

Hib-vaccination mod meningitis og strubelågsbetændelse

1. Emne

Vaccination mod bakterien *Haemophilus influenzae* type b (Hib) forebygger alvorlige sygdomme som hjernehindebetændelse (meningitis) og strubelågsbetændelse (epiglottitis) forårsaget af bakterien.

2. Problemstilling

Bakterien *Haemophilus influenzae* type b (Hib) kan give anledning til alvorlige, såkaldte invasive, infektioner som hjernehindebetændelse (meningitis), blodforgiftning (septikæmi), strubelågsbetændelse (epiglottitis) og knoglebetændelse (osteomyelitis) (1).

Bakterien findes i næse og svælg hos ca. 3-5% af raske børn. Smitten spredes formentlig ved direkte kontakt gennem luftvejssekret fra en smittebærer (2).

Det nyfødte barn vil normalt være beskyttet mod Hib-infektioner gennem antistoffer fra moderen. Disse antistoffer svinder gradvist i løbet af de første 6 levemåneder, og niveauet forbliver lavt indtil barnet er ca. 2-3 år, såfremt barnet ikke vaccineres mod Hib. Efter 5-6 års alderen har barnet oftest genvundet antistoffer over for bakterien efter eksposition for bakterien eller krydsreagerende antigener (1).

Infektion med Hib rammer fortrinsvis børn under 2 år (1,3). Den alvorligste manifestation af bakterien er meningitis (1). I perioden 1975-93 var bakterien årligt årsag til omkring 60 tilfælde af meningitis og 30 tilfælde af epiglottitis i Danmark, hvoraf et par tilfælde hvert år var dødelige (4).

Omkring 25% af børn med meningitis forårsaget af Hib får varige følger efter sygdommen. Det drejer sig hyppigst om hørenedsættelse, som ses hos 6% af de overlevende (fra svag ensidig til udtalt dobbeltsidig hørenedsættelse), og andre neurologiske følgesygdomme, herunder blindhed, kramper, lammelser samt mental retardering og psykiatriske forstyrrelser (1,5).

Hib-vaccination forebygger invasive infektioner forårsaget af *Haemophilus influenzae* type b, og vaccinationen har været en del af det danske vaccinationsprogram siden 1993 (6,7).

3. Målgruppe for indsatsen

Alle børn under 6 år. Herudover børn og unge under 15 år, der har fået fjernet milten (8).

4. Sted for indsatsen

Hib-vaccinationerne foregår hos de praktiserende læger.

5. Beskrivelse af indsatsen

Vaccination for Hib er en del af det danske vaccinationsprogram (6,7).

Vaccinen indeholder inaktiverede bestanddele (renset oligosaccharid fra kapslen) fra *Haemophilus influenzae* type b koblet til difteri-protein (CRM-197) (9).

Vaccinen anbefales til børn under 6 år samt til personer under 15 år, der har fået fjernet milten. Vaccinationerne foretages af de praktiserende læger og er gratis for personer under 6 år.

Vaccinen gives i alt tre gange, når barnet er henholdsvis 3, 5 og 12 måneder gammelt og gives samtidig med vaccination for difteri, tetanus, polio og kighoste og fra 1. juli 2002 i samme sprøjte. Herefter opnås langvarig beskyttelse mod infektion med Hib (8,9).

Vaccinationen må ikke gives til børn med feber eller ved allergi over for indholdsstofferne.

Der er aktuelt ca. 95% tilslutning til Hib-vaccinationen (4,10).

Det danske vaccinationsprogram er beskrevet i Sundhedsstyrelsens "Vejledning om gratis vaccination mod smitsomme sygdomme" fra 1996 (8). Der findes yderligere oplysninger om vaccinationsprogrammerne på hjemmesiderne for Statens Seruminstitut og Sundhedsstyrelsen.

