Region Stockholm

17

Yttrande över motion 2018:18 av Linda Älegård (S) om flytt av ålder för mässlingvaccination

HSN 2018-1695

Hälso- och sjukvårdsnämnden
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Smittskydd Stockholm
Per Follin

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2019-02-01

HSN 2018-1695

Hälso- och
sjukvårdsnämnden

Yttrande över motion 2018:18 av Linda Älegård (S) om flytt av ålder för mässlingvaccination

Ärendebeskrivning

Regionstyrelsen har begärt att hälso- och sjukvårdsnämnden ska yttra sig över motion 2018:22. I motionen föreslår Linda Älegård (S) att utifrån utredningsarbetet på Folkhälsomyndigheten uppdra åt regionstyrelsen att flytta första dosen av mässling-påssjuka-röda hund (MPR) vaccinationen från 18 månader till 15 månaders ålder samt ge BVC resurser som skulle krävas för genomförande.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Motion 2018:18 av Linda Älegård (S)
Bilaga: Folkhälsomyndighetens kunskapsunderlag - tidpunkt för första dosen vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund. (publicerat 180601)

Ärendets beredning

Ärendet har beretts i folkhälsoberedningen.

Förslag till beslut

Hälso- och sjukvårdsnämnden beslutar

att till regionstyrelsen överlämna hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
I februari 2016 initierade Folkhälsomyndigheten en utredning med målet att belysa olika faktorer som har betydelse för den risk-nytta-värdering som ligger till grund för beslut om vid vilken ålder MPR-vaccination skall erbjudas inom det allmänna vaccinationsprogrammet för barn i Sverige. Under pågående utredningsarbete aktualiserades frågan om tidpunkten för första MPR dos av de större mässlingutbrott som inträffade i Stockholm 2017 och i Västra Götaland 2018. Möjligt behov antogs under utbrotten av att förkorta den mottagliga tidsperioden för ovaccinerade barn genom att tidigarelägga den första MPR vaccindosen.

Folkhälsomyndighetens slutliga bedömning av utredningen var dock att första dosen MPR-vaccin även fortsättningsvis som regel skall erbjudas vid 18 månaders ålder inom det allmänna vaccinationsprogrammet för barn.

Överväganden
Skälen som angavs i utredningen för att *inte* ändra 18-månaders ålder för första dosen var att sjukdomsbördan bland barn under 18 månader är mycket låg.

En genomgång av alla anmälda mässling fall i Stockholms län sedan 1997 styrker denna slutsats och visade att av totalt 187 fall så i inträffade 24 bland barn under 18 månader. I genomsnitt drabbades ungefär ett barn per år i en grupp om cirka 30 000 oskyddade barn (motsvarande en årskull mellan 6–18 månader).

Risken att smittas i Sverige och Stockholm är mycket låg eftersom mässling och röda hund är eliminerade och påssjuka är under kontroll.

Vaccinerna har bättre effekt, både på kort och på lång sikt om barnen är något äldre vid vaccination vilket studier och expertutlåtanden styrker.

Det nuvarande vaccinationsprogrammet med första MPR vaccinationen vid 18 månader är väl inarbetat och har hög acceptans. Förutom vaccination görs andra barnhälsovårdsinsatser vid 18 månader som ej bör tidigareläggas. Att tidigarelägga vaccinationen enbart skulle därför kräva ett extra mottagningsbesök för detta.
Barnhälsovårdens sakkunniga anser att det ej finns vinster med att vaccinationen tidigareläggs till 15 månader vare sig immunologiskt eller epidemiologiskt och att denna ståndpunkt gäller oavsett kostnaderna för ett

extra mottagningsbesök. Ändring av ett redan väl inarbetat och accepterat schema kan i sig innebära en risk att följsamheten till mässlingvaccinationen försämras.

Ekonomiska konsekvenser

Förslaget att sänka åldern till 15 månaders ålder skulle innebära cirka 29 000 extra BVC besök utifrån schabloniserad kostnad (200 kr) på totalt 5 800 000 kr.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut bedöms få oförändrade konsekvenser för patientsäkerheten för hela åldersgruppen

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas få oförändrade konsekvenser för jämlik och jämställd vård

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas få oförändrade konsekvenser för miljön.

Administrativa konsekvenser
Införande av ett extra BVC besök vid 15 månaders ålder skulle innebära ökade administration och personalresurser.

Vid framtagandet av detta utlåtande har Region Stockholms Expertråd vaccination tillfrågats, varav flera deltagare har ingått dels i Folkhälsomyndighetens utredningsgrupp dels i en särskild referensgrupp av sakkunniga.

Margareta Tufvesson
Tf. hälso- och sjukvårdsdirektör

Per Follin
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
Regionstyrelsen

Godkänd av Margareta Tufvesson, 2019-02-01

Folkhälsomyndigheten

Tidpunkt för första dosen vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund

Kunskapsunderlag



Tidpunkt för första dosen vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund

Kunskapsunderlag

Bindningar och jäv

För Folkhälsomyndighetens egna experter och sakkunniga som medverkat i rapporter bedöms eventuella intressekonflikter och jäv inom ramen för anställningsförhållandet.

När det gäller externa experter och sakkunniga som deltar i Folkhälsomyndighetens arbete med rapporter kräver myndigheten att de lämnar skriftliga jävsdeklarationer för potentiella intressekonflikter eller jäv. Sådana omständigheter kan föreligga om en expert t.ex. fått eller får ekonomisk ersättning från en aktör med intressen i utgången av den fråga som myndigheten behandlar eller om det finns ett tidigare eller pågående ställningstagande eller engagemang i den aktuella frågan på ett sådant sätt att det uppkommer misstanke om att opartiskheten inte kan upprätthållas.

Folkhälsomyndigheten tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av det framtagna materialet och därmed inverka på myndighetens möjligheter att agera sakligt och opartiskt. Bedömningen kan mynna ut i att experten kan anlitas för uppdraget alternativt att myndigheten föreslår vissa åtgärder beträffande expertens engagemang eller att experten inte bedöms kunna delta i det aktuella arbetet.

De externa experter som medverkat i framtagandet av denna rapport har inför arbetet i enlighet med Folkhälsomyndighetens krav lämnat en deklaration av eventuella intressekonflikter och jäv. Folkhälsomyndigheten har därefter bedömt att det inte föreligger några omständigheter som skulle kunna äventyra myndighetens trovärdighet. Jävsdeklarationerna och eventuella kompletterande dokument utgör allmänna handlingar som normalt är offentliga. Handlingarna finns tillgängliga på Folkhälsomyndigheten.

Denna titel kan laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/.

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, 2018.

Artikelnummer: 18013

Förord

Idag erbjuds barn den första dosen vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR-vaccin) vid 18 månaders ålder. Vid flera tillfällen har olika organisationer framfört att dosen bör tidigareläggas, för att ge barnen ett vaccinationsskydd tidigare i livet. Folkhälsomyndigheten har därför utrett frågan.

I detta kunskapsunderlag redogör vi för olika faktorer som Folkhälsomyndigheten beaktat inför beslutet om vid vilken tidpunkt den första dosen MPR-vaccin ska erbjudas inom det nationella allmänna vaccinationsprogrammet för barn. Underlaget vänder sig till den som vill få en djupare förståelse för det som ligger bakom Folkhälsomyndighetens bedömning.

Kunskapsunderlaget har tagits fram av Hélène Englund, tillsammans med Adam Roth, Tiia Lepp och enhetschef Ann Lindstrand, samtliga vid enheten för vaccinationsprogram. Läkemedelsverket har bidragit med underlag om vissa effekt- och säkerhetsaspekter. Kunskapsunderlaget har under arbetets gång granskats av två olika referensgrupper.

Folkhälsomyndigheten

Johan Carlsson
Generaldirektör

Innehåll

Förkortningar 9

Folkhälsomyndighetens bedömning 11

Bakgrund till Folkhälsomyndighetens bedömning 12

Summary 14

Conclusions of the Public Health Agency of Sweden 15

Utredningen 17

Bakgrund 17

Mål 17

Förutsättningar och avgränsningar 18

Metoder 18

Mässling, påssjuka och röda hund 22

Sjukdomsinformation 22

Handläggning vid utbrott 24

Globala elimineringsmål 24

Epidemiologiskt läge 25

Sjukdomsbörda i Sverige 26

Vaccinationsprogram 36

Världshälsoorganisationens rekommendationer 36

Det svenska vaccinationsprogrammet 37

Rekommendationer för vaccination inför utlandsresor 39

Tidpunkt för första MPR-dosen i andra länders vaccinationsprogram 39

Serologiska mätmetoder 42

Mätmetodens betydelse i serologiska studier 42

Barnets skydd mot infektioner 43

Maternella antikroppar 43

Immunförsvarets mognad 44

Immunsvar på mässlingsinfektion och vaccination 46

Skillnader mellan infektion och vaccination 47

Effekt- och säkerhetsaspekter gällande MPR-vaccin 48

Tillgängliga MPR-vaccin 48
Effekt av MPR-vaccin i olika åldrar 48
Biverkningsprofil vid MPR-vaccination i olika åldrar 58
Diagnostisering av medfödda immunbristsjukdomar 59
Effekt och säkerhet vid samtidig administrering av MPR-vaccin, hexavalent vaccin och vaccin mot pneumokocker 59
Ospecifika effekter och effekter av ordningsföljden av olika vaccin 62
Genomförande och logistik 65
Det svenska barnhälsovårdsprogrammet 65
Teknik och logistik vid flera samtidiga vaccinationer 66
Acceptans för tre samtidiga vaccinationer 67
Konsekvenser av olika vaccinationsåldrar 72
Påverkan på sjukdomsbörda 72
Risk för utbrott 72
Immunitetsgrad bland barn under 2 år 74
Immunitetsgrad fram till andra dosen 76
Vaccinationer inför utlandsresor 76
Konsekvenser för hälso- och sjukvården 77
Följsamhet till vaccinationsprogrammet 80
Påverkan på elimineringsstatus 81
Möjligheter till uppföljning av vaccinationsprogrammet 81
Bedömning av olika vaccinationsåldrar 82
Andra åtgärder för att minska risken för att små barn smittas 84
Ökad vaccination inför utlandsresor 84
Höjd vaccinationstäckning lokalt 84
Höjd vaccinationstäckning i befolkningen 85
Förbättrad triage och vårdrutiner 85
Bilaga 1. Referensgrupp för MPR-vaccination 86
Referenser 88

Förkortningar

aOR	Justerad oddskvot (från engelskans *adjusted odds ratio*)
DTP	Kombinerat vaccin mot difteri, stelkramp och kikhosta
DTPa-HBV-IPV/Hib	Kombinerat vaccin mot difteri, stelkramp och kikhosta (acellulärt vaccin), hepatit B och polio, med eller utan en komponent mot Haemophilus influenzae typ b (Hib)
EEA	Europeiska ekonomiska samarbetsområdet
ELISA	Antikroppsbaserad testmetod (från engelskans *enzyme-linked immunosorbent assay*)
EU	Europeiska unionen
Hib	Haemophilus influenzae typ b
HR	Riskkvot (från engelskans *hazard ratio*) som uttrycker antalet händelser per enhet persontid
IFN	Interferon
IPV	Inaktiverat poliovaccin
IU	Internationella enheter (från engelskans *international units*)
KRS	Kongenitalt rubellasyndrom
MCV	Mässlingsinnehållande vaccin (från engelskans *measles containing vaccine*)
MPR-vaccin	Kombinerat vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund
MPRV-vaccin	Kombinerat vaccin mot mässling, påssjuka, röda hund och vattkoppor
NT	Neutralisationtest
OE	Ospecifika effekter
OR	Oddskvot (från engelskans *odds ratio*)
PCV	Konjugerat pneumokockvaccin
PRN	Plackneutralisationstest (från engelskans *plaque reduction neutralisation assay*)
RR	Relativ risk (på engelska *risk ratio*)
RSV	Respiratoriskt syncytialvirus
SAGE	Världshälsoorganisationens strategiska expertgrupp (från engelskans *Strategic Advisory Group of Experts*)

SCID	Svår kombinerad immunbrist (från engelskans *severe combined immunodeficiency*)
SSPE	Subakut skleroserande panencefalit
SVC	Skandinaviska verifikationskommittén för elimineringen av mässling och röda hund
WHO	Världshälsoorganisationen (från engelskans *World Health Organization*)

Folkhälsomyndighetens bedömning

Folkhälsomyndigheten bedömer att första dosen MPR-vaccin även fortsättningsvis som regel ska erbjudas vid 18 månaders ålder inom det allmänna vaccinationsprogrammet för barn. Detta är de främsta skälen:

- Sjukdomsbördan bland barn under 18 månaders ålder är mycket låg.
- Risken för att smittas i Sverige är mycket låg eftersom mässling och röda hund är eliminerade och påssjuka är under kontroll.
- Vaccinerna har bättre effekt, både på kort och på lång sikt, om barnen är lite äldre vid vaccination.
- Det nuvarande vaccinationsprogrammet är väl inarbetat och har hög acceptans.
- För närvarande saknas ett annat lämpligt tillfälle då MPR-vaccinationen kan erbjudas.

Vaccination vid 18 månaders ålder kommer att ge barnen ett individuellt gott skydd samt värna vaccinationsprogrammet och befolkningsimmuniteten och därmed bidra till att hålla mässling och röda hund eliminerade från landet. Folkhälsomyndigheten kommer dock att följa utvecklingen, och kan se över tidpunkten igen om relevanta faktorer förändras.

Barn som ska resa utomlands före 18 månaders ålder bör däremot få en MPR-vaccination innan avresa. Vid utlandsresor ökar risken för att barnen smittas och för att smitta importeras till Sverige, med inhemsk spridning och behov av smittskyddsinsatser som följd. Vaccinationer bör därför rekommenderas frikostigt till barn som ska resa utomlands. Folkhälsomyndigheten kommer att förtydliga rekommendationerna om MPR-vaccination om vaccination av barn och verka för att underlag och rekommendationer når fram till barnhälsovård, resemedicinska mottagningar och vaccinationsmottagningar, så att MPR-vaccination ges före 18 månaders ålder när det behövs. Barnhälsovården bör utarbeta rutiner för att systematiskt och regelbundet informera om behovet av att tidigarelägga vaccinationer inför utlandsresor. På så sätt får barnhälsovården bättre möjlighet att planera och anpassa barnens vaccinationsschema eller hänvisa familjen till en vaccinationsmottagning. Då kan barnen få ett så gott skydd som möjligt, och man kan minimera antalet extra besök med tillhörande kostnader. Tidigarelagd MPR-vaccination för barn i berörda områden kan även övervägas i samband med utbrott i Sverige.

Folkhälsomyndigheten bedömer att effektiviteten av första dosen MPR-vaccin är tillräckligt hög för att de barn som vaccineras vid eller efter 12 månaders ålder inte behöver vaccineras igen vid 18 månaders ålder. Doser givna från 12 månaders ålder ska därför även i fortsättningen räknas inom vaccinationsprogrammet. Vaccinationer som ges före 12 månaders ålder ska däremot räknas som extra doser, och de berörda barnen ska erbjudas en dos vid 18 månaders ålder.

Barn med särskilda behov behöver liksom tidigare ett individuellt anpassat vaccinationsschema. Det inkluderar barn med underliggande sjukdomar som inte kan vaccineras enligt programmet.

Bakgrund till Folkhälsomyndighetens bedömning

Vaccinationsprogrammen mot mässling, påssjuka och röda hund syftar till att eliminera sjukdomarna från Sverige, genom att uppnå en hög befolkningsimmunitet. Detta har uppnåtts genom det allmänna vaccinationsprogrammet för barn. Idag erbjuds alla barn i Sverige en första dos vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR-vaccin) vid 18 månaders ålder. Sjukdomsförekomsten bland barn under 18 månaders ålder är mycket låg och visar inte i sig något behov av att tidigarelägga vaccinationen. Antalet fall i åldersgruppen är så litet att man inte kan garantera att fallen blir färre, oavsett hur mycket tidigare den första dosen ges, eftersom vaccinet inte är 100 procent effektivt och alla barn inte kommer att vaccineras.

Det finns dock en risk att barn smittas under perioden mellan det att de maternella antikropparna avtagit och den första vaccinationen erbjuds, och risken är högre för de barn som ovaccinerade reser utomlands. MPR-vaccinationen kan tidigareläggas i samband med utlandsresor, men denna möjlighet når inte alla barn. Vaccinationer som inte kan genomföras vid något av barnhälsovårdens planerade hälsobesök kräver extra besök, med tillhörande kostnader och behov av tid och resurser, för både barnhälsovården och familjerna. Genom att tidigarelägga MPR-vaccinationen inom det allmänna vaccinationsprogrammet skulle den period som barnen är mottagliga för mässling minskas för alla barn. Även befolkningsimmuniteten skulle öka något. Det är också mer sannolikt att barn skulle vara vaccinerade före utlandsresor, särskilt de barn vars familjer i lägre utsträckning känner till eller utnyttjar möjligheten till tidigarelagd vaccination. Dessutom skulle behovet av extrabesök för vaccination inför utlandsresa minska.

Valet av vaccinationsålder baseras främst på en risk–nytta-bedömning där risken för smitta vägs mot viljan att få ett så bra immunsvar som möjligt. Om risken för smitta är hög är det fördelaktigt att vaccinera tidigt, för att förhindra sjukdomsfall. I Sverige, där risken för mässling är låg, bör vaccination inom ett nationellt vaccinationsprogram däremot som regel ske vid en tidpunkt då en hög andel barn kan antas svara på vaccinationen. Detta har stor betydelse för befolkningsimmuniteten och i förlängningen för att sjukdomarna ska fortsätta vara eliminerade. Det är särskilt viktigt idag eftersom sjukdomarna inte längre cirkulerar i landet, något som annars kunde förstärka immuniteten i befolkningen.

Barnhälsovården erbjuder hälsobesök vid bl.a. 10, 12 och 18 månaders ålder. MPR-vaccination före 12 månaders ålder är inte aktuellt, eftersom vaccinerna är betydligt mindre effektiva då jämfört med vaccination i högre åldrar. Vaccination mot påssjuka bör dessutom ges vid eller efter 12 månaders ålder.

Det finns flera anledningar till att det inte vore lämpligt att flytta MPR-vaccinationen till 12 månaders ålder. Immunsvaret och vaccineffektiviteten är lägre än vid en senare vaccination, och denna effekt kvarstår även efter andra dosen MPR-vaccin, vilket påverkar immuniteten i befolkningen på sikt. Ett stort hinder är också att tre vaccinationer då skulle ges vid samma tillfälle, något som sjukvårdspersonal och föräldrar har ställt sig tveksamma till. Det kan också kräva mer tid och resurser av barnhälsovården, även om detta skulle kunna vägas upp av att hälsobesöket vid 18 månader inte längre involverar en vaccination. Om de två andra vaccinationerna som idag erbjuds vid 12 månaders ålder (hexavalent vaccin och pneumokockvaccin) skulle tidigareläggas, kunde det ge utrymme för MPR-vaccinationen vid 12-månadersbesöket. Denna förändring skulle dock kräva en översyn av både vaccinationsprogrammet och barnhälsovårdsprogrammet.

En tidigareläggning till 15 månaders ålder skulle minska tiden som barn är mottagliga för mässling och innebära en anpassning till det faktum att barn idag har lägre nivåer av maternella antikroppar vid födseln. De övriga barnhälsovårdsinsatser som görs omkring 18 månaders ålder bör dock inte tidigareläggas, och därför är det inte aktuellt att flytta detta hälsobesök till 15 månaders ålder. Därmed skulle det behövas ett nytt hälsobesök vid denna ålder för att kunna erbjuda MPR-vaccinet då, till en kostnad om uppskattningsvis 18 miljoner kronor per år. Vinsterna i fråga om immunitet skulle dock bli begränsade.

Summary

Timing of the first dose of MMR-vaccine in the Swedish vaccination schedule

In Sweden, the aims of the vaccination programmes against measles and rubella are to eliminate the diseases from the country. The main strategy has been to attain a high level of population immunity. The first dose of measles, mumps and rubella (MMR) vaccine has been offered at 18 months of age since 1982. Through a well-functioning national vaccination programme for children, both measles and rubella have been successfully eliminated.

However, on several occasions different organizations have suggested that the dose should be shifted to an earlier age, in order to provide the children with protection earlier in life, especially considering that children born today receive lower levels of maternal antibodies and are more likely to travel abroad before 18 months of age. Routine visits at well-baby clinics are scheduled at 10, 12 and 18 months of age (as well as earlier and later in a child's life), and it is possible to vaccinate earlier than at 18 months of age: the MMR-vaccine can be given from 12 months of age within the vaccination programme, from 9 months within the approval of the vaccines and from 6 months (off-label) under particular circumstances. But if the vaccinations cannot be carried out during a routine visit at the well-baby clinic, extra visits must be scheduled, which require extra time and funding, and not all families are aware of the need to vaccinate earlier before travelling abroad. By providing the first MMR-dose earlier, all children would receive protection earlier and it would be more likely that children are vaccinated before travelling abroad – including those children that would otherwise travel unvaccinated. Also, extra visits could be avoided. Therefore, the Public Health Agency of Sweden reviewed and analysed factors of importance for deciding at which age to offer MMR1 within the Swedish national vaccination programme.

In Sweden, where the risk of measles infection is low, vaccinations within a national programme should generally be given at an age where a high proportion of children will produce a good immune response. This is of importance for population immunity and for keeping measles and rubella eliminated. This is of particular importance today, when population immunity is no longer boosted by virus circulation.

The disease burden of measles, mumps and rubella among children below the vaccination age is very low and a reduction cannot be guaranteed no matter how much earlier the first dose is given, since the vaccine effectiveness is not 100 per cent and not all children are vaccinated.

Vaccination before 12 months of age is not suitable because of reduced vaccine effectiveness compared to later vaccination and the fact that the first mumps vaccine dose should be given at or after 12 months of age.

There are several arguments against moving the MMR-vaccination to the 12-month visit. The immune response and vaccine effectiveness is lower, compared to a later vaccination, and this reduced immunologic effect remains also after the second dose of MMR-vaccine, thereby possibly affecting long-term population immunity. At the 12-month visit, health-care staff give hexavalent and pneumococcal vaccines and conduct a medical examination. They are reluctant to add more components to this already comprehensive visit and unwilling to give three vaccinations at the same time. Parents have also expressed hesitancy about having three vaccinations in one visit. Adding another vaccination might also require more time and therefore be associated with increased costs. However, these costs might be saved in the 18-month visits. Moving the two other vaccines to another visit (eg. 11 months of age) would remove the logistical barrier of three simultaneous vaccinations, but would necessitate an oversight of the entire vaccination schedule and child health programme.

Introducing an additional routine visit, for example at 15 months, would provide an opportunity to give the first dose of MMR earlier in the child's life and without other vaccines. However, this would cost approximately 2 million euros annually and the gains in immunity would be very small.

Conclusions of the Public Health Agency of Sweden

Based on the findings of this investigation, the Public Health Agency of Sweden has decided that the first dose of MMR-vaccine should remain at 18 months of age in the Swedish vaccination programme for children. The main reasons are as follows:

- The disease burden among children below 18 months of age is very low.
- The risk of infection in Sweden is very low due to measles and rubella being eliminated and mumps being under control.
- Both the short and long-term effects of MMR-vaccination improves with age at vaccination.
- The current vaccination programme works well and is highly accepted.
- There is currently no other suitable age for the first MMR-vaccination.

Vaccination at 18 months of age provides children with a good level of individual protection, as well as safeguarding the vaccination programme and population immunity, thereby contributing to maintenance of the elimination status of measles and rubella. The Public Health Agency will continue to monitor the situation and will reconsider the timing if any relevant factors change.

Children who are travelling abroad before 18 months of age should however be given an MMR-vaccination before departure, as they will be at increased risk of infection. Vaccinations should be offered generously to children travelling abroad, and free of charge if local circumstances allow. Giving the MMR-vaccination

earlier to children in affected areas can also be considered during outbreaks of measles in Sweden.

The Public Health Agency of Sweden considers the vaccine response to the first dose of MMR-vaccine to be adequate when given at or after 12 months of age, so that another dose does not have to be given at 18 months of age. Therefore, doses given from 12 months on should be considered to be within the vaccination programme. However, children vaccinated before 12 months of age should be offered an additional dose at 18 months of age.

N.B. The title of the publication is translated from Swedish, however no full version of the publication has been produced in English.

Utredningen

Bakgrund

Sedan 1982 erbjuds den första dosen kombinerat vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR-vaccin) vid 18 månaders ålder. Socialstyrelsen initierade 2005 en revision av vaccinationsprogrammet för barn, vilken resulterade i ett nytt program 2007. I den utredningen diskuterades om den första dosen MPR-vaccin skulle tidigareläggas i syfte att bättre skydda de små barnen:

> De utsätts idag för en större risk, med tanke på att många småbarnsfamiljer reser utomlands till länder där sjukdomarna fortfarande förekommer. De har också troligen ett sämre skydd från maternella antikroppar, då de flesta mödrar idag inte haft naturlig sjukdom, utan är vaccinerade. De har då lägre nivåer av antikroppar när de föder sina barn (1).

Socialstyrelsens expertgrupp var dock tveksam till vaccination före ett års ålder och ansåg det vara klokt att hålla isär MPR-vaccinationen och det pentavalenta vaccin som erbjöds vid 12 månaders ålder. Efter det fanns inget schemalagt besök på barnavårdscentralen före 18 månaders ålder, vilket medförde att tidpunkten för MPR-vaccinationen behölls.

År 2013 rapporterades det största antalet fall av mässling i Sverige sedan år 2000. Tretton av de smittade var yngre än 18 månader gamla, och detta aktualiserade frågan om tidigarelagd MPR-vaccination (2). Året efter tog Socialstyrelsen fram en nationell handlingsplan för att hindra spridning av mässling och röda hund, och i den identifierades att en utvärdering av tidpunkten för första dosen MPR-vaccin var en viktig åtgärd (3). År 2014 fick Folkhälsomyndigheten överta uppgiften att utvärdera tidpunkten och ta fram ett kunskapsunderlag i frågan.

Vid olika tillfällen har också representanter för Barnläkarföreningen, Infektionsläkarföreningen, Smittskyddsläkarföreningen, Riksföreningen för skolsjuksköterskor och Svenska Skolläkarföreningen lämnat synpunkter på vilka ändringar av nationella vaccinationsprogram som bör utredas, och enligt dem var det prioriterat att utreda en tidigareläggning av MPR-vaccinationen.

I februari 2016 initierade Folkhälsomyndigheten en utredning om förutsättningarna för att tidigarelägga den första dosen MPR-vaccin och vilken ålder som i så fall vore mest lämplig.

Mål

Utredningen skulle belysa olika faktorer som har betydelse för den risk–nytta-värdering som ligger till grund för beslut om vid vilken ålder MPR-vaccination ska erbjudas inom det allmänna vaccinationsprogrammet för barn i Sverige.

Förutsättningar och avgränsningar

I Sverige finns inga vacciner mot enbart mässling, påssjuka eller röda hund tillgängliga. Utredningen skulle därför huvudsakligen gälla vaccination med kombinationsvaccin mot alla tre sjukdomar (MPR-vaccin).

MPR-vaccination kan kombineras med vaccination mot vattkoppor genom ett sådant kombinationsvaccin (MPRV-vaccin). Det har dock inte beaktats i denna utredning, eftersom vattkoppor inte omfattas av det allmänna vaccinationsprogrammet för barn.

Metoder

Utredningen utgick från de tretton faktorer som återfinns i smittskyddsförordningen (SFS 2004:255) och som ska analyseras inför förslag till regeringen om att ändra nationella vaccinationsprogram. Denna utredning berörde vaccination mot en sjukdom som redan ingår i ett nationellt program, och därför anpassades utredningens innehåll, format och omfattning efter de aktuella behoven.

Underlag från Läkemedelsverket

Läkemedelsverket bistod med underlag om säkerhetsprofilen vid vaccination med MPR-vaccin i åldern 12–17 månader (jämfört med vaccination vid 18 månaders ålder) samt om effekt och säkerhet då MPR-vaccin administreras samtidigt som konjugerat pneumokockvaccin (PCV) och hexavalenta vacciner.

Underlag från SmiNet

Genom databasen SmiNet administreras elektroniska fallanmälningar gällande smittsamma sjukdomar som är anmälningspliktiga enligt smittskyddslagen. SmiNet drivs av Folkhälsomyndigheten och landstingens smittskyddsläkare. Ur databasen exporterades information om bland annat ålder och vaccinationsstatus för samtliga fall av mässling, påssjuka och röda hund som anmälts under perioden 1 januari 2007–30 juni 2017.

Underlag från Socialstyrelsens patientregister

Folkhälsomyndigheten begärde ut data från Socialstyrelsens patientregister för de patienter under 5 år som registrerats med en diagnoskod för mässling, påssjuka eller röda hund (tabell 1) som huvuddiagnos (huvudsakliga skälet till vården) eller bidiagnos (bidragande orsak till vården), inom slutenvård eller specialiserad öppenvård under perioden 2001–2015. Eftersom en preliminär analys hade visat att antalet fall var litet valdes en längre tidsperiod, för att få en bättre bild av sjukdomsbördan. År 2015 var det senaste året som registerdata fanns tillgängligt vid beställningstillfället. Medfött rubellasyndrom (P35.0) inkluderades inte.

Tabell 1. Diagnoskoder enligt ICD-10 för mässling, påssjuka och röda hund

B05	**Mässling**
B05.0	Mässlingsencefalit
B05.1	Mässlingsmeningit
B05.2	Pneumoni som komplikation till mässling
B05.3	Otit som komplikation till mässling
B05.4	Mässling med tarmkomplikationer
B05.8	Mässling med andra specificerade komplikationer
B05.9	Mässling utan komplikation
B26	**Påssjuka**
B26.0	Påssjukeorkit
B26.1	Påssjukemeningit
B26.2	Påssjukeencefalit
B26.3	Påssjukepankreatit
B26.8	Påssjuka med andra specificerade komplikationer
B26.9	Påssjuka utan komplikation
B06	**Röda hund**
B06.0	Röda hund med neurologiska komplikationer
B06.8	Röda hund med andra specificerade komplikationer
B06.9	Röda hund utan komplikation

Litteraturunderlag

Folkhälsomyndigheten utgick från referenslitteratur och vetenskapliga artiklar samt rapporter och webbaserad information från WHO och olika länders folkhälsomyndigheter för att sammanställa detta kunskapsunderlag. Därefter genomfördes strukturerade litteratursökningar för att bättre beskriva effekt och säkerhet av MPR-vaccin i olika åldrar, samt ospecifika effekter av mässlingsinnehållande vaccin.

