaccinen. Det skyldes dels opfattelsen af sygdommen som værende harmløs, dels bekymringer vedrørende negative konsekvenser på incidensen af HZ og risikoen for aldersskift. Man har imidlertid ikke kunnet påvise disse negative konsekvenser i lande, hvor vaccinen er indført.

**FIGUR 2** Variceller i børnevaccinationsprogrammer i Europa. Frit efter [20].



\*) Varicelvaccination obligatorisk

\*\*) Hvis ikke tidligere variceller

V1 = 1. dosis varicelvaccine

V2 = 2. dosis varicelvaccine

C = catch up-program ved f.eks. misset vaccination

Sundhedsstyrelsens vurdering af, om en vaccine skal indføres i børnevaccinationsprogrammet, beror på flere aspekter: sygdommens hyppighed og alvorlighed, erfaring med vaccinen, bivirkninger, indpasning i det eksisterende vaccinationsprogram, forældreaccept og samfundsøkonomisk gevinst ved indførelse af vaccinen.

Variceller er en meget hyppig sygdom, og der opstår alvorlige komplikationer. Der findes en sikker og velafprøvet vaccine, hvormed sygeligheden kan reduceres betydeligt, og komplikationer kan undgås.

Varicelvaccinen kan gives samtidigt eller i kombination med MFR-vaccinen i 15-måneders- og fireårsalderen, hvor vaccinationsdækningen gennem de seneste mange år har været > 90% [28]. Implementeringen af vaccinen vil således ikke kræve ekstra besøg hos lægen, og tilslutningen til børnevaccinationsprogrammet kan ikke forventes at falde. Til dato foreligger der ingen undersøgelser af forældreholdning til varicelvaccination i Danmark. Der er imidlertid set en betydelig stigning i privatsalget af varicelvacciner i 2021 [29].

Samfundsøkonomisk forventes der en gevinst ved at indføre varicelvaccinen – både direkte i form af besparelser

på hospitalsindlæggelser og behandling af komplikationer og indirekte ved at undgå fraværssdage for forældrene, mens barnet er sygt. Dansk Erhverv anslår, at man vil kunne spare ca. 136.000 tabte arbejdsdage om året og opnå en samlet samfundsøkonomisk gevinst på knap 169 mio. kr. om året ved at indføre vaccinen i Danmark [30].

Det er ønskværdigt, at de danske sundhedsmyndigheder overvejer indførelsen af vaccination mod variceller i det danske børnevaccinationsprogram. Indføres vaccinen, er nøje overvågning af variceller og HZ nødvendig mhp. identificering af evt. epidemiologiske ændringer.

**Korrespondance** Camilla Grud Nielsen. E-mail: camilla.b.nielsen@hotmail.com

**Antaget** 18. august 2021

**Publiceret på Ugeskriftet.dk** 4. oktober 2021

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** Findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2021;183:V04210308

## SUMMARY

### Varicella vaccination

Camilla Grud Nielsen, Marie-Louise von Linstow, Anja Poulsen & Thilde Nordmann Winther

Ugeskr Læger 2021;183:V04210308

Chickenpox is generally considered a benign childhood disease. However, serious complications may arise. A safe and efficient vaccine is available, and universal chickenpox vaccination is already introduced in many countries. Denmark, among other countries, has been reluctant to introduce the vaccine due to insufficient information on disease burden and concerns regarding herpes zoster incidence and a potential age shift. In this review, we present current knowledge regarding the disease burden of chickenpox in Denmark and discuss perspectives on introducing the vaccine in Denmark.