6. Dokumentation for indsatsens effekt

Effekten af Hib-vaccination i en befolkning er blandt andet vurderet ved at undersøge hyppigheden af Hib-infektioner før og efter indførelse af vaccinationen i det pågældende land.

I Danmark blev effekten af Hib-vaccinationer på forekomsten af meningitis og epiglottitis i perioden 1991-1995 undersøgt ud fra registeroplysninger i en landsdækkende undersøgelse. I de første 2 år efter indførelse af vaccinationen faldt hyppigheden af meningitis blandt 0-4 årige børn forårsaget af Hib med 93% (fra ca. 60 tilfælde årligt til mindre end 5). For epiglottitis var reduktionen på 72% (11). Det skal bemærkes, at ætiologien for epiglottitis-tilfældene ofte er ukendt, men at Hib betragtes som den dominerende årsag til denne sygdom hos børn (11).

I 1996-2001 blev der anmeldt gennemsnitligt tre tilfælde af meningitis forårsaget af Hib i Danmark (oplysning fra Statens Serum Institut).

I en svensk undersøgelse blev virkningen af Hib-vaccination undersøgt ud fra antallet af nytilkomne tilfælde af meningitis og tilfælde af bakterien i blodet (bakteriæmi) forårsaget af *Haemophilus Influenzae* før og efter indførelse af Hib-vaccination i 1992. Diagnosen blev verificeret ved isolation af bakterien i væske fra rygmarvskanalen eller i blod fra patienten. Der blev ikke foretaget typebestemmelse af bakterien. Efter introduktion af Hib-vaccination blev antallet af nytilkomne tilfælde af infektioner forårsaget af *Haemophilus Influenzae* blandt børn i alderen 0-4 år reduceret med 90% fra 34,4 syge/100.000/år i perioden 1987-91 til 3,5 syge/100.000/år i 1994 (12).

I en opgørelse vurderede man hyppigheden af Hib-infektioner i Skandinavien med særligt fokus på børn i aldersgruppen 0-4 år i perioden før og efter introduktion af Hib-vaccination. I 1990 var antallet af nytilkomne tilfælde af sygdom forårsaget af *Haemophilus influenzae* 3,5 tilfælde/100.000/år, og for børn på 0-4 år 49 tilfælde/100.000/år. Hib-vaccination blev indført på forskellige tidspunkter i de fem lande. Finland indførte som det første af landene vaccinationen i 1986. I alle landene var vaccinationen frivillig og gratis, men landenes vaccinationsprogrammer varierede mhp. antallet af vaccinationsdoser, alder for vaccination og anvendte vaccintype. Inden vaccinationen blev indført var antallet af nytilkomne tilfælde af hjernehindebetændelse forårsaget af *Haemophilus Influenzae* hos børn mellem 0 og 4 år i Skandinavien mellem 26/100.000 (Finland) og 43/100.000 (Island). Inden for 12 måneder efter vaccinationens indførelse faldt antallet af sygdomstilfælde kraftigt og i løbet af 2-3 år var antallet blandt små børn faldet til ca. 1/100.000/år. Et tilsvarende fald blandt småbørn blev observeret for andre sygdomme forårsaget af bakterien. Faldet i antallet af nytilkomne tilfælde blandt småbørn blev i flere af landene hurtigt fulgt af et fald i hyppigheden af infektioner blandt de ikke-vaccinerede (som var mindst 5 år gamle), som tegn på flokimmunitet. (13). Vaccinationsdækningen var som helhed høj i Skandinavien, og mere end 90% af børnene fik mindst to vaccine-doser. Forfatterne konkluderede, at alle de anvendte vaccintyper er effektive og sikre. Det blev vurderet, at to vaccine-doser er tilstrækkeligt for at opnå den ønskede immunitet (13,14).

Konklusion om den foreliggende dokumentation

Der er god evidens for, at Hib-vaccination nedsætter risikoen for alvorlige infektioner forårsaget af Hib betydeligt, herunder nedsættes risikoen for meningitis med ca. 90% (11,12,14).