Effekt av MPR-vaccin i olika åldrar

För att identifiera relevanta vetenskapliga artiklar om effekt av MPR-vaccin gjordes ett antal sökningar i databasen PubMed, under juli 2016. Söktermerna baserades på PICO (*population, intervention, comparator, outcome)*. Populationen av intresse var barn 9–18 månader gamla. Interventionen avsåg vaccination med MPR-vaccin eller enskilt mässlingsvaccin, och jämförelsegruppen var barn vaccinerade vid andra åldrar. Som utfall eftersöktes serokonversion, seroprevalens eller skyddseffekt alternativt vaccineffektivitet. Studier av relevanta interventioner och utfall granskades om åldersgrupperna vid vaccination var definierade och avgränsade, och om artiklarna var skrivna på engelska, tyska, svenska, norska eller danska. Referenslistorna granskades för att identifiera andra relevanta artiklar.

Biverkningar och säkerhet av MPR-vaccin

En sökning gjordes den 20 februari 2018 i databasen PubMed efter artiklar som var relaterade till biverkningar och säkerhet av MPR-vaccin. Följande söksträng användes: ((MMR[All Fields] OR Measles-Mumps-Rubella Vaccine[Mesh]) AND (Vaccination/adverse effects[Mesh] OR Vaccines/adverse effects[Mesh:NoExp])). För att identifiera artiklar med relation till vaccinationsprogram gjordes en tilläggssökning med söksträngen (Immunization Programs[Mesh] OR vaccination program* OR immunization program*).

Ospecifika effekter av mässlingsinnehållande vaccin

En sökning i databasen PubMed den 10 januari 2018 med söksträngen ((measles OR MMR) AND vaccine AND effect) gav 205 artiklar som var publicerade från november 2012 och framåt. Artiklar bedömdes kunna vara relevanta för utredningen om de studerat effekt av mässlingsinnehållande vaccin (MCV) på generell dödlighet alternativt infektionsrelaterad dödlighet eller sjukhusinläggningar. Totalt 28 artiklar var möjligt relevanta vid en granskning av titlar och sammanfattningar, och av dem var 7 originalstudier och 7 översiktsartiklar fortsatt relevanta efter granskning. Ytterligare studier identifierades genom att granska referenslistorna i de relevanta artiklarna. Sammantaget identifierades 3 randomiserade studier (101-103) och 4 observationsstudier (104-107) av ospecifika effekter av MCV i låginkomstländer.

Enkät till barnhälsovårdsenheter

I augusti–september 2016 fick barnhälsovården i alla regioner och landsting ett antal frågor via e-post om rutinbesök, synen på MPR-vaccination, behov av informationsinsatser, kostnader, m.m.. Totalt 14 landsting och regioner lämnade in svar som var formulerade i BHV-team.

Enkät till föräldrar om MPR-vaccination

Hälsorapport består för närvarande av cirka 5 000 inbjudna personer från hela Sverige. De får ett e-postmeddelande ungefär en gång i månaden om att det finns en enkät att besvara via Hälsorapports webbplats.

I november–december 2017 fick de frågor om det nuvarande vaccinationsschemat och om att eventuellt tidigarelägga MPR-vaccinationen till 12 månader. De informerades om att två andra vaccinationer i så fall också skulle erbjudas vid 12 månader och att en tidigareläggning alltså skulle innebära tre stick. Totalt svarade 3 875 personer på novemberenkäten, varav 1 595 hade barn under 18 år skrivna i hushållet. Av respondenterna hade 557 stycken minst ett barn under 5 år, varav 207 stycken hade minst ett barn under 2 år.

Enkät till smittskyddsenheterna

I oktober 2017 ställde Folkhälsomyndigheten ett antal frågor till landets smittskyddsenheter rörande mässling och röda hund genom en webbaserad enkät.

Bland annat frågade vi om de hade rutiner för att hantera utbrott, vilka som rekommenderas vaccination i samband med utbrott av mässling och vilken roll smittskyddsenheten har när det gäller vaccinationer. Enheterna fick också ge sina åsikter kring huruvida deras arbete skulle bli enklare om första dosen MPR-vaccin gav tidigare inom det allmänna vaccinationsprogrammet för barn. Totalt 20 av 21 landsting svarade på enkäten.

Intervju med personal inom barnhälsovården i Stockholms läns landsting

Den 31 oktober 2017 intervjuade Folkhälsomyndigheten personal inom barnhälsovården i Stockholms läns landsting: två sjuksköterskor och vårdutvecklare samt en psykolog. Frågorna rörde följande ämnen:

- Smärtupplevelser hos små barn och skillnader vid olika åldrar
- Utvecklingsfaser mellan 10 och 18 månader och eventuell relevans för vaccinationer
- Förväntade attityder till tre stick, bland barn, föräldrar och BVC-personal
- Injektionsteknik och genomförande av tre vaccinationer vid samma tillfälle (injektionsställen, samarbete med annan sjuksköterska, fasthållning)
- Attityder, vinster och svårigheter med extra hälsobesök vid olika åldrar

Referensgruppsmöten

Den 6 februari 2018 samlade Folkhälsomyndigheten representanter för olika professioner som arbetar nära med vaccinationsprogrammet (se bilaga 1) för att diskutera vilken tidpunkt som vore mest lämplig för den första dosen MPR-vaccin. Ett utkast till detta kunskapsunderlag hade skickats ut inför mötet. Varje avsnitt hade sammanfattats med en bedömning och detta användes som diskussionsunderlag. Vid mötet gick gruppen noggrant igenom alla avsnitt och enades antingen om bedömningen, eller föreslog att den skulle omformuleras. Deltagarna diskuterade också för- och nackdelar med olika åldrar för MPR-vaccination (12, 15 och 18 månaders ålder).

Den 23 mars 2018 föredrogs utredningen för Folkhälsomyndighetens referensgrupp för nationella vaccinationsprogram. Även denna grupp fick före mötet granska ett utkast till kunskapsunderlaget och lämna synpunkter på föreslagen vaccinationsålder.

Mässling, påssjuka och röda hund

Sjukdomsinformation

Mässling

Mässling (morbilli) är en av de mest smittsamma virussjukdomar som finns. Viruset sprids via små luftdroppar eller droppkärnor och kan inomhus följa med luftströmmarna långa sträckor.

Ett klassiskt insjuknande börjar med övre luftvägssymtom, särskilt torrhosta och irriterade ögon (konjunktivit), och tilltagande feber som kan bli hög. Efter två till fyra dagar tillkommer ett fläckformigt hudutslag som börjar i ansiktet och sprider sig över hela kroppen (4). Små vita fläckar på munslemhinnorna (Kopliks fläckar) är typiska för mässling och uppträder två till tre dagar innan utslagen. Leverpåverkan är vanligt hos vuxna med mässling (upp till 70 procent i publicerade fallserier) och ibland även lymfkörtelförstoring (5, 6).

Omkring 20–30 procent av de rapporterade mässlingsfallen får en eller flera komplikationer (7-9). Barn som smittas av mässling före 5 års ålder löper större risk att få komplikationer än barn som smittas senare i livet (8). Risken är även högre bland vuxna och immunsupprimerade individer (8). Diarré är vanligt, liksom sekundära infektioner, t.ex. bakteriell öron- eller lunginflammation. Vartdera tillståndet förekommer i 6–8 procent av fallen. Hjärninflammation är en sällsynt men allvarlig komplikation, som förekommer hos cirka ett fall per 1 000 insjuknade och som kan leda till kramper, dövhet, permanenta hjärnskador eller dödsfall (10).

I mycket sällsynta fall kan en svår hjärninflammation uppstå flera år efter en mässlingsinfektion, så kallad subakut skleroserande panencefalit (SSPE), som alltid har dödlig utgång. Risken uppskattas till 1 per 10 000–100 000 insjuknade (7, 9, 11, 12), men risken är förhöjd bland barn som infekteras tidigt i livet och särskilt de som infekteras under första levnadsåret (13, 14).

Dödligheten i mässling uppskattas till cirka 1 dödsfall per 1 000–5 000 mässlingsfall i höginkomstländer (med god sjukvård, hög vaccinationstäckning och en högre genomsnittlig ålder bland fallen). Barn som smittas av mässling före 5 års ålder löper större risk att avlida än barn som smittas senare i livet (8). Risken att avlida är särskilt hög bland barn som smittas när de är under 1 år och bland personer med pågående immunnedsättande läkemedelsbehandling (15). Lunginflammation är den främsta orsaken till mässlingsrelaterade dödsfall (9).

Vaccinerade personer som ändå insjuknar i mässling har oftast en annan klinisk bild eller ett mildare sjukdomsförlopp och kan vara mycket mindre smittsamma genom sin partiella immunitet (8, 16-18).

Påssjuka

Påssjuka (parotit) är också en smittsam virussjukdom, dock mindre smittsam än mässling. Virus finns i saliven och kan överföras till andra genom droppsmitta eller via direktkontakt. Sjukdomen börjar oftast med måttlig feber och tilltagande ömhet och svullnad över först den ena och sedan den andra öronspottkörteln. Svullnaden är i regel tydligt synlig. I okomplicerade fall brukar tillståndet läka ut på cirka en vecka.

Parotitvirus kan även angripa andra körtlar och orsaka lokala inflammationer. Testikelinflammation förekommer i 3–10 procent av fallen bland postpubertala pojkar och män (19-21). Om den blir dubbelsidig finns en liten risk för sterilitet. Inflammation av äggstockar förekommer mer sällan, i upp till 1 procent av fallen bland postpubertala flickor och kvinnor, men är inte kopplat till infertilitet (19). Hjärnhinneinflammation orsakad av parotitvirus förekommer bland mindre än 5 per 1 000 insjuknade, men är i regel ganska lindrig och snabbt övergående. Detta tillstånd kan åtföljas av bestående hörselnedsättning, oftast ensidig. Inflammation av bukspottskörteln och hjärninflammation förekommer också som komplikationer vid påssjuka, men är också ovanliga (mindre än 10 fall per 1 000 insjuknade).

Röda hund

Röda hund (rubella) är också mindre smittsam än mässling. Virus överförs som droppinfektion eller genom direkt kontakt med luftvägssekret, framförallt vid nära inomhuskontakt. Alla åldrar kan drabbas, men förr insjuknade de flesta i barn- och ungdomsåren (4).

Infektionen kan förlöpa helt utan symtom, men innebär vanligen en lindrig utslagssjukdom. Insjuknandet börjar i typiska fall med svullna lymfkörtlar bakom öronen och i nacken. Sedan följer ett diskret hudutslag, som oftast flyttar sig över kroppen. Milda luftvägssymtom liksom lätt förhöjd temperatur förekommer, och är vanligare hos vuxna än hos barn. Äldre barn och vuxna, särskilt kvinnor, kan få ledvärk eller ledinflammation. Komplikationer såsom hjärninflammation eller blödningar i olika organ förekommer men är ovanliga (något fall per 10 000 insjuknade). Utslaget kan saknas helt och sjukdomsbilden kan vara så lindrig att infektionen helt missas (4, 22).

Om en kvinna infekteras under tidig graviditet finns däremot en hög risk för allvarliga skador på fostret, framförallt på hjärna, hjärta, ögon och öron, så kallat kongenitalt rubellasyndrom (KRS). Barn som smittas i fosterlivet kan även få skador som upptäcks senare i livet, t.ex. beteendestörningar. Ett barn med medfödd röda hund kan utsöndra virus i 6–12 månader, eller under längre tid vid svår skada.

Handläggning vid utbrott

Smittskyddsenheterna har som regel huvudansvaret för att samordna smittspårning kring mässlingsfall samt vid utbrott, eftersom dessa ofta är komplicerade. Enheterna ger också generella riktlinjer för vaccination och råd om vaccination i enskilda fall, samt organiserar vaccinationsinsatser. I vissa fall kan smittskyddsenheterna även bidra ekonomiskt till sådana insatser.

När ett misstänkt mässlingsfall anmäls startar ett stort arbete; man behöver bland annat samla information om fallet, kartlägga kontakter samt planera och erbjuda lämplig postexpositionsprofylax (vaccin eller immunglobulin). Ofta är många aktörer involverade, bland annat smittskyddsenheter, vårdhygien, vårdcentraler och infektions- och barnkliniker. Ett enskilt fall kan resultera i många arbetstimmar, även om det exakta antalet är mycket svårt att uppskatta. Det initiala arbetet sträcker sig också ofta över flera dagar. Att kartlägga vilka som exponerats och deras immunstatus är en av de mer krävande uppgifterna, både i tid och i svårighetsgrad. Om en smittsam person t.ex. suttit i ett väntrum på en akutmottagning eller sökt vård vid flera tillfällen kan det röra sig om flera hundra personer som ska identifieras och kontaktas. De flesta tillfrågade smittskyddsenheter har angivit att kontakternas vaccinationsstatus och ålder påverkar handläggningen mycket.

Vaccination i samband med utbrott

Enligt Socialstyrelsens kunskapsunderlag från 2014 framgår det att alla som endast vaccinerats med en dos bör erbjudas vaccination i samband med ett utbrott (om det gått längre tid än en månad sedan den föregående dosen) (4). Det gäller även om det är oklart ifall personen tidigare fått en eller två doser mässlingsvaccin.

Samtliga smittskyddsenheter som svarade på enkäten i oktober 2017 angav att de rekommenderar MPR-vaccination till de kontakter som är ovaccinerade, de som endast fått en dos mässlingsinnehållande vaccin och de vars vaccinationsstatus är okänd. Enheterna uppgav att de kan göra undantag utifrån tid efter exposition, eventuell immunsuppression eller graviditet, och ålder under 6 månader.

Globala elimineringsmål

Mässling och röda hund kan enbart infektera människor och det finns mycket effektiva vaccin. Därmed finns förutsättningar för att utrota dessa två sjukdomar genom vaccinationsprogram. Att utrota mässling och röda hund ingår numera också i WHO:s långsiktiga mål (23). På vägen mot att utrota sjukdomen globalt kan den elimineras i olika delar av världen. Eliminering definieras i detta sammanhang som avsaknad av kontinuerlig cirkulation av virus i ett definierat geografiskt område under minst tolv månader, i närvaro av ett välfungerande övervakningssystem (24). Efter 36 månader av kontinuerlig cirkulation kan elimineringen anses vara verifierad. WHO:s strategi för att eliminera mässling, röda hund och KRS bygger på fem delar, varav en är att uppnå och bibehålla höga

nivåer av befolkningsimmunitet genom hög vaccinationstäckning (minst 95 procent) med två doser vaccin mot mässling och röda hund.

Alla sex WHO-regioner har eliminering av mässling som ett mål med tidpunkter för när sjukdomen ska vara eliminerad (25). Vad gäller röda hund har endast de amerikanska, europeiska och västra Stillahavsregionerna satt upp elimineringsmål (26). I Europa var år 2015 satt som mål för eliminering av båda sjukdomarna, men detta mål kunde inte uppnås och något nytt mål har ännu inte satts. Den amerikanska regionen är hittills den enda där någon av sjukdomarna faktiskt har eliminerats; röda hund verifierades vara eliminerat 2015 och mässling 2016.

Epidemiologiskt läge

Mässling, påssjuka och röda hund minskade snabbt när allmän vaccination av barn med två doser MPR-vaccin infördes år 1982. Från slutet av 1980-talet har det inte förekommit någon kontinuerlig inhemsk smittspridning i Sverige av mässling eller röda hund. Endast ett fåtal fall av påssjuka rapporteras varje år. Vid ett möte i oktober 2015 bedömde the Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination för Europa att det inte förekom någon inhemsk smittspridning av mässling eller röda hund i Sverige och att eliminering av mässling hade verifierats (27). Vid sammankomsten 2017 bedömde kommittén att även röda hund kunde förklaras vara eliminerat från Sverige (28).

Elimineringen medför att det är låg risk att smittas av mässling och röda hund i Sverige. Sjukdomarna cirkulerar dock alltjämt i andra delar av världen, även i Europa. Alla fall som inträffar i Sverige idag gäller personer som antingen är smittade utomlands (så kallade importfall) eller i Sverige inom en smittkedja som startat med någon som varit utomlands (importrelaterade fall). Smittspridningen från importfall är vanligtvis begränsad med endast ett fåtal sekundärfall tack vare den höga immuniteten i befolkningen och effektiva smittskyddsåtgärder. De senaste årens större utbrott har varit en följd av smitta i samband med vård, då ett stort antal personer exponerats varav en del saknat immunitet, eller smitta i en grupp med lägre vaccinationstäckning.

De tre sjukdomarna, som tidigare främst drabbade barn, har efter vaccinationsprogrammets införande alltmer dominerats av fall bland unga vuxna.

Framtida utveckling

Trots att det finns globala elimineringsmål för både mässling och röda hund är det osannolikt att sjukdomarna kommer att elimineras inom en nära framtid. Erfarenheterna från det globala initiativet för att utrota polio tyder på att sjukdomarna kan finnas kvar länge till. Importfall och efterföljande spridning inom landet kan därmed förväntas även i framtiden. Däremot är det låg risk för att sjukdomarna ska återetableras i Sverige, tack vare den höga vaccinationstäckningen inom det allmänna vaccinationsprogrammet för barn (29) och den generellt höga immuniteten i befolkningen (30).

Det finns inga bevis för att återkommande exponering för mässlingsvirus är nödvändig för att bibehålla ett långvarigt skydd, men en del studier tyder på att antikroppsnivåerna kan förstärkas genom återkommande subkliniska infektioner (31). En låg smittorisk för mässling innebär således att antikroppsnivåerna i befolkningen kan avta med tiden.

Ju fler som är vaccinerade i ett samhälle, desto vanligare blir genombrottsinfektioner, dvs. att vaccinerade individer insjuknar (32). Dessa kan alltså komma att bli vanligare i Sverige framöver, men fallen kommer troligen vara mildare och mindre smittsamma än fall bland ovaccinerade.

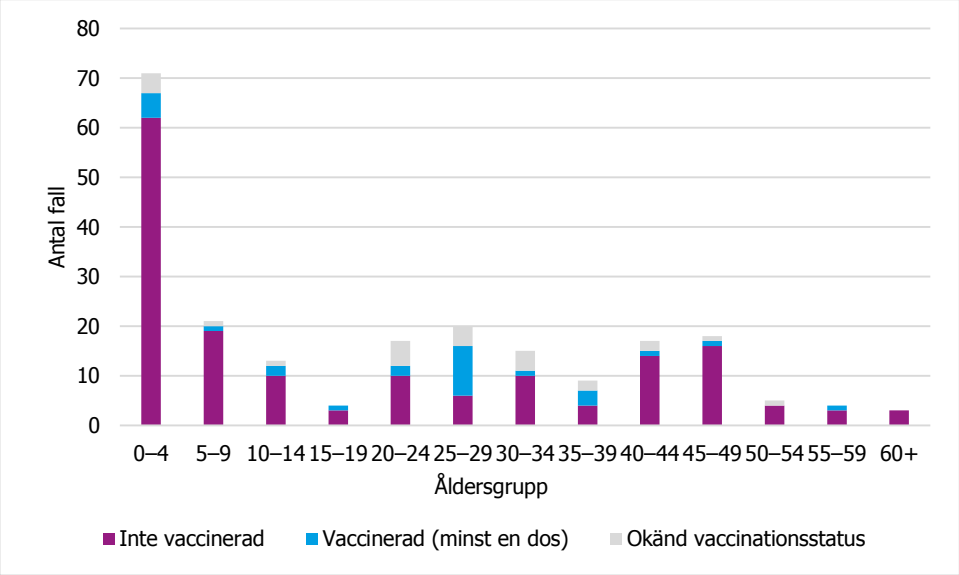
Sjukdomsbörda i Sverige

Incidens

Mässling

Under de senaste tio åren (1 januari 2007–30 juni 2017) har totalt 217 fall av mässling anmälts. De flesta gällde barn under 5 år (figur 1), och 40 av fallen var barn under 18 månaders ålder. I spannet 5–49 års ålder har ungefär lika många fall anmälts per åldersgrupp. Bland personer 50 år och äldre har endast ett fåtal fall av mässling anmälts. Majoriteten av personerna, oavsett åldersgrupp, har varit ovaccinerade (tabell 2).

Figur 1. Antal anmälda fall av mässling per åldersgrupp och vaccinationsstatus, 1 januari 2007–30 juni 2017.



Källa: SmiNet, Folkhälsomyndigheten.

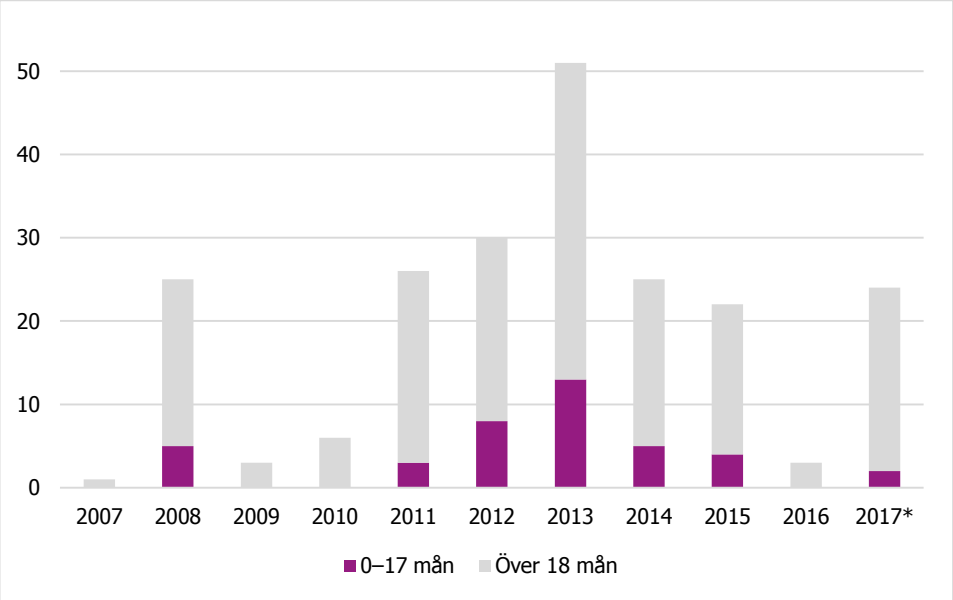
Tabell 2. Rapporterade fall av mässling (n = 216*) efter ålder och vaccinationsstatus, 1 januari 2007–30 juni 2017.

Åldersgrupp	Vaccinationsstatus			Totalt	Andel (%)
	Inte vaccinerade	Vaccinerade	Uppgift saknas		
0–8 mån	3			**3**	1,4
9–11 mån	11			**11**	5,1
12–14 mån	14		2	**16**	7,4
15–17 mån	9		1	**10**	4,6
18–23 mån	9	1		**10**	4,6
2–4 år	15	4	1	**20**	9,3
5–9 år	19	1	1	**21**	9,7
10 år och äldre	83	22	20	**125**	57,9
Totalt	163	28	25	216	100

* För ett barn under 2 år saknas exakt födelsedatum.

Mellan 1 och 51 fall av mässling (median 24 fall) har anmälts per år (figur 2). Antalet fall per år följer inte något särskilt mönster utan beror på i vilken utsträckning ovaccinerade personer råkar exponeras utomlands och vilken smittspridning som sker efter hemkomsten.

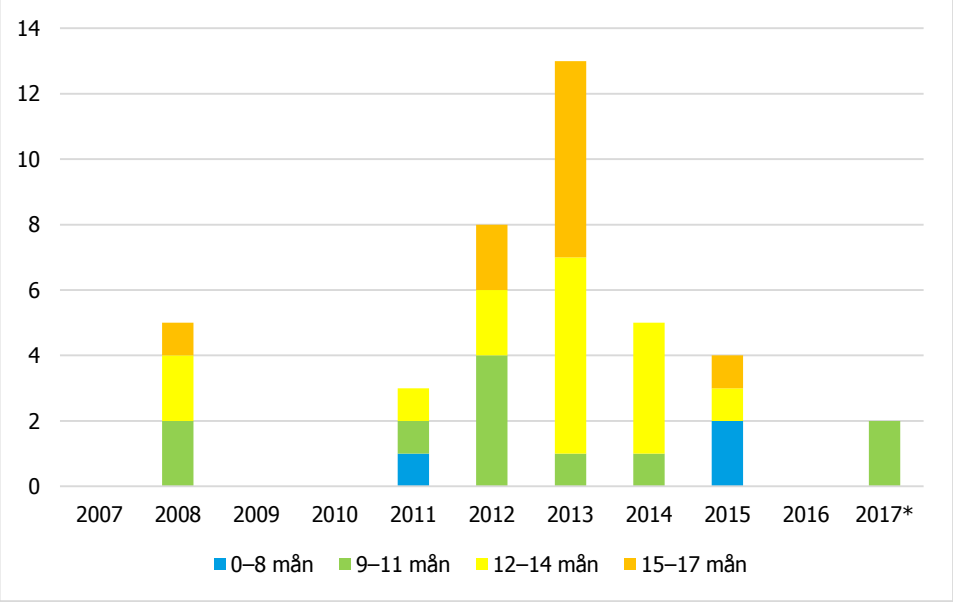
Figur 2. Antal anmälda fall av mässling per år och åldersgrupp, 1 januari 2007–30 juni 2017.



Källa: SmiNet, Folkhälsomyndigheten.

Bland barn under 18 månaders ålder har i genomsnitt 3,8 fall anmälts per år (figur 3) och antalet speglar det totala antalet fall under året (figur 2).

Figur 3. Antal anmälda fall av mässling under 18 månaders ålder per år och ålder i månader, 1 januari 2007–30 juni 2017.



Källa: SmiNet, Folkhälsomyndigheten.

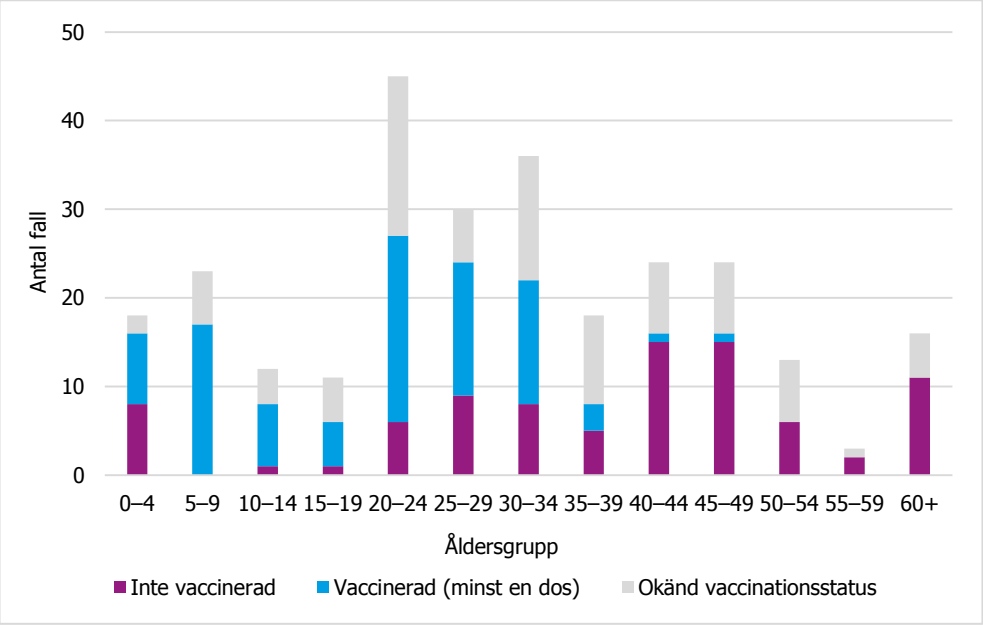
Av barnen som anmäldes med mässling under tidsperioden var 26 stycken 12–17 månader gamla. Samtliga var ovaccinerade eller så saknades uppgift om vaccinationsstatus (tabell 2). Totalt 10 barn hade smittats i samband med att de reste utomlands och 6 barn i samband med att de vistades inom vården; 5 barn smittades av familjemedlemmar eller släktingar och ytterligare 4 i samband med utbrott i bostadsområdet. För 1 av barnen framgick inte omständigheterna kring smittotillfället av fallrapporten.

Totalt 14 barn var yngre än 12 månader gamla när de smittades av mässling, 2 smittades utomlands i samband med resa, och 5 i samband med vårdkontakter. Resterande 7 barn smittades av familjemedlemmar, släktingar eller nära bekanta.

Påssjuka

Under de senaste tio åren har totalt 361 fall av påssjuka anmälts. I genomsnitt (median) har 33,5 fall anmälts per år, men upp till en tredjedel av fallen har inte varit laboratoriebekräftade. (Svullna spottkörtlar kan ha andra orsaker än infektion med parotitvirus vilket gör statistiken för denna sjukdom mindre specifik än för t.ex. mässling där de flesta fall är laboratoriebekräftade.) Till skillnad från mässling gäller de laboratoriebekräftade fallen av påssjuka framförallt unga vuxna 20–34 år, och nästan hälften av dem har varit vaccinerade (figur 4). Detta speglar vaccinets sämre långtidsskydd.

Figur 4. Antal anmälda laboratoriebekräftade fall av påssjuka per åldersgrupp och vaccinationsstatus, 1 januari 2007–30 juni 2017.



Källa: SmiNet, Folkhälsomyndigheten.

Under perioden har endast tre laboratoriebekräftade fall av påssjuka anmälts bland barn under 18 månaders ålder, och dessa barn var 16–17 månader gamla (tabell 3). Ytterligare två fall bland barn under 18 månader har rapporterats, men utan laboratoriebekräftelse.

Tabell 3. Åldersfördelning bland fall av påssjuka rapporterade 1 januari 2007–30 juni 2017, samt vaccinationsstatus för laboratoriebekräftade fall.

Ålder	**Laboratoriebekräftade fall**			**Kliniska fall**	**Totalt**
	Vaccinationsstatus				
	Inte vaccinerade	Vaccinerade	Uppgift saknas		
0–8 mån					0
9–11 mån					0
12–14 mån				2	2
15–17 mån	1		2		3
18–23 mån	2			1	3
2–4 år	5	8		14	27
5–9 år	0	17	6	11	34
10 år och äldre	79	67	86	60	292
Totalt	87	92	94	88	361

Röda hund

Under de senaste tio åren har 72 fall av röda hund rapporterats, med 0–5 fall (median 0,5 fall) per år, om man undantar år 2012 då 50 fall rapporterades i samband med ett utbrott i ett samhälle med låg vaccinationstäckning (se avsnittet Utbrott av röda hund). Endast två fall var under 18 månaders ålder; båda var 13 månader gamla. Ett fall rapporterades i samband med utbrottet år 2012 och det andra, som rapporterades år 2010, kunde inte bekräftas.

Dessutom har två barn med KRS rapporterats under tidsperioden. De föddes år 2011 respektive 2014 efter att deras mödrar smittats i utlandet (4).