## REFERENCER

1. Børnevaccinationsprogrammet, august 2019. <https://www.ssi.dk/-/media/arkiv/indhold/dk-dansk/vaccination/boernevaccination/brnevaccinationsprogrammet-august-2019.pdf?la=da> (14. sep 2021).
2. Heininger U, Seward JF. Varicella. Lancet 2006;368:1365-76.
3. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical features of varicella-zoster virus infection. Viruses 2018;10:609.
4. Helmuth IG, Poulsen A, Mølbak K. A national register-based study of paediatric varicella hospitalizations in Denmark 2010–2016. Epidemiol Infect 2017;145:2683-93.
5. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. Relevé Epidemiol Hebd 2014;89:265-87.
6. Glode Helmuth I, Broccia MD, Glenthøj JP et al. Children hospitalized with varicella in Denmark: sensitivity of the National Patient Register. Pediatr Infect Dis J 2017;36:31-5.
7. Wolfson LJ, Castillo ME, Giglio N et al. The use of antibiotics in the treatment of pediatric varicella patients: real-world evidence from the multi-country MARVEL study in Latin America & Europe. BMC Public Health 2019;19:826.
8. Gershon AA, Gershon MD, Breuer J et al. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. J Clin Virol 2010;48(suppl 1):S2-S7.
9. Schmader K. Herpes Zoster. Clin Geriatr Med 2016;32:539-53.
10. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global

- perspective. *BMJ Open* 2014;4:e004833.
11. Schmidt SAJ, Vestergaard M, Baggesen LM et al. Pre vaccination epidemiology of herpes zoster in Denmark: quantification of occurrence and risk factors. *Vaccine* 2017;35:5589-96.
  12. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primer* 2015;1:15016.
  13. Wutzler P, Bonanni P, Burgess M et al. Varicella vaccination – the global experience. *Expert Rev Vaccines* 2017;16:833-43.
  14. Galea SA, Sweet A, Beninger P et al. The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *J Infect Dis* 2008;197(suppl 2):S165-S169.
  15. Ma SJ, Li X, Xiong YQ et al. Combination measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1721.
  16. Klein NP, Fireman B, Yih WK et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics* 2010;126:e1-8.
  17. Marin M, Marti M, Kambhampati A et al. Global varicella vaccine effectiveness: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016;137:e20153741.
  18. Skoldkopper - information til sundhedsfaglige – Medicin.dk. <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318660> (1. mar 2021).
  19. Baxter R, Ray P, Tran TN et al. Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study. *Pediatrics* 2013;131:e1389-e1396.
  20. Vaccine Scheduler | ECDC <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=11&SelectedCountryIdByDisease=1> (6. mar 2021).
  21. Baxter R, Tran TN, Ray P et al. Impact of vaccination on the epidemiology of varicella: 1995-2009. *Pediatrics* 2014;134:24-30.
  22. García Cenoz M, Castilla J, Chamorro J et al. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill Bull* 2013;18:20552.
  23. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:9-20.
  24. Ogunjimi B, van Damme P, Beutels P. Herpes zoster risk reduction through exposure to chickenpox patients: a systematic multidisciplinary review. *PloS One* 2013;8:e66485.
  25. Wolfson LJ, Daniels VJ, Altland A et al. The impact of varicella vaccination on the incidence of varicella and herpes zoster in the United States: updated evidence from observational databases, 1991-2016. *Clin Infect Dis* 2020;70:995-1002.
  26. Civen R, Chaves SS, Jumaan A et al. The incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:954-9.
  27. van Hoek AJ, Melegaro A, Zagheni E et al. Modelling the impact of a combined varicella and zoster vaccination programme on the epidemiology of varicella zoster virus in England. *Vaccine* 2011;29:2411-20.
  28. Overvågning i tal, grafer og kort. <https://statistik.ssi.dk/sygdomsdata> (6. mar 2021).
  29. DLI Market Intelligence | Insights & consulting in Life Science. <https://dlimi.com/> (24. maj 2021).
  30. Samfundsøkonomisk potentiale ved vaccination. Dansk Erhverv <https://www.danskerhverv.dk/politik-og-analyser/analyser/samfundsokonomisk-potentiale-ved-vaccination/> (26. feb 2021).