7. Sidegevinster og afledte effekter ved indsatsen

Ved Hib-vaccination til små børn reduceres spredningen af smitte med Hib generelt, fordi antallet af bærere af bakterien mindskes (4,11). Man har i flere lande konstateret en betydelig reduktion i hyppigheden af invasive infektioner både blandt vaccinerede og uvaccinerede efter indførelsen af Hib-vaccinationen (13).

8. Bivirkninger ved indsatsen

Nogle timer efter injektionen kan der komme rødme og hævelse på injektionsstedet samt evt. feber. Reaktionen varer som regel kun et par døgn og er ufarlig (9). Ved feber kan der forekomme feberkrampe. Alvorlige vaccinationsbivirkninger er meget sjældne.

Udtalte eller uventede vaccinationsreaktioner anmeldes til Lægemiddelstyrelsen. I tilfælde af varige skader skal disse indberettes til Arbejdsskadestyrelsen (8,9).

I 1994 og 1995 blev der indberettet i alt 76 reaktioner/bivirkninger til vaccinationen ud af ca. 183.000 vaccinationer. Hib-vaccinationen blev i de fleste tilfælde givet samtidig med vaccinationen for difteri, tetanus og polio, og fraset lokale reaktioner er det derfor ikke muligt at uddifferentiere hvilke af de anmeldte reaktioner, der eventuelt skyldes Hib-vaccinen. Det drejede sig om blandt andet lokale hudreaktioner og udslæt (29 børn), feber (24 børn), feberkrampe (9 børn), almen påvirkning (6 børn), andre anfaldsfænomener end krampe (1 barn), langvarig gråd (1 barn). Det blev efterfølgende vurderet, at kun en mindre del af de anmeldte reaktioner havde sandsynlig eller mulig årsagssammenhæng med vaccinationen (16).

I 1996 og 1997 blev Hib-vaccinationen altid givet samtidig med vaccination for enten difteri, tetanus, kighoste og polio eller difteri, tetanus og polio. Der blev indberettet i alt 53 vaccinationsreaktioner. Det drejede sig blandt andet om lokale hudreaktioner og udslæt (18 børn), feber (18 børn), feberkrampe (2 børn), almen påvirkning (1 barn), andre anfaldsfænomener end krampe (6 barn), langvarig gråd (1 barn). Kun en mindre del af disse reaktioner havde sandsynlig eller mulig årsagssammenhæng med Hib-vaccinationen (17).

I en vaccineret befolkning er der risiko for at enkelttilfælde af sygdommen overses (4). Vaccinationssvigt, hvor et barn får Hib-infektion efter at være blevet vaccineret, er sjælden, men forekommer (13).

9. Organisation

Vaccinationer for Hib foregår hos de praktiserende læger.

Vaccinationen indgår som en del af det danske børnevaccinationsprogram. Ordningen administreres af Sundhedsstyrelsen og er beskrevet i Sundhedsstyrelsens "Vejledning om gratis vaccination mod smitsomme sygdomme mv." fra 1996 (8).

Statens Seruminstitut varetager overvågning af børnevaccinationsprogrammet, herunder tilslutning til programmet, hvilket sker på basis af oplysninger fra Sygesikringens afregningssystem med de praktiserende læger. Statens Serum Institut har endvidere rådgivende funktion.

Lægemiddelstyrelsen modtager indberetninger om skader, der er opstået som følge af vaccinationen, og varige skader skal indberettes til Arbejdsskadestyrelsen (8,9).