Vårdbehov

I Socialstyrelsens patientregister finns uppgifter om vårdtillfällen för olika diagnoser inom slutenvård och specialiserad öppenvård. Diagnoserna måste inte vara laboratoriebekräftade, vilket gör att de har lägre specificitet än de flesta fall som anmäls enligt smittskyddslagen. I det utdrag ur registret som Folkhälsomyndigheten beställt fanns t.ex. uppgifter om 197 barn under 2 år som 2001–2015 fick vård med mässling (n = 82), påssjuka (n = 94) eller röda hund (n = 21) som huvud- eller bidiagnos. Under samma tidsperiod anmäldes 53 fall av mässling, 14 fall av påssjuka och 4 fall av röda hund enligt smittskyddslagen bland barn under 2 år. Eftersom antalet patienter i registret vida överstiger antalet anmälda fall bör statistiken tolkas med försiktighet.

Personer kan dessutom ha fått vård för diagnoserna inom den icke-specialiserade öppenvården, vilket gör att den totala sjukvårdsbelastningen per diagnos blir svår att uppskatta.

Majoriteten av barnen hade fått en huvuddiagnos specifik för mässling, påssjuka eller röda hund. En del barn hade en huvuddiagnos som är förenlig med någon av sjukdomarna (t.ex. lunginflammation, spottkörtelinflammation och nässelutslag), medan andra huvuddiagnoser har en tveksam koppling (t.ex. hemangiom, levertransplanterad och vattkoppor). Resultaten presenteras därför delvis uppdelat på barn med och utan någon av de tre sjukdomarna som huvuddiagnos.

Vårdformer

Majoriteten av barnen under 18 månaders ålder med MPR-diagnos under tidsperioden (109 barn, 78 procent) behövde inte slutenvård, utan besökte endast specialiserad öppenvård (tabell 4).

Tabell 4. Antal patienter under 18 mån per diagnos och vårdform, 2001–2015.

	Endast specialiserad öppenvård	Både specialiserad öppenvård och slutenvård	Endast slutenvård	Summa
Mässling	**43**	**7**	**16**	**66**
- Som huvuddiagnos	37	7	12	56
- Som bidiagnos	6	0	4	10
Påssjuka	**50**	**1**	**7**	**58**
- Som huvuddiagnos	46	1	6	53
- Som bidiagnos	4	0	1	5
Röda hund	**16**	**0**	**0**	**16**
- Som huvuddiagnos	14	0	0	14
- Som bidiagnos	2	0	0	2
Summa	109	8	23	140

Källa: Patientregistret vid Socialstyrelsen 2017-03-27.

Vårdtid vid slutenvård

Totalt 19 barn under 18 månader slutenvårdades med en mässlingsrelaterad huvuddiagnos, och för dem var den genomsnittliga vårdtiden 4 dagar (spann: 2–12 dagar). För de 7 barn som slutenvårdades med en påssjukerelaterad huvuddiagnos var vårdtiden 2 dagar (spann: 0–7 dagar). Inget barn under 18 månader slutenvårdades under perioden med en diagnos för röda hund.

Åldersfördelning

Totalt var 140 barn under 18 månader vid första besöket eller vid inskrivningen (tabell 5).

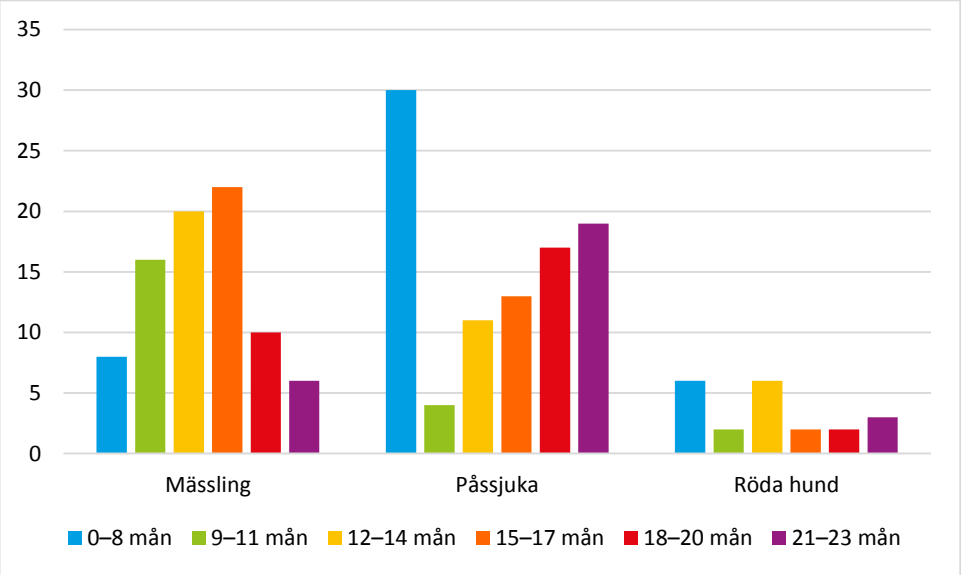
Tabell 5. Antal patienter under 2 år per åldersgrupp och diagnos, 2001–2015.

Ålder	Mässling	Påssjuka	Röda hund	Summa
0–8 mån	8	30	6	44
9–11 mån	16	4	2	22
12–14 mån	20	11	6	37
15–17 mån	22	13	2	37
18–20 mån	10	17	2	29
21–23 mån	6	19	3	28
Total	82	94	21	197

Källa: Patientregistret vid Socialstyrelsen 2017-03-27.

De flesta barn med en påssjukerelaterad diagnos var 0–8 månader gamla (figur 5), medan fallen av röda hund fördelade sig jämnare över åldersgrupperna. Antalet barn med mässlingsrelaterade diagnoser ökade med åldern fram till 17 månader.

Figur 5. Antal patienter under 2 år per åldersgrupp och sjukdom, 2001–2015.



Källa: Patientregistret vid Socialstyrelsen 2017-03-27.

Komplikationer

Uppgifter om komplikationer vid fall av mässling, påssjuka eller röda hund är inte av betydelse för smittskyddet och är därmed inte anmälningspliktiga. I patientregistret framgår däremot diagnoser för olika sjukdomar och tillstånd.

Totalt 66 barn under 18 månader fick under perioden specialiserad öppenvård eller slutenvård med en mässlingsrelaterad diagnos, och av dem fick majoriteten (47 barn, 71 procent) huvuddiagnosen B05.9 Mässling utan komplikation (tabell 6). Vidare fick 9 barn (14 procent) vård för en komplikation till mässling (B05.x), t.ex. hjärninflammation, lunginflammation eller öroninflammation. De resterande 10 barnen hade andra huvuddiagnoser, inklusive diagnoser relaterade till vaccination (tabell 6).

Totalt 58 barn under 18 månader fick under perioden specialiserad öppenvård eller slutenvård med en påssjukerelaterad diagnos, och av dem fick majoriteten (52 barn, 90 procent) vård med huvuddiagnosen B26.9 Påssjuka utan komplikation. Endast 1 barn hade fått huvuddiagnosen B26.8 Påssjuka med andra specificerade komplikationer. Huvuddiagnosen för resterande barn var lymfadenit, underburenhet, hemangiom, kräkningar respektive streptokocktonsillit.

Vad gäller de 16 barn under 18 månader med en diagnos relaterad till röda hund, fick majoriteten (13 barn, 81 procent) huvuddiagnosen B06.9 Röda hund utan komplikation. Endast 1 barn hade fått en huvuddiagnos för komplikationer till röda hund. Resterande 2 barn hade icke specificerade hudutslag respektive kontakt med och exponering för röda hund som huvuddiagnoser.

Tabell 6. Huvuddiagnoser för patienter under 18 månader (n = 66) med en mässlingsrelaterad diagnos, 2001–2015.

Diagnoskod	Beskrivning	Antal
B05.9	Mässling utan komplikation	47
B05.0	Mässlingsencefalit	1
B05.2	Pneumoni som komplikation till mässling	3
B05.3	Otit som komplikation till mässling	3
B05.8	Mässling med andra specificerade komplikationer	2
A09.9	Gastroenterit och kolit av icke specificerad orsak	1
B34.9	Virusinfektion, ospecificerad	1
J06.9	Akut övre luftvägsinfektion, ospecificerad	2
P07.3	Andra underburna barn	1
R56.0	Feberkramper	1
R56.8	Andra och icke specificerade kramper	1
T88.1	Andra komplikationer som följd av vaccination som ej klassificeras annorstädes	2
Z03.8	Observation för andra misstänkta sjukdomar och tillstånd	1

Källa: Patientregistret vid Socialstyrelsen 2017-03-27.

Mortalitet

Under perioden 1997–2016 var det inga barn under 5 år som avled i mässling, röda hund eller påssjuka, enligt dödsorsaksregistret vid Socialstyrelsen (33). Bland de fall i åldersgruppen som anmälts till SmiNet fanns heller inga dödsfall, enligt en sambearbetning med uppgifter från Skatteverket.

Utbrott

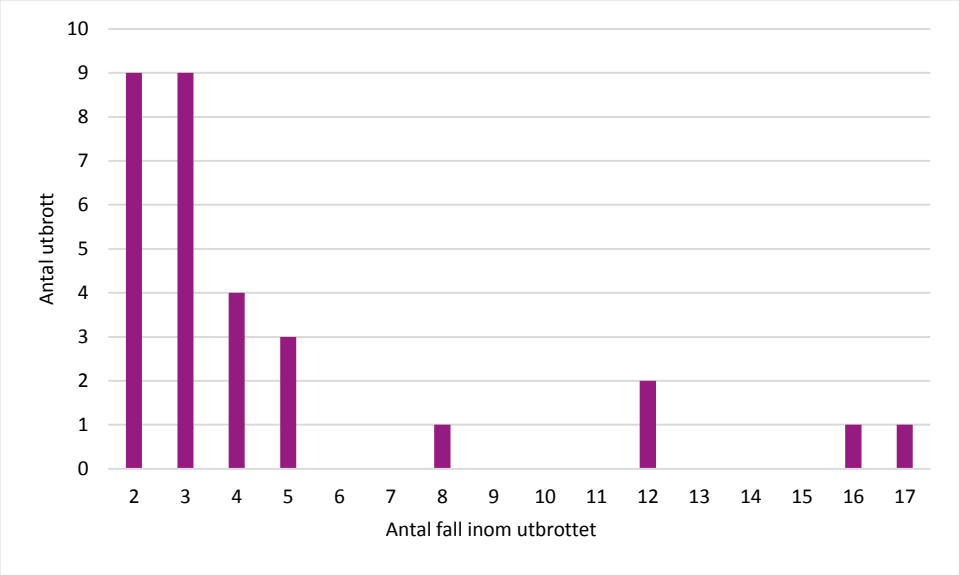
Utbrott av mässling

Under de senaste tio åren (1 januari 2007–30 juni 2017) har 30 utbrott av mässling inträffat i Sverige, som omfattat totalt 141 fall. Ett utbrott definieras som 2 fall eller mer som har en epidemiologisk eller molekylärbiologisk koppling (sekvensering påvisar samma virusstam). Nästan två tredjedelar av utbrotten har endast omfattat 2 eller 3 fall (figur 6). Under perioden inträffade även 76 sporadiska fall, som alltså inte resulterade i något utbrott.

Nedan följer en beskrivning av några utbrott av mässling som inträffat under de senaste tio åren och som involverat många fall totalt eller många fall bland barn under 2 år.

År 2008 inträffade ett utbrott i Skåne med totalt fem smittade barn under 2 år. Indexfallet var ett 17 månader gammalt barn som nyligen hade varit utomlands. När detta barn besökte en barnmottagning smittades ett 14 månader gammalt barn som följde med ett äldre syskon som skulle på en rutinkontroll. Detta barn smittade sedan tre andra ovaccinerade barn i släkten som var bosatta på samma adress, varav ett var under 18 månader.

Figur 6. Antal fall inom svenska utbrott av mässling 1 januari 2007–30 juni 2017.



År 2012 inträffade ett utbrott i Stockholms läns landsting. Indexfallet var en 21 månader gammal pojke, men han var ovaccinerad på grund av att familjen vistats utomlands när det var dags för MPR-vaccination vid 18 månaders ålder. Efter en utlandsresa insjuknade pojken, och smittade fyra andra barn, 10–15 månader gamla, i samband med vård på en vårdcentral och ett barnsjukhus.

År 2012 spreds mässling i ett samhälle i Stockholms län där andelen ovaccinerade barn är hög. (Samhället hade samma år även ett utbrott av röda hund.) Indexfallet var en vuxen som insjuknade efter en utlandsresa. Under en fyraveckorsperiod insjuknade totalt 16 personer, 2 vuxna och 14 ovaccinerade barn, varav 1 var under 18 månader.

Våren 2013 insjuknade i Uppsala ett 7-årigt ovaccinerat barn som nyligen varit utomlands. Barnet hade troligen blivit smittat av en vuxen medresenär på flygplanet. Utbrottet som totalt omfattade 17 personer i Uppsala och Stockholms län komplicerades av smittspridning inom Akademiska sjukhuset, där flera personer smittades vid besök på barnkliniken. I detta utbrott insjuknade tre ovaccinerade barn under 18 månaders ålder (12, 13 och 16 månader gamla) varav två smittades inom vården och ett inom familjen.

Sommaren 2013 inträffade ett mässlingsutbrott i Malmö. Två vuxna, som sannolikt utgjorde indexfall, insjuknade strax efter en resa till det tidigare hemlandet. Totalt insjuknade tolv personer under en tvåmånadersperiod, fyra vuxna och åtta barn. De flesta som insjuknade var bosatta i samma område eller hade kopplingar dit. Sju av de smittade barnen var ovaccinerade och i åldern 11–17 månader. Fyra av dem smittades antagligen i bostadsområdet, och de smittade i sin tur de resterande tre barnen, som var nära släkt.

År 2015 inträffade ett utbrott av mässling med totalt åtta fall, fyra vuxna och fyra barn, efter att en av de vuxna varit utomlands. Tre barn under 18 månader smittades (6, 13 respektive 16 månader gamla), ett i ett väntrum inom vården, och två genom spridning inom familjen.

År 2017 inträffade ett utbrott i nordvästra Stockholm, i ett område med lägre vaccinationstäckning. Totalt smittades tolv personer, varav nio barn. Två barn var under 18 månaders ålder, 9 respektive 10 månader gamla. Ett av dessa smittades i samband med vård och ett inom familjen.

Utbrott av påssjuka

Utbrott av påssjuka är mycket sällsynta i Sverige. Under de senaste åren har endast enstaka fall kunnat kopplas till varandra, och i övrigt har det rört sig om sporadiska fall utan någon särskild koppling.

Utbrott av röda hund

Mellan 2007 och 2017 rapporterades endast ett utbrott av röda hund. Det skedde år 2012 i ett samhälle i Stockholms län där andelen ovaccinerade barn är hög. (Samhället hade samma år även ett utbrott av mässling.) Inom detta utbrott rapporterades totalt 50 fall, vilket är det högsta antalet rapporterade fall under ett år sedan 1989. Bland de insjuknade fanns 9 vuxna och 41 barn i åldrarna 1–13 år, varav 1 var under 18 månader. Endast 2 vuxna angavs vara vaccinerade mot röda hund, medan övriga 48 personer var ovaccinerade. Indexfallet var en man som insjuknade efter en utlandsresa till Centraleuropa (4).

Sammanfattning:

Sjukdomsbördan i Sverige bland barn under 18 månader är försumbar när det gäller påssjuka och röda hund, och mycket låg för mässling. Detta gäller både incidens, behov av slutenvård, förekomst av komplikationer och dödsfall. Utbrott av mässling är ovanliga, oftast mycket små och smittspridningen vanligtvis begränsad i tid.

Vaccinationsprogram

Världshälsoorganisationens rekommendationer

Världshälsoorganisationen (WHO) rekommenderar att alla nationella vaccinationsprogram omfattar två doser av mässlingsvaccin (34). I länder med låg cirkulation av mässling eller där sjukdomen är eliminerad anses vaccination vid 12 månaders ålder eller senare vara att föredra på grund av att en större andel barn utvecklar antikroppar (genomgår serokonversion) (31, 34).

För att minska förekomsten av KRS rekommenderar WHO att man tar tillvara de ansträngningar som görs för att förhindra mässling, för att även introducera vaccin mot röda hund. Beroende på vilken strategi ett land väljer, kan vaccin mot röda hund antingen erbjudas till flickor eller kvinnor i fertil ålder, eller integreras med vaccinationsprogrammet mot mässling och därmed ges vid samma ålder som detta vaccin. Vaccineffektiviteten av en dos vaccin mot röda hund är hög (≥ 95 procent) och skyddet kvarstår under lång tid, och därför bedömer WHO att det inte är nödvändigt med en andra dos vaccin mot röda hund. Mot bakgrund av behovet av en andra dos mässlingsvaccin är det dock vanligt att erbjuda två doser kombinerat vaccin mot mässling och röda hund (MR-vaccin) eller två doser i kombination med vaccin mot påssjuka (MPR-vaccin) (35).

Vidare rekommenderar WHO att vaccination mot påssjuka inkluderas i nationella vaccinationsprogram i de länder som har väletablerade och effektiva vaccinationsprogram med kapacitet att bibehålla hög vaccinationstäckning mot mässling och röda hund (vilket i detta sammanhang innebär mer än 80 procent) och som prioriterar minskad förekomst av påssjuka. Kontroll av mässling och medfödd röda hund bedöms dock ha högre prioritet än kontroll av påssjuka. Om påssjukevaccin ska användas rekommenderas kombinerat MPR-vaccin (36). Två doser behövs för att förebygga påssjuka, och den första dosen bör ges vid 12–18 månaders ålder (36).

Sammanfattning:

I Sverige, där mässling har eliminerats, innebär WHO:s rekommendationer att vaccin mot mässling bör ges vid 12 månaders ålder eller senare. Även vaccin mot påssjuka bör ges från 12 månaders ålder.

Det svenska vaccinationsprogrammet

I Sverige infördes allmän vaccination för barn mot mässling 1971 och omfattade då en dos mässlingsvaccin från 18 månaders ålder. Ett vaccinationsprogram mot röda hund infördes 1974, men det begränsades till flickor som erbjöds en dos vaccin vid 12 års ålder. År 1982 infördes programmet med två doser MPR-vaccin vid 18 månaders respektive 12 års ålder.

År 2007 ändrades vaccinationsprogrammet på flera sätt genom Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2006:22) om vaccination av barn. Genom föreskrifterna kunde nu den första dosen MPR-vaccin ges från 12 månaders ålder inom ramen för vaccinationsprogrammet, och tidpunkten för den andra dosen ändrades till 6–8 års ålder. Samtidigt föreskrevs att barn som inte vaccinerats enligt programmet skulle erbjudas kompletterande vaccination upp till 18 års ålder. Sedan 2016 står det att andra dosen ska ges i årskurs 1–2 för att tydliggöra elevhälsans ansvar (37).

Mål med vaccinationsprogrammen

Vaccinationsprogrammen mot mässling, påssjuka och röda hund syftar till att eliminera sjukdomarna från landet, genom att uppnå en hög befolkningsimmunitet. En hög immunitet kan fås genom vaccination av personer i olika åldrar. Genom att vaccinera barnen i varje födelsekohort höjs immuniteten i befolkningen på sikt och på ett systematiskt sätt.

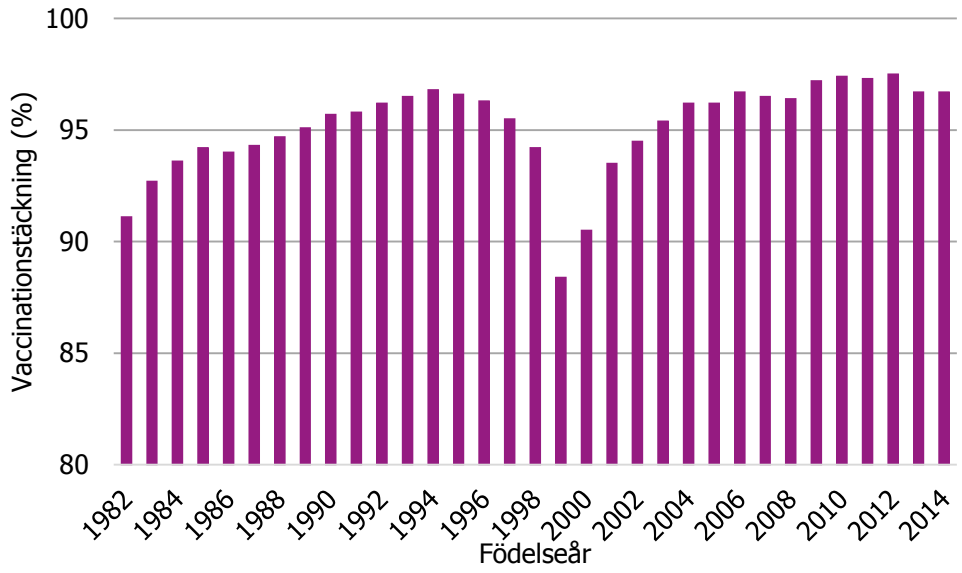
Ordinationsrätt

Enligt Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2001:16) om kompetenskrav för sjuksköterskor vid förskrivning av läkemedel får vissa specialistutbildade sjuksköterskor ordinera läkemedel för vaccination i enlighet med Folkhälsomyndighetens föreskrifter (HSLF-FS 2016:51) om vaccination av barn. Detta gäller sjuksköterskor som har genomgått antingen specialistutbildning till distriktssköterska eller specialistutbildning inom hälso- och sjukvård för barn och ungdomar, eller en utbildning som är likvärdig med någon av dessa specialistutbildningar. Dessa sjuksköterskor har alltså rätt att ordinera MPR-vaccin från 12 månaders ålder. Om MPR-vaccin ska ges före 12 månaders ålder krävs läkarordination.

Vaccinationstäckning i Sverige

Sedan programmet med MPR-vaccin startade har vaccinationstäckningen bland 2-åringar, med några få undantag, varit över 92 procent (figur 7), och sedan 2006 (barn födda 2003) har täckningen varit över 95 procent utan undantag (29). Trots den mycket höga vaccinationstäckningen är det 2 000–3 000 barn varje år som av olika anledningar inte vaccineras före sin tvåårsdag.

Figur 7. Täckningsgrad gällande MPR-vaccin vid två års ålder per födelsekohort 1982–2014.

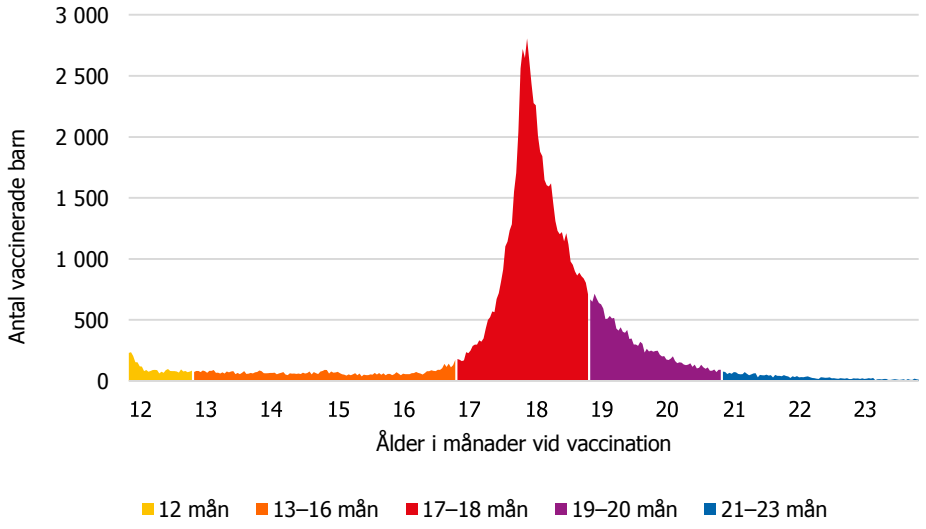


Källa: Folkhälsomyndigheten.

Ålder vid vaccination

De allra flesta barn i Sverige vaccineras i mycket nära anslutning till sin 18-månadersdag (figur 8). Av barnen födda 2013 med en registrerad MPR-vaccination i vaccinationsregistret var 67 procent 17–18 månader gamla när de vaccinerades. Ungefär 17 procent var 19–20 månader gamla och 10 procent var 12–16 månader gamla.

Figur 8. Ålder vid MPR-vaccination, barn födda 2013 vaccinerade före 24 månaders ålder och den 31 december 2015.



Källa: Det nationella vaccinationsregistret, Folkhälsomyndigheten, juli 2016.

Endast doser som ges inom ramen för det allmänna vaccinationsprogrammet ska rapporteras till det nationella vaccinationsregistret, vilket innebär att registret inte har statistik för barn yngre än 12 månader. Statistik från Region Örebro gällande barn födda 2014 visar att omkring 15 procent av de vaccinerade barnen hade vaccinerats före 12 månaders ålder (personligt meddelande Leif Ekholm, 2018-02-06). Statistik från Region Skåne visar att mindre än 5 procent vaccinerats före 12 månades ålder (personligt meddelande Kathy Falkenstein-Hagander, 2017-03-30).

Sammanfattning:

En mycket hög andel av barnen i Sverige vaccineras mot MPR, och de flesta gör det vid eller nära den rekommenderade vaccinationsåldern.

Rekommendationer för vaccination inför utlandsresor

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att samtliga i befolkningen har ett skydd mot mässling, påssjuka och röda hund (38). Eftersom risken att smittas av t.ex. mässling är högre utomlands kan vuxna gärna se över behovet av kompletterande vaccination inför resor utomlands.

Vid ökad smittrisk, inklusive resor utomlands, kan den första dosen MPR-vaccin tidigareläggas för barn. MPR-vaccinerna är i Sverige registrerade för användning från 9 månaders ålder, men på speciell indikation (t.ex. vid pågående utbrott eller resa till område med pågående utbrott) kan vaccin ordineras redan från 6 månaders ålder genom så kallad off-label-förskrivning (38). Barn som vaccineras med MPR-vaccin före 12 månaders ålder (dvs. utanför ramen för vaccinationsprogrammet) ska erbjudas den ordinarie dosen vid 18 månaders ålder. Beroende på barnets ålder och landsting kan en tidigarelagd MPR-vaccination inför utlandsresa antingen genomföras på barnets BVC eller på en resemedicinsk mottagning eller vaccinationsmottagning, med eller utan egenavgift. Beroende på åldern på barnet finns också begränsningar i ordinationsrätten (se ovan).

Tidpunkt för första MPR-dosen i andra länders vaccinationsprogram

I de 31 EU/EEA-länderna får barn den första dosen vaccin mot mässling vid 9–18 månaders ålder (tabell 7). Det vanligaste är att vaccination erbjuds från 12 månaders ålder, vilket sker i 15 länder. Endast i Sverige och Island erbjuds den första dosen först vid 18 månaders ålder.

Vaccination mot mässling har erbjudits till barn i **Finland** sedan 1975. I början gavs mässlingsvaccinet vid 14 månaders ålder. MPR-vaccination infördes 1982 med två doser när barnen var 14–18 månader samt 6 år gamla. De flesta barn vaccinerades vid besöket inom barnhälsovården vid 18 månaders ålder (39). Inom tolv år hade de tre sjukdomarna minskat med 99 procent (40). I maj 2011 tidigarelades den första dosen till 12 månaders ålder, delvis på grund av en

mässlingsepidemi i Europa. Dessutom publicerades en studie (på 187 barn) där antikroppsvaret bedömdes vara likvärdigt vid 12 och 18 månaders ålder (39), samt studier som visat att maternella antikroppar inte vore ett hinder.

Tabell 7. Rekommenderad ålder för första dosen vaccin mot mässling i EU/EEA-länder samt Schweiz.

	Ålder i månader									
	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Belgien										
Bulgarien										
Cypern										
Danmark										
Estland										
Finland										
Frankrike										
Grekland										
Irland										
Island										
Italien										
Kroatien										
Lettland										
Liechtenstein										
Litauen										
Luxemburg										
Malta										
Nederländerna										
Norge										
Polen										
Portugal										
Rumänien										
Schweiz										
Slovakien										
Slovenien										
Spanien										
Storbritannien										
Sverige										
Tjeckien										
Tyskland										
Ungern										
Österrike										

Källor: (41, 42)

I **Italien** infördes vaccination mot mässling 1979 och erbjöds då vid 15 månaders ålder. År 1990 ersattes denna vaccination av MPR-vaccin vid samma ålder, och 1999 sänktes den rekommenderade åldern för första dosen MPR-vaccin till 12–15 månader, i syfte att öka följsamheten till vaccinationsprogrammet och minska antalet vaccinationsbesök. Vid 12 månaders ålder erbjöds då vaccin mot difteri, stelkramp, kikhosta, polio och hepatit B (43). Idag ges MPR- alternativt MPRV-vaccin vid 13 månaders ålder, och det hexavalenta vaccinet och pneumokockvaccinet ges vid 11 månaders ålder (41).

I **Portugal** ändrades den rekommenderade åldern för vaccination från 15 till 12 månader år 2012, för att ge immunitet så tidigt som möjligt. Det antogs att de flesta nyfödda vid den tiden hade mödrar med vaccininducerad immunitet och att vaccinationen kunde tidigareläggas utan att riskera interferens från maternella antikroppar (44).

När MPR-vaccin infördes i det allmänna vaccinationsprogrammet i **Spanien** 1981 sattes den rekommenderade åldern till 15 månader. I februari 2012 beslutades dock att den rekommenderade åldern skulle vara 12 månader (45). Beslutet berodde till stor del på ett utbrott som framförallt drabbade barn 12–14 månader gamla, dvs. under den dåvarande vaccinationsåldern (46, 47).

Första gången vaccination mot mässling rekommenderades i **USA**, år 1963, var den rekommenderade åldern 9 månader. Detta ändrades till 12 månaders ålder 1965 eftersom man funnit att maternella antikroppar kunde kvarstå åtminstone fram till 11 månaders ålder och påverka immunsvaret vid vaccination. År 1976 höjdes den rekommenderade åldern ytterligare, till 15 månader, på grund av serologiska data som indikerade att barn som vaccinerades senare fick högre antikroppsnivåer och att maternella antikroppar kvarstod fram till 14 månaders ålder och ledde till lägre grad av serokonversion (48, 49). År 1994 ändrades dock rekommendationen tillbaka till 12–15 månaders ålder, som en följd av de flesta mödrar hade vaccininducerad immunitet (49, 50).