10. Økonomi

I Danmark betales vaccine og honorar for vaccinationen af den offentlige sygesikring. En dosis Hib-vaccine koster ca. 200 kr. (9). Effekten af Hib-vaccination kan opgøres som reduktion i antallet af børn, der dør eller får varigt mén af meningitis eller epiglottitis samt i sparede behandlinger og undgået fravær fra arbejde for forældrene. Ved et vaccinationsprogram vil omkostningerne (vaccine og læge- og sygeplejersketid) altid optræde før effekterne og dermed begrunde diskontering (procedure, hvor en strøm af omkostninger og/eller benefits, der optræder på forskellige tidspunkter, kan udtrykkes ved et enkelt beløb henført til et givet tidspunkt). Analysemæssigt bør indførelse af et vaccinationsprogram sammenlignes med en situation uden et sådant program, og perspektivet bør være samfundets, dvs. at der medtages effekter og omkostninger for alle berørte. En svensk simulationsundersøgelse fra 1998 tog datamæssigt udgangspunkt i en tidligere svensk undersøgelse fra Örebro Län (Hib-hyppighed 54/100.000/år, årlig fødselskohorte 115.054, vaccinationsdækning 99%, vaccinationseffektivitet 95% og en sandsynlighed for infektion forårsaget af HIB inden for barnets 6 første måneder på 3%). Diverse sandsynligheder mht. meningitis, epiglottitis og andre sygdomsmanifestationer er specificeret i artiklen. Omkostningerne blev primært baseret på en anden svensk undersøgelse (Berg et al 1996). De direkte omkostninger (specificeret i artiklen) omfattede blandt andet omkostninger til vaccine, indlæggelse og ambulante besøg på sygehuse og livstidsomkostninger ved alvorligt og moderat høretab og døvhed. De indirekte omkostninger (specificeret i artiklen) omfattede blandt andet produktionstab som følge af forældrefravær fra arbejde i tilfælde af børn med meningitis (18 dage) og epiglottitis (10 dage) med en given gennemsnitsløn samt transportomkostninger. De indirekte omkostninger blev opgjort ud fra en alternativ omkostningstilgang og inddrog blandt andet en vurdering af et liv til 11,8 mio. svenske kr. I undersøgelsen blev omkostninger opgjort og effekter diskonteret i monetære termer med og uden et vaccinationsprogram. Det svenske vaccinationsprogram fandtes omkostningsbesparende, når de indirekte omkostninger blev medtaget (18). I en dansk statsvidenskabelig speciale-afhandling gennemførtes en cost-effectiveness analyse af indførelse af et dansk HIB-vaccinationsprogram. Analysen var baseret på beregninger (specificeret i afhandlingen) dels af udgifterne til vaccine og lægekonsultationer (programudgifterne), dels af de omkostninger til sygebesøg og lægevagt, hospitalsophold og medicin i forbindelse med sygdommen samt pleje af syge børn og børn med handicap som følge efter sygdom forårsaget af *Haemophilus influenzae*, som man ville undgå som følge af vaccinationsprogrammet. Desuden blev det produktionstab opgjort, der var en følge af at forældrene til syge børn måtte blive hjemme fra arbejde. Sparede liv og undgåede varige men blev indirekte værdisat ud fra den trufne beslutning om at iværksætte et dansk vaccinationsprogram. Det blev konkluderet, at ulemperne (udgifterne) på 28 års sigt ved et dansk vaccinationsprogram væsentligt oversteg fordelene. Ved beslutningen om indførsel af Hib-vaccination blev værdien af et barns liv i 0-5 års alderen fastsat til 1,6-3,2 mio. kr. Antages dette er indførelse af Hib-vaccination økonomisk set en god idé (19).

11. Etik

Vaccinationen gives til raske børn. Ved indførelse af en børnevaccination skal man vurdere helbredsrisikoen for den sygdom, der forebygges i forhold til risikoen for eventuelle vaccinationsbivirkninger (11). Antallet af alvorlige bivirkninger ved vaccinationen er uhyre beskedent.

12. Barrierer for anvendelse af indsatsen

Det er vigtigt, at der er en vis tilslutning til vaccinationsprogrammet, da man ellers kan risikere, at sygdommens epidemiologi ændres i en ugunstig retning, hvor flere børn får sygdommen i en ældre alder, hvor den måske er alvorligere.