I **Schweiz** har MPR-vaccination rekommenderats sedan 1985, inledningsvis vid 15 månaders ålder. År 2001 tidigarelades MPR-vaccinationen till 12 månaders ålder på grund av två inhemska studier som visat att låga nivåer av maternella antikroppar kvarstod vid 12 månaders ålder (51, 52), att barn drabbats av mässlingsinfektioner före 15 månaders ålder, och att vaccinationerna därigenom skulle kunna genomföras i samband med den rutinmässiga hälsoundersökningen vid 12 månaders ålder (53). Vaccinationstäckningen blev dock bara cirka 80 procent så att mässlingsvirus fortsatte att cirkulera. Därför bedömdes det vara lämpligt med en tidig andra dos, vid 15–24 månaders ålder, för att ge alla barn en möjlighet till individuellt skydd. Denna andra dos skulle dessutom kunna ges vid hälsoundersökningarna vid 18 eller 24 månaders ålder (53).

Serologiska mätmetoder

Funktionella serologiska tester mäter skyddande antikroppar och för virusinfektioner utgörs de av neutralisationtester (NT), som mäter nivåerna av neutraliserande antikroppar och kan ha olika format. För mässling har man fastslagit att ”plaque reduction neutralisation assay” (PRN, plack-NT) är den känsligaste metoden, och antikroppsnivåer >120 mIU/ml anges som skyddande (34). NT är dock en arbetskrävande metod som förutsätter kunskap att hantera cellinjer, varför man har strävat efter att ersätta den med enklare, icke-funktionella metoder: först hemagglutination-inhibitionstest och senare olika ELISA–tester (enzyme-linked immunosorbent assays). Nackdelen med ELISA-tester är att de även mäter antikroppar som är riktade mot icke-neutraliserande epitoper på viruset. De antikroppsnivåer som anses vara skyddande, när de är mätta med ELISA, varierar mellan olika metoder.

Mätmetodens betydelse i serologiska studier

Korrelationen mellan funktionella och icke-funktionella tester såsom ELISA är vanligen god vid högre antikroppsnivåer, men ELISA har en lägre känslighet vid lägre antikroppsnivåer (under 1 052 mIU/ml) (54). Bristen på känslighet får stor betydelse för utfallet i studier där ELISA-tester använts för att mäta låga nivåer av antikroppar, t.ex. maternella antikroppar eller skillnader i immunsvar på vaccination vid olika åldrar.

Barnets skydd mot infektioner

Maternella antikroppar

Spädbarn får skydd mot smittsamma sjukdomar genom antikroppar som förs över från modern under graviditeten, s.k. maternella antikroppar. Dessa antikroppar kan däremot också interagera med virusstammar i levande, försvagade vaccin och därmed orsaka en sämre vaccineffektivitet.

Hur höga nivåer av antikroppar barnet får beror bland annat på vilka antikroppsnivåer modern har, hur effektiv överföringen är via moderkakan och i vilken graviditetsvecka barnet föds (31, 55). Koncentrationen av antikroppar mot mässling hos modern är beroende av om hon haft sjukdomen eller är vaccinerad. Kvinnor med så kallad vaccininducerad immunitet har lägre antikroppsnivåer än de som har haft mässling (56). Om de vaccinerade kvinnorna dessutom har vuxit upp i en miljö utan cirkulerande virus har deras antikroppsnivåer inte heller förstärkts (boostrats) sedan vaccinationen.

Med tiden bryts de maternella antikropparna ned, och halveringstiden uppskattas till mellan 40 och 60 dagar (31). Utan antikroppar blir barnet dels mottagligt för infektion och kan dels förväntas svara bättre på en vaccination. Ju högre nivåer av antikroppar barnet har vid födseln, desto längre tid kommer det att vara skyddat, eftersom antikropparna bryts ned gradvis.

Uppskattningar av maternella antikroppars varaktighet

Enligt WHO:s underlag ”The Immunological Basis for Immunization Series” har de maternella antikropparna mot mässling brutits ned hos de flesta barn vid 6 till 9 månaders ålder (31). Underlaget baseras på en litteraturgenomgång som inkluderade både länder med och utan inhemsk smittspridning.

En nyligen publicerad systematisk litteraturgenomgång inkluderade åtta studier av maternella antikroppar som var genomförda i länder som eliminerat mässling (57). Författarna sammanfattar resultaten med att många av barnen var mottagliga för mässling vid 6 månaders ålder eller tidigare. Tre av de inkluderade studierna som mätte antikroppar hos 6, 9 och 12 månader gamla barn med PRN sammanfattas i tabell 8. Med denna testmetod kunde man påvisa antikroppar hos en betydande andel barn vid både 6 och 9 månaders ålder.

Tabell 8. Studier av maternella antikroppar mätta med PRN hos barn vid 6, 9 och 12 månaders ålder (57).

Barnets ålder (mån)	**Antal barn (andel) med påvisbara antikroppar**		
Källa	(58)	(59)	(60)
6	47 av 73 (65 %)	26 av 42 (62 %)	15 av 29 (52 %)
9	24 av 61 (39 %)	15 av 35 (43 %)	4 av 21 (19 %)
12	1 av 53 (2 %)	0 av 36 (0 %)	0 av 83 (0 %)

Skillnaden i känslighet mellan olika testmetoder blir tydlig vid en jämförelse med studier som mätt antikroppsnivåer med ELISA. En studie som genomfördes 2006–2008 i Belgien kunde t.ex. endast påvisa antikroppar mot mässling hos 1 av 31 (3,2 procent) sex månader gamla barn till vaccinerade mödrar (55). En seroprevalensstudie utförd i Schweiz i slutet av 1990-talet påvisade antikroppar mot mässling hos 2 av 52 barn (3,8 procent) vid 6–8 månaders ålder (51). En studie från Tyskland från samma tidsperiod inkluderade barn till mödrar som troligtvis huvudsakligen var ovaccinerade, men kan ha vuxit upp i en tid då sjukdomarna cirkulerat i lägre omfattning så att deras antikroppsnivåer sannolikt varit låga (61). Mindre än 5 procent av barnen i denna studie hade antikroppar mot mässling, påssjuka och röda hund från nio månaders ålder.

Varaktighet av maternella antikroppar hos nyfödda i Sverige

Majoriteten av de barn som föds i Sverige idag har mödrar som är födda efter 1971, då vaccin mot mässling infördes i det svenska vaccinationsprogrammet och cirkulationen av virus upphörde [SCB Statistikdatabasen 2016-08-02]. Majoriteten av mödrarna kan därmed antas ha vaccininducerad immunitet som inte har förstärkts genom exponering för cirkulerande virus. Inom en seroepidemiologisk tvärsnittsstudie som genomfördes 2007 analyserades navelsträngsblod från mödrar födda 1971–1983. Studien visade att mödrarna hade signifikant lägre medianvärden avseende antikroppsnivåer mot mässling, jämfört med mödrar födda 1961–1973 (30). Resultat från en modellering baserad på antikroppsnivåer hos svenska kvinnor och nyfödda barn visade att antikropparna avtar 1-2 månader tidigare hos vaccinerade mödrar jämfört med de som genomgått naturlig infektion (62).

Nästan 25 procent av kvinnorna mellan 15 och 44 års ålder som är bosatta i Sverige idag är dock födda utomlands [SCB Statistikdatabasen, 2018-04-09]. Beroende på ursprungsland kan utlandsfödda kvinnor ha naturlig immunitet i större utsträckning än svenskfödda kvinnor.

Vi har inte kunnat hitta någon publicerad studie av maternella antikroppars varaktighet hos svenska spädbarn, men det är troligt att antikropparna kvarstår som i jämförbara länder. En majoritet av barnen kommer därmed troligen ha lägre nivåer av maternella antikroppar än tidigare årskullar, och vara mottagliga för smitta tidigare i livet. Vaccinationen kan också förväntas ge bättre effekt tidigare än förut. Barn till kvinnor med naturlig immunitet kommer däremot ha skyddande maternella antikroppar högre upp i åldrarna och gagnas av en senare vaccination.

Immunförsvarets mognad

Barnets immunförsvar är inte färdigutvecklat vid födseln. Tidigt i livet har barn bland annat färre B- och T-lymfocyter och färre antikroppar, och de drabbas av fler infektioner än äldre (63). Spädbarns T-lymfocyter har visats föröka sig mindre och ge lägre produktion av interferon gamma (IFN-γ) efter vaccination mot mässling jämfört med vuxnas (58).

De flesta antikroppssvar är T-cellsberoende, men B-cellerna hos nyfödda barn uttrycker lägre nivåer av de koreceptorer som behövs för interaktionen, vilket påverkar deras möjlighet att svara (64). Detta bidrar till ett avtrubbat antikroppssvar, med bland annat ett ofullständigt skifte av antikropparnas isotyp, t.ex. från IgM till IgG. B-celler från nyfödda uppvisar också en låg frekvens av somatisk hypermutation, vilket påverkar utvecklingen av antikroppar med hög affinitet (*affinity maturation*) Denna process har visats öka med åldern och mogna under första levnadsåret (65).

Ju färre mogna B-lymfocyter som barnet har att tillgå vid en infektion eller vaccination, desto färre kommer att reagera med smittämnet. Detta har betydelse om individen träffar på smittämnet eller vaccineras igen, eftersom det huvudsakligen är befintliga minnesceller som kommer att svara och expandera; några nya minnesceller kommer inte skapas. Den initiala exponeringen har således en stark påverkan på individens antikroppsnivåer över tid.

Sammanfattning:

Vid cirka 12 månaders ålder har sannolikt en majoritet av de svenskfödda barnen förlorat den passiva immunitet de fått genom maternella antikroppar. Detta medför att barnen kommer att vara utan skydd mot mässling, påssjuka och röda hund fram till den första vaccinationen, dvs. i minst sex månader. Det medför också en låg risk för att de maternella antikropparna interfererar vid vaccination vid 12 månaders ålder eller senare. Barnets immunförsvar utvecklas och mognar med åldern, framförallt under det första levnadsåret, men också under det andra. Sammantaget kan man förvänta sig ett bättre immunsvar vid vaccination efter 12 månaders ålder.

Immunsvar på mässlingsinfektion och vaccination

De delar av det medfödda immunförsvaret som aktiveras vid mässlingsinfektion och vaccination omfattar bland annat så kallade NK-celler (*natural killer-cells*) och antivirala proteiner (främst IFN-α och IFN-γ) (31).

B-lymfocyter bidrar till immunsvaret genom att bilda mässlingsspecifika antikroppar. Antikropparna kan i sig skydda mot infektion, vilket bland annat illustreras genom det skydd som spädbarn får av maternella antikroppar och exponerade får vid behandling med immunoglobulin (31). Den livslånga immuniteten som följer på en mässlingsinfektion tillskrivs de neutraliserande antikropparna mot virusets ytproteiner (31). Även icke-neutraliserande antikroppar bildas som svar på en mässlingsinfektion eller vaccination, framförallt mot virusets nukleoprotein.

Nivån av antikroppar har visats vara kopplad till skyddet mot mässling. Internationellt definieras en mikroneutralisationstiter av 120 mIU/ml som en skyddande nivå. Denna gräns kommer från en studie där man hade tillgång till blodprover före insjuknandet (66). Hos 7 av 8 personer som uppvisade en klassisk mässling låg titern före insjuknandet under 120 mIU/ml. Bland patienterna med antikroppsnivåer på 120–1 052 mIU/ml hade 70 procent ett eller flera symtom på sjukdom, medan endast 31 procent av de med titrar över 1 052 mIU/ml hade sjukdomstecken. Gränsen för skydd, dvs. 120 mIU/ml, gäller således skydd mot klassisk mässling. Det finns följaktligen en risk att insjukna även med högre antikroppsnivåer, men detta leder oftare till mildare sjukdomsformer.

Andelen barn som utvecklar skyddande antikroppsnivåer efter vaccination beror på förekomsten av hämmande maternella antikroppar och immunförsvarets mognadsgrad (se ovan) samt dosen och virusstammen i vaccinet. Även genetiska faktorer har visats spela en roll i vaccinationssvaret (67).

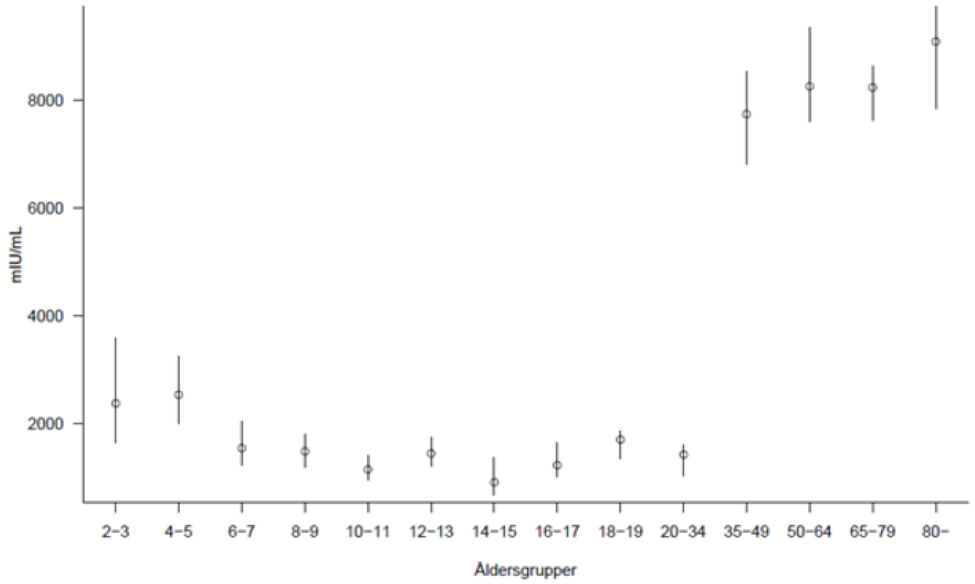
Personer som helt saknar mätbara antikroppar kan ändå ha ett skydd mot mässling (68), och barn med medfödd oförmåga att producera antikroppar (agammaglobulinemi) som insjuknar i mässling kan helt återhämta sig (31). Detta beror på att även den cellmedierade immuniteten, förmedlad genom olika typer av T-lymfocyter, har stor betydelse vid mässling och stimuleras vid infektion och vaccination (7, 34). Barn med svåra defekter vad gäller T-lymfocyters funktion utvecklar å andra sidan ofta allvarlig mässlingssjukdom eller avlider (31). Den cellmedierade immuniteten har också stor betydelse för det långvariga skyddet mot sjukdom (69, 70). Det går därför inte att helt beskriva skyddet mot mässling genom förekomsten av antikroppar, eftersom de humorala och cellmedierade immunsvaren kan utvecklas oberoende av varandra (69, 71). Det immunologiska minnet omfattar både en kontinuerlig produktion av mässlingsspecifika antikroppar och förekomsten av mässlingsspecifika T-lymfocyter (31).

Skillnader mellan infektion och vaccination

Vaccination framkallar ett humoralt och cellulärt immunsvar som liknar svaret på en naturlig mässlingsinfektion. Skyddet efter en mässlingsinfektion anses vara livslångt, medan det efter en vaccination varierar mer och är kortare även om det varar i decennier (31).

Naturlig infektion med mässlingsvirus genererar generellt mycket högre antikroppsnivåer än vaccination. Detta syntes tydligt i den seroepidemiologiska studie som genomfördes av Smittskyddsinstitutet 2007 där högst antikroppsnivåer (7 000–9 000 mIU/ml) uppmättes i åldersgrupperna ≥ 35 år, dvs. i åldersgrupper som inte omfattats av vaccinationsprogram utan i större utsträckning haft mässling (figur 9) (30). Medianvärdena för yngre, vaccinerade, åldersgrupper var signifikant lägre (1 000–2 000 mIU/ml).

Figur 9. Medianvärden med 95 % konfidensintervall för antikroppar mot mässling fördelade efter åldersgrupp, 2007.



Källa: Figur 14. Vaccinationsuppföljning - Seroepidemiologisk tvärsnittsstudie 2007. Smittskyddsinstitutet, 2012. (30)

Sammanfattning:

Lägre nivåer av antikroppar mot mässling bildas efter vaccination, jämfört med efter en infektion, men de är som regel över de nivåer som är kopplade till skydd mot att insjukna. Det cellmedierade svaret är också mycket viktigt för skyddet mot sjukdom.

Effekt- och säkerhetsaspekter gällande MPR-vaccin

Tillgängliga MPR-vaccin

I Sverige marknadsförs för tillfället två MPR-vaccin (M-M-RVAXPRO och Priorix). Båda är godkända för användning från 9 månaders ålder (72, 73). I Priorix ingår mässlingsstammen Schwarz och parotitstammen RIT 4385, medan M-M-RVAXPRO innehåller mässlingsstammen Enders Edmonston B och parotitstammen Jeryl Lynn. Båda vaccinerna innehåller rubellastammen Wistar RA 27/3.

Effekt av MPR-vaccin i olika åldrar

Serokonversion

Serokonversion avser hur stor andel av de vaccinerade som bildar agensspecifika antikroppar. I denna typ av studier kan yttre omständigheter dokumenteras relativt väl, t.ex. förekomsten av antikroppar före vaccinationen, givna vaccinationer och cirkulationen av virus i samhället, och analysens resultat justeras därefter.

Vaccination före eller vid 6 månaders ålder misslyckas ofta med att inducera ett antikroppsvar (34, 68, 74-76). En sammanvägd analys uppskattade att 50–76 procent serokonverterade mot mässling efter vaccination vid 4–6 månaders ålder (tabell 9) (76, 77). Andelen skiljde sig åt mellan olika vaccinstammar; fler barn serokonverterade efter vaccination med Edmonston-Zagreb-stammen jämfört med Schwarz-stammen. Det sämre svaret skulle kunna bero på förekomsten av maternella antikroppar som interfererar med vaccinstammarna. En lägre grad av serokonversion har dock även visats i studier med barn som saknat passivt överförda maternella antikroppar vid vaccination vid 6 månaders ålder. Förklaringen anses vara att immunförsvaret är omoget (se tidigare avsnitt) (34, 78).

Tabell 9. Andel barn som serokonverterar efter MPR-vaccination vid 4–11 månaders ålder.

Ålder (månader)	Andel barn som serokonverterar (%)	95 % konfidens-intervall (%)	Källa
4	50	29–71	(76, 77)
5	67	51–81	(76, 77)
6	76	71–82	(77)
7	72	56–87	(77)
8	85	69–97	(77)
	86,7 (medel)	82–95 *	(31)
9	88,2 (medel)	84–96 *	(31)
10	-	-	-
11	95,7 (medel)	93–100 *	(31)

* Kvartilavstånd.

Flera studier har visat att färre barn serokonverterar vid vaccination omkring 9 månaders ålder jämfört med vaccination i högre åldrar (79-82). Det sämre immunsvaret är skälet till att WHO rekommenderar vaccination vid 12 månader eller senare i länder där barnen löper låg risk att smittas av mässling (31, 34).

Flera studier har jämfört andelen barn i olika åldrar över 12 månader som serokonverterar efter MPR-vaccination (tabell 10) (49, 80-83). Generellt tyder de på att andelen barn som serokonverterar ökar med stigande ålder, även om skillnaderna sällan varit statistiskt signifikanta, troligtvis som en följd av att de flesta haft små studiepopulationer. Ett undantag är studien av Carazo Perez et al. som inkluderade mer än 5 500 barn inom ramen för en klinisk studie av kombinerat vaccin mot mässling, påssjuka, röda hund och vattkoppor, där ett MPR-vaccin (Priorix, Schwarz-stammen) användes som kontrollvaccin och gavs till mer än 2 300 barn (83). Där påvisades en statistiskt signifikant trend av ökad serokonversion med stigande ålder inom spannet 11–22 månader. WHO anger att antikroppsvaret ökar med åldern upp till omkring 15 månader (31).

I studien av Redd et al. fann man inte något samband mellan responsen på de olika vaccinkomponenterna: barn kunde serokonvertera vad gällde ett antigen, men inte ett annat (80).

Tabell 10. Andel barn (%) som serokonverterat mot mässling efter vaccination med MPR-vaccin. Studier där barn vaccinerats vid olika åldrar, inklusive över 12 månaders ålder.

Studie (förstaförfattare, land, studieperiod, antal barn)		**Ålder i månader**										**Källa**
		9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 – 22	
Redd et al., USA, 1992–1994 n[a] = 393 n[b] = 369	a	95,6			96,6			99,3				(80)
	b	93,6 = *			96,4 = ==			99,2 * ==				
Klinge et al., Tyskland, 1996–1997 [c] n = 118		86,7 [d] = *			96,6 = ==			100 * ==				(81)
Singh et al., Indien, 1990–1991 n[e] = 115 n[f] = 91	e	79,6 * =			97,8 * ==			95,2 = ==				(82)
	f	92,5 = ==			89,2 = == =			100 == == =				
Carazo Perez et al., Europa och USA, 2004–2010 n = 2 322	g			91,5 *	97,1 *	97,5 *		98,4 *				(83)
Johnson et al., USA, 1990-tal [h] n = 93	i				93,6 =			97,8 =				(49)
	j				87,2 =			97,8 =				

* / ** / *** Signifikant skillnad vid jämförelse mellan olika åldersgrupper inom samma studie.
= / == / === Inte någon signifikant skillnad vid jämförelse mellan olika åldersgrupper i samma studie.
a. Serokonversion bland barn till mödrar som enligt uppgift inte hade haft mässling.
b. Serokonversion bland barn till mödrar födda efter 1963.
c. Hälften av mödrarna hade haft mässling.
d. Medelåldern var 11 månader. Barn med antikroppar före vaccination har uteslutits och andelen justerats.
e. Mätt genom hemagglutinationstest.
f. Mätt genom ELISA (Virgo, Maryland, USA). Jämförelsen mellan andelen barn som serokonverterade efter vaccination vid 12 resp. 15 månaders ålder rapporterades i artikeln vara statistiskt signifikant i ett test av proportioner, men resultatet kunde inte reproduceras då beräkningen upprepades med hjälp av Fishers exakta test.
g. Statistiskt signifikant trend av högre serokonversionsgrad med stigande ålder.
h. Studiens genomförandeår framgick inte av artikeln. Den skickades in 1999 och refererar till rekommendationer som kom ut respektive epidemiologiska data från 1994.
i. Mätt genom mikroneutralisationstest (NT).
j. Mätt genom ensymimmunoassay.

Antikroppsnivåer efter första vaccinationen

Nivån av de antikroppar som bildas mot mässling blir generellt lägre vid vaccination före eller vid 6 månaders ålder, jämfört med senare (68, 74, 75). Antikroppsnivåerna blir också lägre efter vaccination vid 9 månaders ålder jämfört med vaccination i högre åldrar (74, 77). Lägre antikroppsnivåer skulle även omkring 9 månaders ålder kunna bero på interferens från kvarvarande maternella antikroppar, men detta har kontrollerats för i flera studier och förklarar inte skillnaderna helt (74, 80-82). Kunskapsläget är oklart vad gäller hur snabbt antikroppsnivåerna avtar över tid jämfört med vaccination vid högre åldrar (77, 84).

De studier som analyserat antikroppsvaret mot samtliga tre sjukdomar visade att antikroppsvaret mot röda hund respektive påssjuka var i samma storleksordning vid vaccination omkring 9 månaders ålder som vid vaccination när barnet var äldre (80, 81).

I studierna av Carazo Perez et al. och Klinge et al. påvisades också stigande antikroppsnivåer med stigande vaccinationsålder inom spannet 11–22 månader (tabell 11) (81, 83). Den största ökningen av antikroppsnivåer sågs mellan 11 och 12 månaders ålder.

Tabell 11. Ungefärliga genomsnittliga antikroppsnivåer (mIU/mL) efter MPR-vaccination i olika åldrar.

Vaccinationsålder (mån)	**Studie**	
	Carazo Perez et al. (83)	Klinge et al. (81)
9–11	-	1 800
11	1 200	-
12	2 400	-
12–14	-	2 750
13–14	2 500	-
15–17	-	2 400
15–22	2 750	-

Antikroppsvar efter andra dosen

Den andra vaccindosen mot mässling syftar främst till att ge ett skydd till de som inte svarade på den första dosen, snarare än att stärka skyddet eller höja antikroppsnivåerna hos de som svarade på första dosen.

Hos personer med höga antikroppsnivåer leder revaccination vanligtvis inte till någon höjning av antikroppsnivåerna, eftersom vaccinstammen inte kan föröka sig tillräckligt (31, 34, 83). Personer med måttliga antikroppsnivåer uppvisar vanligtvis en ökning av nivåerna efter revaccination (en effekt av befintliga minnesceller), men nivån återgår till den tidigare inom loppet av några månader till år.

Bland de som inte svarar på första dosen mässlingsvaccin (vilket antas vara 5 procent) anses omkring 95 procent svara på en andra dos, så att tvådoseffektivi-

teten är 99 procent (34). I en studie av Stetler et al. serokonverterade 78 procent av barnen efter en andra dos, av de som inte hade serokonverterat efter en första dos vid 10 månaders ålder (85). I en studie av Redd et al. serokonverterade 93 procent (av de seronegativa barnen som fått en första dos vid 9 månaders ålder) efter andra dosen (80). Det var ändå mer troligt att dessa barn skulle sakna påvisbara antikroppar 24 månader senare, jämfört med de barn som hade svarat på den första dosen, och jämfört med barn som vaccinerats första gången vid högre åldrar. Samma samband har visats vid en jämförelse av barn som fått sin första vaccindos före eller efter 13 månaders ålder; det var mer sannolikt att de som var yngre vid första vaccindosen skulle sakna påvisbara antikroppar efter en andra dos, jämfört med de som var äldre (86).

Det är svårt att avgöra betydelsen av ovanstående fynd på längre sikt, särskilt om den cellmedierade immunitetens betydelse beaktas.

Antikropparnas varaktighet

Bland finska barn kunde Kontio et al. visa att åldern vid vaccination (11–13 månader, 14–16 månader eller 17–19 månader) inte var kopplad till andelen barn som vid 3 års ålder hade påvisbara antikroppar mot någon av de tre sjukdomarna (39). Andelen barn med påvisbara antikroppar var > 97 procent för mässling, 75–90 procent för påssjuka och ca 100 procent för röda hund, beroende på åldersgrupp. Barn som vaccinerats vid 12 respektive 18 månaders ålder hade liknande antikroppsnivåer mot mässling mätt med PRN (887 respektive 1 180 mIU/ml). Flickor hade 1,5–2 gånger så höga antikroppsnivåer mot de tre ingående sjukdomarna jämfört med pojkar efter vaccination vid 11–13 månaders ålder, men de genomsnittliga nivåerna var över skyddsnivån för båda könen. Hos pojkar påvisades en korrelation mellan högre vaccinationsålder och högre antikroppsnivåer mot de tre sjukdomarna.

I en seroepidemiologisk studie från Tyskland (KiGGS-studien) med mer än 13 000 barn kunde forskarna visa att fler barn (80 barn, 14 procent) var seronegativa mot mässling (IgG-titer < 150 mIU/ml uppmätt med ELISA) om de vaccinerats med en dos före 1 års ålder, jämfört med om de vaccinerats vid 1–17 års ålder (2 369 barn, 6 procent) (87). Skillnaden påvisades även bland de som fått totalt två doser; 9 procent (656 barn) av de som vaccinerats första gången före 1 års ålder var seronegativa trots en andra dos, jämfört med 4 procent (8 958 barn) av de som vaccinerats första gången vid 1–17 års ålder. Forskarna påvisade ett linjärt samband mellan barnens serostatus och ålder vid första vaccination, upp till 17 månaders ålder.

I en studie från Kanada jämfördes immunsvaret efter vaccination med två olika MPR-vaccin (MMR II [Moraten-stam] respektive Trivirix [Schwarz-stam]), och i den var förekomsten av skyddande nivåer av antikroppar mot mässling 78–84 procent, påssjuka 85–93 procent och röda hund 97 procent bland barn i 6–7 års ålder, dvs. 5–6 år efter vaccination (88). Barnen som fått vaccinet med Moraten-stammen saknade i större utsträckning skyddande antikroppsnivåer mot mässling.

Forskargruppen kunde vidare visa att barn som vaccinerats vid yngre åldrar hade lägre antikroppsnivåer mot mässling (mätt med PRN) än de som vaccinerats senare. Av de 135 barn som vaccinerats vid 12 månaders ålder hade 37 stycken (27,4 procent) antikroppsnivåer under en titer av 120, jämfört med 8 av 86 barn (9,3 procent) som vaccinerats vid 15 månaders ålder eller senare. Andelen barn med påvisbara antikroppar (PRN-titer > 8) ökade med åldern som barnen vaccinerats vid, men en trendanalys nådde inte statistisk signifikans. Mängden påvisbara antikroppar visades dock ha en signifikant koppling till åldern vid vaccination. För påssjuka var sambandet det omvända med ett vaccin: med lägre antikroppsvar hos de som vaccinerats i högre åldrar, och utan samband med det andra vaccinet. För röda hund påvisades inget samband mellan antikroppssvaret och ålder vid vaccination.

I studien av Redd et al. var det något fler barn som saknade påvisbara antikroppar mot mässling 24 månader efter vaccinationen bland de som vaccinerats vid 12 månaders ålder (2,5 procent), jämfört med de som vaccinerats vid 15 månaders ålder (0,4 procent), men skillnaden var inte statistiskt signifikant (80).

Aviditet

Aviditet är ett mått på bindningsstyrka och avser hur kraftigt antikroppar binder till sitt antigen. Antikroppar med hög aviditet indikerar att B-cellerna differentierat och mognat, och att specifika antikroppar mot smittämnet har utvecklats. Antikroppar med låg aviditet indikerar att denna mognadsprocess inte skett. Antikroppar med hög aviditet är kritiska för att utveckla skyddande immunitet mot mässling (31). Bindningsstyrkan hos IgG-antikroppar utvecklas under flera månader efter en mässlingsinfektion eller vaccination (89).

Antikropparnas aviditet mot mässling har visats bli lägre efter vaccination vid 6 och 9 månaders ålder jämfört med vid 12 månaders ålder, hos både barn med och barn utan maternella antikroppar (77, 84).

Kontio et al. visade att ju äldre barnet var vid vaccination, inom spannet 11–19 månader, desto högre aviditet hade antikropparna. Skillnaderna var inte stora mellan åldersgrupperna, men statistiskt signifikanta (39). Forskarna visade också ett starkt samband mellan antikropparnas aviditet och koncentration.

Cellmedierat svar

Efter en systematisk litteraturgenomgång fastslog Nic Lochlainn och Hahné att det fanns begränsat med underlag för att uttala sig om cellulär immunitet efter vaccination före 6 månaders ålder (76).

I en studie av Gans et al. med omkring 250 spädbarn påvisades inte någon skillnad i cellulärt immunsvar efter vaccination vid 6, 9 eller 12 månaders ålder (58). Förekomsten av maternella antikroppar eller deras koncentration befanns inte påverka det cellulära svaret. Barnen hade också liknande produktion av IFN-γ

oberoende av vaccinationsålder, och detta påverkades inte heller av maternella antikroppar.

Inga studier har identifierats som redovisat skillnader i T-lymfocyters aktivitet inom åldersspannet 12–18 månader.

Vaccineffektivitet

Med ett vaccins skyddseffekt (”vaccine efficacy”) menas den absoluta skyddseffekten, dvs. i vilken omfattning vaccinet ger skydd mot sjukdom i en prospektiv placebokontrollerad studie. Med effektivitet (”vaccine effectiveness”) menas istället vilken nedgång i sjukdomsförekomst som uppnås när vaccinet kommer i allmänt bruk, t.ex. inom vaccinationsprogram (63). I samband med epidemier eller utbrott kan en relativ risk (RR) eller oddskvot (OR, efter engelskans odds ratio) beräknas som anger skillnaden i sjukdomsförekomst mellan vaccinerade och ovaccinerade. Utifrån dessa mått kan vaccinationens effektivitet beräknas (andel som är skyddade, angivet i procent). Som spridningsmått används ofta interkvartilavståndet (IQR), vilket utgörs av de centrala 50 percentilerna.

MPR-vacciner har i flera studier från olika delar av världen, samt genom uppföljning efter införandet i nationella vaccinationsprogram, visats ha en mycket hög effektivitet när det gäller att förebygga både mässling, påssjuka och röda hund på både individ- och befolkningsnivå (34-36, 63, 90, 91).

Vaccineffektivitet mot mässling

En systematisk litteraturgenomgång visade att det fanns begränsat med underlag för att uttala sig om effektiviteten av vaccination mot mässling före 6 månaders ålder (76).

Vaccineffektiviteten för mässlingsvaccin som ges vid 6–8 månaders ålder uppskattats till 61 procent (95 % KI 28–95 %) (77). Givet före 9 månaders ålder beräknades vaccineffektiviteten vara 18 procentenheter lägre jämfört med vid 9 månaders ålder eller senare.

I en systematisk litteraturgenomgång av studier av vaccineffektivitet mot klinisk mässling befanns den vara 77 procent (IQR 62–91 %) efter vaccination vid 9–11 månaders ålder och 92 procent (IQR 86–96 %) vid eller efter 12 månaders ålder (91).

Flera studier av vaccineffektivitet av mässlings- och MPR-vacciner har genomförts på senare år i samband med utbrott i länder med låg cirkulation av mässling. Skillnaderna i vaccineffektivitet vid vaccination i olika åldrar över 12 månader har som regel inte varit statistiskt signifikanta (tabell 12) (92-95).

Tabell 12. Studier som beräknat vaccineffektivitet av MPR- och mässlingsvaccin i olika åldersgrupper.

Studie (förstaförfattare, land, studieperiod, typ av vaccin. Antal barn.)	**Vaccineffektivitet i procent efter ålder vid första dosen vaccin** (95 % konfidensintervall)		**Källa**
De Serres	≤ 11 mån:	84 (65–92)	(92)
Kanada, 1993	12 mån:	85 (78–90)	
1 dos MPR-vaccin	13 mån:	92 (82–96)	
441 barn	14 mån:	95 (84–98)	
	15–17 mån:	94 (85–97)	
	≥ 18 mån:	97 (89–99)	
	(Ingen statistisk beräkning av skillnaden mellan åldersgrupperna redovisas.)		
De Serres	12 mån:	93,0 (90,2–95,0)	(93)
Kanada, 2011	13–14 mån:	94,7 (90,2–97,1)	
2 doser MPR-vaccin	15 mån:	97,5 (93,5–99,1)	
1 088 barn	(Ingen statistisk beräkning av skillnaden mellan åldersgrupperna redovisas.)		
Hennessey	9–11 mån:	88 (82–92)	(94)
Rumänien 1996–1998	12–15 mån:	91 (87–94)	
1 eller 2 doser mässlingsvaccin	16–24 mån:	90 (84–94)	
1 710 barn	Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan åldersgrupperna.		
McDonell	12–14 mån:	95 (81–99)	(95)
Australien, 1993	≥ 15 mån:	93 (80–98)	
Troligen kombinerat vaccin mot mässling och påssjuka (96).	Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan åldersgrupperna.		
Cirka 240 barn			

I några av dessa studier har man även beräknat risken för att insjukna i mässling vid olika vaccinationsåldrar, redovisat som relativ risk. De Serres et al. påvisade i studien 1993 en statistiskt signifikant trend med en högre risk att insjukna i mässling ju yngre barnet var vid MPR-vaccination (92). I studien som genomfördes 2011 sågs endast små skillnader mellan åldersgruppernas olika risker (tabell 13) (93).

Även andra studier har jämfört risken att insjukna beroende på ålder vid vaccination. Generellt visar dessa studier en högre risk att insjukna om den första dosen getts vid eller omkring 12 månaders ålder jämfört med 15 månaders ålder eller senare (tabell 13) (92, 93, 97-100). Om vaccinationen skett omkring 15 månaders ålder eller senare visar studierna inga signifikanta skillnader i risk.

Seward et al. påtalar att det sker oerhört få utbrott i områden med hög vaccinationstäckning med två doser, även om den första vaccinationen ges vid 12 månaders ålder (47).

Tabell 13. Studier av risken att insjukna i mässling i relation till ålder vid vaccination mot mässling.

Jämförda åldersgrupper (ålder i månader)	**Studieresultat Relativ risk [RR], oddskvot [OR] eller justerad oddskvot [aOR] (95 % konfidensintervall eller p-värde)**	**Första-författare, Land Vaccintyp ***
12 och 13	Högre risk att insjukna bland de som vaccinerats vid 12 månaders ålder jämfört med 13 månaders ålder: RR = 1,82 (p < 0,001).	De Serres (92) Kanada MPR
12 och 15 eller 12 och ≥ 15	Högre risk att insjukna efter vaccination vid 12 månaders ålder jämfört med vid 15 månaders ålder: RR = 4,35 (1,05–18,07).	De Serres (93) Quebec, Kanada MPR
	Högre risk att insjukna bland de som vaccinerats vid 12 månaders ålder jämfört med 15 månaders ålder: OR = 6,87 (1,59–29,7).	Defay (97) Quebec, Kanada MPR
	Högre risk att insjukna efter vaccination vid 12 månaders ålder jämfört med ≥ 15 månaders ålder: OR = 3,9 (2,1–7,0).	Rivest (98) Montreal, Kanada M
12–13 och ≥ 15	Högre risk att insjukna efter vaccination vid 12–13 månaders ålder, jämfört med ≥ 15 månaders ålder: aOR = 5,21 (1,91–14,26).	(97)
12–14 och ≥ 15	Högre risk för mässling efter vaccination vid 12–14 månaders ålder jämfört med vid ≥ 15 månader: RR = 2,33 (p = 0,03).	(92)
	Högre risk att insjukna efter vaccination vid 12–14 månaders ålder jämfört med vid ≥ 15 månader: RR = 3,62 (2,32–5,66).	Sutcliffe (99) Toronto, Kanada M
	Ingen signifikant skillnad i risk för mässling vid vaccination vid 12–14 månaders ålder jämfört med ≥ 15 månader: aOR = 1,7 (0,8-3,4; p = 0,14).	Yuan (100) Ontario, Kanada M
13 och ≥ 15	Högre risk att insjukna bland de som vaccinerats vid 13 månaders ålder jämfört med 15 månaders ålder: OR = 11,4 (2,5–52,5).	(97)
	Ingen skillnad avseende risk att insjukna efter vaccination vid 13 månaders ålder jämfört med vid ≥ 15 månaders ålder.	(98)
13–14 och 15 eller 13–14 och ≥ 15	Ingen signifikant skillnad efter vaccination vid 13–14 månaders ålder jämfört med vid 15 månaders ålder: RR = 3,87 (0,85–17,72).	(93)
	Högre risk att insjukna efter vaccination vid 13–14 månaders ålder jämfört med vid ≥ 15 månader: RR = 1,72 (p = 0,002).	(92)
< 15 och ≥ 15	Ingen skillnad i risk för mässling efter vaccination före 15 månaders ålder jämfört med vid ≥ 15 månader	Herceg (101) Australien M eller MM
14 och 15, eller 14 och ≥ 15	Ingen signifikant skillnad i risk att insjukna efter vaccination vid 14 jämfört med 15 månaders ålder: OR = 2,19 (0,29–16,3), aOR = 1,88 (0,24–14,9).	(97)
	Ingen skillnad avseende risk att insjukna efter vaccination vid 14 månaders ålder jämfört med vid ≥ 15 månaders ålder.	(98)
15–17 och > 17	Ingen signifikant skillnad i risk att insjukna efter vaccination vid 15–17 månaders ålder jämfört med > 17 månaders ålder: RR = 1,6 (p = 0,10).	(92)

* M = Vaccin mot mässling. MM = Kombinerat vaccin mot mässling och påssjuka. MPR = Kombinerat vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund.

Vaccineffektivitet mot påssjuka

Denna utredning omfattade ingen systematisk litteratursökning för att identifiera studier av effekten mot påssjuka efter vaccination i olika åldrar. Vaccin mot påssjuka är dock generellt sämre än vaccinerna mot mässling och röda hund när det gäller serokonversion, och de är förenade med en hög grad av avtagande immunitet över tid (*waning immunity*). I en studie från England från början av 2000-talet uppskattades exempelvis vaccineffektiviteten efter en dos minska med 30 procentenheter mellan 2 och 11–12 års ålder, och vaccineffektiviteten efter två doser med 13 procentenheter mellan 5–6 och 11–12 års ålder (102). Detta innebär att små skillnader i vaccineffektivitet beroende på vaccinationsålder kan bli svåra att mäta.

Vaccineffektivitet mot röda hund

En systematisk litteraturgenomgång av Cochrane-sällskapet från år 2012 kunde inte hitta några publicerade studier av MPR-vacciners effektivitet mot röda hund (90). Däremot finns en studie från Kina publicerad 2015, där man använde två olika sorters MPR-vacciner som är baserade på olika rubellastammar (BRD-II och RA27/3), och den visade en vaccineffektivitet på 89 procent (95 % KI: 56–97 %) (103). Den visade också att vaccineffektiviteten var 95 procent (95 % KI: 67–99) när barnen vaccinerats mellan 1 och 2 års ålder, medan den var 100 procent för barn som vaccinerats efter 2 års ålder.

Sammanfattning:

Underlaget tyder på att ett bättre vaccinationssvar kan uppnås ju äldre barnet är vid vaccination, både när det gäller serokonversion, antikroppskoncentration, aviditet och vaccineffektivitet. Detta är särskilt tydligt fram till omkring 12 månaders ålder, men underlaget talar för en förbättring även under andra levnadsåret fram till 2 års ålder. Det primära immunsvaret påverkar även antikroppsvaret efter en andra dos, vilket betonar vikten av ett gott initialt immunsvar.

Biverkningsprofil vid MPR-vaccination i olika åldrar

Biverkningar efter MPR-vaccination är vanligen milda och övergående (10, 34, 63). Lokala reaktioner, såsom smärta och ömhet vid injektionsstället, är vanliga under de första dagarna efter vaccination. Systemiska reaktioner, inklusive feber, uppstår cirka 7–12 dagar efter vaccination hos 5–15 procent av vaccinerade individer. Omkring 2–5 procent av de vaccinerade utvecklar ett mässlingslikt utslag. Feberkramper kan uppstå efter MPR-vaccination (1 per 1 000–3 000 givna doser). Övergående trombocytopeni är ovanlig (1 per 30 000–40 000 vaccinerade). Aseptisk hjärnhinneinflammation har kopplats till flera vaccinstammar av påssjuka, men inte till de stammar (RIT 4385 respektive Jeryl-Lynn) som ingår i vaccinerna som är tillgängliga i Sverige idag (36, 90).

Den systematiska litteraturgenomgången av Nic Lochlainn och Hahné ledde till slutsatsen att det fanns begränsat med underlag för att uttala sig om säkerheten vad gäller vaccination före 6 månaders ålder (76).

I samband med ett mässlingsutbrott i Nederländerna 2013–2014 tillfrågades föräldrar till 9 974 spädbarn om biverkningar efter MPR-vaccination, och 1 304 föräldrar svarade på frågorna. Studien visade att såväl lokalreaktioner som systemiska biverkningar var lika vanliga efter MPR-vaccination vid 9–11 månaders ålder som vid 12–14 månaders ålder (104). Utslag rapporterades oftare hos barn som var 9 månader eller äldre vid vaccination, jämfört med barn som vaccinerades vid 6–8 månaders ålder.

I en tysk kohortstudie av 118 stycken barn i åldern 9–17 månader rapporterades inga skillnader i frekvens av lokalreaktioner mellan åldersgrupperna efter MPR-vaccination (81). Feber över 39 grader var lika vanligt bland barn som var 12–14 månader respektive 15–17 månader gamla vid vaccination. Feber förekom oftare bland dessa äldre åldersgrupper än bland barn som vaccinerades vid 9–11 månaders ålder.

En kohortstudie av mer än 300 000 barn i USA visade att risken för kramper efter den första MPR-dosen var högre när dosen gavs vid 16–23 månaders ålder (Incident Rate Ratio [IRR] = 6,5; 95 % KI 3,2–13,5) jämfört med vid 12–15 månaders ålder (IRR = 2,7; 95 % KI 2,0–3,6) (105).

En populationsbaserad kohortstudie av alla danska barn födda 1991–1998 som inkluderade mer än 500 000 barn visade att skillnaden i risk för feberkramper under de två veckorna efter MPR-vaccination var liknande för barn som blev vaccinerade vid 15–17 månaders ålder (1,56 per 1 000 barn; 95 % KI: 1,44–1,68) och vid 18–20 månaders ålder (1,46 per 1 000 barn vaccinerade; 95 % KI: 1,10–1,91), jämfört med ovaccinerade barn (106).

Sammanfattning:

Det fåtal studier som har identifierats tyder på att risken för lokalreaktioner, systemiska biverkningar, feberreaktioner och feberkramper kan bli densamma eller lägre om MPR-vaccinationen tidigareläggs.

Diagnostisering av medfödda immunbristsjukdomar

Levande försvagade vacciner är principiellt kontraindicerade vid allvarlig immunbrist. Incidensen av svår kombinerad immunbrist (SCID) varierar i olika populationer, men anges ofta ligga kring 1–3 per 100 000 nyfödda (107). Under svenska förhållanden diagnostiseras de flesta barn med SCID i åldern 3–8 månader, och vanligast är 5–7 månader. Utöver SCID finns andra svåra medfödda immundefekter såsom Wiskott-Aldrichs syndrom, hyper-IgM-syndrom och leukocytadhesionsbrist (med cirka ett fall vardera vart tredje år) samt kronisk granulomatös sjukdom (med cirka ett fall vartannat år) (107). Ungefär samma incidens som SCID har de olika immundefekter som presenterar sig med hemofagocytos.

Tidpunkten för den rutinmässiga vaccinationen av riskbarn mot tuberkulos flyttades 1994 från nyföddhetsperioden till 6 månaders ålder för att undvika risken att vaccinera barn med en odiagnostiserad medfödd allvarlig immunbrist (107). Inför senareläggningen gjordes en noggrann risk–nyttaanalys. Eftersom MPR-vaccinerna är godkända för användning först från 9 månaders ålder, bör de allra flesta fall av medfödd immunbrist ha diagnostiserats när MPR-vaccination blir aktuell. Det bör dock beaktas att risken för att barn med oidentifierade immunbristsjukdomar vaccineras ökar ju tidigare vaccinationen erbjuds.

Sammanfattning:

Medfödda immunbristsjukdomar är ovanliga och diagnostiseras vanligtvis före 9 månaders ålder, alltså den ålder från vilken MPR-vaccinerna är godkända.

Effekt och säkerhet vid samtidig administrering av MPR-vaccin, hexavalent vaccin och vaccin mot pneumokocker

Underlag från produktresuméer och kliniska studier

M-M-RVAXPRO

Godkännandet av M-M-RVAXPRO baserades på den tidigare produkten M-M-RII som inte finns längre. Publicerade kliniska data stödjer samtidig administrering av M-M-RII och andra vaccin som används bland barn, inklusive DTaP, IPV, Haemophilus influenzae typ b (Hib), Hib-HBV (Hib med Hepatit B-vaccin) och VAR (varicella).

Vid samtidig administrering ska olika injektionsställen användas. Annars ska M-M-RVAXPRO ges en månad före eller efter administrering av andra levande virusvacciner.

Kliniska prövningar med M-M-RII och ett MPRV-vaccin visar att M-M-RVAXPRO kan ges samtidigt (men på ett annat injektionsställe) som Prevenar och/eller vaccin mot hepatit A. Dessa kliniska prövningar visade att immunsvaren

var opåverkade och att den allmänna säkerhetsprofilen för administrerade vacciner var likvärdig.

(Källa: produktresumé för M-M-RVAXPRO (72).)

Priorix

Kliniska studier har visat att Priorix kan ges samtidigt som flera monovalenta vacciner eller kombinationsvacciner, i enlighet med lokala rekommendationer, inklusive hexavalenta vacciner (DTPa-HBV-IPV/Hib) och 10-valent PCV. Om Priorix ges samtidigt som ett annat injicerat vaccin ska vaccinerna alltid administreras på olika injektionsställen.

(Källa: produktresumé för Priorix (73).)

Hexyon

Det finns data för samtidig administrering av Hexyon med ett pneumokockpolysackarid-konjugatvaccin alternativt en boosterdos av Hexyon med vaccin mot MPR. De har inte visat någon kliniskt relevant påverkan på antikroppssvaret för varje enskilt antigen.

Om samtidig administrering med ett annat vaccin övervägs ska immunisering göras på separata injektionsställen.

(Källa: produktresumé för Hexyon (108).)

Infanrix hexa

Infanrix hexa kan enligt produktresumén ges samtidigt med bland annat olika typer av PCV (PCV7, PCV10 och PCV13), orala rotavirusvaccin och vaccin mot mässling, påssjuka, röda hund och varicella (MMRV-vaccin).

(Källa: produktresumé för Infanrix hexa (109).)

Synflorix

Synflorix[*] är ett 10-valent konjugerat vaccin mot pneumokocker. Synflorix kan ges samtidigt som flera monovalenta vacciner eller kombinationsvacciner, inklusive DTPa-HBV-IPV/Hib och DTPw-HBV/Hib, MPR-vaccin, och oralt rotavirusvaccin.

(Källor: produktresumé för Synflorix och publicerad studie av Vesikari *et al*. (110, 111).)

[*] I detta underlag tas endast Synflorix och Prevenar 13 upp, eftersom det bara är dessa vaccin som används inom det allmänna vaccinationsprogrammet för barn i Sverige.

Prevenar 13

Prevenar 13* är ett 13-valent konjugerat vaccin mot pneumokocker. Strategin för godkännandet var en jämförelse mot Prevenar (ett 7-valent konjugerat vaccin) som visade att immunsvaren mot MPR-antigen inte är sämre vid samvaccination med Prevenar 13 än vad de var med Prevenar.

Prevenar 13 kan ges tillsammans med flera vaccinantigen, antingen som monovalent vaccin eller som kombinationsvaccin, bland annat difteri, tetanus, acellulärt pertussis eller helcellspertussis, Hib, inaktiverat poliomyelit, hepatit B, mässling, påssjuka, rubella, varicella och rotavirusvaccin.

(Källor: produktresumé och publicerad studie av Bryant et al. (112, 113).)

Data från användning inom vaccinationsprogram

I Finland har man genom den passiva övervakningen inte sett någon förändring av rapporterade biverkningar sedan MPR-vaccinet tidigarelades till 12 månaders ålder (och då ges samtidigt som hexavalent vaccin och pneumokockvaccin) (personligt meddelande Hanna Nohynek, THL, 2018-02-18).

Sammanfattning:

De två MPR-vacciner som finns på den svenska marknaden idag är godkända för samtidig vaccination med hexavalent vaccin, och i produktinformationen för de konjugerade pneumokockvacciner som används står att de kan ges tillsammans med MPR-vacciner. Samtidig vaccination med de tre vaccinerna (hexavalent barnvaccin, konjugerat vaccin mot pneumokocker och MPR-vaccin) har inte undersökts i kliniska studier, men dessa tre vaccintyper ges samtidigt i många länder utan att några säkerhetssignaler har rapporterats. Det finns därmed varken regulatoriska eller säkerhetsmässiga hinder för att ge MPR-vaccin samtidigt som de två andra vaccintyperna.

Ospecifika effekter och effekter av ordningsföljden av olika vaccin

Med ospecifika effekter (OE) av vaccin menas de effekter som ett vaccin kan ha på hälsan (främst mottagligheten för andra infektioner och mortalitet) utöver den specifika effekt som vaccinet har på den sjukdom som vaccinet är riktat mot (t.ex. mässling). Mekanismen och immunologin bakom OE av vaccin är inte klarlagd men det har diskuterats om OE kan vara relaterat till korsskyddande immunologiskt minne eller modifieringar i det medfödda immunsystemet (114-116). Immunologiska studier anses i nuläget inte tydligt stödja de epidemiologiska fynden (117).

Studier om OE har framförallt gjorts i låginkomstländer, och i de flesta fall med generell mortalitet (dvs. oavsett orsak) som främsta utfallsmått. De allra flesta resultaten kommer från observationsstudier eftersom OE visar på oväntade utfall av vaccin och det som regel varit omöjligt att göra randomiserade studier, men ett fåtal randomiserade studier har också genomförts och rapporterats. År 2012 organiserade WHO:s strategiska expertgrupp för vaccinationer (SAGE) en systematisk översikt om OE av vaccin mot BCG, mässlingsinnehållande vaccin (MCV) respektive kombinerat vaccin mot difteri, stelkramp och kikhosta (DTP) på mortaliteten bland barn under 5 år i låginkomstländer (118, 119).

Några få studier om OE har utförts i Norden. I dessa länder är mortaliteten hos barn så låg att generell mortalitet inte är ett bra utfall att studera, utan istället har sjukhusvistelse på grund av infektioner ofta använts (120-122).

Ospecifika effekter av mässlingsinnehållande vaccin (MCV) i låginkomstländer

Detta avsnitt sammanfattar SAGE:s systematiska översikt från november 2012 (118, 119). Den har kompletterats med de tre randomiserade studier (123-125) och fyra observationsstudier (126-129) av OE av MCV i låginkomstländer som identifierades vid den strukturerade litteratursökningen i januari 2018. Framställningen bygger på fyra frågor:

Är MCV i barndomen associerad med en effekt på generell mortalitet?

Fynden sammanfattas med att mässlingsvaccin kan minska risken för generell dödlighet. Detta samband är starkare bland flickor än pojkar. Bedömningen baserades på 4 randomiserade studier (med en sammanlagd RR = 0,74 (95 % KI 0,51–1,07) och 18 observationsstudier (RR = 0,51 (0,42–0,63) och man hade begränsad tilltro till fynden (GRADE 2).

Påverkas effekten med ålder vid vaccination?

Studierna ger ingen meningsfull grund för att jämföra OE vid olika vaccinationsåldrar och man utförde ingen bedömning enligt GRADE av frågan. Eventuellt tydde vissa resultat på att tidigare vaccination (före 12 månaders ålder)

var förenad med starkare positiva effekter, och man anser att detta kan behöva studeras närmare.

Påverkar samtidig vaccination med MCV och DTP-vaccin generell mortalitet?

Samtidig vaccination med DTP och MCV kan vara associerat med högre risk för generell dödlighet jämfört med MCV givet efter DTP. Fynden baseras på 5 observationsstudier och man har mycket liten tilltro till evidensen (GRADE 1).

Påverkar ordningen av DTP-vaccin och MCV generell mortalitet?

Tre observationsstudier kan tyda på en högre generell mortalitet om DTP-vaccin ges efter MCV jämfört med om MCV är det senaste vaccinet som givits. Man hade mycket liten tilltro till evidensen (GRADE 1).

I översikten anses att mässlingsdödligheten är så låg att generell mortalitet är ett rimligt utfall för OE. Det kommer man fram till eftersom vaccinationstäckningen mot mässling anses vara tillräckligt hög i de populationer som studierna gjorts. Dessutom finns subanalyser där man utesluter mässlingsdödsfall, och det kunde inte förklara resultaten som visar på OE. Sammantaget bedömer SAGE att tillgänglig evidens inte motiverar någon förändring av vare sig valet av eller ordningen av vaccin i vaccinationsprogram, men att fynden är så viktiga att man starkt rekommenderar att randomiserade studier, med etiskt försvarbar design, utförs för att undersöka OE (119).

Effekterna i de studier som identifierades genom den kompletterande sökningen var i samma storleksordning som de som sammanställts i översiktsartikeln från SAGE (119).

Ospecifika effekter av MPR i höginkomstländer

Det finns inga randomiserade studier av OE av MPR-vacciner i höginkomstländer. Observationsstudierna är också mycket få, och i det här underlaget sammanfattas de tre största och mest relevanta observationsstudierna från Europa där effekten av MPR på sjukhusvistelse på grund av infektioner har utvärderats.

Retrospektiva registerstudier från Danmark visade följande:

- MPR som sista vaccin jämfört med DTaP-IPV-Hib var associerat med 14 procent färre sjukhusvistelser på grund av infektioner (95 % KI: 12–16 %) (120). Associationen var starkast för nedre luftvägsinfektion med 20 procents minskning (95 % KI: 16–24 %) (120), inklusive för sjukhusvistelser med laboratorieverifierad infektion med respiratoriskt syncytialvirus (RSV) med 22 procents minskning (95 % KI 7–34 %) (121).
- Att ha fått MPR och DTaP-IPV-Hib samtidigt som senaste vaccination var associerat med 27 procent fler sjukhusvistelser (95 % KI: 13–42 %) för nedre luftvägsinfektioner jämfört med att ha MPR som senaste vaccination (122), och man såg ingen effekt på andra infektioner.

Ingen av dessa studier fann att barnets kön eller ålder vid vaccination påverkade effekten.

En retrospektiv registerstudie från Nederländerna visade att MPR-vaccin och vaccin mot meningokocker typ C som senaste vaccin istället för DTaP-IPV-Hib och PCV var associerat med färre sjukhusvistelser på grund av infektionssjukdomar (HR = 0,62 (95 % KI 0,57–0,67). Effekten var större om analysen begränsades till luftvägsinfektioner (130). Studien påvisade dock att den här effekten till stor del kan förklaras av ”healthy vaccinee bias”, dvs. att de som blir vaccinerade har en generellt bättre hälsa, än de som inte vaccineras. Efter kompensation för detta kan möjligen 7 procent av riskminskningen bero på OE. Enligt författarna gör risken för bias att man bör tolka observationsstudier om OE med stor försiktighet, men att ytterligare europeiska observationsstudier och framförallt randomiserade studier bör genomföras för att undersöka OE i höginkomstländer. Inte heller i Nederländerna har man sett några samband mellan kön och OE (131).

Sammanfattning:

Stödet för ospecifika effekter av MPR-vaccination i höginkomstländer är svagt, och det är okänt hur folkhälsan påverkas av tidpunkten för MPR-vaccin i förhållande till andra vacciner.

Genomförande och logistik

Det svenska barnhälsovårdsprogrammet

Barnhälsovårdsprogrammet har nyligen omarbetats för att uppnå nationell likriktning och inkluderar nu hälsobesök vid bland annat 8, 10, 12 och 18 månaders ålder (132). Vid 8-, 10- och 18-månadersbesöken genomförs utvecklingsbedömningar. Vid 12 månaders ålder ska hälsobesöket enligt programmet genomföras i team av sjuksköterska och läkare. Vid detta besök genomförs en utvecklingsbedömning, en läkarundersökning och två vaccinationer erbjuds: ett kombinationsvaccin mot difteri, stelkramp, kikhosta, polio, Haemophilus influenzae typ b och hepatit B, samt ett separat pneumokockvaccin (37, 133).

En del barn och familjer har medicinska eller andra behov av att kontakta barnhälsovården mellan hälsobesöken och får då extra besök, t.ex. för tillväxtkontroll eller föräldrastöd. Barnhälsovårdsenheterna uppskattade i enkäten i augusti–september 2016 att endast ett fåtal, cirka 5-10 procent av barnen, genomför extra besök mellan 12 och 18 månaders ålder. Ändrade vaccinationsscheman inför utlandsresor kan också leda till extra besök.

Möjligheter till och behov av fler hälsobesök inom barnhälsovården

Barnhälsovårdsenheterna är generellt positiva till att träffa barnen regelbundet, men de uttryckte också i enkäten att det inte är lämpligt att införa ett fler hälsobesök i dagsläget. De anser att programmet bör få tillfälle att implementeras fullt ut i landet innan större förändringar genomförs. De påpekade också att det inte är möjligt att införa fler hälsobesök inom befintlig budget, dvs. utan att samtidigt skjuta till de extra pengar som behövs.

Representanter för barnhälsovården har också vid olika tillfällen påtalat att det inte finns något behov av att bedöma barnens utveckling mellan 10 och 18 månaders ålder. Det är först när barn är 18 månader gamla (eller senare) som det går att göra relevanta bedömningar av detta. Intervjupersoner från barnhälsovården i Stockholms läns landsting menade dock att ett nytt hälsobesök vid 15 månaders ålder skulle kunna fokuseras på föräldrastöd och information om egenvård av infektioner. Resonemanget byggde på det faktum att många barn börjar i förskoleverksamheter efter ett års ålder, vilket ofta medför stora omställningar för både barn och föräldrar samt flera infektioner. Genom att stödja föräldrarna och ge dem ökad kunskap om egenvård skulle man kunna avlasta sjukvården.

Sammanfattning:

Det nya barnhälsovårdsprogrammet omfattar hälsobesök vid bl.a. 12 och 18 månaders ålder. Det är inte nödvändigt att bedöma barnens utveckling däremellan, men nya hälsobesök skulle kunna användas för såväl MPR-vaccination som andra syften, under förutsättning att de finansieras fullt ut.

Teknik och logistik vid flera samtidiga vaccinationer

Val av injektionsställe

Om flera vacciner ges vid samma tillfälle ska de ges på olika injektionsställen. Låret (muskeln vastus lateralis) kan användas som injektionsställe för MPR-vaccin, hexavalent vaccin och pneumokockvaccin i alla åldrar. Till barn över 1 år kan de tre vaccinerna även ges intramuskulärt i överarmen (över deltoideus-muskeln). Med annat injektionsställe kan man också välja en annan muskel i samma kroppsdel, eller samma muskel med ett avstånd om 5–10 cm.

MPR-vacciner kan även ges subkutant i överarmen (134). Eftersom MPR-vacciner är godkända för både intramuskulär och subkutan administrering bör det inte vara någon betydelsefull skillnad i immunsvar eller säkerhet (personligt meddelande, Charlotta Bergqvist, Läkemedelsverket, 2017-09-27).

I Finland rekommenderar man att de tre injektionerna ska ges i M. vastus lateralis och/eller M. deltoideus. Om man ger två vaccin i samma muskel ska avståndet vara minst 5 centimeter (personligt meddelande Hanna Nohynek, THL, 2018-02-18).

Samtidigt eller i följd

Om man vill ge vaccinerna samtidigt, kan två personer samarbeta och ge en spruta var. I de fall vaccinationen sammanfaller med ett teambesök är två personer närvarande och kan samarbeta. Om teambesök inte är aktuella, kan det upplevas som besvärligt om en sjuksköterskas besök måste avbrytas för att bistå en annan sjuksköterska med vaccinationen och omvänt: att den vaccinerande sjuksköterskan, föräldern och barnet måste vänta på den assisterande sjuksköterskan.

Minimering av smärta vid vaccination

Enligt Rikshandboken för barnhälsovård saknas det underlag för att kunna uttala sig om huruvida samtidiga injektioner ger mindre smärta än injektioner som ges efter varandra, och man anger därför att båda metoder kan användas (135). För att minska smärtupplevelsen kan man enligt Rikshandboken bland annat

- ge det vaccin som orsakar mest smärta sist
- ge vaccin snabbt
- avleda barnet
- förbereda barn och föräldrar på vad som kommer att hända
- ge sockerlösning.

Risk för sammanblandning

Ju fler vaccinationer som ska ges samtidigt, desto större blir risken att sprutorna blandas ihop. Detta kan innebära ett problem om ett vaccin som ska ges intramuskulärt av misstag ges subkutant. Dessutom måste vissa vaccin beredas

innan administrering genom att t.ex. spädningsvätska tillsätts till ett pulver. Om vaccin med olika förberedelsekrav ska ges samtidigt, finns risk att misstag sker.

Interaktion med barnet

Representanter för barnhälsovården har påtalat att det kan vara lättare att hålla fast och avleda ett 12 månader gammalt barn jämfört med ett som är 18 månader gammalt. För äldre barn kan det också vara mer utmanande för BVC-sjuksköterskan att skapa en trygg miljö, men lättare att förbereda och kommunicera med barnet. Oavsett barnets ålder bör vaccinationsmomentet gå lättare ju färre sprutor som ges.

Sammanfattning:

MPR-vacciner kan ges vid samma tillfälle som två andra vaccin, samtidigt eller i direkt följd, och därmed anpassas till lokala förutsättningar. Olika injektionsställen för respektive vaccin ska alltid användas, vilket innebär ett val mellan olika administreringssätt, kroppsdelar, muskler och delar av samma muskel. Goda rutiner måste finnas för att säkerställa att varje vaccin bereds på rätt sätt och att de inte sammanblandas.

Acceptans för tre samtidiga vaccinationer

Hälso- och sjukvårdspersonal

Barnhälsovårdsenheterna är överlag positiva till att tidigarelägga MPR-vaccinationen, men negativa till att ge tre vaccinationer vid samma tillfälle, på grund av antalet stick som barnet får. Det framkom genom enkäten de tillsändes i augusti–september 2016. BVC-sjuksköterskor har dock vid olika tillfällen påtalat att det ändå kan gå bra att ge tre vaccinationer samtidigt, med rätt rutiner och vana. I situationer där risken för mässling är hög är också tröskeln för samtidig administrering lägre. I samband med utbrottet av mässling i Göteborg vintern 2017–2018 beslöt barnhälsovården att erbjuda MPR-vaccinationen vid 12-månadersbesöken. Efter utbrottet skickade barnhälsovårdsöverläkaren ut en enkät till BVC-sjuksköterskorna i regionen. Alla som svarade på enkäten tyckte att det hade varit ett bra beslut att erbjuda MPR-vaccinationen tidigare, men bara ungefär hälften hade erbjudit tre vaccinationer vid samma tillfälle (personligt meddelande Ann-Sofie Cavefors, 2018-04-27). De som endast erbjöd två vaccinationer sköt upp och bokade in ett extra besök för pneumokockvaccinet.

Flera studier visar att hälso- och sjukvårdspersonal är mer ovilliga att vaccinera ju fler injektioner som ska ges vid samma tillfälle (136). Inför en eventuell rekommendation om vaccination av spädbarn mot meningokocker typ B i Tyskland genomfördes en intervjustudie bland barnläkare, den yrkesgrupp som huvudsakligen genomför vaccinationsprogrammen för barn (137). En majoritet av barnläkarna (79 procent) svarade att de skulle föredra att ge vaccinationen separat från de andra vaccinationer som ges under spädbarnsåret. Nästan tre fjärdedelar (74 procent) skulle inte kunna tänka sig att ge tre vaccinationer vid samma besök,

främst på grund av att få föräldrar förväntas acceptera det och att det skulle vara för svårt för barnet, men också för att potentiella biverkningar inte tydligt skulle kunna kopplas till ett visst vaccin. Logistiken på praktiken bedömdes inte vara något hinder. Liknande resultat ses i en fransk studie, där 96 procent av de läkare som svarade på enkäten var positiva till vaccination mot grupp B-meningokocker, men 81 procent var emot att ge tre vaccinationer samtidigt (138). I Australien infördes 2003 vaccination mot meningokocker typ C i vaccinationsprogrammet för barn vid 12 månaders ålder, då redan Hib- och MPR-vaccin erbjöds. I en studie 2005 visades att endast 75 procent av barnen fick de tre vaccinationerna samtidigt, dvs. enligt programmet (139). Författarna angav att det kunde bero på att allmänläkarna var tveksamma till att ge tre injektioner vid samma tillfälle till små barn.

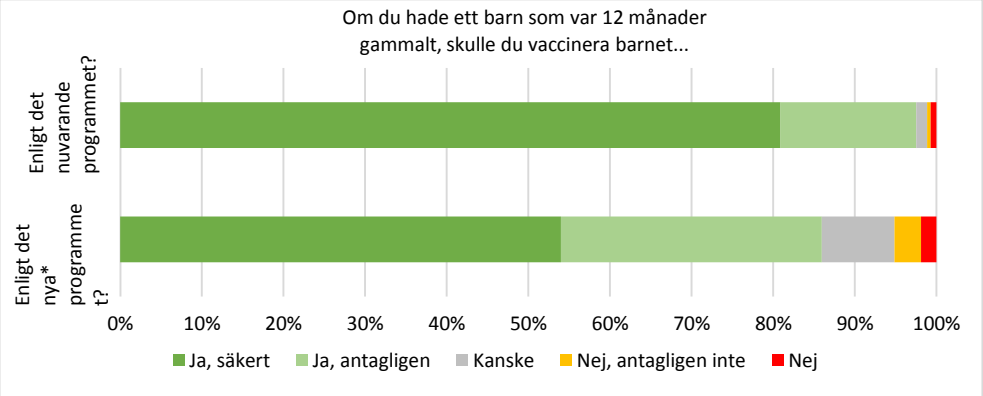
Oviljan att ge tre injektioner samtidigt kan minska om

- det går att motivera med t.ex. praktiska skäl (samordning av vaccinationerna till ett och samma besök)
- personalen upplever sjukdomen som vaccineras emot som allvarlig och känner sig bekväm med att ge flera injektioner vid samma tillfälle
- kollegor och yrkesorganisationer förordar det (136).

Föräldrar

Av deltagarna i Hälsorapport som svarade på novemberenkäten och hade barn i hushållet svarade 81 procent att de skulle vaccinera barnet enligt dagens program (dvs. när MPR-vaccinet erbjuds vid 18 månaders ålder) om de hade ett barn i relevant ålder (figur 10). Ytterligare 17 procent skulle antagligen göra det. (Summan är i samma storleksordning som den vaccinationstäckning som uppnås inom programmet idag.) Om MPR-vaccinet erbjöds vid 12 månaders ålder skulle 54 respektive 32 procent av respondenterna vaccinera i enlighet med programmet (figur 10), vilket motsvarar en statistiskt signifikant minskning med 12 procentenheter.

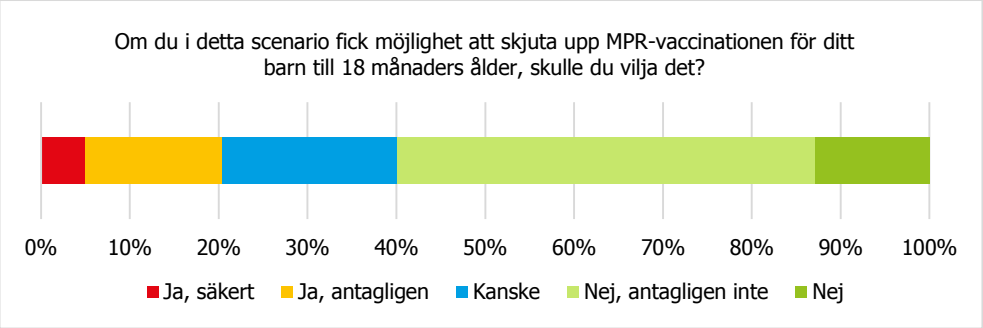
Figur 10. Viljan att vaccinera sitt barn i enlighet med olika vaccinationsprogram, enligt respondenter inom panelen Hälsorapport, november 2017.



* ”Det nya programmet innebär att MPR-vaccinet erbjuds vid 12 månaders ålder, samtidigt som de två andra vaccinationerna. I detta scenario får barnet tre sprutor vid samma tillfälle. Syftet är att ge barnet skydd mot mässling tidigare.”

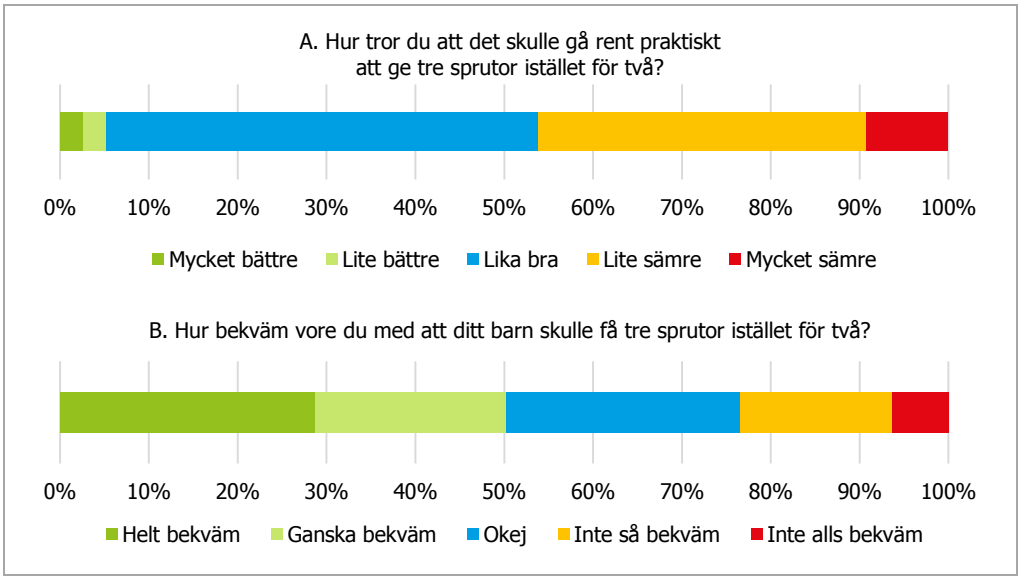
Om respondenterna i detta scenario fick möjlighet att skjuta upp MPR-vaccinationen för sitt barn till 18 månaders ålder skulle 5 procent säkert och 15 procent antagligen vilja göra det (figur 11). Majoriteten, 47 procent, skulle däremot antagligen inte vilja göra det, och av dem angav två tredjedelar att de trodde att ”det skulle vara för jobbigt för mitt barn att få tre sprutor vid samma tillfälle”.

Figur 11. Viljan att skjuta upp MPR-vaccinationen, om den skulle erbjudas vid 12 månaders ålder, enligt respondenter inom panelen Hälsorapport, november 2017.



Ungefär hälften av respondenterna med barn i hushållet (49 procent) trodde att det skulle gå ungefär lika bra rent praktiskt att ge tre sprutor istället för två, medan 37 procent trodde att det skulle gå lite sämre och 9 procent att det skulle gå mycket sämre (figur 12A). Resultaten fördelade sig jämnare på frågan om hur bekväm personen vore med att dess barn skulle få tre sprutor istället för två: 29 procent kände sig helt bekväma med det, 21 procent ganska bekväma och 26 procent svarade okej (figur 12B). 17 procent kände sig dock inte så bekväma med det och 6 procent inte alls bekväma. Det fanns en stor samvariation mellan frågorna: de respondenter som kände sig bekväma med att barnet skulle få tre sprutor vid samma tillfälle svarade i större utsträckning att de trodde att det skulle gå bättre eller lika bra rent praktiskt.

Figur 12. Tankar om att ge tre sprutor istället för två, enligt respondenter inom panelen Hälsorapport, november 2017.



De flesta BVC-sjuksköterskor som svarade på barnhälsovårdens enkät efter mässlingsutbrottet i Göteborg vintern 2017-2018 upplevde att majoriteten av de berörda föräldrarna hade reagerat positivt på beslutet att ge MPR-vaccinet tidigare (personligt meddelande Ann-Sofie Cavefors, 2018-04-27). Det fanns dock en stor variation i BVC-sjuksköterskornas uppskattning av andelen föräldrar som accepterade tre vaccinationer samtidigt; en del uppskattade att majoriteten av föräldrarna accepterade det, medan andra bedömde att få eller inga föräldrar accepterade det.

I Finland ges MPR-vaccin sedan maj 2011 samtidigt som hexavalent vaccin och pneumokockvaccin vid 12 månaders ålder, och där gjorde man inte några attitydundersökningar innan vaccinationsschemat lades om. Efteråt har man i vissa delar av landet sett en nedgång i vaccinationstäckningen. Det är dock svårt att säga hur stor del av nedgången som beror på just tidigareläggningen eftersom man bytt system för uppföljning av vaccinationstäckning och det förekommit problem med att överföra vaccinationsdata (personligt meddelande Hanna Nohynek, THL, 2018-02-18).

Studier har visat att föräldrar som är tveksamma till flera injektioner vid samma tillfälle framförallt är oroliga för smärta hos barnet, möjliga biverkningar och upplevd stress för immunförsvaret (genom vaccination mot många agens) (136). Föräldrarna är dock mer positiva till flera samtidiga injektioner om vaccinationen var rekommenderad, sjukdomen upplevdes som allvarlig, risken att smittas upplevdes som hög och vaccinet upplevdes som effektivt. Ett exempel på det sistnämnda är utbrottet av mässling i Stockholm våren 2017, respektive i Göteborg vintern 2017–2018, då fler föräldrar efterfrågade en tidigarelagd MPR-vaccination. I detta sammanhang var tre stick mer acceptabelt eftersom risken för smitta bedömdes vara påtaglig (personligt meddelande Anna Fröjlinger, 2017-10-31; Ann-Sofie Cavefors, 2018-04-27).

Föräldrarnas vaccinationsvilja påverkas också mycket av hälso- och sjukvårdspersonalens inställning till vaccinationen och huruvida de rekommenderar den (136). Praktiska och ekonomiska skäl, som att undvika att behöva boka in och eventuellt bekosta ytterligare ett besök, kan också göra att föräldrar i högre utsträckning accepterar fler stick vid samma besök. Flera studier från höginkomstländer har även visat att föräldrars acceptans för flera injektioner i hög utsträckning motsvarar det rekommenderade schemat; det rekommenderade antalet vaccinationer och stick är det som anses vara acceptabelt (136). Attityder till teoretiska scenarier motsvaras alltså inte alltid av de faktiska attityderna när ett nytt vaccinationsprogram är infört.

Barn

För barnet som vaccineras innebär det framförallt smärta vid injektionstillfället. Upplevelsen av smärta är komplex och påverkas av flera faktorer, bland annat ålder och tidigare erfarenheter (135). Det viktigaste för barnets upplevelse av vaccinationen är miljön och situationen före, under och efter vaccinationen. Det

allra viktigaste är hur de vuxna, framförallt den medföljande föräldern (eller annan anhörig), ramar in situationen genom att förmedla att vaccinationen inte är farlig, och att den vuxne finns där för att lugna och trösta. En lugn och trygg förälder som kan trösta barnet gör att den smärta som är förenad med vaccinationen snabbt går över, oavsett antal injektioner.

Barn med särskilda behov

En del barn kommer av olika skäl besöka sjukvården oftare under småbarnsåren, och de kan vara extra känsliga för smärtfyllda upplevelser i denna miljö. För dessa barn kan det därför vara extra viktigt att minska smärt- och stressupplevelserna vid de enskilda besöken, och man behöver inte nödvändigtvis insistera på att ge tre injektioner vid samma tillfälle, även om tre vaccinationer är schemalagda då. Många av dessa barn har redan ett anpassat besöksschema med extra besök, och vaccinationerna bör istället kunna fördelas på dessa.

Sammanfattning:

Både hälso- och sjukvårdspersonal och föräldrar är generellt tveksamma till att ge flera vaccinationer vid samma tillfälle och väljer ofta att skjuta upp vaccinationer om de har möjlighet. Attityderna har visats vara kopplade till erfarenhet; allteftersom fler vaccinationer har introducerats har hälso- och sjukvårdspersonal och föräldrar också accepterat ett ökat antal injektioner. Om man dessutom upplever att risken är hög att barnet smittas, minskar motståndet mot tre samtidiga vaccinationer. Tveksamheten kan dock leda till att en betydande andel skulle skjuta upp en vaccination, om tre sprutor skulle bli aktuella vid samma tillfälle. Detta kan minska effekten av en tidigareläggning av MPR-vaccinationen, påverka andra vaccinationsprogram, och leda till ett ökat behov av extra besök.

Konsekvenser av olika vaccinationsåldrar

Effekten av en tidigareläggning beror framförallt på tre faktorer:

- hur mycket tidigare vaccinationen läggs
- hur stor vaccinationstäckningen är
- hur effektivt vaccinet är.

Ju tidigare vaccinationen läggs och ju högre vaccinationstäckningen och vaccineffektiviteten är, desto fler barn kommer att bli immuna.

Påverkan på sjukdomsbörda

Om samtliga sjukdomsfall över vaccinationsåldern förhindrades genom en tidigareläggning skulle det innebära en minskning med 1–3 fall per år beroende på vaccinationsålder och givet ett oförändrat epidemiologiskt mönster. Färre fall kan dock inte garanteras; tusentals 1-åringar kommer ändå att sakna immunitet även vid en tidigareläggning till 12 månaders ålder, eftersom alla inte vaccineras och vaccinet heller inte är 100 procent effektivt. Dessutom inträffar idag fall bland barn som är äldre än den nuvarande vaccinationsåldern, i genomsnitt ett fall per år i åldern 18–23 månader, vilket visar att fall kan ske oavsett vaccinationsålder.

Sammanfattning:

Det är inte säkert att en tidigareläggning av MPR-vaccinationen skulle leda till färre sjukdomsfall bland barn under 18 månaders ålder, eftersom antalet fall i åldersgruppen redan är så lågt och många barn kommer att vara mottagliga oavsett vaccinationsålder.

Risk för utbrott

En tidigareläggning av MPR-vaccinationen skulle kunna leda till att fler barn vaccineras innan de reser utomlands jämfört med idag, och det kan minska risken för att mässlingsvirus importeras vilket också minskar risken för utbrott. Barn under 18 månaders ålder har dock sällan varit indexfall i svenska utbrott, utan snarare varit sekundärfall som smittats av äldre syskon eller andra familjemedlemmar eller i samband med vårdbesök. Den eventuella riskminskningen genom en tidigareläggning får därmed anses vara liten.

Om en tidigareläggning leder till en högre immunitetsgrad bland berörda kontakter kan antalet fall inom varje utbrott minska och smittkedjor förebyggas. En tidigareläggning kan då likställas med andra åtgärder som höjer immunitetsgraden i befolkningen, eftersom de får samma effekt på smittkedjorna.

Risk för utbrott på förskolor

Inga utbrott av mässling har rapporterats med smittspridning inom förskoleverksamheter i Sverige. De svenska utbrott där många unga barn har

smittats har framförallt varit en följd av smitta inom vården. År 2006–2007 skedde dock en omfattande smittspridning av mässling på förskolor i Spanien, där den rekommenderade åldern för första dosen MPR-vaccin är 15 månader. En studie visade att 26 fall (vilket utgjorde närmare 80 procent av fallen inom utbrottet) hade kunnat förebyggas om åldern för vaccination varit 12 månader, även med en vaccinationstäckning under 95 procent (46). I Portugal prognostiserades en tidigareläggning av MPR-vaccinationen från 15 till 12 månaders ålder minska sannolikheten för att små barn skulle involveras i lokala utbrott, eftersom immuniteten bland barnen skulle vara högre (140).

På förskolor i Sverige finns ofta så kallade ”småbarnsgrupper” som omfattar barn under 3 år. Det är dock mycket få barn under 1 års ålder som är inskrivna vid förskoleverksamheter [personligt meddelande Peter Lindkvist, Skolverket], och mindre än hälften av barnen mellan 12 och 18 månaders ålder är inskrivna. Om småbarnsgrupperna är uppbyggda proportionellt, består de alltså till övervägande del av barn som är äldre än 18 månader. Trots det kan andelen mottagliga i dessa grupper vara betydligt större än i befolkningen som helhet, eftersom barn som inte uppnått vaccinationsåldern utgör en proportionerligt större andel. Vid en introduktion, t.ex. genom ett barn som varit utomlands, kan alltså fler mottagliga smittas vid samma tillfälle. En tidigareläggning av vaccinationsåldern skulle sänka antalet mottagliga i dessa barngrupper och skydda fler. I absoluta tal skulle dock en introduktion av smitta bara kunna leda till ett fåtal fall, även om alla mottagliga barn smittas, eftersom en genomsnittlig barngrupp bara omfattar ett fåtal barn som är yngre än vaccinationsåldern. Det är alltså få fall som skulle kunna förebyggas genom en tidigareläggning.

I realiteten är det dock inte heller alla barn som vaccineras, och dessa barn kommer att vara mottagliga för smitta oavsett vid vilken ålder MPR-vaccinet erbjuds rutinmässigt. I vissa barngrupper kan det få en motsvarande eller till och med större effekt om alla barn som uppnått åldern för vaccination också antar vaccinationserbjudandet, jämfört med att sänka vaccinationsåldern.

Konsekvenser vid utbrott

Ju fler som är immuna, oavsett ålder, desto färre mottagliga finns det som kan smittas, insjukna och i sin tur bidra till smittkedjor. Om MPR-vaccinationen tidigareläggs kommer det finnas färre mottagliga individer än idag.

I enkäten till landets smittskyddsenheter svarade två tredjedelar att de trodde att en sänkt ålder för första dosen MPR-vaccin skulle förenkla deras arbete påtagligt. Några kommenterade att de trodde det därmed skulle bli färre indexfall. Andra trodde att det skulle bli färre kontakter att spåra och färre att erbjuda postexpositionsprofylax. De stora tidskrävande åtgärderna i samband med fall och utbrott av mässling (kontaktspårning, utredning av immunstatus och vaccinationsinsatser) kommer dock fortfarande att krävas oavsett vaccinationsålder, eftersom man inte kan anta att alla som är äldre än vaccinationsåldern är vaccinerade. Vaccinerade barn som endast fått en dos skulle

dessutom ändå erbjudas en andra dos vid utbrott, i enlighet med riktlinjerna och smittskyddsenheternas egna rutiner.

Sammanfattning:

En tidigareläggning skulle kunna minska risken för att barn smittas utomlands och därefter ger upphov till utbrott, och dessutom höja immunitetsgraden något i befolkningen, vilket minskar risken för sekundärfall inom utbrott. Risken för utbrott inom förskoleverksamheter, och antalet potentiella fall vid ett sådant utbrott, kommer däremot sannolikt inte påverkas nämnvärt av en tidigareläggning. Det är heller inte troligt att en tidigareläggning skulle minska arbetsbördan för smittskyddsenheterna avsevärt.

Immunitetsgrad bland barn under 2 år

Idag är ungefär 97 procent av Sveriges 2-åringar MPR-vaccinerade. Sett till hela åldersgruppen under 2 års ålder är dock endast en del vaccinerade: mycket få av de allra yngsta men desto fler av barnen som närmar sig 2-årsdagen. Uppskattningen av hur många som är immuna blir således beroende av vilken åldersgrupp man väljer att studera: enbart 1-åringar eller både 0- och 1-åringar (dvs. alla barn under 2 års ålder).

Om man antar att lika många barn föds varje månad, att 100 procent av barnen vaccineras vid schemats tidpunkt (ingen före och ingen efter) och att vaccineffektiviteten är 100 procent, kommer andelen immuna 1-åringar vara 50 procent, 75 procent respektive 100 procent vid vaccination vid 18, 15 respektive 12 månaders ålder (tabell 14, exempel 1). I detta exempel beräknas 0–57 000 barn i åldern 1 år sakna immunitet, beroende på vaccinationsålder och antaget en födelsekohort om 114 000 barn. Om man med dessa förutsättningar istället beräknar andelen immuna bland alla barn under 2 år blir motsvarande resultat 25 procent, 38 procent och 50 procent. Motsvarande antal barn under 2 år utan immunitet beräknas till 114 000–171 000 barn.

Ett mer verklighetsanpassat exempel omfattar en vaccinationstäckning om 97 procent och en vaccineffektivitet om 95 procent, vilket genererar en lägre andel immuna och fler mottagliga (9 000–61 000 barn 1 år gamla beroende på vaccinationsålder) (tabell 14, exempel 2). Om man dessutom tar hänsyn till den faktiska spridningen i vaccinationsålder (se avsnittet Ålder vid vaccination) blir andelen immuna 1-åringar något högre med vaccination vid 18 eller 15 månaders ålder, eftersom en del barn kommer att vaccineras tidigare (tabell 14, exempel 3). Däremot ger vaccination vid 12 månader en något lägre andel immuna 1-åringar, eftersom en del antas vaccineras i anslutning till, men före, 1-årsdagen och därmed räknas som 0 år gamla. Andelen immuna barn under 2 år ökar dock.

Om man dessutom inkluderar att vaccineffektiviteten är lägre vid vaccination i yngre åldrar, vilket vissa studier visar, påverkas estimaten endast lite (tabell 14, exempel 4). Vid vaccination vid 12 månaders ålder skulle antalet mottagliga barn öka med några hundra.

Tabell 14. Andel immuna barn och antal mottagliga barn vid olika förutsättningar. Dagens mest sannolika scenario (exempel 3, med vaccination vid 18 månader) är blåmarkerat.

			Ålder vid vaccination (mån)		
			18	**15**	**12**
Exempel 1 Vaccinationstäckning: 100 % Andel som vaccineras vid schemats tidpunkt: 100 % Vaccineffektivitet: 100 %	1-åringar	Andel immuna	50 %	75 %	100 %
		Antal mottagliga	57 000	28 500	0
	0- och 1-åringar	Andel immuna	25 %	38 %	50 %
		Antal mottagliga	171 000	142 500	114 000
Exempel 2 Vaccinationstäckning: 97 % Andel som vaccineras vid schemats tidpunkt: 100 % Vaccineffektivitet: 95 %	1-åringar	Andel immuna	46 %	69 %	92 %
		Antal mottagliga	61 475	35 212	8 949
	0- och 1-åringar	Andel immuna	23 %	35 %	46 %
		Antal mottagliga	175 475	149 212	122 949
Exempel 3 Vaccinationstäckning: 97 % Andel som vaccineras vid schemats tidpunkt: varierar * Vaccineffektivitet: 95 %	1-åringar	Andel immuna	51 %	70 %	89 %
		Antal mottagliga	55 653	33 720	13 097
	0- och 1-åringar	Andel immuna	28 %	38 %	48 %
		Antal mottagliga	168 232	146 298	123 216
Exempel 4 Vaccinationstäckning: 97 % Andel som vaccineras vid schemats tidpunkt: varierar * Vaccineffektivitet: varierar med åldern vid vaccination **	1-åringar	Andel immuna	52 %	71 %	88 %
		Antal mottagliga	55 274	33 564	13 552
	0- och 1-åringar	Andel immuna	28 %	38%	48 %
		Antal mottagliga	167 949	146 238	123 897

Födelsekohorten antas vara 9 500 barn per månad. Passiv immunitet via maternella antikroppar har inte medräknats.
* Följande antas: 0 % vaccineras före 6 månaders ålder, 5 % mellan 6 och 11 månaders ålder, 2–3 % fram till vaccinationsåldern, majoriteten månaderna före och efter den utsatta vaccinationsåldern så att 80 % är vaccinerade vid denna, 10 % nästföljande månad, och därefter med avtagande frekvens upp till en vaccinationstäckning om 97 %. Kompletterande vaccinationer antas huvudsakligen erbjudas vid nästföljande hälsobesök (vid 18 månaders ålder).
** Vaccineffektiviteten antas vara 85 % vid vaccination vid 6-8 månaders ålder, 90 % vid 9–11 månader, 92 % vid 12–14 månader, 94 % vid 15–17 månader och 96 % vid 18–23 månader.

Sammanfattning:

Varken vaccineffektiviteten eller vaccinationstäckningen är 100 procent, och barn vaccineras vid olika tidpunkter. Därför kan andelen immuna 1-åringar som mest öka med omkring 40 procentenheter (om vaccinationen tidigareläggs till 12 månaders ålder). Bland barn under 2 år kan andelen immuna öka med som mest 20 procentenheter. Oavsett vaccinationsålder kommer sannolikt mer än 10 000 barn 1 år gamla vara mottagliga för smitta.

Immunitetsgrad fram till andra dosen

Om andelen barn som blir immuna är densamma oavsett vaccinationsålder skulle en tidigareläggning av MPR-vaccinationen leda till en högre immunitetsgrad i befolkningen, även om denna ökning skulle vara liten. Om andelen barn som får immunitet vid vaccination däremot är lägre vid vaccination i yngre åldrar skulle detta medföra att en större andel vaccinerade barn är mottagliga för smitta vid en tidigareläggning jämfört med nuvarande vaccinationsålder, både fram till dess att den andra dosen ges och därefter. I absoluta tal skulle dock fler barn totalt vara skyddade om den första MPR-vaccinationen tidigarelades till 12 månaders ålder, så länge skillnaden i serokonversion är mindre än 6 procentenheter, vilket studierna indikerar. Det kan innebära att åldern för insjuknande förskjuts uppåt, vilket dock kan vara att föredra eftersom risken för komplikationer efter en mässlingsinfektion är mindre vid infektion i högre åldrar. I praktiken kommer skillnaden antagligen inte att vara mätbar, eftersom det totala antalet fall är så litet.

Sammanfattning:

Immuniteten bland barn under åldern för den andra dosen skulle sannolikt öka vid en tidigareläggning, men det finns en risk för fler vaccinationsgenombrott.

Vaccinationer inför utlandsresor

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att samtliga i befolkningen har ett skydd mot mässling, påssjuka och röda hund och påtalar att den första dosen MPR-vaccin kan tidigareläggas för barn inför t.ex. utlandsresor. Det är oklart hur välkänd denna rekommendation är bland allmänheten, i vilken utsträckning vårdcentraler och vaccinationsmottagningar beaktar behovet av MPR-vaccination av barn inför utlandsresor, och om BVC aktivt frågar efter kommande utlandsresor och erbjuder en tidigarelagd MPR-vaccination. Det är troligt att föräldrarnas medvetenhet om risker vid resor och möjligheter till skydd påverkar i vilken utsträckning de söker rådgivning eller vaccination, och att detta även kan kopplas till utbildningsnivå och socioekonomiska faktorer. En vaccination som föräldrarna måste betala själva blir ett större hinder för dem med små inkomster. Om vaccinationen kräver ett extra besök inom vården kan det också vara ett hinder.

Om MPR-vaccinationen tidigarelades skulle fler barn erbjudas vaccinationen kostnadsfritt och vid planerade hälsobesök, vilket skulle minska besväret för föräldrarna och kanske bidra till att fler barn var vaccinerade vid utlandsresor. Eftersom erbjudandet skulle ges alla barn, skulle jämlikheten öka.

Sammanfattning:

En tidigareläggning skulle kunna resultera i en mer jämlik tillgång till vaccination inför utlandsresor som genomförs före 18 månaders ålder.

Konsekvenser för hälso- och sjukvården

Kostnader förenade med vaccination inom programmet

Första dosen MPR-vaccin ges idag av barnhälsovården, och de enheterna skulle vid en eventuell tidigareläggning även fortsättningsvis utföra vaccinationerna. En tidigareläggning skulle således främst innebära förändringar för landsting och privata vårdgivare.

Kostnader för vaccin

Eftersom MPR-vaccination redan ingår i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn skulle en tidigarelagd vaccination inte innebära någon ytterligare kostnad för inköp av vaccin, under förutsättning att barnen inte behöver dubbla doser.

Behov av extra hälsobesök

Om MPR-vaccinationen skulle tidigareläggas till 10 eller 12 månaders ålder skulle den kunna ges vid ett befintligt hälsobesök inom barnhälsovården. Då skulle det inte tillkomma några kostnader för ytterligare besök inom vården för att administrera vaccinet eller medföra något ökat inkomstbortfall för de vuxna som följer med.

Om MPR-vaccinet skulle erbjudas vid någon annan ålder (9, 11 eller 13–17 månader), behöver ytterligare ett besök införas. Detta skulle innebära en total årlig kostnadsökning om ungefär 18 miljoner kronor, givet en schablonkostnad om 180 kronor per besök, en barnkohort om 114 000 barn och en deltagandefrekvens om 90 procent. Den kostnaden skulle belasta barnhälsovården och därmed landstingen. Därtill kan inkomstbortfall för omkring 20 procent av familjerna tillkomma, vilket motsvarar andelen barn 12–18 månader som är inskrivna vid förskoleverksamheter.

Behov av extra arbetstid

Vid en tidigareläggning av MPR-vaccinationen till 10 månaders ålder skulle den extra arbetstid som vaccinationen tar troligen fås igen vid 18-månadersbesöket och de relaterade kostnaderna skulle i detta fall ta ut varandra.

Det är svårt att säga om detsamma skulle gälla om vaccinationen tidigarelades till 12-månadersbesöket, då två andra vaccinationer ges. Förberedelsen inför MPR-vaccinationen innebär samma moment som de två andra vaccinationerna, så den extra tidsåtgången för detta förväntas bli liten. Administreringen tar dock också tid, och tid behöver avsättas för att informera om MPR-vaccinet som vid detta tillfälle kommer att vara nytt för barn och föräldrar.

Representanter för barnhälsovården har framfört att det redan idag är mycket som ska avhandlas vid 12-månadersbesöket. Om MPR-vaccinationen lades till vid detta besök är det möjligt att BVC-sköterskorna skulle vilja förlänga besöken med 15 minuter. Detta skulle i så fall leda till ökade kostnader om omkring 5 miljoner

kronor per år, givet en schablonkostnad om 90 kronor för den extra arbetstiden per besök och en barnkohort om 114 000 barn, varav 50 procent kräver den extra tiden.

Enligt Rikshandboken för barnhälsovård kräver samtidiga injektioner att två personer (sjuksköterskor eller läkare) samarbetar (135). Detta sker idag i varierande utsträckning utifrån lokala förutsättningar. För de som redan arbetar tillsammans i team vid 12-månadersbesöket skulle en tredje vaccination inte kräva extra personalresurser eller innebära någon kostnadsökning. De sjuksköterskor som däremot ger de två vaccinationerna själva kommer kanske i större utsträckning vilja samarbeta om tre vaccinationer ska ges vid samma besök, vilket i så fall skulle innebära ökade kostnader.

Införandekostnader

Oavsett valet av tidpunkt skulle en tidigareläggning innebära införandekostnader, främst för barnhälsovården och Folkhälsomyndigheten, för att ta fram och sprida informationsmaterial till föräldrar och BVC-personal.

Kostnadsbesparingar till följd av tidigarelagd vaccination

Kostnader förenade med vård och behandling

En tidigareläggning av MPR-vaccinationen skulle innebära att de vaccinerade barnen löper en lägre risk att insjukna, och då går det möjligen att förhindra sjukdomsfall. Detta skulle i så fall leda till minskade behandlingskostnader. Antalet fall av mässling i åldersgruppen har dock varit mycket lågt, och de flesta fall som inträffar i Sverige är okomplicerade och kräver inte sjukhusvård. Därmed skulle kostnadsbesparingen för landstingen vara liten. Inte heller skulle det leda till stora vinster i hälsorelaterad livskvalitet eftersom sjukdomen oftast är lindrig och inte blir kronisk.

Det är dock inte säkert att en tidigareläggning av vaccinationen skulle minska antalet fall i åldersgruppen, och om antalet fall inte minskar får landstingen ingen kostnadsbesparing.

Kostnader förenade med vaccination inför utlandsresor

MPR-vaccinationer inför utlandsresor utförs av olika aktörer i olika delar av landet, men huvudsakligen av BVC och vaccinationsmottagningar. Om en tidigareläggning leder till att fler barn redan är vaccinerade (genom programmet) när de ska resa, och därmed inte behöver något extra besök för MPR-vaccinationen, skulle det innebära en besparing för BVC och minskade intäkter för vaccinationsmottagningarna. Familjerna skulle inte heller få något inkomstbortfall för det extra besöket samt eventuellt slippa egenavgiften för vaccinationen.

Om vaccinationen tidigarelades till 15 månader skulle uppskattningsvis 4 procent av de extra besöken inte behövas, och om den lades vid 12 månader uppskattas andelen till 8 procent. Om man antar att samtliga besök genomförs vid BVC och tar 15 minuter, till en schablonkostnad om 90 kronor, blir besparingarna omkring

400 000 kronor respektive 800 000 kronor, vid tidigareläggning till 15 respektive 12 månader och givet en kohort om 114 000 barn. Framtida besparingar för landstingen blir mindre ju större andel av barnen som idag vaccineras vid vaccinationsmottagningar.

Om vaccinationen tidigareläggs till före 12 månaders ålder, då vaccineffektiviteten är lägre, är det möjligt att en ytterligare dos ändå kommer att rekommenderas inför utlandsresor. Det innebär då inga besparingar.

Kostnader förenade med utbrott

Om tidigareläggningen av vaccinationen leder till färre fall och kortare smittkedjor (se avsnittet Risk för utbrott) behövs ett mindre omfattande utredningsarbete vid utbrott och därmed mindre förenade kostnader samt kostnader för vaccin och immunglobulin. Detta kommer främst gynna smittskyddsenheterna och därmed landstingen. De minskade kostnaderna är dock ingen egentlig besparing jämfört med dagens situation, eftersom utbrotten är sporadiska, utan de innebär snarare mindre utgifter i händelse av ett utbrott. Vinsterna av en tidigareläggning i detta sammanhang blir starkt beroende av hur många barn som involveras i respektive utbrott.

Tabell 15. Sammanfattning av kostnadsposter vid olika vaccinationsåldrar.

Ålder vid vaccination (mån)	**Kostnader för vaccinationsprogram**			**Kostnader för vaccination inför utlandsresa**	**Kostnader för vård och utredning**
	Vaccin	**Besök**	**Införande**		
9	Oförändrade eller dubblerade	Ökade kostnader för extra besök	Införande-kostnader	Oförändrade	Oförändrat (per fall)
10	Oförändrade eller dubblerade	Oförändrade	Införande-kostnader	Oförändrade	
11	Oförändrade eller dubblerade	Ökade kostnader för extra besök	Införande-kostnader	Oförändrade	
12	Oförändrade	Oförändrade eller ökade kostnader för extra tid	Införande-kostnader	Besparing	
13–17	Oförändrade	Ökade kostnader för extra besök	Införande-kostnader	Besparing	
18	Oförändrade	Oförändrade	Nej	Oförändrade	

Sammanfattning:

Om MPR-vaccinationen tidigareläggs till ett av dagens planerade hälsobesök inom barnhälsovården kan kostnaderna bli oförändrade eller något högre (om vaccinationen gör att besöken kräver mer tid eller extra sjuksköterskeresurser). Om ett extra besök behöver införas innebär detta en stor omställning för barnhälsovården, liksom en årlig kostnadsökning om uppskattningsvis 18 miljoner kronor. De ökade kostnaderna kommer inte att kunna vägas upp av besparingar genom minskade vårdkostnader för fall och färre vårdbesök för vaccinationer inför utlandsresor.

Följsamhet till vaccinationsprogrammet

Totalt 20 procent av respondenterna i panelen Hälsorapport svarade att de säkert eller antagligen skulle vilja skjuta upp vaccinationen, om den erbjöds vid 12 månaders ålder tillsammans med de två andra vaccinationerna. Detta skulle minska vinsten av att ha tidigarelagt vaccinationen i schemat. Internationella studier har visat att om föräldrar erbjuds att få skjuta upp en vaccination, så gör de också ofta det, eftersom hälso- och sjukvårdspersonalens inställning är viktig för beslutet om vaccination; om de verkar tveksamma till t.ex. flera stick vid samma besök anpassar sig föräldrarna till detta (136). Men det har också visats att det rekommenderade schemat oftast följs.

Det finns en risk att barn förblir ovaccinerade om vaccinationen inte sker vid utsatt tidpunkt. En studie från Australien visade att 16 procent av barnen inte vaccinerades mot meningokocker vid 12 månaders ålder och att 72 procent av de ovaccinerade barnen inte heller hade vaccinerats vid 18 månaders ålder (141). Andra studier har visat samma effekt, dvs. att barn vars schemalagda vaccinationer skjuts upp i högre grad är ovaccinerade även efter tidpunkten för nästa vaccinationstillfälle (136). Den svenska barnhälsovården kallar dock barnen till de planerade hälsobesöken, vilket minskar risken för att ett barn inte följs upp jämfört med länder där föräldrarna själva ansvarar för att boka besök hos sin barn- eller husläkare. Dessutom har barnhälsovården goda rutiner för att erbjuda kompletterande vaccinationer.

Vaccinationstäckningen mäts först vid 2 års ålder (29) och skulle därför inte påverkas av om föräldrarna valde att vaccinera vid 12 eller 18 månaders ålder, så länge barnen fick en dos före 2-års dagen. Det är också sannolikt att föräldrar som skjuter upp MPR-vaccinationen vid 12-månadersbesöket skulle välja att vaccinera vid nästa planerade hälsobesök, vid 18 månaders ålder, då endast en spruta skulle ges.

Sammanfattning:

Det är sannolikt att en del föräldrar skulle välja att skjuta upp MPR-vaccinationen om den erbjöds barnet vid 12 månaders ålder, för att slippa tre samtidiga injektioner, och särskilt om BVC-personalen själva är tveksamma. Därmed skulle vinsten av att ha tidigarelagt vaccinationen i schemat minska. Föräldrarna skulle däremot troligen välja att vaccinera vid nästa planerade hälsobesök, vid 18 månaders ålder, då endast en spruta skulle ges. Vaccinationstäckningen vid 2 års ålder skulle då bli densamma som idag.

Påverkan på elimineringsstatus

För att eliminera mässling, och behålla denna status, krävs en hög immunitet i befolkningen (34). WHO rekommenderar att länder bör ha som mål att uppnå ≥ 95 procent vaccinationstäckning för både dos 1 och 2.

En modelleringsstudie från 2008 undersökte effekterna av att tidigarelägga första dosen MPR från 15 till 12 månaders ålder på förekomsten av mässling i Portugal. Om vaccinationstäckningen var kring 90 procent skulle en tidigareläggning starkt bidra till att bibehålla sjukdomen eliminerad, men en högre vaccinationstäckning skulle inte påverka sjukdomens elimineringsstatus (140).

En annan modelleringsstudie, från Australien, visade att en hög vaccinations-täckning för första dosen vaccin mot mässling är avgörande för att begränsa sjukdomsförekomsten (142). Forskargruppen visade också att spridningen i befolkningen påverkades lika mycket av en sänkning av den rekommenderade åldern för vaccination som av en höjning av vaccinationstäckningen; det viktiga är att uppnå en hög befolkningsimmunitet. De poängterade också att det är viktigare att alla barn erbjuds – och accepterar – vaccination med en dos, än att samma barn vaccineras två gånger.

Sammanfattning:

Det som är avgörande i fråga om att mässling ska fortsätta vara eliminerat är att befolkningen som helhet har en hög immunitetsgrad. En hög vaccinationstäckning inom vaccinationsprogrammet är viktigare än den exakta åldern vid vaccination. Åldern vid vaccination påverkar också immunitetsgraden indirekt, genom att denna har betydelse för det immunsvar som fås.

Möjligheter till uppföljning av vaccinationsprogrammet

Det går att övervaka sjukdomsförekomst, vaccinationstäckning, säkerhet, mikrobiologi och attityder på samma sätt som idag, oberoende av tidpunkten för första dosen MPR-vaccin. Därmed skulle en förändring inte innebära några förändrade eller ökade kostnader för uppföljning.

Sammanfattning:

En tidigareläggning av MPR-vaccinationen skulle inte påverka möjligheterna att följa upp vaccinationsprogrammet.

Bedömning av olika vaccinationsåldrar

En tidigareläggning av vaccinationen till 15 månaders ålder skulle innebära en anpassning till det faktum att barn idag är mottagliga för smitta tidigare (genom lägre nivåer av maternella antikroppar) och kan löpa en större risk att smittas genom utlandsresor i yngre åldrar. Vaccinet förväntas vara nästan lika effektivt som vid 18 månaders ålder, vad gäller både serokonversion och antikroppsnivåer, vilket innebär ett långtidsskydd som motsvarar dagens. Endast en spruta skulle behöva ges vid besöket. Barnhälsovårdens personal är positiv till att föra in ett nytt hälsobesök vid 15 månaders ålder, eftersom det är relativt långt mellan besöken vid 12 och 18 månader och barnen utvecklas mycket. På så sätt skulle några extra besök sannolikt kunna undvikas. Samtidigt bör det nyligen omarbetade barnhälsovårdsprogrammet få tid att implementeras fullt ut, och vinsterna i form av ökad immunitet i åldersgruppen respektive befolkningen skulle bli begränsade eftersom tidigareläggningen endast skulle omfatta tre månader. Det viktigaste argumentet mot en tidigareläggning till 15 månaders ålder är dock att ett nytt hälsobesök kräver resurstillskott på omkring 18 miljoner kronor per år.

Ett alternativ vore att flytta 18-månadersbesöket till 15 månaders ålder, för att inte behöva föra in ett nytt hälsobesök. Det är dock för tidigt för att BVC ska kunna genomföra nödvändiga utvecklingskontroller och det är därmed inte lämpligt.

Om MPR-vaccinationen istället skulle tidigareläggas till 12 månaders ålder skulle den kunna ges vid motsvarande hälsobesök på BVC, men det finns flera faktorer som talar emot denna vaccinationsålder. MPR-vaccinerna är mindre effektiva när de ges vid 12 månaders ålder, jämfört med senare. Denna försämring avspeglar sig i flera parametrar, och påverkar immuniteten på både kort och lång sikt. Barn till kvinnor med naturlig immunitet kan också förväntas svara sämre på grund av maternella antikroppar. Fynd avseende ospecifika effekter av vaccination tyder också på att det är sämre att ge MPR-vaccinet samtidigt som de andra vaccinerna, jämfört med att ge det senare. Hälsobesöket vid 12 månaders ålder är också idag relativt omfattande, med hälso- och utvecklingskontroller, en läkarundersökning och två andra vaccinationer som erbjuds. Med ytterligare en vaccination skulle besökstiden troligen behöva ökas, med ökade kostnader som följd. Det är regulatoriskt och tekniskt möjligt att genomföra tre vaccinationer vid samma besök, men det ökar risken för att vaccinerna iordningställs eller administreras på ett felaktigt sätt. Såväl barnhälsovård som föräldrar är dessutom tveksamma till tre sprutor vid samma besök, eftersom det upplevs som svårt och obehagligt för både personal, föräldrar och barn. Om många föräldrar väljer att skjuta upp MPR-vaccinationen minskar dessutom effekten av tidigareläggningen, och om föräldrarna istället vill skjuta upp någon av de andra vaccinationerna kommer andra delar av vaccinationsprogrammet att påverkas.

För att avlasta 12-månadersbesöket skulle det nuvarande 10-månadersbesöket kunna flyttas till 11 månaders ålder och de två andra vaccinerna ges då. Med detta alternativ skulle MPR-vaccinationen kunna läggas vid 12 månaders ålder.

Vaccinerna skulle dock ge ett sämre immunsvar, och detta alternativ skulle även kräva en förändring av både barnhälsovårdsprogrammet och vaccinationsprogrammen mot de andra sjukdomarna, vilket måste föregås av en noggrann utredning. Detta skulle också innebära ett långt avstånd mellan besöken vid 8 och 11 månaders ålder, och att extra besök sannolikt skulle bli nödvändiga däremellan.

Vaccination före 12 månaders ålder innebär ett betydligt sämre vaccinationssvar jämfört med senare vaccination, och för att säkerställa ett gott skydd hos de flesta barn skulle det behövas ytterligare en dos i schemat under det andra levnadsåret, med dubblerade vaccinkostnader som följd. Enkäten till barnhälsovårdsenheterna visar att de överlag är negativa till detta alternativ, eftersom detta skulle medföra en ökad arbetsbelastning och dubbla doser vaccin. En tidigareläggning till 11 månaders ålder eller tidigare är heller inte påkallat med hänsyn till den epidemiologiska situationen, och skulle gå emot WHO:s rekommendationer, både avseende mässling och påssjuka.

Andra åtgärder för att minska risken för att små barn smittas

Det finns alternativ till att tidigarelägga den första dosen MPR-vaccin inom det allmänna vaccinationsprogrammet för att minska risken att de yngsta barnen smittas. Dessa alternativ bygger på det faktum att barn under 18 månaders ålder vanligen smittas vid utlandsresor, inom sjukvården eller av nära kontakter.

Ökad vaccination inför utlandsresor

Hälften av barnen mellan 12 och 17 månaders ålder som rapporterades med mässling under perioden 1 januari 2007–30 juni 2017 hade smittats utomlands eller av en släkting eller familjemedlem som varit utomlands. Hälften av fallen hade alltså kunnat förebyggas genom att icke-immuna personer vaccinerade sig inför resan.

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att alla vuxna har ett skydd mot mässling och att framförallt vaccinera sig före utlandsresor då risken att smittas är högre (38, 134). Vi påtalar idag att barns MPR-vaccination kan tidigareläggas vid ökad smittrisk, inklusive resor utomlands, men ger inte några tydliga rekommendationer om detta.

Rekommendationen har funnits i många år och kommunicerats regelbundet. Det är dock oklart hur väl allmänheten och vårdgivarna känner till den, och i vilken utsträckning MPR-vaccination rekommenderas i samband med resemedicinsk rådgivning. De importerade fallen av mässling som inträffar visar också att inte alla nås av denna information. Rekommendationen skulle därför kunna förtydligas och kommuniceras på andra sätt eller genom andra kanaler för att höja medvetenheten om risken att smittas vid utlandsresor.

Höjd vaccinationstäckning lokalt

Under perioden var det flera barn mellan 12 och 17 månader som smittades i samband med utbrott i bostadsområdet. De minsta barnen smittades också ofta av familjemedlemmar och släktingar, inte sällan av barn som omfattats av det svenska vaccinationsprogrammet men som ändå inte hade vaccinerats. Det är känt att vaccinationstäckningen är lägre inom vissa grupper, som också ofta bor i närheten av varandra eller har mycket kontakt med varandra, vilket kan öka spridningen inom gruppen om smitta kommer in.

Det går att minska risken för att små barn smittas av nära kontakter, genom riktade insatser för att höja vaccinationstäckningen lokalt i de områden som har lägre täckningsgrad, och genom att täppa till de immunitetsluckor som finns.

Höjd vaccinationstäckning i befolkningen

Genom att höja vaccinationstäckningen generellt i befolkningen minskar risken att smitta sprids, vilket gynnar alla, inklusive de barn som ännu inte uppnått vaccinationsåldern. Vaccinationsinsatser som riktar sig mot t.ex. hälso- och sjukvårdspersonal, andra personalgrupper (t.ex. inom förskoleverksamheter och skolor), föräldrar, nyanlända eller andra grupper. De kan bidra till högre immunitet bland personer med ökad risk att smittas eller att smitta små barn.

Förbättrad triage och vårdrutiner

Nästan en fjärdedel av de smittade barnen mellan 12 och 17 månader hade smittats i samband med att de sökte eller fick vård, framförallt i väntrum på akutmottagningar och vårdcentraler, och mer sällan som inneliggande patienter. Om patienter med mässling söker vård på t.ex. en barnakut eller en vårdcentral som också bedriver BVC-verksamhet kan många barn komma att exponeras vid samma tillfälle.

Mässling har blivit en ovanlig sjukdom i Sverige och de första symtomen liknar en övre luftvägsinfektion. Därför är det inte lätt för sjukvården att tidigt identifiera de sporadiska fall av mässling som uppstår. Smittsamma personer kan tillbringa långa tider i väntrum innan man misstänker mässling, även i samband med utbrott då sjukvården uppmanats att vara uppmärksamma på just fall av mässling.

Risken för spridning i vårdmiljöer kan minska genom att höja kunskapen och kännedomen om mässling bland vårdpersonal, samt införa bättre rutiner för att hantera misstänkt smittsamma fall.

Bilaga 1. Referensgrupp för MPR-vaccination

Nedanstående personer granskade ett utkast av kunskapsunderlaget och medverkade vid ett referensgruppsmöte vid Folkhälsomyndigheten den 6 februari 2018.

Susanne Olsson-Kristiansson, verksamhetsutvecklare, Central Barnhälsovård Fyrbodal, Uddevalla.

Yvonne Shatohin, samordnande BHV-sjuksköterska, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Region Gotland.

Helena Wikman, distriktssköterska, Oxbackens Barnavårdscentral, Västerås.

Leif Ekholm, barnhälsovårdsöverläkare, Region Örebro län.

Johanna Rubin, barnhälsovårdsöverläkare, Stockholms läns landsting.

Sven-Arne Silfverdal, barnhälsovårdsöverläkare, Västerbottens läns landsting. Docent/lektor i pediatrik, Umeå universitet.

Kathy Falkenstein-Hagander, barnhälsovårdsöverläkare, Region Skåne. Representant för Svenska barnläkarföreningens arbetsgrupp för barnvaccinationer.

Kristina Elfving, barnläkare, Drottning Silvias Barn- och ungdomssjukhus, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg. Representant för Svenska barnläkarföreningens delförening för barninfektioner.

Malin Bengnér, smittskyddsläkare, Region Jönköpings län.

Leif Dotevall, biträdande smittskyddsläkare, Västra Götalandsregionen.

Margareta Blennow, senior barnhälsovårdsöverläkare, Sachsska barn- och ungdomssjukhuset. Institutionen för klinisk forskning och utbildning, Södersjukhuset. Konsultläkare i barnhälsovård och på Barn- och Familjejouren, Johanneshov. Ledamot av den skandinaviska verifikationskommittén (SVC) för elimineringen av mässling och röda hund. Representant för Evelinagruppen, gällande utformningen av ett nationellt barnhälsovårdsprogram.

Marta Granström, överläkare, klinisk mikrobiologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna. Professor emeritus, institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, Karolinska Institutet. Tidigare medlem av Barnkommittén och kommittén för humanläkemedels vaccinarbetsgrupp vid den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA.

Ingrid Uhnoo, pensionerad överläkare. Docent i infektionssjukdomar, institutionen för medicinska vetenskaper, Akademiska sjukhuset i Uppsala. Ledamot av SVC. Tidigare programchef för nationella vaccinationsprogrammet vid Folkhälsomyndigheten.

Rose-Marie Carlsson, utredare Folkhälsomyndigheten. Infektionsläkare. Tidigare överläkare vid Smittskyddsinstitutet, avdelningen för epidemiologi, projektledare vid Socialstyrelsen för utarbetandet av kunskapsunderlag till den nationella handlingsplanen för att hindra spridning av mässling och röda hund.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Bakgrund till nya tidpunkter för barnvaccinationer. November 2006. Stockholm: Socialstyrelsen, 2006.
2. Socialstyrelsen. De nationella vaccinationsprogrammen – lägesrapport 2013. Stockholm: Socialstyrelsen, 2013. Hämtad från: https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/6a9d6ca4dee5455bae37f668d6834648/de-nationella-vaccinationsprogrammen-lagesrapport-2013-2013-10-7.pdf
3. Socialstyrelsen. Nationell handlingsplan för att hindra spridning av mässling och röda hund. Stockholm: Socialstyrelsen, 2014. 2014-5-6.
4. Socialstyrelsen. Mässling och röda hund – ett kunskapsunderlag till nationell handlingsplan Stockholm: Socialstyrelsen, 2014. Hämtad från: https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/m/massling-och-roda-hund-ett-kunskapsunderlag-till-nationell-handlingsplan/.
5. Dinh A, Fleuret V, Hanslik T. Liver involvement in adults with measles. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2013;17(12):e1243-4. DOI:10.1016/j.ijid.2013.06.014.
6. Merino E, Ramos JM, Reus S, Boix V, Zurita A, Alzate E, et al. Measles in adults during an outbreak in Spain: hospitalization associated with gastrointestinal and liver involvement. Infection. 2014;42(4):763-5. DOI:10.1007/s15010-014-0650-0.
7. Strebel PM, Papania MJ, Fiebelkorn AP, Halsey NA. 20 Measles vaccine. I: Plotkin SA, WA O, PA O, redaktörer. Vaccines. 6 uppl: Elsevier Inc; 2013.
8. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. The Journal of infectious diseases. 2004;189 Suppl 1:S4-16. DOI:10.1086/377712.
9. Centers for Disease Control and Prevention. The Pink Book. Chapter 13: Measles [Internet]. [uppdaterad 2015-07-24; citerad 2017-12-20]. Hämtad från: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html#complications.
10. Information sheet. Observed rate of vaccine reactions – measles, mumps and rubella vaccines. Geneva: WHO, 2014. [citerad 2017-12-21]. Hämtad från: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1.
11. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. Int J Epidemiol. 2007;36(6):1334-48. DOI:10.1093/ije/dym207.
12. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, Katz RS, Dyken PR, Zaki SR, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. The Journal of infectious diseases. 2005;192(10):1686-93. DOI:10.1086/497169.
13. Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, Schechter R, Hacker JK, Preas C, et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis: the Devastating Measles Complication that Might be More Common than Previously Estimated. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2017. DOI:10.1093/cid/cix302.
14. Control of Communicable Diseases Manual. 19 uppl. Washington: American Public Health Association; 2008.
15. Engelhardt SJ, Halsey NA, Eddins DL, Hinman AR. Measles mortality in the United States 1971-1975. Am J Public Health. 1980;70(11):1166-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1619577/pdf/amjph00684-0032.pdf.
16. Hahne SJ, Nic Lochlainn LM, van Burgel ND, Kerkhof J, Sane J, Yap KB, et al. Measles Outbreak Among Previously Immunized Healthcare Workers, the Netherlands, 2014. The Journal of infectious diseases. 2016;214(12):1980-6. DOI:10.1093/infdis/jiw480.
17. Mitchell P, Turner N, Jennings L, Dong H. Previous vaccination modifies both the clinical disease and immunological features in children with measles2013. 93-8 s.

18. van den Hoek A, Sonder GJ, Scholing M, Gijselaar D, van Binnendijk RS. Two cases of mild IgM-negative measles in previously vaccinated adults, the Netherlands, April and July 2011. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2011;16(48).

19. Centers for Disease Control and Prevention. The Pink Book. Chapter 15: Mumps [Internet]. [uppdaterad 2015-07-30; citerad 2018-02-12]. Hämtad från: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mumps.html.

20. Yung CF, Andrews N, Bukasa A, Brown KE, Ramsay M. Mumps complications and effects of mumps vaccination, England and Wales, 2002–2006. Emerg Infect Dis. 2011;17. DOI:10.3201/eid1704.101461.

21. Stein-Zamir C SH, Abramson N, Tallen-Gozani E, Sokolov I, Zentner G. . Mumps outbreak in Jerusalem affecting mainly male adolescents. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2009;14(50).

22. Socialstyrelsen. Rubellainfektion - ett kunskapsunderlag. [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen, 2012.

23. WHO. Global Vaccine Action Plan 2011 - 2020. [Internet]. Geneva: WHO, 2013. Hämtad från: http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/en/.

24. WHO. Framework for verifying elimination of measles and rubella. Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations. 2013;88(9):89-99.

25. Measles. Fact sheet. [Internet]. WHO; [uppdaterad january 2018; citerad 2018-02-26]. Hämtad från: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/.

26. Rubella. Fact sheet. [Internet]. WHO; [uppdaterad january 2018; citerad 2018-02-26]. Hämtad från: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/en/.

27. WHO. 4th Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC). [Internet]. Copenhagen, Denmark: WHO, 2016. Hämtad från: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/304958/4th-RVC-meeting-report.pdf.

28. WHO. 6th meeting of the Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC). [Internet]. Copenhagen, Denmark: WHO, 2017. Hämtad från: http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/activities/regional-verification-commission-for-measles-and-rubella-elimination-rvc.

29. Folkhälsomyndigheten. Vaccinationsstatistik [Internet]. Hämtad från: https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/vaccinationsstatistik/.

30. Smittskyddsinstitutet. Vaccinationsuppföljning - Seroepidemiologisk tvärsnittsstudie 2007. Solna: Smittskyddsinstitutet, 2012. Hämtad från: https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/v/vaccinationsuppfoljning-seroepidemiologisk-tvarsnittsstudie-2007/.

31. Moss WJ, Scott S. The Immunological Basis for Immunization Series Module 7: Measles. Update 2009. Geneva, Switzerland: WHO, 2009.

32. Althaus CL, Salathe M. Measles Vaccination Coverage and Cases among Vaccinated Persons. Emerg Infect Dis. 2015;21(8):1480-1. DOI:10.3201/eid2108.150284.

33. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för dödsorsaker [Internet]. [citerad 2017-12-20]. Hämtad från: http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/dodsorsaker.

34. WHO. Measles vaccines: WHO position paper - April 2017. Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations. 2017;92(17):205-28.

35. WHO. Rubella vaccines: WHO position paper. Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations. 2011;86(29):301-16.

36. WHO. Mumps virus vaccines: WHO position paper. Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations. 2007;82(7):50-9. http://www.who.int/wer/2007/wer8207.pdf?ua=1.

37. Föreskrifter om vaccination av barn i enlighet med det allmänna vaccinationsprogrammet för barn, HSLF-FS 2016:51.

38. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer för vaccination mot mässling, påssjuka och röda hund [Internet]. [uppdaterad 2017-03-24]. Hämtad från: https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/rekommendationer-for-vaccination/mpr/.

39. Kontio M, Palmu AA, Syrjanen RK, Lahdenkari M, Ruokokoski E, Davidkin I, et al. Similar antibody levels in 3-year old children vaccinated against measles mumps and rubella at the age of 12 months or 18 months. The Journal of infectious diseases. 2016. DOI:10.1093/infdis/jiw058.

40. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V, et al. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. N Engl J Med. 1994;331(21):1397-402. DOI:10.1056/nejm199411243312101.

41. Vaccine scheduler [Internet]. European Center for Disease Prevention and Control. Hämtad från: http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx.

42. Bundesamt für Gesundheit BAG. Schweizerischer Impfplan 2017. [citerad 2018-01-17]. Hämtad från: https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/allgemeine-empfehlungen/schweizerischer-impfplan.pdf.download.pdf/schweizerischer-impfplan-de.pdf.

43. Ciofi Degli Atti ML, Filia A, Massari M, Pizzuti R, Nicoletti L, D'Argenzio A, et al. Assessment of measles incidence, measles-related complications and hospitalisations during an outbreak in a southern Italian region. Vaccine. 2006;24(9):1332-8. DOI:10.1016/j.vaccine.2005.09.031.

44. Direcao-Geral de Saude. Programa Nacional de Vacinação 2012. [Internet]. 2011. Hämtad från: https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0402011-de-21122011-atualizada-a-26012012.aspx.

45. Asociación Española de Pediatría. 7. Calendarios de vacunación en España [Internet]. 2015 [uppdaterad 14 november; citerad 26 juli]. Hämtad från: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-7#2.

46. Barrabeig I, Rovira A, Munoz P, Batalla J, Rius C, Sanchez JA, et al. MMR vaccine effectiveness in an outbreak that involved day-care and primary schools. Vaccine. 2011;29(45):8024-31. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.08.056.

47. Seward JF, Orenstein WA. Editorial commentary: A rare event: a measles outbreak in a population with high 2-dose measles vaccine coverage. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2012;55(3):403-5. DOI:10.1093/cid/cis445.

48. Marks JS, Halpin TJ, Orenstein WA. Measles vaccine efficacy in children previously vaccinated at 12 months of age. Pediatrics. 1978;62(6):955-60. http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/62/6/955.full.pdf.

49. Johnson CE, Darbari A, Darbari DS, Nalin D, Whitwell J, Chui LW, et al. Measles vaccine immunogenicity and antibody persistence in 12 vs 15-month old infants. Vaccine. 2000;18(22):2411-5. http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00574-5.

50. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control. 1994;43(Rr-1):1-38.

51. Desgrandchamps D, Schaad UB, Glaus J, Tusch G, Heininger U. [Seroprevalence of IgG antibodies against measles, mumps and rubella in Swiss children during the first 16 months of life]. Schweizerische medizinische Wochenschrift. 2000;130(41):1479-86. http://www.smw.ch/docs/pdf2000_41/2000-41-188.PDF.

52. Nicoara C, Zach K, Trachsel D, Germann D, Matter L. Decay of passively acquired maternal antibodies against measles, mumps, and rubella viruses. Clinical and diagnostic laboratory immunology. 1999;6(6):868-71. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC95790/pdf/cd000868.pdf.

53. Desgrandchamps D, Schubiger G. Schutzimpfungen im Kindesalter. Schweiz Med Forum. 2002(9):193-201. http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/de/2002/2002-09/2002-09-430.pdf.

54. Ratnam S, Gadag V, West R, Burris J, Oates E, Stead F, et al. Comparison of commercial enzyme immunoassay kits with plaque reduction neutralization test for detection of measles virus antibody. Journal of clinical microbiology. 1995;33(4):811-5. http://jcm.asm.org/content/33/4/811.full.pdf.

55. Leuridan E, Hens N, Hutse V, Ieven M, Aerts M, Van Damme P. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. BMJ (Clinical research ed). 2010;340:c1626. DOI:10.1136/bmj.c1626.

56. Dimech W, Mulders MN. A 16-year review of seroprevalence studies on measles and rubella. Vaccine. 2016;34(35):4110-8. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.002.

57. Guerra FM, Crowcroft NS, Friedman L, Deeks SL, Halperin SA, Severini A, et al. Waning of measles maternal antibody in infants in measles elimination settings – A systematic literature review. Vaccine. 2018;36(10):1248-55. DOI:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.002.

58. Gans H, Yasukawa L, Rinki M, DeHovitz R, Forghani B, Beeler J, et al. Immune responses to measles and mumps vaccination of infants at 6, 9, and 12 months. The Journal of infectious diseases. 2001;184(7):817-26. DOI:10.1086/323346.

59. Gans HA, Maldonado Y, Yasukawa LL, Beeler J, Audet S, Rinki MM, et al. IL-12, IFN-gamma, and T cell proliferation to measles in immunized infants. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 1999;162(9):5569-75.

60. Gans HA, Yasukawa LL, Alderson A, Rinki M, DeHovitz R, Beeler J, et al. Humoral and cell-mediated immune responses to an early 2-dose measles vaccination regimen in the United States. The Journal of infectious diseases. 2004;190(1):83-90. DOI:10.1086/421032.

61. Klinge J, Korn K, Heinonen OP, Stehr K. Prävakzinale Antikörper gegen Masern, Mumps- und Rötelnviren im Säuglings- und frühen Kleinkindesalter. Monatsschr Kinderheilkd. 1996;144:825-9. http://link.springer.com/journal/volumesAndIssues/112.

62. Johansen K, Kjaerstadius T, Kuhlman-Berenzon S, Ljungman M, Novak K, Århem K, et al. Poster: Measles mumps and rubella specific antibodies in pregnant women MMR vaccinated in a two-dose schedule during their childhood. 26th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); Graz, Österrike, 2008.

63. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Vacciner till barn. Skyddseffekt och biverkningar. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: 2009. Rapport nummer 191. Hämtad från: http://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/vacciner-till-barn---skyddseffekt-och-biverkningar/.

64. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proceedings Biological sciences. 2015;282(1821):20143085. DOI:10.1098/rspb.2014.3085.

65. Ridings J, Dinan L, Williams R, Roberton D, Zola H. Somatic mutation of immunoglobulin VH6 genes in human infants. Clinical & Experimental Immunology. 1998;114(1):33-9. DOI:10.1046/j.1365-2249.1998.00694.x.

66. Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P, Stewart JA, Mofenson LM, Preblud SR, et al. Measles antibody: reevaluation of protective titers. The Journal of infectious diseases. 1990;162(5):1036-42. https://academic.oup.com/jid/article-abstract/162/5/1036/829616?redirectedFrom=fulltext.

67. Newport MJ, Goetghebuer T, Weiss HA, Whittle H, Siegrist CA, Marchant A. Genetic regulation of immune responses to vaccines in early life. Genes and immunity. 2004;5(2):122-9. DOI:10.1038/sj.gene.6364051.

68. Johnson CE, Whitwell J, Kumar ML, Nalin DR, Chui LW, Marusyk RG. Measles Vaccine Immunogenicity in 6- Versus 15-Month-Old Infants Born to Mothers in the Measles Vaccine Era. Pediatrics. 1994;93(6):939-43. http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/93/6/939.full.pdf.

69. Ward BJ, Boulianne N, Ratnam S, Guiot MC, Couillard M, De Serres G. Cellular immunity in measles vaccine failure: demonstration of measles antigen-specific lymphoproliferative responses despite limited serum antibody production after revaccination. The Journal of infectious diseases. 1995;172(6):1591-5.

70. Bautista-Lopez N, Ward BJ, Mills E, McCormick D, Martel N, Ratnam S. Development and durability of measles antigen-specific lymphoproliferative response after MMR vaccination. Vaccine. 2000;18(14):1393-401.

71. Jacobson RM, Ovsyannikova IG, Vierkant RA, Pankratz VS, Poland GA. Independence of measles-specific humoral and cellular immune responses to vaccination. Human immunology. 2012;73(5):474-9. DOI:10.1016/j.humimm.2012.02.016.

72. M-M-RVaxPro Produktresumé (Summary of Product Characteristics, SmPC). Senast uppdaterad: 21 juni 2017. Hämtad från: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000604/human_med_000907.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

73. Läkemedelsverket. Produktresumé Priorix – Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning i förfylld spruta. Uppsala: Läkemedelsverket, 2015. Senaste översyn: 2017-10-17. [citerad 2017-11-30]. Hämtad från: https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=19980717000112.

74. Gans HA, Arvin AM, Galinus J, Logan L, DeHovitz R, Maldonado Y. Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months. Jama. 1998;280(6):527-32. http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/187849.

75. Halsey NA, Boulos R, Mode F, Andre J, Bowman L, Yaeger RG, et al. Response to measles vaccine in Haitian infants 6 to 12 months old. Influence of maternal antibodies, malnutrition, and concurrent illnesses. N Engl J Med. 1985;313(9):544-9. DOI:10.1056/NEJM198508293130904.

76. Nic Lochlainn L, Hahné S. Systematic literature review and meta-analyses of the benefits and risks of measles vaccination below 6 months of age. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), 2017. Hämtad från: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/7_RIVM_MCV_Under_6months_systematic_review_.pdf?ua=1.

77. Nic Lochlainn L, de Gier B, van der Maas N, Rots N, van Binnendijk R, de Melker H, et al. Measles vaccination below 9 months of age: Systematic literature review and metaanalyses of effects and safety. Draft 3, 28th September 2015. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), 2015. Hämtad från: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/presentations_background_docs/en/.

78. SAGE Working Group on Measles and Rubella. WHO Policy Recommendation on administration of MCV to infants <6 months of age. Geneva: 2017. 21-22 June 2017. Hämtad från: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/.

79. Ceyhan M, Kanra G, Erdem G, Kanra B. Immunogenicity and efficacy of one dose measles-mumps-rubella (MMR) vaccine at twelve months of age as compared to monovalent measles vaccination at nine months followed by MMR revaccination at fifteen months of age. Vaccine. 2001;19(31):4473-8. http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00207-9.

80. Redd SC, King GE, Heath JL, Forghani B, Bellini WJ, Markowitz LE. Comparison of vaccination with measles-mumps-rubella vaccine at 9, 12, and 15 months of age. The Journal of infectious diseases. 2004;189 Suppl 1:S116-22. DOI:10.1086/378691.

81. Klinge J, Lugauer S, Korn K, Heininger U, Stehr K. Comparison of immunogenicity and reactogenicity of a measles, mumps and rubella (MMR) vaccine in German children vaccinated at 9-11, 12-14 or 15-17 months of age. Vaccine. 2000;18(27):3134-40. http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00096-7.

82. Singh R, John TJ, Cherian T, Raghupathy P. Immune response to measles, mumps & rubella vaccine at 9, 12 & 15 months of age. The Indian journal of medical research. 1994;100:155-9. http://www.ijmr.in/Content_Archive.aspx?year=1994.

83. Carazo Perez S, De Serres G, Bureau A, Skowronski DM. Reduced Antibody Response to Infant Measles Vaccination: Effects Based on Type and Timing of the First Vaccine Dose Persist After the Second Dose. Clinical Infectious Diseases. 2017;65(7):1094-102. DOI:10.1093/cid/cix510.

84. Nair N, Gans H, Lew-Yasukawa L, Long-Wagar AC, Arvin A, Griffin DE. Age-dependent differences in IgG isotype and avidity induced by measles vaccine received during the first year of life. The Journal of infectious diseases. 2007;196(9):1339-45. DOI:10.1086/522519.

85. Stetler HC, Orenstein WA, Bernier RH, Herrmann KL, Sirotkin B, Hopfensperger D, et al. Impact of revaccinating children who initially received measles vaccine before 10 months of age. Pediatrics. 1986;77(4):471-6. http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/77/4/471.full.pdf.

86. Poland GA, Jacobson RM, Thampy AM, Colbourne SA, Wollan PC, Lipsky JJ, et al. Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization. Jama. 1997;277(14):1156-8. http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=415219.

87. Poethko-Muller C, Mankertz A. Sero-epidemiology of measles-specific IgG antibodies and predictive factors for low or missing titres in a German population-based cross-sectional study in children and adolescents (KiGGS). Vaccine. 2011;29(45):7949-59. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.08.081.

88. Boulianne N, De Serres G, Ratnam S, Ward BJ, Joly JR, Duval B. Measles, mumps, and rubella antibodies in children 5–6 years after immunization: effect of vaccine type and age at vaccination. Vaccine. 1995;13(16):1611-6. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/0264-410X(95)00098-L.

89. Paunio M, Hedman K, Davidkin I, Valle M, Heinonen OP, Leinikki P, et al. Secondary measles vaccine failures identified by measurement of IgG avidity: high occurrence among teenagers vaccinated at a young age. Epidemiology and infection. 2000;124(2):263-71. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2810910/pdf/10813152.pdf.

90. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. The Cochrane database of systematic reviews. 2012(2):Cd004407. DOI:10.1002/14651858.CD004407.pub3.

91. Uzicanin A, Zimmerman L. Field effectiveness of live attenuated measles-containing vaccines: a review of published literature. The Journal of infectious diseases. 2011;204 Suppl 1:S133-48. DOI:10.1093/infdis/jir102.

92. De Serres G, Boulianne N, Meyer F, Ward BJ. Measles vaccine efficacy during an outbreak in a highly vaccinated population: incremental increase in protection with age at vaccination up to 18 months. Epidemiology and infection. 1995;115(2):315-23. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2271410/pdf/epidinfect00053-0098.pdf.

93. De Serres G, Boulianne N, Defay F, Brousseau N, Benoit M, Lacoursiere S, et al. Higher risk of measles when the first dose of a 2-dose schedule of measles vaccine is given at 12-14 months versus 15 months of age. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2012;55(3):394-402. DOI:10.1093/cid/cis439.

94. Hennessey KA, Ion-Nedelcu N, Craciun MD, Toma F, Wattigney W, Strebel PM. Measles epidemic in Romania, 1996-1998: assessment of vaccine effectiveness by case-control and

cohort studies. American journal of epidemiology. 1999;150(11):1250-7. http://aje.oxfordjournals.org/content/150/11/1250.full.pdf.

95. McDonnell LF, Jorm LR, Patel MS. Measles outbreak in western Sydney. Vaccine failure or failure to vaccinate? The Medical journal of Australia. 1995;162(9):471-5. https://www.mja.com.au/journal.

96. History of vaccination in Australia. Measles, mumps, rubella. Senast uppdaterad: mars 2016. [citerad jan 2018]. Hämtad från: http://www.ncirs.edu.au/provider-resources/vaccination-history/.

97. Defay F, De Serres G, Skowronski DM, Boulianne N, Ouakki M, Landry M, et al. Measles in children vaccinated with 2 doses of MMR. Pediatrics. 2013;132(5):e1126-33. DOI:10.1542/peds.2012-3975.

98. Rivest P, Bedard L, Arruda H, Trudeau G, Remis RS. Risk factors for measles and vaccine efficacy during an epidemic in Montreal. Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique. 1995;86(2):86-90.

99. Sutcliffe PA, Rea E. Outbreak of measles in a highly vaccinated secondary school population. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 1996;155(10):1407-13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1335111/pdf/cmaj00106-0033.pdf.

100. Yuan L. Measles outbreak in 31 schools: risk factors for vaccine failure and evaluation of a selective revaccination strategy. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 1994;150(7):1093-8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1486406/pdf/cmaj00287-0055.pdf.

101. Herceg A, Passaris I, Mead C. An outbreak of measles in a highly immunised population: immunisation status and vaccine efficacy. Australian journal of public health. 1994;18(3):249-52. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1753-6405.1994.tb00239.x/full.

102. Cohen C, White JM, Savage EJ, Glynn JR, Choi Y, Andrews N, et al. Vaccine effectiveness estimates, 2004-2005 mumps outbreak, England. Emerg Infect Dis. 2007;13(1):12-7. DOI:10.3201/eid1301.060649.

103. Chang C, Mo X, Hu P, Liang W, Ma H, An Z, et al. Effectiveness of Rubella vaccine in a rubella outbreak in Guangzhou city, China, 2014. Vaccine. 2015;33(28):3223-7. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.04.083.

104. van der Maas NA, Woudenberg T, Hahne SJ, de Melker HE. Tolerability of Early Measles-Mumps-Rubella Vaccination in Infants Aged 6-14 Months During a Measles Outbreak in The Netherlands in 2013-2014. The Journal of infectious diseases. 2016;213(9):1466-71. DOI:10.1093/infdis/jiv756.

105. Hambidge SJ, Newcomer SR, Narwaney KJ, Glanz JM, Daley MF, Xu S, et al. Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures. Pediatrics. 2014;133(6):e1492-9. DOI:10.1542/peds.2013-3429.

106. Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM, Wohlfahrt J, Thorsen P, Schendel D, et al. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. Jama. 2004;292(3):351-7. DOI:10.1001/jama.292.3.351.

107. Folkhälsomyndigheten. Tuberkulosvaccination till riskgrupper. Solna: Folkhälsomyndigheten, 2016. 15101.

108. Hexyon: EPAR - Product Information. London: EMA, 2013. Last update: 2018-02-09. Hämtad från: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002796/human_med_001641.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

109. Infanrix Hexa: EPAR - Product Information London: EMA, 2008. Last update: 2017-08-10. [citerad 2017-12-19]. Hämtad från: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000296/human_med_000833.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

110. Synflorix: EPAR - Product Information. London: EMA, 2009. Last update: 2017-11-08. Hämtad från:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000973/human_med_001071.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

111. Vesikari T, Karvonen A, Lindblad N, Korhonen T, Lommel P, Willems P, et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine in children aged 12 to 16 months. The Pediatric infectious disease journal. 2010;29(6):e47-56. DOI:10.1097/INF.0b013e3181dffabf.

112. Prevenar 13 : EPAR - Product Information. London: EMA, 2010. Last update: 2017-03-24. Hämtad från: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001104/human_med_001220.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

113. Bryant KA, Gurtman A, Girgenti D, Reisinger K, Johnson A, Pride MW, et al. Antibody responses to routine pediatric vaccines administered with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. The Pediatric infectious disease journal. 2013;32(4):383-8. DOI:10.1097/INF.0b013e318279e9a9.

114. Blok BA, Arts RJ, van Crevel R, Benn CS, Netea MG. Trained innate immunity as underlying mechanism for the long-term, nonspecific effects of vaccines. J Leukoc Biol. 2015;98(3):347-56. DOI:10.1189/jlb.5RI0315-096R.

115. Flanagan KL, van Crevel R, Curtis N, Shann F, Levy O, Optimmunize N. Heterologous ("nonspecific") and sex-differential effects of vaccines: epidemiology, clinical trials, and emerging immunologic mechanisms. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;57(2):283-9. DOI:10.1093/cid/cit209.

116. Goodridge HS, Ahmed SS, Curtis N, Kollmann TR, Levy O, Netea MG, et al. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. Nat Rev Immunol. 2016;16(6):392-400. DOI:10.1038/nri.2016.43.

117. Kandasamy R, Voysey M, McQuaid F, de Nie K, Ryan R, Orr O, et al. Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. BMJ (Clinical research ed). 2016;355:i5225. DOI:10.1136/bmj.i5225.

118. Higgins JPT, Soares-Weiser K, Reingold A. Systematic review of the non-specific effects of BCG, DTP and measles containing vaccines.2014. 23/10/14. [citerad 23 October 2014]. Hämtad från: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/3_NSE_Epidemiology_review_Report_to_SAGE_14_Mar_FINAL.pdf?ua=1.

119. Higgins JP, Soares-Weiser K, Lopez-Lopez JA, Kakourou A, Chaplin K, Christensen H, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. BMJ (Clinical research ed). 2016;355:i5170. DOI:10.1136/bmj.i5170.

120. Sorup S, Benn CS, Poulsen A, Krause TG, Aaby P, Ravn H. Live vaccine against measles, mumps, and rubella and the risk of hospital admissions for nontargeted infections. Jama. 2014;311(8):826-35. DOI:10.1001/jama.2014.470.

121. Sorup S, Benn CS, Stensballe LG, Aaby P, Ravn H. Measles-mumps-rubella vaccination and respiratory syncytial virus-associated hospital contact. Vaccine. 2015;33(1):237-45. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.07.110.

122. Sorup S, Benn CS, Poulsen A, Krause TG, Aaby P, Ravn H. Simultaneous vaccination with MMR and DTaP-IPV-Hib and rate of hospital admissions with any infections: A nationwide register based cohort study. Vaccine. 2016;34(50):6172-80. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.11.005.

123. Do VA, Biering-Sorensen S, Fisker AB, Bale C, Rasmussen SM, Christensen LD, et al. Effect of an Early Dose of Measles Vaccine on Morbidity Between 18 Weeks and 9 Months of Age: A Randomized, Controlled Trial in Guinea-Bissau. The Journal of infectious diseases. 2017;215(8):1188-96. DOI:10.1093/infdis/jiw512.

124. Fisker AB, Nebie E, Schoeps A, Martins C, Rodrigues A, Zakane A, et al. A two-centre randomised trial of an additional early dose of measles vaccine: Effects on mortality and

measles antibody levels. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2017. DOI:10.1093/cid/cix1033.

125. Martins CL, Benn CS, Andersen A, Bale C, Schaltz-Buchholzer F, Do VA, et al. A randomized trial of a standard dose of Edmonston-Zagreb measles vaccine given at 4.5 months of age: effect on total hospital admissions. The Journal of infectious diseases. 2014;209(11):1731-8. DOI:10.1093/infdis/jit804.

126. Fisker AB, Hornshoj L, Rodrigues A, Balde I, Fernandes M, Benn CS, et al. Effects of the introduction of new vaccines in Guinea-Bissau on vaccine coverage, vaccine timeliness, and child survival: an observational study. The Lancet Global health. 2014;2(8):e478-87. DOI:10.1016/s2214-109x(14)70274-8.

127. Fisker AB, Rodrigues A, Martins C, Ravn H, Byberg S, Thysen S, et al. Reduced All-cause Child Mortality After General Measles Vaccination Campaign in Rural Guinea-Bissau. The Pediatric infectious disease journal. 2015;34(12):1369-76. DOI:10.1097/inf.0000000000000896.

128. Mogensen SW, Aaby P, Smedman L, Martins CL, Rodrigues A, Benn CS, et al. Introduction of standard measles vaccination in an urban African community in 1979 and overall child survival: a reanalysis of data from a cohort study. BMJ open. 2016;6(12):e011317. DOI:10.1136/bmjopen-2016-011317.

129. Welaga P, Oduro A, Debpuur C, Aaby P, Ravn H, Andersen A, et al. Fewer out-of-sequence vaccinations and reduction of child mortality in Northern Ghana. Vaccine. 2017;35(18):2496-503. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.03.004.

130. Tielemans S, de Melker HE, Hahne SJM, Boef AGC, van der Klis FRM, Sanders EAM, et al. Non-specific effects of measles, mumps, and rubella (MMR) vaccination in high income setting: population based cohort study in the Netherlands. BMJ (Clinical research ed). 2017;358:j3862. DOI:10.1136/bmj.j3862.

131. Schurink-van't Klooster TM, Knol MJ, de Melker HE, van der Sande MA. Gender-specific mortality in DTP-IPV- and MMR+/-MenC-eligible age groups to determine possible sex-differential effects of vaccination: an observational study. BMC infectious diseases. 2015;15:148. DOI:10.1186/s12879-015-0898-8.

132. Rikshandboken Barnhälsovård. Barnhälsovårdsprogrammet. Hämtad från: http://www.rikshandboken-bhv.se/Kategori/Barnh%c3%a4lsov%c3%a5rdsprogrammet.

133. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om vaccination mot hepatit B. Profylax med vaccin och immunoglobulin – före och efter exposition. Solna: Folkhälsomyndigheten, 2016. Hämtad från: https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-for-profylax-mot-hepatit-b-profylax-med-vaccin-och-immunoglobulin-fore-och-efter-exposition/.

134. Rikshandboken Barnhälsovård. Mässling - påssjuka - röda hund [Internet]. [uppdaterad 2015-09-14; citerad 2016-04-29]. Hämtad från: http://www.rikshandboken-bhv.se/Texter/Vacciner/Vaccin-mot-massling-passjuka-roda-hund/.

135. Rikshandboken Barnhälsovård. Smärtlindring vid vaccinering [Internet]. [uppdaterad 2015-11-18; citerad 2018-05-03]. Hämtad från: http://www.rikshandboken-bhv.se/Texter/Nar-hur-och-varfor/Smartlindring-vid-vaccinering/.

136. Wallace AS, Mantel C, Mayers G, Mansoor O, Gindler JS, Hyde TB. Experiences with provider and parental attitudes and practices regarding the administration of multiple injections during infant vaccination visits: Lessons for vaccine introduction. Vaccine. 2014;32(41):5301-10. DOI:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.076.

137. Takla A, Wichmann O, Koch J, Terhardt M, Hellenbrand W. Survey of pediatricians in Germany reveals important challenges for possible implementation of meningococcal B vaccination. Vaccine. 2014;32(48):6349-55. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.09.040.

138. Cohen R, Levy C, Bechet S, Elbez A, Corrard F. Comment pédiatres et généralistes envisagent-ils l'introduction d'une vaccination contre le méningocoque B en France ? Archives de Pédiatrie. 2012;19(12):1379-85. DOI:https://doi.org/10.1016/j.arcped.2012.10.001.

139. Hull BP, McIntyre PB. Compliance with three simultaneous vaccinations due at the one visit at 12 months of age in Australia. Communicable diseases intelligence quarterly report.

2007;31(2):198-202. http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3102e.htm.

140. Paulo AC, Gomes MC, Gomes MG. Dynamics and control of measles in Portugal: accessing the impact of anticipating the age for the first dose of MMR from 15 to 12 months of age. Vaccine. 2008;26(19):2418-27. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.02.059.

141. Hanna JN, Bullen RC, Andrews DE. The acceptance of three simultaneous vaccine injections recommended at 12 months of age. Communicable diseases intelligence quarterly report. 2004;28(4):493-6.

142. Wood JG, Gidding HF, Heywood A, Macartney K, McIntyre PB, Macintyre CR. Potential impacts of schedule changes, waning immunity and vaccine uptake on measles elimination in Australia. Vaccine. 2009;27(2):313-8. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.09.095.

I detta kunskapsunderlag redogör vi för det underlag som Folkhälsomyndigheten använt inför beslutet om vid vilken tidpunkt den första dosen MPR-vaccin ska erbjudas till barn inom det nationella allmänna vaccinationsprogrammet för barn.

Underlaget vänder sig till den som vill få en djupare förståelse för det som ligger bakom Folkhälsomyndighetens bedömning.

Folkhälsomyndigheten är en nationell kunskapsmyndighet som arbetar för en bättre folkhälsa. Det gör myndigheten genom att utveckla och stödja samhällets arbete med att främja hälsa, förebygga ohälsa och skydda mot hälsohot.

Vår vision är en folkhälsa som stärker samhällets utveckling.

Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, SE-171 82 Solna **Östersund** Forskarens väg 3, SE-831 40 Östersund.

www.folkhalsomyndigheten.se

Socialdemokraterna
FRAMTIDSPARTIET

Ankom
Stockholms läns landsting
2018 -03- 13
Dnr LS 2018-0422

MOTION

2018-03-13

2018:14

Motion av Linda Älegård (S) flytt av ålder för mässlingsvaccination

Mässling är en luftburen smittsam infektionssjukdom. Viruset kan orsaka allvarlig sjukdom med komplikationer som till exempel lung- och hjärninflammation. Vaccin är det bästa skyddet mot mässling. Sedan 1981 erbjuds alla som bor i Sverige två vaccindoser mot mässling: en vid 18 månaders och en vid 6-12 års ålder. Många nyfödda barn har en viss mängd antikroppar mot mässling via sina mödrar, men inte alla och inte med säkerhet tillräckligt mycket.

I Västra Götaland skedde ett utbrott av mässling i slutet av år 2017. Det hanterades genom flera åtgärder från smittskyddsenheten i regionen. En av de tillfälliga åtgärden som genomfördes var att tidigarelägga vaccineringen av barn så att den skedde vid 12 månader istället för vid 18 månader. I dagsläget har västra Götaland återgått till att vaccinera barnen vid 18 månaders ålder.

Som en konsekvens av utbrottet i Västra Götaland inledde också Folkhälsomyndigheten ett arbete med att utreda om vaccineringen ska tidigareläggas och om den ska ändras föreslå till vilken ålder. Det är ett arbete som pågår och kommer redovisas vid halvårsskiftet 2018. Denna utredning kommer att innehålla en kunskapsöversikt. I de kontakter med utredningen som vi haft visar det sig att den samlande forskningen pekar på att 15 månader skulle vara en bra ålder för vaccineringen. 15 månader är enligt den samlade forskningen på gruppnivå den bästa åldern för barnet. Det skulle dock kräva ändringar inte bara i det nationella vaccinationsprogrammet utan även i BVC programmet. En ändring vi Socialdemokrater i Stockholm gärna vill stödja och införa redan nu.

Med anledning av ovanstående yrkas:

att uppdra åt landstingsstyrelsen att flytta tidpunkten för vaccinering av det så kallade MPR-vaccinet från dagens 18 månader till 15 månader och ge BVC de resurser som krävs för att genomföra detta

Linda Älegård

Linda Älegård (S)