Dette forudsætter, at forældrene har tillid til programmet, hvilket igen forudsætter åbenhed og information ikke mindst om bivirkningerne (20). Tilslutningen til en vaccination har vist sig blandt andet at afhænge af den praktiserende læges indstilling til vaccinen samt af forældrenes viden og holdninger.

13. Referencer

1. Harrison's Online. Kapitel 152. The McGraw-Hill Companies. Last modified July 13, 1999.
2. Last JM, Wallace RB. Public Health and Preventive Medicine. 14th edition. Appleton and Lange 1998.
3. Kristensen K, Kaaber K, Rønne T, Olesen Larsen S, Henrichsen J. Epidemiology of Haemophilus influenzae type b infections among children in Denmark in 1985 and 1986. Acta Paediatr Scand 1990;79:587-92.
4. Plesner A-M, Rønne T. Børnevaccinationsprogrammet, baggrund, status og fremtid. Ugeskr Læger 1994;156:7497-503.
5. Iwarson S. Allmän spädbarnsvaccination mot H. Influenzae typ b önskvärd och genomförbar. Läkartidningen 1991;88:4410.
6. Statens Seruminstitut. HIB-vaccination 1993. EPI-NYT 1994;10.
7. Rønne T. Det danske børnevaccinationsprogram. Ugeskr Læger 1997;159:1584-5.
8. Sundhedsstyrelsens Vejledning om gratis vaccination mod smitsomme sygdomme mv. fra december 1996.
9. Kristensen MB, Friis H, Rassing MR. Lægemiddelkataloget 2000. Dansk Lægemiddelinformation A/S. København 2000.
10. Statens Serum Institut. Tilslutning til børnevaccinationsprogrammet 1988-1996. EPI-NYT 1997;47.
11. Hansen KG. Vaccination against Haemophilus influenzae type b (Hib) in the Danish Childhood Vaccination Programme. Ph.D.-thesis. University of Copenhagen, Denmark 1997.
12. Garpenholt Ö. The impact of Haemophilus influenzae type b vaccination in Sweden. Scand J Infect Dis 1996;28:165-9.
13. Peltola H, Aavitsland P, Hansen KG, Jónsdóttir KE, Nøkleby H, Romanus V. Perspective: A five-country analysis of the impact of four different Haemophilus influenzae type b conjugates and vaccination strategies in Scandinavia. J Infect Dis 1999;179:223-9.
14. Peltola H. Haemophilus influenzae type b disease and vaccination in Europe: lessons learned. Pediatr Infect Dis J 1998;17:126-32.
15. Trollfors B. Cost-benefit Analysis of general vaccination against Haemophilus influenzae type b in Sweden. Scand J Infect Dis 1994;26:611-4.
16. Statens Serum Institut. Vaccinationsreaktioner 1994-95, del I. EPI-NYT 1997;21.
17. Statens Serum Institut. Vaccinationsreaktioner 1996-97, del I. EPI-NYT 1999;36.

18. Garpenholt Ö, Silfverdal S-A, Levin L-Å. Economic evaluation of general childhood vaccination against Haemophilus influenzae Type b in Sweden. Scand J Infect Dis 1998;30:5-10.
19. Lind DE, Lindeneg K. Vaccination mod Hib i Danmark? Statsvidenskabelig afhandling, Københavns Universitet 1994.
20. Kamper-Jørgensen F, Almind G. Forebyggende sundhedsarbejde 3. udg. Munksgaard 2000.

14. Links

Statens Serum Institut
Sundhedsstyrelsen
Lægemiddelstyrelsen
Lægemiddelkataloget

15. Forfattere

Metodegennemgangen blev afsluttet i marts 2001 på Statens Institut for Folkesundhed ved Stentebjerg-Olesen M, Koefoed BG og Keiding L. Afsnit om økonomi er skrevet på basis af oplæg fra DSI.

Opdateret i januar 2003 af 1. reservelæge Peter Andersen, Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut