

RAPPORT

2026

Vannkoppevaksine til barn i
nasjonalt vaksinasjonsprogram:
fullstendig metodevurdering

Vannkoppevaksine til barn i
nasjonalt vaksinasjonsprogram:
fullstendig metodevurdering

Utgitt av	Folkehelseinstituttet
Tittel	Område for smittevern Varicellavaksine til barn i nasjonalt vaksinasjonsprogram: fullstendig metodevurdering
English title	Varicella vaccine to children in the national immunization program - health technology assessment
Ansvarlig	Guri Rørtveit, direktør
Forfattere	Ingun Heiene Tveteraas Hanne Nøkleby Eli Heen Joakim Øverbø Tone Bruun Silje Lae Solberg Jørgen Eriksson Midtbø Francesco Di Ruscio Gunhild Hagen Frida Kasteng Lene Kristine Juvet
ISBN	978-82-8406-548-9
Publikasjonstype	Metodevurdering
Antall sider	79 (109 inklusive vedlegg)
Oppdragsgiver	Folkehelseinstituttet Nye vaksiner
Emneord(MeSH)	Varicella zoster virus infection, chickenpox, vaccine, immunization
Sitering	Tveteraas IH, Nøkleby H, Heen E, Øverbø J, Bruun T, Solberg SL, Midtbø JE, Di Ruscio F, Hagen G, Kasteng F, Juvet LK. Vannkoppevaksine til barn i nasjonalt vaksinasjonsprogram: fullstendig metodevurdering. [Varicella vaccine to children in the national immunization program - health technology assessment] –2026. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2026

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUDSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	9
EXECUTIVE SUMMARY	11
FORORD	14
ORDLISTE OG FORKORTELSER	16
HELSEPROBLEMET, DAGENS PRAKSIS OG VAKSINENE	18
Vannkoppesykdom	18
Epidemiologi	21
Diagnostikk og behandling	24
Vannkoppevaksiner	25
Dagens praksis for bruk av vannkoppevaksine	27
VAKSINENES EFFEKT OG SIKKERHET	30
Metode	30
Inklusjons- og eksklusjonskriterier	30
Litteratursøk	31
Utvelging av studier	31
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter	32
Uthenting av data	32
Analyser	32
Vurdering av tillit til resultatene	33
Resultater	34
Litteratursøket og utvelgelse av studier	34
Beskrivelse av de inkluderte studiene	35
Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene	36
Effekt	39
GRADE – vurdering av tilliten til resultatet	45
Sikkerhet	47
VURDERINGER KNYTTET TIL VAKSINEPROGRAM	49
Juridiske vurderinger	49
Kunnskap om vannkopper og holdninger til vaksinasjon	50

Etiske vurderinger	51
Organisatoriske vurderinger	52
HELSEØKONOMISK EVALUERING	57
Metode	57
Modellstruktur	57
Analyseparametre	58
Resultater	60
Epidemiologisk modellering	60
Helseøkonomisk analyse	62
Sensitivitetsanalyser	63
Budsjettvirkninger	64
DISKUSJON	69
Effekt og sikkerhet	69
Modellering og populasjonseffekter	70
Hovedfunn fra den helseøkonomiske evalueringen	72
Resultatenes betydning for praksis	72
KONKLUSJON	73
REFERANSER	74
VEDLEGG	80
Vedlegg 1: Søkestrategi	80
Vedlegg 2: Relevante ekskluderte studier lest i fulltekst	85
Vedlegg 3: Kjennetegn ved inkluderte studier	86
Vedlegg 4: Alternative strategier	99
Vedlegg 5: Studier på populasjonseffekter etter innføring av vannkoppevaksine	101
Vedlegg 6: Nordisk samarbeidsgruppe	109

Hovedbudskap

Innføring av to doser vaksine mot vannkopper i barnevaksinasjonsprogrammet vil gi både individuell og samfunnsmessig nytte.

- Både en og to doser vannkoppevaksine gir god beskyttelse mot moderat og alvorlig vannkoppesykdom
- To doser vannkoppevaksine reduserer forekomsten av gjennombruddsinfeksjon og vil føre til redusert risiko for smitte til sårbare personer som ikke selv kan motta vaksinen
- De fleste bivirkninger av vannkoppevaksine er milde og forbigående.
- Det vil være hensiktsmessig å tilby vaksinen på allerede eksisterende kontroller ved 15 måneder og i 2. klasse
- Dagens praksis, der en del foreldre kjøper vannkoppevaksinen til sine egne barn, innebærer ulikhet i helse
- Tiltaket vil være kostnadseffektivt både i helsetjenesteperspektiv og i utvidet helsetjenesteperspektiv. Tiltaket er kostnadsbesparende i et samfunnspektiv.

Dersom vannkoppevaksine innføres i program er det viktig at man oppnår en tilstrekkelig høy dekning, ettersom moderat høy dekningsgrad over tid vil kunne medføre at vannkopper fortsatt sirkulerer i samfunnet og at sykdommen i større grad vil ramme eldre og andre utsatte grupper (nyfødte, tenåringer, gravide og personer med nedsatt immunforsvar), med økt risiko for alvorlig sykdomsforløp. Det kan være hensiktsmessig å gjennomføre holdningsundersøkelser før eventuell innføring i program.

Tittel:

Vannkoppevaksine til barn i nasjonalt vaksinasjonsprogram: fullstendig metodevurdering

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet

Når ble litteratursøket avsluttet?

1. april, 2025

Fagfellevurdering

Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram

Sammendrag

Vannkopper er en sykdom som de aller fleste barn får og er hos de aller fleste en relativt mild sykdom. Alvorlige komplikasjoner forekommer imidlertid og inkluderer sekundær bakteriell infeksjon i hud og bløtvev, lungebetennelse og komplikasjoner i sentralnervesystemet, som f.eks. hjernebetennelse og hjerneslag. Komplikasjoner er sjeldne i barnealder, men ses hyppigere ved infeksjon hos nyfødte, tenåringer og voksne. Personer med nedsatt immunforsvar har økt risiko for alvorlige komplikasjoner ved vannkopper. Økende bruk av immunsupprimerende medikamenter mot en rekke kroniske sykdommer fører til at denne gruppen blir større, samtidig som det er praktisk svært utfordrende å beskytte immunsupprimerte personer mot en så smittsom sykdom.

Det finnes vaksine mot vannkopper, både som monovalent vaksine (V) og i kombinasjon med vaksine mot meslinger, kuma og røde hunder (tetraivalent; MMRV).

Etter gjennomgått vannkoppeinfeksjon forsvinner ikke viruset, men blir liggende i dvale i nerveknuter langs ryggmargen og ved hjernenervene. Viruset kan vekkes til live og gi opphav til helvetesild i vev som får sine nerver fra den aktuelle knuten. Det skjer særlig når immunforsvaret svekkes på grunn av sykdom, medikamenter eller høy alder. Sykdommen kan gi store plager og nedsatt helse og livskvalitet. Immuniteten holdes sannsynligvis ved like både gjennom subklinisk reaktivering (endogen boosting) og ved eksponering for viruset fra andre (eksogen boosting). Modelleringsstudier tidlig på 2000-tallet indikerte at vellykkede vaksinasjonsprogram mot vannkopper, som førte til at sykdommen nærmest forsvant, ville føre til en stor økning i helvetesild i minst 50 år fremover fordi den eksogene boostingen forsvant. Nyere modelleringsstudier, som bl.a. tar hensyn til i hvilken grad ulike aldergrupper (f.eks. småbarn og eldre) omgås, forespeiler imidlertid en betydelig lavere økning i helvetesild etter innføring av vannkoppevaksine i program. Dette stemmer langt bedre overens med det som er sett i land som nå har vaksinert mot vannkopper i mange år. Studier viser at det er betydelig lavere forekomst av helvetesild hos vaksinerte enn hos personer i samme alder som har hatt vannkopper, så på lengre sikt vil vaksinasjon mot vannkopper sannsynligvis redusere risikoen for helvetesild betydelig.

I denne metodevurderingen har vi vurdert vaksineeffekt, sikkerhet, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser ved innføring av tilbud om to doser vaksine mot vannkopper til barn i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge. Dersom vaksinen innføres, vil det være hensiktsmessig å tilby denne på allerede eksisterende kontroller. Første dose er foreslått gitt samtidig som MMR ved 15 mnd alder. Andre dose er foreslått gitt ved 7 års alder (2.klasse).

Vår gjennomgang viser at både en og to doser vannkoppevaksine gir svært høy beskyttelse mot moderat og alvorlig vannkoppesykdom. Det er imidlertid større risiko for å få vannkoppesykdom med lette symptomer etter én dose vannkoppevaksine (gjennombruddsinfeksjon), enn etter to doser.

Det er viktig å oppnå tilstrekkelig høy dekningsgrad dersom vaksinen innføres i program. Tidligere modelleringsstudier har vist at en moderat dekningsgrad (mellom 30–80 %) over tid vil kunne føre til at vannkoppesykdom fortsatt sirkulerer i samfunnet. Sykdomsbyrden kan i en slik situasjon forskyves, slik at den i større grad vil ramme eldre og andre utsatte grupper (nyfødte, tenåringer, gravide og personer med nedsatt immunforsvar), med økt risiko for alvorlig sykdomsforløp. Dette kan skje både ved at flere foreldre oppsøker lege for å få vaksinert egne barn (dekningen øker opp mot 30 % i enkelte områder), men det kan også skje dersom ikke vaksinen i program oppnår tilstrekkelig høy dekning. I vår modellering ser det ut til at dekning under rundt 90 % på sikt kan føre til at sykdommen fortsatt sirkulerer i befolkningen, og vi bør være sikre på at vi kan oppnå dekning over 90 % for to doser dersom vaksinen innføres i barnevaksinasjonsprogrammet. Det er økende uro rundt vaksineanbefalinger i enkelte land, som for eksempel USA. FHI planlegger i forkant av en eventuell innføring å gjennomføre holdningsundersøkelser både i befolkningen og blant helsepersonell for å vurdere om det er sannsynlig at vi kan oppnå ønsket vaksinedekning, og for å planlegge den praktiske gjennomføringen på en best mulig måte.

Vaksinene mot vannkopper forårsaker ofte lokale bivirkninger som rødhet, smerter og hevelse på vaksinasjonsstedet, og systemiske bivirkninger som lett feber, muskelsmerter og hodepine. De fleste av disse bivirkningene er milde og går over i løpet av noen få dager. Alvorlige bivirkninger forekommer, men er sjeldne.

Det ser ut til at tetravalent vaksine (MMRV) gir en noe økt risiko for feberkramper dersom denne gis som første vaksinedose sammenliknet med monovalent vaksine (V) samtidig som MMR. Den økte risikoen er estimert å føre til 4 ekstra tilfeller av feberkramper per 10 000 vaksinedoser gitt.

Kostnadseffektivitetsanalysen ble gjort i både et helsetjenesteperspektiv, utvidet helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv, og sammenligner forventede kostnader uttrykt i norske kroner (NOK) og helseeffekter målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) ved tilbudet. Resultatene ble uttrykt som inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER), dvs. forventede kostnader (NOK) per enhet av helsegevinst (QALY). Resultatene viser at tilbud om vannkoppevaksine i program, to doser, og opphenningsprogram (to doser), er kostnadseffektivt sammenliknet med dagens ordning uten vaksine i program, med en ICER på 131 946 NOK per QALY i helsetjenesteperspektiv, og 43 904 NOK per QALY i et utvidet helsetjenesteperspektiv ved full listepriis. Dersom vaksinene blir kjøpt til halvparten av listepriis, blir ICER redusert til 34 253 NOK per QALY i helsetjenesteperspektiv og vaksinasjon blir dominant (fører til lavere kostnader og mer helse) i utvidet helsetjenesteperspektiv. I et samfunnsperspektiv gir to doser vannkoppevaksine mer helse og er kostnadsbesparende ved alle alternative scenarier. Det finnes både enkeltkomponent (V) og kombinasjonsvaksine (MMRV) mot vannkopper. Per i dag er kun enkeltkomponentvaksine markedsført i Norge. De helseøkonomiske beregningene tar utgangspunkt i disse prisene, og resultatene vil endres noe dersom

kombinasjonsvaksinen blir tilgjengelig i Norge. Det er ikke ventet at dette vil utgjøre en stor prisforskjell.

Key messages

Introducing two doses of varicella vaccine into the childhood immunisation programme will provide both individual and societal benefits.

- Both one and two doses of varicella vaccine provide good protection against moderate and severe varicella disease.
- Two doses of varicella vaccine reduce the occurrence of breakthrough infections and will lead to a reduced risk of transmission to vulnerable individuals who cannot receive the vaccine themselves.
- Most side effects of the varicella vaccine are mild and transient.
- It will be appropriate to offer the vaccine at existing appointments at 15 months of age and in the 2nd grade.
- Current practice, where some parents purchase the varicella vaccine for their own children, results in inequality in health.
- The measure is cost-effective both from a healthcare perspective and an extended healthcare perspective. It is cost saving from a societal perspective.

If the varicella vaccine is introduced into the programme, it is important to achieve a sufficiently high coverage, as moderately high coverage over time may allow varicella to continue circulating in the population. This could lead to the disease affecting older children and other vulnerable groups (newborns, teenagers, pregnant women, and immunocompromised individuals) to a greater extent, with an increased risk of

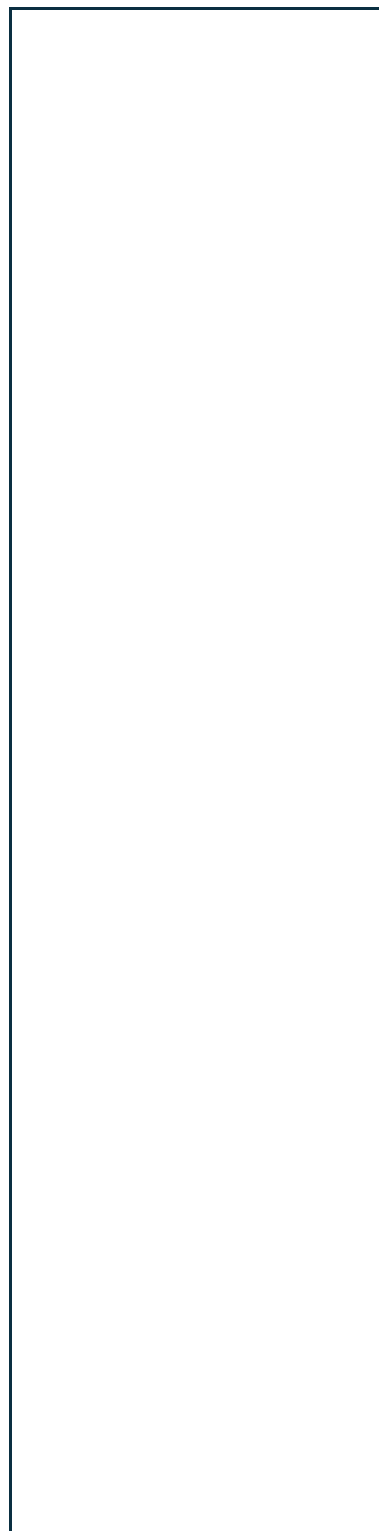
Title:
Varicella vaccine to children in the national immunization program - health technology assessment

Publisher:
The Norwegian Institute of Public Health

When was the literature search concluded?
April 1, 2025

Peer review:
The national immunization technical advisory group

severe disease. It may be appropriate to conduct attitude surveys prior to a potential introduction into the programme.



Executive summary

Varicella is an illness that most children contract, and for the vast majority it is a relatively mild disease. However, serious complications do occur and include secondary bacterial infections of the skin and soft tissues, pneumonia, and complications in the central nervous system, such as encephalitis and stroke. Complications are rare in childhood, but occur more frequently when infection happens in newborns, adolescents, and adults. Individuals with weakened immune systems are at increased risk of severe complications from varicella infection. Increasing use of immunosuppressive medications in the treatment of a range of chronic diseases means that this group is growing, while at the same time, it is practically challenging to protect immunosuppressed individuals against this contagious disease.

Vaccines against varicella are available, both as monovalent vaccine (V) and in combination with the measles, mumps, and rubella vaccine (tetraivalent; MMRV).

After a varicella infection, the virus does not disappear but remains dormant in nerve ganglia along the spinal cord and the cranial nerves. The virus may be reactivated and cause herpes zoster in the tissue supplied by the affected nerve. This particularly occurs when the immune system is weakened due to illness, medication, or advanced age. The disease can cause significant discomfort and reduced health and quality of life. Immunity is likely maintained through both subclinical reactivation (endogenous boosting) and exposure to the virus from others (exogenous boosting). Modelling studies in the early 2000s indicated that successful vaccination programs against varicella—leading to near elimination of the disease—would result in a significant increase in herpes zoster for at least 50 years due to the disappearance of exogenous boosting. More recent modelling studies, which take into account patterns of contact between different age groups (e.g., young children and older adults), predict a considerably smaller increase in herpes zoster following the introduction of varicella vaccination. This aligns far better with what has been observed in countries that have vaccinated against varicella for many years. Studies show that the incidence of herpes zoster is significantly lower among vaccinated individuals compared with those of the same age who have had varicella, so in the long term, varicella vaccination will likely reduce the risk of herpes zoster substantially.

In this health technology assessment, we have evaluated vaccine efficacy and effectiveness, safety, cost effectiveness, and budgetary consequences of introducing two doses of varicella vaccine in the Norwegian childhood immunisation programme. If introduced, it would be appropriate to offer the vaccine during existing appointments. The

first dose is proposed to be given at the same time as MMR vaccine at 15 months of age. The second dose is proposed at 7 years of age (2nd grade).

Our review shows that both one and two doses of the varicella vaccine provide very high protection against moderate and severe disease. However, the risk of developing mild breakthrough disease is greater after one dose than after two.

Achieving sufficiently high vaccine coverage is important if the vaccine is introduced into the program. Previous modelling studies have shown that moderate coverage (between 30–80%) over time may allow continued circulation of varicella in the community. The disease burden could in such a scenario shift toward older children and more vulnerable groups (newborns, adolescents, pregnant women, and immunocompromised persons), who have a higher risk of severe illness. This could occur either through parents choosing to vaccinate their own children (leading to coverage approaching 30% in some areas), or if a publicly offered vaccine fails to achieve sufficiently high uptake. In our modelling, coverage below approximately 90% may, over time, allow the disease to continue circulating in the population. We should therefore be confident that coverage above 90% for two doses is achievable if the vaccine is introduced into the childhood program. In several countries, including the USA, there is increasing concern about vaccine recommendations. Ahead of a potential introduction, the Norwegian Institute of Public Health plans to conduct attitude surveys among both the general population and healthcare workers to assess the likelihood of achieving the desired coverage, and to plan practical implementation as effectively as possible.

Vaccines against varicella commonly cause local side effects such as redness, pain, and swelling at the injection site, as well as systemic reactions such as mild fever, muscle pain, and headache. Most of these side effects are mild and resolve within a few days. Serious side effects occur but are rare. The tetravalent vaccine (MMRV) appears to carry a slightly increased risk of febrile seizures when given as the first vaccine dose compared with giving the monovalent vaccine (V) together with MMR at different injection sites. The increased risk is estimated to result in 4 additional febrile seizures per 10,000 doses administered.

The cost effectiveness analysis was conducted from a healthcare perspective, an extended healthcare perspective, and a societal perspective, comparing expected costs expressed in Norwegian kroner (NOK) and health effects measured in quality-adjusted life years (QALYs). Results were expressed as the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), i.e., expected costs (NOK) per gained unit of health (QALY).

The results show that offering the varicella vaccine in the programme—two doses plus a catch-up program (two doses)—is cost-effective compared with the current situation without a programme vaccine, with an ICER of 131,946 NOK per QALY from the healthcare perspective and 43,904 NOK per QALY from the extended healthcare perspective at full list price. If vaccines are purchased at half the list price, the ICER decreases to 34,253 NOK per QALY from the healthcare perspective, and vaccination becomes dominant (lower costs and more health) in the extended healthcare perspective. From a societal perspective, two doses of varicella vaccine provide more health and are

cost-saving under all scenarios. Both monovalent (V) and combination (MMRV) vaccines exist. Currently, only the monovalent vaccine is marketed in Norway. The health economic analyses are based on these prices, and results will change somewhat if the combination vaccine becomes available in Norway, though no large price difference is expected.

Forord

I Norge er en forutsetning for å innlemme en vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet at man hindrer alvorlig sykdom. Vannkopper er en sykdom som de aller fleste barn får, og selv om sykdomsforløpet for de fleste er av mild til moderat karakter, forekommer alvorlige komplikasjoner som alvorlige hud og bløtvevsinfeksjoner, lungebetennelse og hjernebetennelse. Det finnes vaksiner mot vannkopper, både som monovalent vaksine (V) og i kombinasjon med vaksine mot meslinger, kuma og røde hunder (tetravalent; MMRV).

På bakgrunn av et metodevarsel fra MSD startet Folkehelseinstituttet i mars 2022 arbeidet med å gjennomføre en fullstendig metodevurdering om vaksine mot vannkopper til barn i barnevaksinasjonsprogrammet.

Parallelt med dette oppdraget har FHI også utført en fullstendig metodevurdering om vaksine mot helvetesild til eldre i voksevakinasjonsprogrammet. Bidragsyterne i disse to arbeidsgruppene har vært delvis overlappende.

Arbeidet med den systematiske gjennomgangen av vaksinenes effekt er gjennomført som et nordisk samarbeid.

Underveis i arbeidet ble ansvaret for metodevurderinger flyttet til Direktorat for medisinske produkter (DMP). Dette skjedde parallelt med nedskjæringer i FHI etter pandemien, og flere sentrale personer i arbeidsgruppen sluttet. FHI har leid ressurser fra samarbeidsland for å bøte på intern ressursmangel. Arbeidet er internt finansiert.

Rapporten ble oversendt Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram for innspill 17. november 2025. Metodevurderingen ble behandlet og godkjent internt i FHI av områdedelen i område for smittevern 19. januar 2026 og av toppledelsen 29. januar 2026.

Metodevurderingen er ment å inngå som beslutningsgrunnlag for Helse- og Omsorgsdepartementet.

Vi takker Folkhälsomyndigheten i Sverige for bidrag til å gjennomføre helseøkonomisk analyse. Takk også til Katrine Frønsdal for bidrag i metodedelen. Takk til alle eksterne og interne fagfeller som har gjennomgått og gitt innspill til metodevurderingen og en stor takk til den nordiske samarbeidsgruppen (vedlegg 6), som bidro i den systematiske litteraturgjennomgangen.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Preben Aavitsland

*Fungerende områdedirek-
tør*

Siri Helene Hauge

Avdelingsdirektør

Ordliste og forkortelser

Begrep/forkortelse	Forklaring
AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
BIVAK	Register over bivirkninger etter vaksinasjon meldt av helsepersonell
CNS	Sentralnervesystemet
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
ESEN	The European Sero-Epidemiology Network
ESEN2	The European Sero-Epidemiology Network 2
FHI	Folkehelseinstituttet
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GSK	GlaxoSmithKline
HIV	Humant immunsvikt-virus
ICER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IM	Intramuskulært
KI	Konfidensintervall
MMR	Meslinger, kusma og røde hunder
MMRV	Meslinger, kusma, røde hunder og vannkopper
MoBa	Den norske mor, far og barn-undersøkelsen
MSIS	Meldingssystem for smittsomme sykdommer
NORSURV	Improvements to the Norwegian surveillance systems for infectious diseases
NorSyss	Det norske syndromovervåkingssystemet
NOS	Newcastle-Ottawa sjekkliste
PFU	Plaque forming units
PICOS	Population Intervention Comparison Outcome Study design
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
QALY	Kvalitetsjusterte leveår

QCRI	Qatar Computing Research Institute
RCT	Randomisert kontrollert studie
REML	Restricted maximum likelihood
RoB	Risk of Bias
RR	Relativ risiko
RSV	Respiratorisk syncytialt virus
SC	Subkutant
SYSVAK	Nasjonalt vaksinasjonsregister
TNF	Tumor nekrose faktor
V	Vannkopper
VE	Vaksineeffekt
VZIG	Varicella zoster immunglobulin
VZV	Varicella zoster virus
WHO	Verdens helseorganisasjon

Helseproblemet, dagens praksis og vaksinene

Vannkoppesykdom

Vannkopper forårsakes av det svært smittsomme varicella-zosterviruset (VZV) og er en akutt febersykdom karakterisert ved et særegent kløende, vesikulært og generalisert utslett (1). I temperert klima og i fravær av vaksinasjon er vannkopper vanligvis en barnesykdom. I land i Europa hvor vaksine ikke er innført smittes >90 % av barna før 10 års alder (2), og det årlige antallet tilfeller anslås å være omtrent på størrelse med en fødselskohort (3). Vannkopper er oftest en mild sykdom, men alvorlige komplikasjoner forekommer og inkluderer sekundær bakteriell infeksjon i hud og bløtvev, lungebetennelse og komplikasjoner i sentralnervesystemet, som f.eks. hjernebetennelse og hjerneslag (4). Nyfødte, tenåringer, gravide, voksne og personer med nedsatt immunforsvar har økt risiko for komplikasjoner (5-8), og vannkopper i svangerskapet kan gi medfødt varicellasyndrom (9). Etter å ha hatt vannkopper oppnår man normalt livslang immunitet mot ny smitte.

Etter gjennomgått vannkoppeinfeksjon forsvinner ikke viruset, men blir liggende i dvale i nerveknuter langs ryggmargen og ved hjernenervene. Viruset kan reaktiveres og gi opphav til helvetesild i vev som får sine nerver fra den aktuelle knuten. Dette skjer særlig når immunforsvaret svekkes på grunn av sykdom, medikamenter eller høy alder.

Komplikasjoner

Selv om vannkopper vanligvis gir nokså mild og forbigående sykdom, forekommer komplikasjoner. Forekomsten er ukjent, men det er estimert at komplikasjoner oppstår i rundt 2-6 % av tilfellene (10). Det er utfordrende å sammenlikne forekomst av komplikasjoner mellom land på grunn av betydelige forskjeller i studiedesign, helsetjenester, registrering av mild sykdom, helsetjenestebruk og henvisnings- og kodepraksis. Risikoen for komplikasjoner er høyest hos immunsupprimerte, men også høyere hos nyfødte, tenåringer, voksne og gravide enn hos friske barn (11).

En betydelig andel av dem som legges inn i sykehus på grunn av vannkopper, vil ha underliggende sykdommer, men siden de aller fleste som smittes med vannkopper er friske barn, er også de fleste av dem som blir innlagt friske fra tidligere. Dette kommer tydelig frem i studier gjennomført i USA før vaksine mot vannkopper ble introdusert (12, 13). Blant de vannkopperelaterte sykehuskontaktene i en norsk registerstudie fra

2017, hadde 9 % moderate til svært alvorlige grunntilstander, hvorav 5,5 % var immunosupprimerte (10). 91 % hadde ingen kjent underliggende sykdom. 29 % av pasientene hadde vannkopperrelaterte komplikasjoner, mens 36 % hadde komplikasjoner *antatt* relatert til vannkopper. Nevrologiske komplikasjoner var vanligst, spesielt blant voksne, etterfulgt av luftveis- og hud- og bløtvevskomplikasjoner.

Globalt ser det ut til at invasiv streptokokk A-infeksjon er en relativt hyppig rapportert komplikasjon hos barn, i mange land den hyppigste (11, 14-16). Pneumoni (vanligvis forårsaket av vannkoppevirus, men som også kan være forårsaket av bakteriell sekundærinfeksjon), ser ut til å være vanligere hos voksne enn hos barn. I en studie av Guess et al ble det vist at pneumoni forårsaker sykehusinnleggelse hos omtrent ett per 400 vannkoppetilfeller hos voksne (17).

VZV er et av virusene som hyppigst forårsaker infeksjon i sentralnervesystemet (18). Nevrologiske komplikasjoner varierer fra cerebellitt/cerebellar ataksi der prognosen vanligvis er god, til encefalitt som har dårligere prognose. Cerebellitt forekommer hovedsakelig hos barn, og Guess et al. fant at cerebellitt var den vanligste nevrologiske komplikasjonen ved vannkopper, med en forekomst på rundt ett av 4000 tilfeller under 15 år (17). I WHO's position paper oppgis det at encefalitt oppstår hos 1 av 33 000-50 000 (11). Ettersom mulige vannkopperrelaterte tilstander som debuterer etter noe tid, slik som hjerneslag og kjempecellearteritt, ikke nødvendigvis relateres til vannkopper i praksis, er antagelig vannkopperrelaterte komplikasjoner underrapportert (19).

Hos nyfødte kan vannkopper være livstruende, spesielt hvis moren utvikler vannkopper i perioden fra 5 dager før til 2 dager etter fødselen. Det er estimert å resultere i alvorlig infeksjon hos 17-30 % av nyfødte som smittes, med en dødelighet på opp mot 20-30 % (20, 21).

Vannkopper hos gravide kvinner (spesielt mellom 13. og 20. svangerskapsuke) er assosiert med opptil 2 % risiko for medfødt varicellasyndrom (9).

Det er kjent at immunosupprimerte har forhøyet risiko for komplikasjoner etter vannkopper, men kunnskapen om sykdomsbyrden er begrenset. Det er blant annet vist at pasienter med revmatiske sykdommer som behandles med TNF-hemmere, har betydelig økt risiko for å bli innlagt på sykehus på grunn av vannkopper sammenliknet med den generelle befolkningen (22). Barn som behandles for kreft er en annen gruppe som kan få et alvorlig sykdomsbilde ved vannkopper. Tidligere var letaliteten høy hos disse barna, men etter innføring av antiviral behandling er denne kraftig redusert (23-25).

Vannkopper, helvetesild og hypotesen om eksogen boosting

Reaktivering av hvilende VZV hindres av cellulære immunmekanismer. Cellulær immunitet kan sannsynligvis opprettholdes gjennom både endogen og eksogen oppfriskning, såkalt «boosting». Endogen boosting kan beskrives som subklinisk helvetesild – viruset aktiveres og stimulerer immunapparatet, men gir ikke symptomer. Eksogen boosting skjer når en person som allerede har gjennomgått vannkoppesykdom, på nytt ekspone-

res for viruset. Det finnes begrensede data om endogen boosting for VZV og andre herpesvirus, og den relative betydningen av henholdsvis eksogen og endogen boosting er usikker.

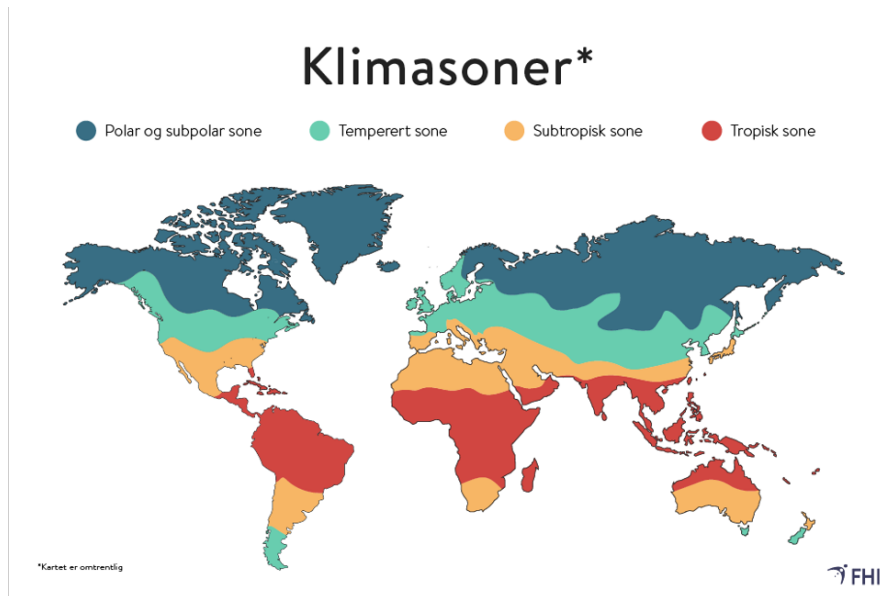
Konseptet “eksogen boosting” ble først presentert av Hope-Simpson på 1960-tallet. Han postulerte at regelmessig kontakt med VZV ville stimulere immunresponsen og sikre kontroll over latente virus (26). I så fall kunne et effektivt vaksinasjonsprogram som eliminerte vannkopper, og dermed fjernet muligheten for eksogen boosting, føre til en betydelig økning i forekomsten av helvetesild blant personer som hadde hatt vannkopper. Modelleringsstudier fra begynnelsen av 2000-tallet indikerte at denne økningen ville vare i minst 50 år (27, 28).

USA innførte én dose vannkoppevaksine i sitt barnevaksinasjonsprogram fra 1995, og innførte et to dosers program i 2006. En rekke oppfølgingsstudier viser en økning i forekomsten av helvetesild, men de fleste av studiene indikerer at økningen startet før vaksinen ble innført i vaksinasjonsprogrammet. En aldrende befolkning og økende behandling med immunsupprimerende midler oppfattes som de viktigste årsakene til den økte forekomsten (29-31). Noen studier fra USA viser imidlertid økning av helvetesild som tidsmessig henger sammen med barnevaksinasjonsprogrammet, og studier fra andre land (Canada (32) og Australia (33)) har varierende resultater. De dekker imidlertid bare noen få år etter innføring av vannkoppevaksine, mens modelleringsstudiene indikerer at det kan ta flere tiår før effekten slår til for alvor.

Nyere modelleringsstudier tar hensyn til flere faktorer, som demografiske mønstre, kontaktmønster mellom ulike aldersgrupper, mulig betydning av gjennombruddstilfeller med vannkopper hos vaksinerte og usikkerhet om styrke og varighet av beskyttelsen etter eksogen boosting (34). Den vanligste konklusjonen er at det vil være noe økning av helvetesild i en periode i noen aldersgrupper, men langt fra i den grad de tidlige modelleringsstudiene indikerte, noe som passer godt med det som finnes av oppfølgingsstudier.

Studier viser lavere forekomst av helvetesild hos vaksinerte enn hos personer i samme alder som har hatt vannkopper (35-37), så på lengre sikt vil vaksinasjon mot vannkopper sannsynligvis redusere risikoen for helvetesild betydelig.

De fleste populasjonsbaserte studier av forekomst av vannkopper er fra høyinntektsland. I sero-epidemiologiske studier fremkommer relativt store geografiske forskjeller. I de fleste høyinntektsland med temperert klima (figur 1) som ikke har vaksinen i program, blir mer enn 90 % smittet som barn. I tropiske omgivelser skjer smitten i større grad i eldre aldersgrupper, noe som fører til høyere andel mottakelige unge voksne (11, 38).



Figur 1: Oversikt over de fire klimasonene i verden: polar og subpolar sone, temperert sone, subtropisk sone og tropisk sone. Illustrasjon: FHI

I den norske registerstudien fra 2017 fant man at i perioden 2008-2014 var rundt 14 600 konsultasjoner per år i primær- og spesialisthelsetjenesten relatert til vannkopper, tilsvarende 221 tilfeller per 100 000 personer i primærhelsetjenesten og 7,3 per 100 000 på sykehus (10). Høyest insidens både i primær- og spesialisthelsetjenesten ble observert ved 12 måneders alder. Tallene fra spesialisthelsetjenesten var på omtrent samme nivå som i flere andre europeiske land (39), mens insidens i primærhelsetjenesten var lavere i Norge. Det er imidlertid vanskelig å sammenlikne studiene på grunn av ulike metoder, kodepraksis og helsetjenestebruk.

Norge og Europa

Enkelte studier har vist noe lavere seroprevalens i Norge enn i flere andre nordiske og europeiske land. Prøver samlet inn frem til ca. 2014 viste at omtrent like mange 5-åringer (65-67 %) var seropositive i Norge (40) som i Sverige (4). I aldersgruppen 10-14 år var imidlertid bare 81 % seropositive i Norge, mot 92 % av 12-åringene i den svenske studien, og 98 % i en tidligere svensk studie (41). Et europeisk sero-epidemiologisk nettverk (ESEN2) samlet inn prøver i 11 andre europeiske land i løpet av perioden 1996-2003. Forskjellene hos 5-åringer var betydelige, fra 38 % seropositive i Italia til 97 % i Nederland. I Finland var 91 % av 10-åringer seropositive (2).

Også blant unge voksne kan det se ut som om Norge ligger noe lavere i seroprevalens enn flere andre nord- og vest-europeiske land. I den norske studien var 90 % av 25-29-åringene seropositive, mot 93-100 % i studier av voksne fra Storbritannia, Spania, Nederland, Frankrike og Belgia fra perioden 2004-2014 (39). En norsk studie av MoBa-deltakere, viste imidlertid like høy seropositivitet som i andre land (42). Det er usikkert om forskjellene mellom Norge og andre land er reelle, eller om de er forårsaket av ulike studiedesign, helsetjenestebruk, studiepopulasjon eller målemetoder. En mulig forklaring kan være at de norske dataene er samlet noe senere enn for eksempel de svenske og ESEN-dataene, slik at andelen innvandrere fra land der vannkopper vanligvis forekommer i høyere alder er større.

Helmuth et al. konkluderte med at de geografiske forskjellene reflekterer varierende kontaktmønstre, med flere små barn i barnehage i Nord- og Vest-Europa enn Sør- og Øst-Europa og også en høyere grad av urbanisering i Nord-Europa – som fører til lavere alder ved smitte på grunn av potensialet for flere kontakter tidlig i livet (39).

Utenfor Europa

En studie fra Pakistan gjennomført i 1997-1998 fant at 54 % av studiedeltakerne i alderen 21-30 år var seropositive (43). I en systematisk oversikt fra den asiatiske stillehavsregionen varierte seroprevalensen fra 36 % i Sri Lanka til 68-97 % i India og 78 % i Japan (44). Både i India og Sri Lanka var seroprevalensen betydelig høyere i urbane enn i rurale befolkninger, den økte med alder, og den var høyere blant yngre i tempererte enn i tropiske områder. En systematisk oversikt fra Afrika viste at det er mangel på gode data, men antydte høy seroprevalens blant voksne og lav blant barn (45).

Overvåking av vannkopper

Vannkopper er ikke meldingspliktig til MSIS. Encefalitt forårsaket av varicella zoster-virus har imidlertid vært meldingspliktig til MSIS siden 1975, fra 1. juli 2012 under sekkeposten «virale infeksjoner i sentralnervesystemet» - som i praksis er alle tilstander der viruset påvises i spinalvæske.

Kriterier for melding er et klinisk tilfelle forenelig med encefalitt og/eller meningitt og minst ett av følgende laboratoriekriterier:

- laboratoriepåvisning av virus ved isolering eller nukleinsyrepåvisning i cerebrospinalvæske, eller
- virus-spesifikk IgM i spinalvæske, eller
- virus-spesifikk IgG i spinalvæsken som er forenelig med intratekal produksjon

For et klinisk forenelig tilfelle kan det være tilstrekkelig med påvisning av virus i serum, avføring og/eller annet klinisk prøvemateriale som for eksempel vesikkelvæske, dersom påvist agens er tolket som sannsynlig årsak til CNS-sykdom..

Tabell 1: Virale infeksjoner i sentralnervesystemet forårsaket av varicella zoster-virus meldt MSIS 2015-2024 etter diagnoseår og aldersgruppe

Alder/År	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Totalt
Under 1 år	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	3
1-9	1	1	4	3	2	2	1	6	12	3	35
10-19	3	6	4	7	4	18	5	8	10	3	68
20-49	16	21	16	27	32	31	31	33	26	32	265
50 og over	31	26	37	32	46	46	41	52	61	56	428
Totalt	51	55	61	69	84	98	78	100	109	94	799

I perioden 1977-2024 er det meldt 1357 tilfeller av serøs meningitt/encefalitt og andre tilstander der varicella zoster-virus er påvist i spinalvæske til MSIS.

I de fleste tilfellene er det ikke oppgitt i meldingene om tilstanden er knyttet til primær-infeksjon eller reaktivering, og overvåkingen har derfor begrenset verdi. Det foregår for tiden en evaluering av overvåkingen av virale infeksjoner i sentralnervesystemet. På kort sikt vil evalueringen kunne føre til mindre justeringer i MSIS for forbedret overvåking. På lengre sikt vil prosjektet NORSURV legge til rette for betydelig bedret overvåking, blant annet gjennom kobling av informasjon fra flere helseregistre.

Diagnostikk og behandling

Diagnostikk

Vannkopper diagnostiseres oftest på klinisk grunnlag uten supplerende undersøkelser. Mange barn får mild sykdom og oppsøker ikke lege. Det er derfor betydelige mørketall når det gjelder forekomst av mild sykdom.

Aktuelle laboratorieundersøkelser kan være:

- VZV-PCR (virustransportmedium) fra vesikkelbunn
- Serologi med VZV-antistoffpåvisning, kan være aktuelt for gravide, og kun unntaksvis til vurdering av titerstigning ved herpes zoster
- VZV-nukleinsyre i spinalvæske ved infeksjon i sentralnervesystemet
- Eventuell dyrkningsprøve ved mistanke om bakteriell superinfeksjon

[Veileder i fødselshjelp fra Norsk gynekologisk forening \(metodebok.no\)](http://metodebok.no) beskriver diagnostikk ved mistanke om maternell vannkoppeinfeksjon før svangerskapsuke 20, og diagnostikk av nyfødte.

Behandling

Målet med behandlingen er å lindre plager, forebygge komplikasjoner og hindre spredning til pasienter med risiko for alvorlig forløp.

- Antivirale midler (bør startes innen 24 timer): aktuelt når det foreligger risiko for alvorlig sykdomsforløp og eventuelle komplikasjoner, som for eksempel hos ungdommer, voksne, gravide og immunsvekkede.
- Symptomlindring (analgetika, kløstillende midler, sårstell mm)
- Eventuelt henvisning til spesialisthelsetjeneste, særlig ved komplikasjoner eller risiko knyttet til for eksempel graviditet

Spesifikt humant immunglobulin (VZIG) har ingen effekt etter symptomdebut.

Behandling av vannkopper hos nyfødte omtales i [Nyfødtveilederen](#).

Posteksponeringsprofylakse

Posteksponeringsprofylakse kan være aktuelt for ikke-immune personer som er spesielt sårbare for alvorlig forløp av vannkoppesykdom, som for eksempel nyfødte, ungdommer, voksne, gravide og immunsvekkede.

- Antivirale midler: Bør startes rundt 7 dager etter eksponering (brukes ofte i istedenfor VZIG til disse gruppene).
- Vannkoppevaksine: *Obs! Ikke aktuelt for nyfødte, gravide og immunsvekkede, eller personer med annen kontraindikasjon.* Bør gis innen 3-5 dager etter smitteeksponering.
- Varicella-zoster-immunoglobulin (VZIG): Bør gis snarest mulig og innen 4 dager etter eksponering.

Vannkoppevaksiner

Levende, svekket vaksine mot vannkopper ble utviklet og testet klinisk i 1970- og 1980-årene. Den fikk første markedsføringstillatelse i Tyskland og Sverige i 1984 og i Japan i 1987 (11).

Alle vaksinene som har markedsføringstillatelse i Norge inneholder levende, svekket vannkoppevirus. Vaksinene kan benyttes fra 9-måneders alder i spesielle tilfeller, men anbefales primært fra 12 måneders alder.

To *monovalente* vaksiner mot vannkopper har markedsføringstillatelse i Norge: [Varilrix](#) og [Varivax](#).

To kombinasjonsvaksiner (*tetravalente*) mot meslinger, kuma, røde hunder og vannkopper har markedsføringstillatelse i Norge: [Priorix-Tetra](#) og [ProQuad](#). Vaksinene inneholder samme type svekket mesling-, kuma- og røde hunder-virus som produsentenes MMR-vaksiner, som begge er godkjente i Norge og er eller har vært i bruk i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. De inneholder også samme type vannkoppevirus som produsentenes monovalente vannkoppevaksiner.

Vannkoppevaksine skal ikke gis til personer med medfødt eller ervervet immunsviktilstand (se preparatomtaler, SPC), eller til personer som står på immundempende behandling, se [kapittel om vaksinasjon ved immunsvikt](#) i vaksinasjonshåndboka for helsepersonell (FHI).

Vannkoppevaksinenes virkningsmekanisme

Levende svekkede vaksiner gir en subklinisk infeksjon som fører til immunologisk beskyttelse hos mottagelige individer. Vannkoppevaksinen utløser både en celle- og antistoffmediert respons som virker sammen og beskytter individet mot infeksjon, og mot alvorlig sykdom hvis infeksjon skulle forekomme. Styrken på immunresponsen (IgG antistoffer eller T-celler) er korrelert med beskyttelse mot infeksjon og alvorlighet av eventuell sykdom (46). To vaksinedoser gir en betydelig kraftigere immunrespons enn kun én dose (47). Det er detektert immunceller mot vannkopper så sent som 20 år etter vaksinerings og det antas at noe immunitet beholdes livet ut. Immunresponsen ved vaksinerings er dårligere hos voksne enn hos barn (48, 49).

Tabell 2: Aktuelle vaksiner mot vannkopper

Vaksinenavn	Produsent	EMA godkjenning	ATC-kode	Vaksine mot
Varivax (V)	MSD	2004	J07BK01	Vannkopper
Varilrix (V)	GSK	1997	J07BK01	Vannkopper

ProQuad (MMRV)	MSD	2006	J07BD54	Meslinger, kuma, røde hunder, vannkopper
PriorixTetra (MMRV)	GSK	2007	J07BD54	Meslinger, kuma, røde hunder, vannkopper

Vannkoppevaksiner skal injiseres subkutan (SC) eller intramuskulært (IM). Foretrukne injeksjonssteder er det anterolaterale området av låret hos yngre barn og deltoidmuskelområdet hos eldre barn, ungdom og voksne. Vaksiner som inneholder vannkoppevirus, bør administreres subkutan til personer med blødningsforstyrrelser (for eksempel ved trombocytopeni eller annen koagulasjonsforstyrrelse).

Graviditet

Vannkoppevaksine skal ikke gis til gravide kvinner. Det frarådes å bli gravid den første måneden etter vannkoppevaksinasjon. Se også [kapittel om vaksinasjon av gravide og ammende i vaksinasjonshåndboka for helsepersonell \(FHI\)](#).

Samvaksining med andre vaksiner

Forskjellige vaksiner til injeksjon skal alltid gis på forskjellige injeksjonssteder dersom de gis samtidig.

Vannkoppevaksine er undersøkt gitt samtidig med flere andre vaksiner. For mer informasjon om samvaksining, se de aktuelle preparatomtalene.

Hvis vannkoppevaksine ikke gis samtidig med mesling-, kuma- og røde hunder-vaksine, bør det gå minimum én måned mellom injeksjon av de to levende virus-vaksinene.

Vannkoppevaksine bør ikke gis til personer som i løpet av siste tre måneder har fått normalt immunglobulin eller andre blodprodukter, siden dette kan hemme vaksine-responsen (gjelder ikke monoklonale antistoffer, for eksempel mot RSV). Med mindre det anses som nødvendig, bør man den første måneden etter vannkoppevaksinasjon unngå injeksjon av blodprodukter med antistoffer mot vannkoppevirus, deriblant varicella-zoster-immunglobulin (VZIG) og andre immunglobulinpreparater, siden det kan redusere immunresponsen på vaksinen, og dermed redusere den beskyttende effekten.

Produsentene angir at bruk av salisylater bør unngås i seks uker etter vannkoppevaksinasjon fordi det er rapportert om tilfeller av Reyes syndrom etter bruk av salisylater ved naturlig forekommende vannkopper.

Dagens praksis for bruk av vannkoppevaksine

Verdens helseorganisasjon (WHO) og det europeiske smittevernbyrået (ECDC) anbefaler at vannkoppevaksine innføres til barn i land der sykdommen vurderes å være et betydelig helseproblem. Målet med vaksinasjon vil alltid være å redusere dødelighet og alvorlig sykkelighet. To doser anbefales i land der målet også er å redusere antall tilfeller og utbrudd (3, 11).

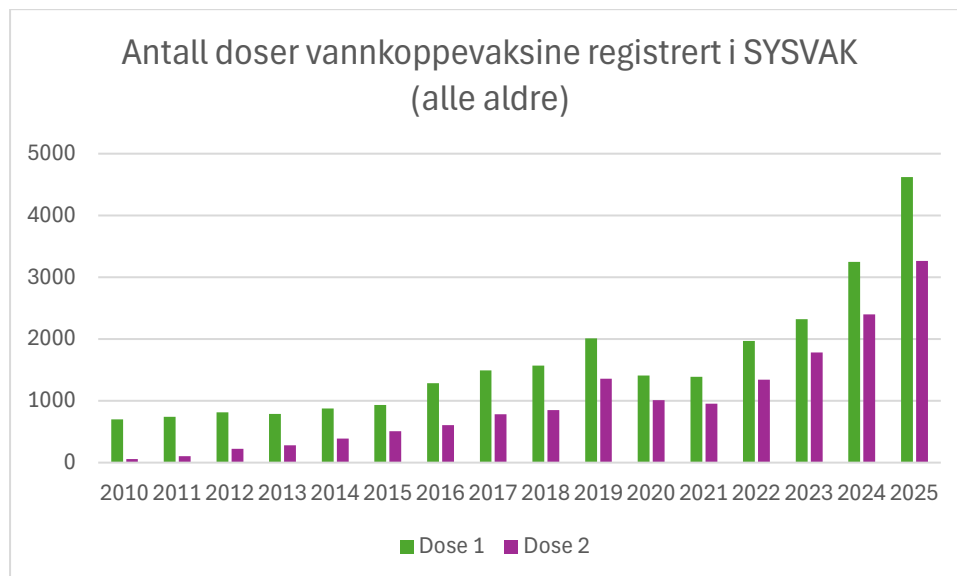
Norge

I [Vaksinasjonshåndboka](#) skriver Folkehelseinstituttet at vannkoppevaksine er anbefalt til følgende grupper **dersom de ikke har hatt vannkopper**:

- Personer som skal starte immunsupprimerende behandling eller har behandlingspause, vaksinen bør gis i god tid før immunsuppresjon. Se [kapittel om vaksinasjon ved immunsvikt](#).
- Personer som skal gjennomgå organtransplantasjon, vaksinen bør gis i god tid før transplantasjonen.
- Nærkontakter til personer som har risiko for alvorlig forløp av vannkopper hvis de smittes. Nærkontakter omfatter foreldre, søsken og helsepersonell. Vaksinasjon av nærkontakter er særlig viktig hvis vaksinen er kontraindisert til pasienten selv.
- HIV-positive personer uten immunsvikt
- Friske tenåringer og voksne, spesielt
 - kvinner som planlegger å bli gravide
 - helsepersonell
 - personer som jobber i barneomsorg
- Posteksponeringsprofylakse til personer uten kontraindikasjon som har vært utsatt for vannkoppesmitte. Vaksinen bør da gis innen 3-5 dager etter smitteeksponering.

For personer med immunsvikttilstander utleveres vannkoppevaksine etter bestemmelsene i blåreseptforskriften § 4. Det er ingen refusjonsordning for vannkoppevaksine til andre grupper.

Enkeltkomponent vannkoppevaksine har vært tilgjengelig i Norge i flere år. Data fra Nasjonalt vaksinasjonsregister SYSVAK viser en gradvis økning i antall registrerte doser (per 14.1.26), men det totale antallet er fortsatt relativt lavt (figur 2). Tetravalent vaksine (MMRV) har aldri vært tilgjengelig for salg i Norge.



Figur 2: Antall registrerte doser i SYSVAK per 14.1.26

Andre land

USA var første land som tok vaksine mot vannkopper inn i barnevaksinasjonsprogrammet med én dose i 1995. Forekomsten av vannkopper gikk ned, men de så fortsatt utbrudd i barnehager og skoler. De innførte derfor et to-dosers program i 2006. Annen dose gis i alderen 4–6 år.

Etter dette har Canada, Australia og flere land i Europa tatt vaksine mot vannkopper inn i sine vaksinasjonsprogram, og over 40 land har i dag inkludert vaksinen i program (50). Tabell 4 viser oversikt over vannkoppevaksine i program i utvalgte land. Flere land begynte med én dose, men de fleste land anbefaler nå to doser. Intervallet mellom dosene varierer, og i noen land gis dose 2 før barnet fyller to år, mens andre land har intervaller opptil 7 år mellom dosene. Av de nordiske landene inkluderte Island og Finland vaksinen i sine barnevaksinasjonsprogram fra henholdsvis 2017 og 2020. Folkhälsomyndigheten i Sverige anbefalte i 2024 at vaksinen skulle inkluderes i det svenske barnevaksinasjonsprogrammet (51, 52), og nylig ble det besluttet at vaksinen tas inn i program fra 2027, [Vaccin mot vattkoppor införs i det nationella allmänna vaccinationsprogrammet för barn - Regeringen.se](#). Danmark har foreløpig ikke vurdert innføring av vannkoppevaksine i barnevaksinasjonsprogrammet.

Tabell 3: Vannkoppevaksine i program i utvalgte land (i kronologisk rekkefølge etter innførings-tidspunkt). Tabellen viser hvilket år vaksinen ble innført, alder ved dose 1 og evt dose 2, og om det benyttes monovalent (V) eller tetraivalent (MMRV) vaksine.

Land	Innført år	Alder 1. vaksinedose	Alder 2. vaksinedose	Referanse
USA	1995 [*] 2006 ^{**}	12-15 mnd (MMR+V)	4-6 år (MMRV)	(Marin et al. 2007) (Lee et al. 2022)
Canada	2000- 2007 [*] 2011 ^{**}	12-15 mnd (MMR+V)	18 mnd -> sko- lealder (MMRV)	(Government of Canada 2025) (Lee et al. 2022)
Italia	2017	13-15 mnd (V)	6 år (V)	(Istituto Superiore di Sanità)
Tyskland	2004 [*] 2009 ^{**}	11 mnd (MMR+V)	15 mnd (MMRV)	(Robert Koch Institute STIKO 2025) (Lee et al. 2022)
Australia	2005	18 mnd (MMRV)	Før 14 år (MMRV)	(Australian Immunisation Handbook)
Spania	2016	15 mnd (V)	2 år (V)	(Álvarez García et al. 2025) (Lee et al. 2022)
New Zealand	2017	15 mnd (V)		(Ministry of Health 2018)
Finland	2017	18 mnd (MMR+V)	6 år (MMRV)	(THL 2025) (Lee et al. 2022)
Island	2020	18 mnd (MMR+V)	2,5 år (V)	(Directorate of Health 2025) (Lee et al. 2022)
UK	2023	12 mnd (MMRV)	18 mnd (MMRV)	(ICVI 2023)
Irland	2024	12 mnd (V)	junior infants at school (MMRV)	(HSE 2024)
Sverige	2027	18 mnd (MMR+V)	1.-2. klasse (MMRV)	(Folkhälsomyndigheten 2024)

* dose 1 **dose 2

Vaksinenes effekt og sikkerhet

Metode

Vi gjennomførte felles litteratursøk for metodevurderingen av vannkoppevaksine i barnevaksinasjonsprogrammet og metodevurderingen av vaksine mot helvetesild til eldre i voksevakinasjonsprogrammet. Her beskrives arbeidet med metodevurderingen av vaksine mot vannkopper.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Vi hadde følgende inklusjonskriterier utarbeidet ved hjelp av PICOS-tilnærmingen (Population Intervention Comparison Outcome Study design) (53):

Tabell 4: PICOS Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design (populasjon, intervensjon, sammenligning, utfallsmål, studiedesign)

Populasjon	Immunkompetente barn (9 måneder – 18 år)
Intervensjon	EU-godkjente vannkoppevaksiner (monovalente eller tetravalente) med markedsføringstillatelse i Norge
Sammenligning	Placebo, ingen vaksiner, andre vaksiner eller andre intervensjoner
Utfallsmål	Effekt (efficacy og effectiveness): Mot vannkoppesykdom og komplikasjoner av vannkoppesykdom Varighet Sikkerhet: (Systematiske oversikter) Lokale reaksjoner Systemiske reaksjoner Alvorlige uønskede hendelser Dødsfall
Studiedesign	Systematiske oversikter Randomiserte, kontrollerte studier (RCTer), kvasi-RCTer Observasjonsstudier (kohortstudier, kasus-kontroll studier og test negativ design studier) Publikasjonsår: Systematiske oversikter publisert fra og med 2020, alle år for primærstudier Land/Kontekst: Alle Språk: Engelsk, skandinavisk

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderte følgende typer studier og publikasjoner: Kasus-serier, oversiktsartikler (narrative), ikke-humane studier, immunogenisitetsstudier.

Litteratursøk

Søk i databaser

Bibliotekar Marita Heintz utarbeidet en søkestrategi, (vedlegg 1), i samarbeid med prosjektgruppen og utførte søkene. Bibliotekar Nataliya Byelyey fagfellevurderte søkestrategien. Søket ble avsluttet 28. april 2022, oppdatert 20. februar 2023 og 1. april 2025 og inkluderte søk i følgende databaser:

- Embase (Ovid)
- MEDLINE (Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews og Central Register of Controlled trials (Cochrane library)
- Web of Science Core Collection
- Epistemonikos

Vi gjennomførte felles søk for vaksine mot vannkopper og helvetesild. Eksempel på spesifikke søkeord var «varicella zoster virus infection», chickenpox, vaccine og immunization. Søket var designet for å identifisere primærstudier og systematiske oversikter. Ytterligere detaljer er tilgjengelig i Vedlegg 1.

Søk i andre kilder

Søk i grålitteratur og gjennomgang av referanselister for inkluderte studier ble utført i 2023 av personer i den nordiske samarbeidsgruppen (vedlegg 6) for kunnskapsoppsummering av vannkoppevaksine (HN, SLS, KJ, AE, IGH, JØ).

Utvelging av studier

Alle studier fra søkene ble importert til EndNote (LKJ) og duplikatartikler ble fjernet. To grupper av henholdsvis to og tre medarbeidere (HMN, SLS) og (LKJ, IHT og EH) valgte ut publikasjoner i en trinnvis prosess uavhengig av hverandre ([Metodeboka - "Slik oppsummerer vi forskning" - FHI](#)) og brukte dataverktøyet Rayyan QCRI i utvelgesprosessen ([Rayyan: AI-Powered Systematic Review Management Platform](#)). Vi vurderte tittel og sammendrag til alle identifiserte referanser opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Relevante publikasjoner relatert til vannkoppevaksine ble gjennomgått i fulltekst for endelig vurdering (HN og SLS). Uenighet om inklusjon og eksklusjon ble løst ved diskusjon eller ved hjelp av 3 prosjektmedarbeidere fra Sverige og Danmark (KJ, AE og IGH) inntil enighet ble oppnådd. De inkluderte studiene fra FHI sitt litteratursøk ble importert til EndNote (LKJ).

Kliniske randomiserte studier som førte frem til godkjenning av den første vannkoppevaksinen på markedet (monovalent), og som ble lagt til grunn for innføring av vannkoppevaksine i nasjonalt vaksinasjonsprogram for barn i USA i 1995, baserte seg på

ulike viruskonsentrasjoner og sammensetninger i studievaksinene. Disse publikasjonene er ikke inkludert for vaksineeffekt (efficacy) i den systematiske oversikten, ettersom det er vanskelig å sammenligne data på ulike konsentrasjoner og sammensetninger direkte.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Risiko for systematiske skjevheter ble vurdert av flere medarbeidere uavhengig av hverandre. Kvalitetsvurderingen ble utført ved hjelp av AMSTAR-2 som er et verktøy for å vurdere tilliten til systematiske oversikter basert på avdekking av metodiske svakheter (54). For enkelte av de inkluderte studiene var kritiske vurderinger allerede gjort i den systematiske oversikten av Di Pietrantonj ved bruk av RoB2-sjekklisten for RCTer (55). Grunnet begrensede ressurser har vi valgt å henvise til disse vurderingene av risiko for systematiske skjevheter for de aktuelle primærstudiene

For inkluderte studier der det ikke var gjort vurdering av risiko for systematiske skjevheter fra før, gjennomførte vi disse ved bruk av overnevnte sjekklistene for kohortstudier og kasus-kontroll-studiene ved hjelp av Newcastle-Ottawa-sjekklisten (NOS) ([Ottawa Hospital Research Institute](#)).

Uthenting av data

Én medarbeider (SLS) hentet ut data fra de inkluderte studiene og en annen (IHT) kontrollerte dataene opp mot publikasjonen. Data som ble hentet ut fra de inkluderte studiene omfattet metode (studiedesign, studieperiode, finansiering, oppfølgingstid, antall deltakere), beskrivelse av pasientene (inkludjonskriterier, ekskludjonskriterier, alder, kjønn), intervensjon og sammenligning, relevante utfall i forhold til vårt spørsmål (PICO), eventuelle justeringsfaktorer og beskrivelse av de viktigste resultatene.

Analyser

Vi sammenstilte resultatene fra inkluderte studier i metaanalyser der det var mulig.

Effektestimater

Vi beregnet vaksineeffekt (VE) som $(1 - \text{relativ risiko [RR]}) \times 100$ med 95 % konfidensintervaller (KI). For RCT-er brukte vi ujusterte resultater (antall hendelser og totalt antall deltakere per arm) og estimerte RR før metaanalyse. For observasjonsstudier benyttet vi justerte effektestimater, som ble log-transformert før metaanalyse for å oppnå bedre tilnærming til normalfordeling og mer symmetriske KI.

Metaanalysene ble utført med modell for tilfeldige effekter (restricted maximum likelihood, REML), ettersom vi ikke kunne forvente identiske populasjoner, intervensjoner og utfall på tvers av studiene. Tilfeldig effekt-tilnærmingen forutsetter at sanne effekter

kan variere mellom studier og gir derfor som regel bredere KI enn fiksert-effekt (fixed-effect). Heterogenitet ble vurdert med I^2 .

Dersom metaanalyse-estimer, etter omregning til VE, oversteg 100 %, ble verdiene avkortet til 100 % i figurene (kun presentasjon); underliggende beregninger forble uendret. Alle analyser ble gjennomført i Stata 17/18 (StataCorp LLC).

For utfall med kun én tilgjengelig studie beregnet vi VE med samme metode og rapporterte studiens eget punktestimat og 95 % KI.

Vurdering av tillit til resultatene

Med vurdering av tillit til resultatene mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser «sannheten» eller den «virkelige» effekten av tiltakene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert forskningsresultatene er. For å vurdere tillit til dokumentasjonen brukte vi GRADE-tilnærmingen (56) og det digitale verktøyet [GRADEpro](#). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, middels, lav, svært lav. Kategoriene defineres slik:

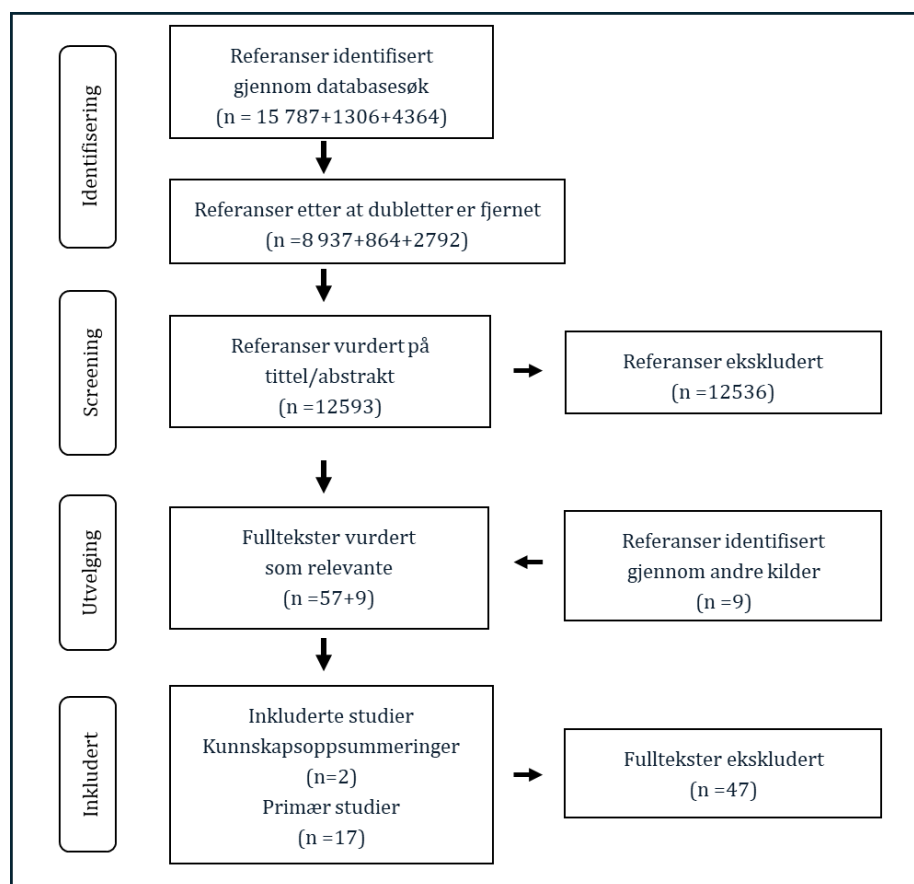
Høy tillit	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.
Middels tillit	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimatet: effektestimatet ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket <i>trolig</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Lav tillit	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimatet: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet. Vi bruker uttrykket <i>muligens</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Svært lav tillit	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket <i>uklart/usikkert</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Resultater

Litteratursøket og utvelgelse av studier

Det første litteratursøket ga 15 787 treff før fjerning av dubletter (figur 3). Etter fjerning av dubletter satt vi igjen med 8 937 referanser. Det første oppdaterte søket ga 1 306 treff før fjerning av dubletter. Etter fjerning av dubletter satt vi igjen med 864 referanser. Det andre oppdaterte søket ga 4 364 treff. Etter fjerning av dubletter satt vi igjen med 2 792 referanser. Totalt hadde vi 12 593 referanser fra databasesøk. Etter screening av de relevante artiklene basert på titler og abstracts i Rayyan endte vi opp med 66 referanser som ble gjennomgått i fulltekst. Av disse ble 47 ekskludert. De vanligste årsakene til eksklusjon var feil vaksine og at artikkelen ikke omtalte ønsket utfall, se vedlegg 2.

Vi inkluderte 17 publikasjoner basert på 14 primærstudier (57-73) samt to systematiske oversikter (74, 75). Den systematiske oversikten til Di Pietantroni et al. inneholdt alle unntatt tre av primærstudiene vi inkluderte fra søket (65-67).



Figur 3: Flytskjema over utvelgelse av studier (PRISMA flow diagram)

Beskrivelse av de inkluderte studiene

Systematiske oversikter

To systematiske oversikter oppfylte våre inklusjonskriterier og ble inkludert (74, 75). Søket avdekket også to oversikter over systematiske oversikter (76, 77). Disse er benyttet som bakgrunnsinformasjon i vår metodevurdering, samt gjennomgått med tanke på aktuelle referanser. I tillegg er publikasjonen som vurderer sikkerhet benyttet i vår gjennomgang av sikkerhet av vannkoppevaksiner (76).

Di Pietantroni et al 2021 (74) er en Cochrane-oversikt som oppsummerer effekt og sikkerhet for MMR (trivalent meslinge-, kusma- og rubellavaksine), MMRV (tetraivalent meslinge-, kusma-, rubella- og vannkoppevaksine) eller MMR+V (monovalent vannkoppevaksine) gitt til barn opp til 15 år. Oversikten er gjennomgått og brukt i vurderingen av sikkerhet i denne rapporten. Den er også benyttet for vurdering av risiko for systematisk skjevhet av relevante inkluderte artikler, og fungerer som sammenligningsgrunnlag for meta-analyser utført i denne metodevurderingen.

Gidengil et al 2021 (75) oppsummerer sikkerhet av alle vaksiner administrert i USA og er benyttet i sikkerhetsvurderingen av vannkoppevaksinene.

Metodologisk kvalitet på inkluderte systematiske oversikter

De systematiske oversiktene metodologiske kvalitet ble vurdert ved hjelp av AMSTAR-2 sjekkliste (54). For den irske oversikt over systematiske oversikter som ble benyttet i gjennomgang av sikkerheten til vannkoppevaksinene, (76), er ikke den metodologiske kvaliteten vurdert, da AMSTAR-2 sjekklisten er lite egnet. De inkluderte oversiktene ble vurdert til å ha høy metodisk kvalitet (Tabell 6).

Tabell 5: AMSTAR 2 rating of included systematic reviews

Systematic review	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Confidence in findings of review
Di Pietantroni 2021	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	High
Gidengil 2021*	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	N	Y	High

N, no; NA, not applicable no meta-analysis conducted; PY, partial yes; Y, yes

Q1. Component of PICO, Q2. Established protocol prior to review, Q3. Selection of study design, Q4. Comprehensive literature search, Q6. Data extraction in duplicate, Q7. List of excluded studies, Q8. Describe the included studies, Q9. Assessing the risk of bias, Q10. Sources of funding, Q11. Meta-analysis if appropriate, Q12. Meta-analysis sensitivity RoB, Q13. Interpreting RoB when discussing the results, Q14. Discussing heterogeneity, Q15. Investigation publication bias, Q16. Potential sources of conflict of interest

* AMSTAR 2-vurderingen er basert på vurdering utført i forbindelse med metodevurdering av meningokokkvaksine til ungdom

Primærstudier

Vi inkluderte 14 unike studier i denne oversikten, beskrevet i 17 publikasjoner. Blant de inkluderte studiene, var det 3 publikasjoner fra én randomisert kontrollert studie (57-59), 6 kohortstudier (60-64, 73) og 7 kasus kontroll studier i 8 publikasjoner (65-

72). Tre av kohortstudiene (60, 63, 64) benyttet kontroller fra historiske prevalensstudier, og resultatene fra disse studiene kunne ikke benyttes for beregning av vaksineeffekt i vår metaanalyse, ettersom de manglet aktuell kontrollgruppe. De tre gjenværende kohortstudiene (61, 62, 73) ble inkludert i metaanalysen. Én av disse studiene var en utbruddsstudie (73), og det ble gjort analyser med og uten denne, se under. Blant de 7 inkluderte kasus kontroll studiene var det én utbruddsstudie (67).

For oversikt over studiedesign og pasientkarakteristika for de inkluderte primærstudiene, se vedlegg 3.

Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter var allerede gjort for en del av våre inkluderte studier i den inkluderte systematiske Cochrane-oversikten (74). Vi valgte derfor å benytte oss av disse vurderingene direkte (altså ikke å gjøre egne vurderingene av risiko for systematiske skjevheter på ny). Vurderingene er presentert ved bruk av Robvis illustreringsverktøy ([robvis](#)) i tabellene under.

Randomiserte kontrollerte studier

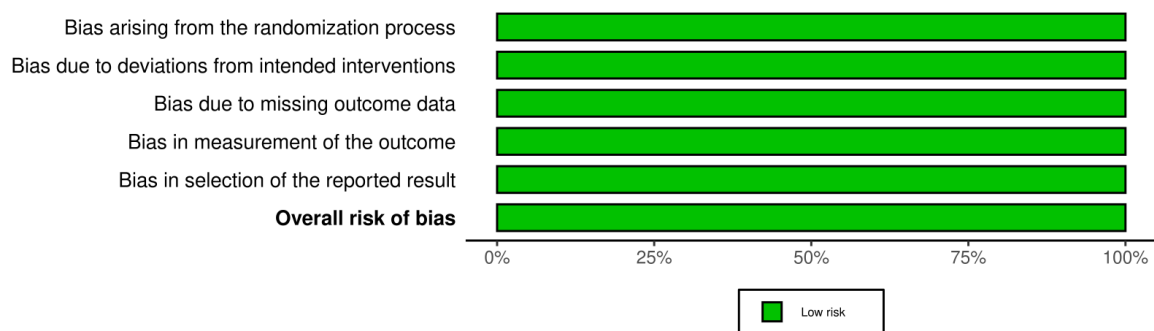
Risiko for systematiske skjevheter i de tre publikasjonene fra én randomisert studie som vi har inkludert, Henry et al 2018, Povey et al 2019 og Prymula et al 2014 (57-59), var i Cochrane-oversikten vurdert å være lav for samtlige parametre i sjekklisten (55, 74), se tabell 6.

Tabell 6: Risk of bias for **RCT-studien**, a) for selve studien og b) samlet RoB. RoB er gjengitt fra Cochrane review (74).

a)

		Risk of bias domains				
		D1	D2	D3	D4	D5
Study	Prymula 2014, Henry 2018, Povey 2020					
		Domains: D1: Bias arising from the randomization process. D2: Bias due to deviations from intended intervention. D3: Bias due to missing outcome data. D4: Bias in measurement of the outcome. D5: Bias in selection of the reported result.				
		Judgement Low				

b)



Kohortstudier

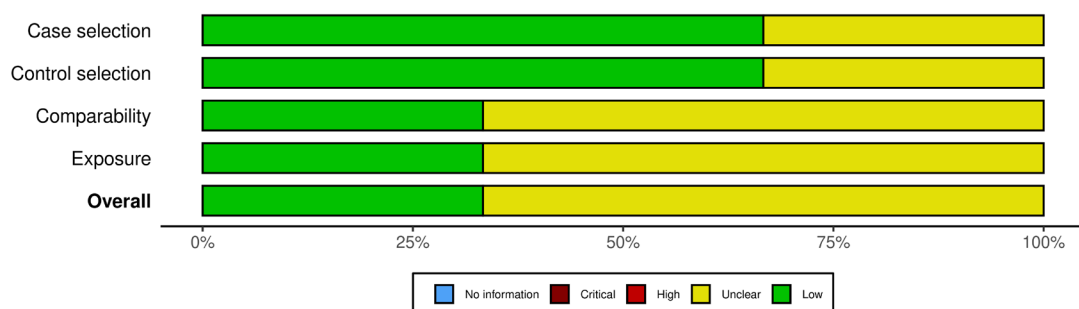
Risiko for skjevheter for de tre inkluderte kohortstudiene (61, 62, 73), var i Cochrane-oversikten vurdert å være lav til moderat i henhold til parameterne i NOS-sjekklisten (74), se tabell 7.

Tabell 7: Risk of bias for **kohortstudiene** på vannkoppevaksine, a) for hver av studiene og b) samlet for alle studiene. RoB er gjengitt fra Cochrane review (74).

a)

		Risk of bias				
		D1	D2	D3	D4	Overall
Study	Spackova 2010	+	+	+	+	+
	Rieck 2017	-	-	-	-	-
	Giaquinto 2018	+	+	-	-	-
		D1: Case selection D2: Control selection D3: Comparability D4: Exposure				Judgement - Unclear + Low

b)



Kasus-kontrollstudier

Av de inkluderte kasus-kontrollstudiene (7 studier, 8 publikasjoner) var risiko for systematiske skjevheter i 4 studier og 5 publikasjoner (68-72) vurdert å være lav i Cochrane oversikten (74). Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter for de 3 studiene (3 publikasjoner) som ikke var inkludert i Cochrane oversikten (65-67), men som ble funnet i søket, ved bruk av NOS-sjekklisten ([Ottawa Hospital Research Institute](#)). Her var risiko for systematiske skjevheter vurdert til å være lav til moderat i henhold til parameterne i NOS-sjekklisten, se tabell 8.

Tabell 8: Risk of bias for **kasus-kontrollstudiene** på vannkoppevaksine, a) for hver av studiene og b) samlet for alle studiene. RoB vurderinger er gjort for tre studier (65-67), mens de resterende RoB er gjengitt fra Cochrane review (74).

a)

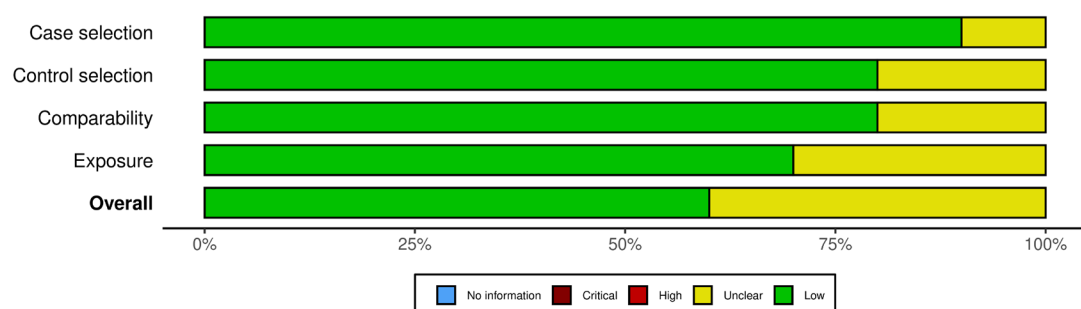
	Risk of bias				
	D1	D2	D3	D4	Overall
Vazquez 2001, 2004	+	+	+	+	+
Cenoz 2013	+	+	+	+	+
Liese 2013	+	+	+	+	+
Thomas 2014	+	+	+	+	+
Perella 2016	+	+	+	-	-
Andrade 2018	+	+	+	+	+
Latasa 2018	+	-	+	+	-

Study

D1: Case selection
D2: Control selection
D3: Comparability
D4: Exposure

Judgement
- Unclear
+ Low

b)



Effekt

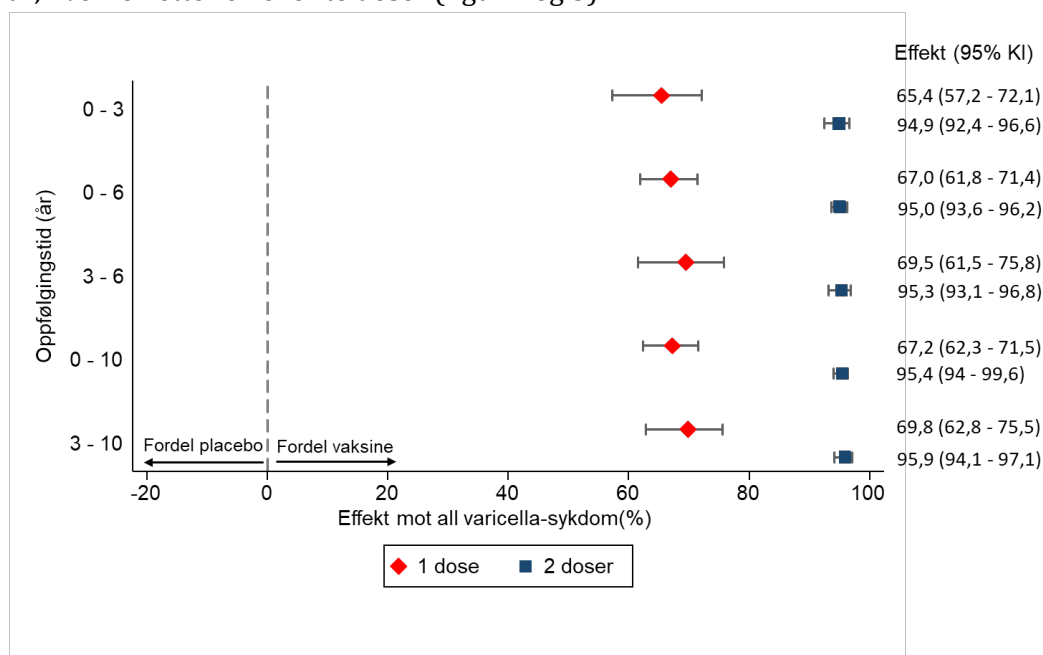
Våre analyser inkluderer data fra én multisenter randomisert, kontrollert studie (RCT), samt flere kohort- og kasus-kontrollstudier.

Effekt fra den randomiserte kontrollerte studien

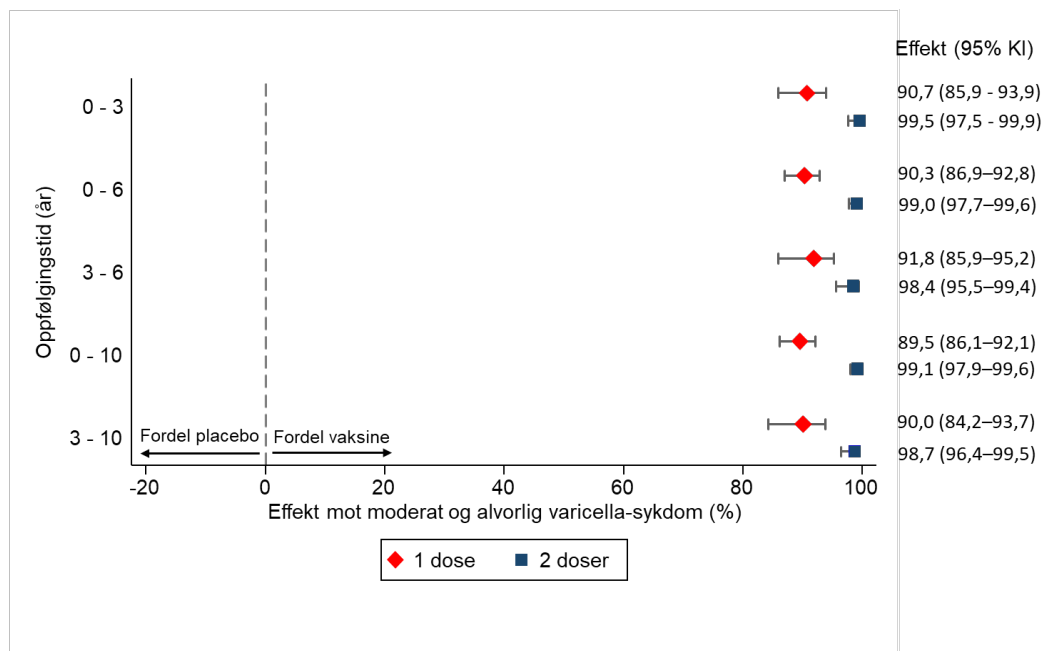
Dette var en multisenter-RCT gjennomført i 10 europeiske land (barn i alder 12-22 mnd ble randomisert (3:3:1-randomisering) til enten MMRV×2, MMR+V eller MMR×2 gitt med 42 dager intervall) med inntil 10 års oppfølging. Data er publisert i flere artikler med varierende oppfølgingstid (57-59). Figur 4 (all sykdom) viser at to doser vannkoppevaksine (MMRV×2) ligger stabilt høyere enn én dose vannkoppevaksine (MMR dose 1+V dose 2) over hele perioden. For moderat/alvorlig sykdom er begge regimer svært beskyttende, men to doser er fortsatt best, se figur 5.

- All vannkoppesykdom: Vaksineeffekt (VE) $\approx 95\%$ (MMRV×2) og $\approx 65\text{--}67\%$ (MMR+V) ved 5–10 år, figur 4
- Moderat/alvorlig vannkoppesykdom: VE $\approx 99\text{--}100\%$ (MMRV×2) og $\approx 90\text{--}91\%$ (MMR+V) ved 5–10 år. 10-års punktestimat for MMRV×2 $\approx 99\%$ (95 % KI $\approx 98\text{--}100$) og for MMR+V $\approx 90\%$ (95 % KI $\approx 86\text{--}92$), figur 5

I RCT-oppfølgingen ble det ikke påvist signifikant nedgang i vaksineeffekten i inntil 10 år, hverken etter én eller to doser (figur 4 og 5).



Figur 4: Vaksineeffekt (VE, %) mot all vannkoppesykdom i RCT (opptil 10 år). Kurver for én dose (MMR + V) og to doser (MMRV x 2) viser høyere VE for to doser gjennom hele oppfølgingen. Datagrunnlag: (57-59).

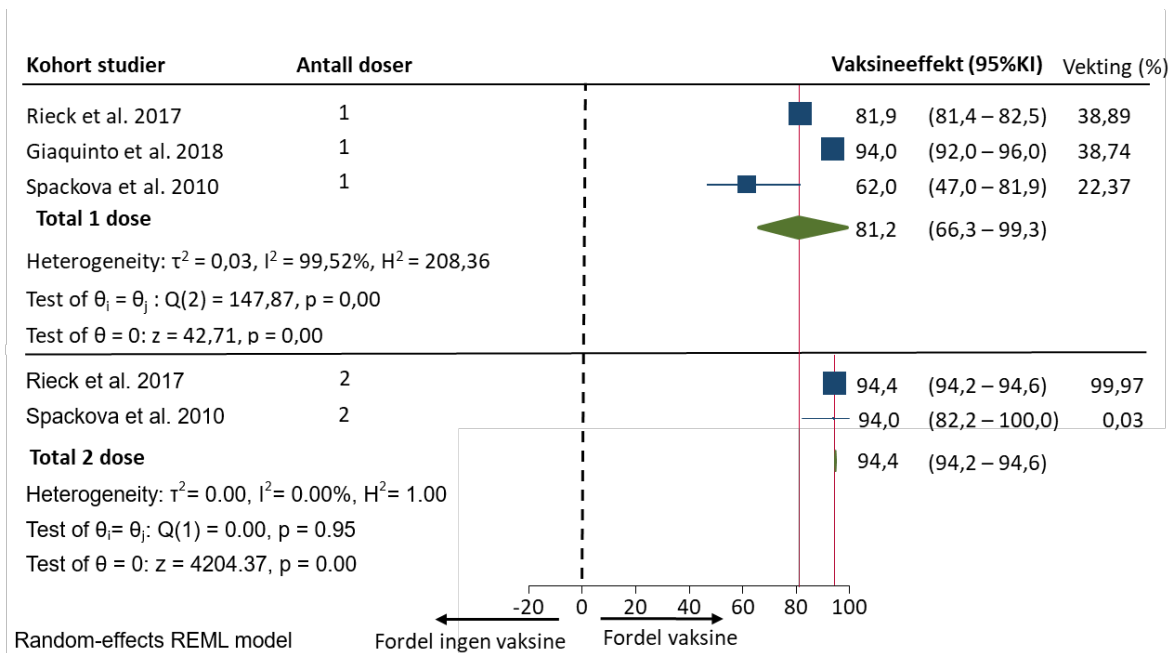


Figur 5: Vaksineeffekt (VE, %) mot moderat og alvorlig vannkoppesykdom i RCT (opptil 10 år) for én og to doser. Begge regimer gir svært høy beskyttelse over tid. Datagrunnlag: (57-59)

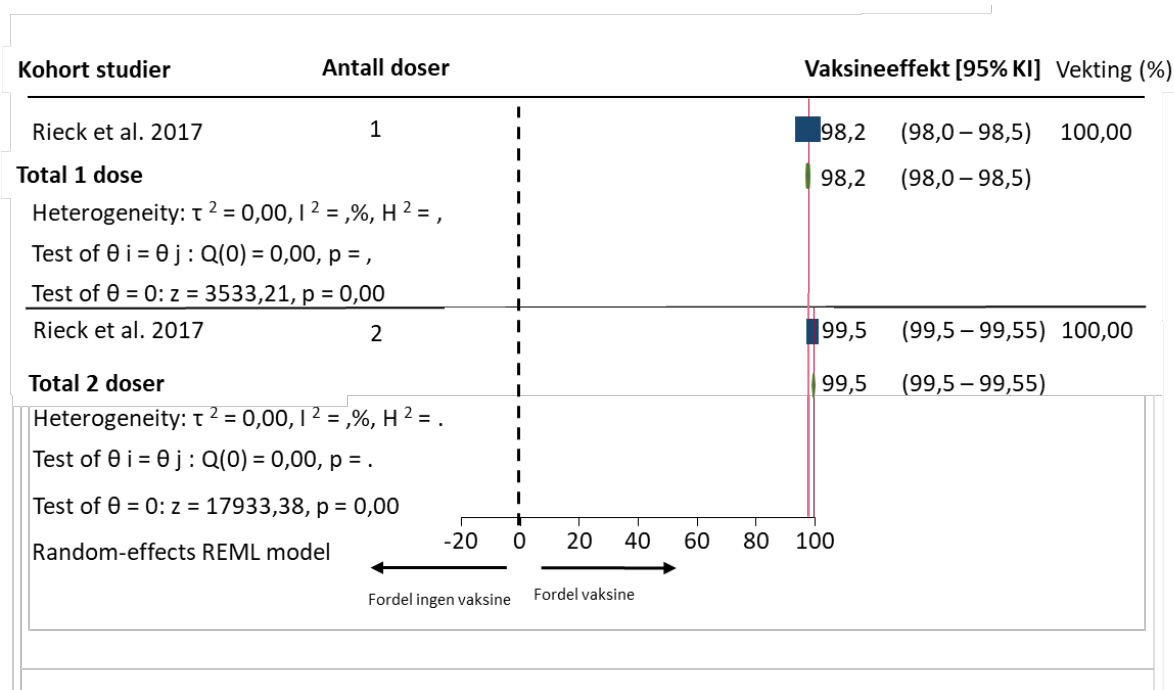
Effekt fra kohortstudiene

Vi inkluderte tre kohortstudier i våre analyser; en retrospektiv kohortstudie fra Tyskland som inkluderte over 1,4 millioner personer (61), samt to mindre kohortstudier, en fra Tyskland (utbruddsstudie med omtrent 350 personer) (78) og en fra Italia (litt over 3000 personer) (61, 62). Alle de tre studiene vurderte enten monovalent eller kvadri-valent vaksine og skilte ikke mellom disse i analysene. Vi omtaler derfor vaksinene kun som vannkoppevaksine. Alle studiene sammenlignet med uvaksinerte deltagere.

- Samlet vaksineeffekt mot all vannkoppesykdom: VE $\approx$ 81 % etter én dose (3 studier) og $\approx$ 94 % etter to doser (2 studier), figur 6
- Sensitivitetsanalyse uten utbruddsstudien (ikke vist i figur): VE $\approx$ 88 % etter én dose (95 % KI $\approx$ 77-100); VE $\approx$ 94 % etter to doser (95 % KI $\approx$ 94-95)
- Den store tyske registerkohorten rapporterte også effekt mot moderat/alvorlig vannkoppesykdom: VE $\approx$ 98 % etter en dose og $\approx$ 100 % etter to doser opp til 8 år, figur 7



Figur 6. Meta-analyse (kohort): VE (%) mot all vannkoppesykdom etter én og to doser.

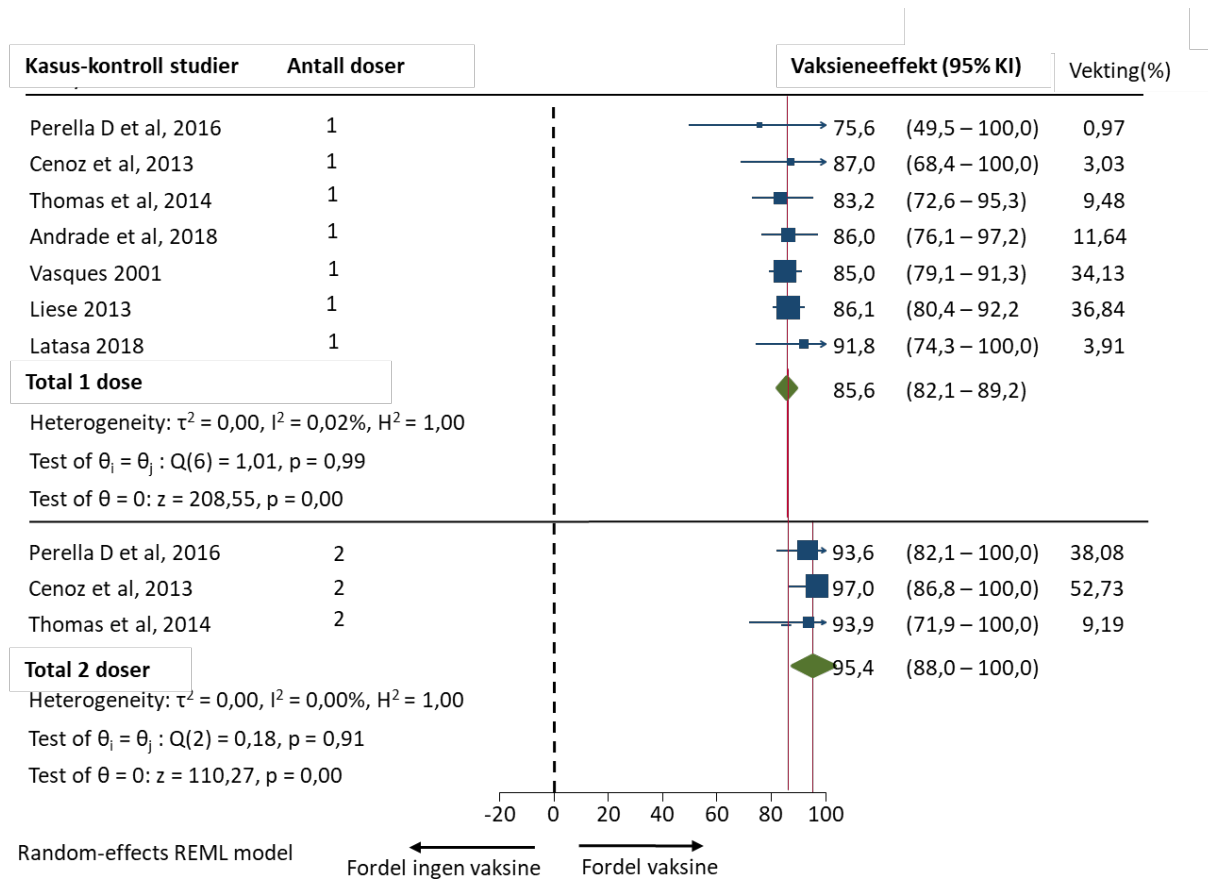


Figur 7. Punktestimat (kohort): VE (%) mot moderat–alvorlig vannkoppesykdom etter én og to doser vaksine.

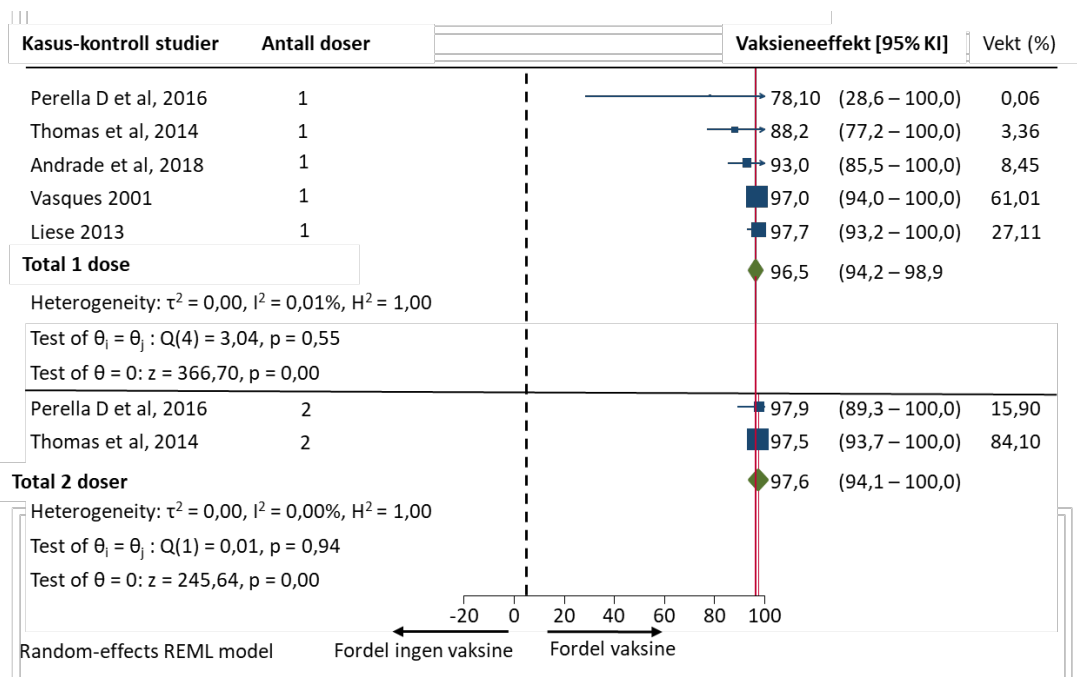
Effekt fra kasus-kontrollstudiene

Syv kasus-kontrollstudier (65-67, 69-72) ble inkludert. Av disse ble tre benyttet i to-dose-estimatet (66, 67, 71). Alle de syv studiene benyttet enten monovalent (V) eller tetravalent vaksine (MMRV) som intervensjon, og skilte ikke mellom disse i analysene. Vi omtaler derfor vaksinene kun som vannkoppevaksine.

- Samlet vaksineeffekt mot all vannkoppesykdom: VE $\approx$ 86 % for én dose og $\approx$ 95 % for to doser (se figur 8).
- Samlet vaksineeffekt mot moderat og alvorlig vannkoppesykdom: VE $\approx$ 97 % for én dose og $\approx$ 98 % for to doser (se figur 9).



Figur 8. Meta-analyse (kasus-kontroll): VE (%) mot all vannkoppesykdom etter én og to doser vaksine.

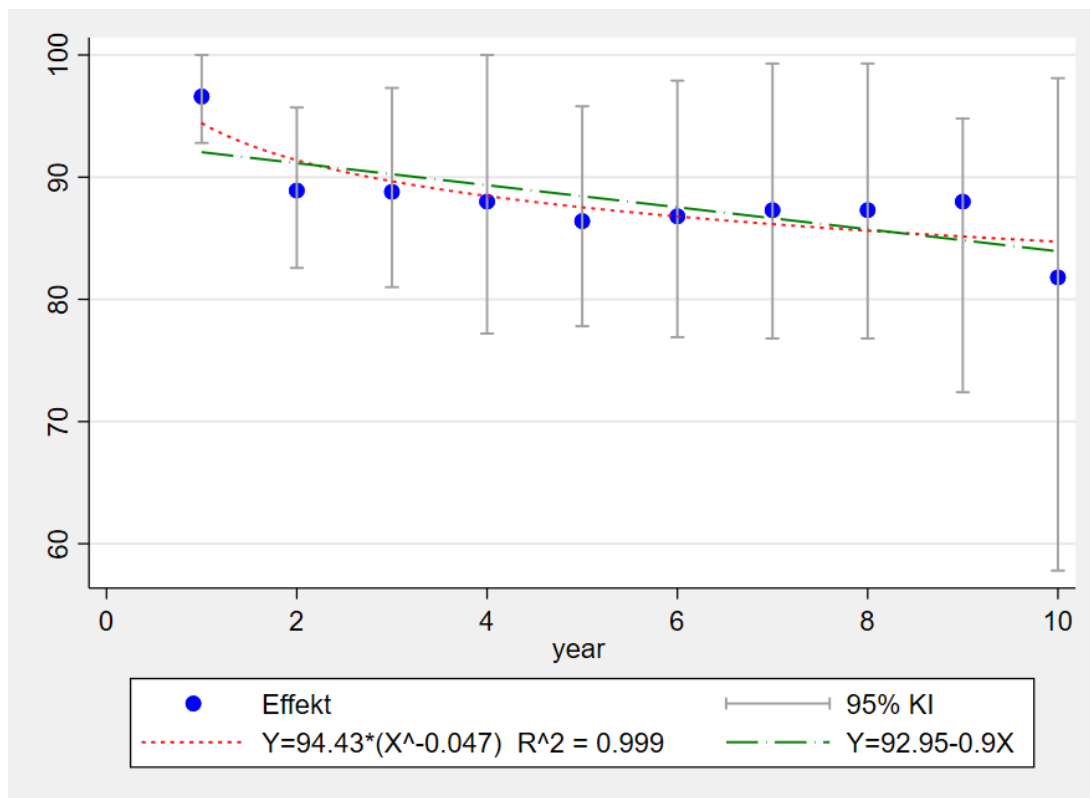


Figur 9. Meta-analyse (kasus-kontroll): VE (%) mot moderat-tilvirket vannkoppesykdom etter én og to doser vaksine.

Vaksineeffekt over tid etter én og to doser vannkoppevaksine

Den randomiserte kontrollerte studien viste ingen signifikant endring i beskyttelse i inntil 10 år etter vaksinasjon, hverken for én eller to doser vannkoppevaksine (57-59), se figur 4 og 5.

Effekt per år etter én vaksinedose, basert på metaanalyse av 3 kasus-kontrollstudier, viste imidlertid tendens til avtagende effekt (67, 68, 71). Den beste tilpasningen var en power-funksjon: $Y = 94,43 \times X^{-0.047}$ ($R^2 = 0,999$) der effekttapet er størst den første perioden etter vaksinerings og avtar så gradvis over tid. Tallene er usikre med brede konfidensintervaller, se figur 10.



Figur 10. Estimert VE (%) per år etter én vaksinedose (kasus-kontroll). Kurvetilpasninger på tvers av tre kasus-kontrollstudier (67, 68, 71). Beste tilpasning: $Y = 94,43 \times X^{-0,047}$, $R^2 = 0,999$. Figuren indikerer størst reduksjon første to årene, deretter avflatende nedgang. Usikre estimater med brede KI.

Effekt fra andre artikler

Tre sentrale studier (60, 63, 64) kunne ikke benyttes til direkte måling av vaksineeffekt ettersom de benyttet historiske kontroller i stedet for en placebogruppe. Kuter et al 2004 (64) og Baxter et al 2013 (60) beskriver langtidsoppfølging av barn vaksinert før innføring av vannkoppevaksinen i program i USA (10-14 år), mens Gould et al 2009 (63) er en utbruddsstudie, også fra USA. Effekten vurderes i alle tre studiene å være god, noe bedre etter to doser enn etter én. Både én og to doser viser god beskyttelse mot moderat og alvorlig vannkoppesykdom. Det påpekes at de fleste av de vaksinerte som får gjennombruddsinfeksjon med vannkopper får lette tilfeller av vannkopper. Effektene er sammenlignbar med data vist ovenfor.

GRADE – vurdering av tilliten til resultatet

Tabell 9: Grade-vurderinger

GRADE profile for varicella vaccines – efficacy

Setting: General population

Intervention: MMRVx2 or MMR+V

Comparison: Control group (no vaccine or MMR vaccine)

Patient or population: Healthy children 9 months to 15 years

Outcomes	Anticipated absolute effects (95 %CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Risk of bias
	Risk of varicella in control group	Risk of varicella with MMRVx2 or MMR+V				
MMRV – RCT 2 doses Any severity. Follow up 5 years	Study population 271 per 1000	14 per 1000 (8 til 22)	VE 95.0* (93.6-96.2)	3 022 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Prymula 2014 Low RoB
MMRV – RCT 2 doses Any severity. Follow up 10 years	Study population 473 per 1000	24 per 1000 (19 til 28)	VE 95.9 (94.1-97.1)	3 023 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Povey 2019 Low RoB
MMRV - RCT 2 doses Moderate/severe cases. Follow up 5 years	Study population 157 per 1000	0 per 1000 (0 til 3)	VE 99.0 (97.7-99.6)	3 022 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Prymula 2014 Low RoB
MMRV – RCT 2 doses Moderate/severe cases. Follow up 10 years	Study population 273 per 1000	2 per 1000 (0 til 5)	VE 99.1 (97.9-99.6)	3 023 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Povey 2019 Low RoB
MMR+V – RCT 1 dose monovalent varicella vaccine Any severity. Follow up 5 years	Study population 271 per 1000	95 per 1000 (76 til 116)	VE 69.5 (61.8-71.4)	3 006 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Prymula 2014 Low RoB
MMR+V – RCT 1 dose monovalent varicella vaccine Any severity. Follow up 10 years	Study population 473 per 1000	156 per 1000 (137-180)	VE 67.2 (62,3-71,5)	3010	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Povey 2019 Low RoB
MMR+V - RCT 1 dose monovalent varicella vaccine Moderate/severe cases. Follow up 5 years	Study population 157 per 1000	14 per 1000 (9 – 22)	VE 90.3 (86.9 - 92.8)	3006	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Prymula 2014 Low RoB
MMR+V – RCT 1 dose Moderate/severe cases. Follow up 10 years	Study population 237 per 1000	24 per 1000 (19 – 33)	VE 89.9 (86.1 til 92.1)	3010	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Povey 2019 Low RoB

Våre GRADE vurderinger tilsvarte vurderingene som var utført i Di Pietrantonj et al 2021 (Cochrane systematisk oversikt) (74). Vi har høy grad av tiltro til effektestimaten, se tabell 9.

Vaksiner mot vannkoppper har vært brukt i program i ulike land siden 1995, og bivirkninger og sikkerhet av vaksinene er fulgt opp over mange år.

De fleste bivirkningene, både etter monovalent og tetravalent vannkoppevaksine er milde og forbigående, se produktomtaler for detaljert oversikt ([Varilrix](#), [Varivax](#), [Priorix-Tetra](#), [ProQuad](#)). Vannkoppevaksinene inneholder levende, svekket vannkoppevirus og kan derfor forårsake symptomer som ligner sykdommen de skal beskytte mot. Selv om de fleste i slike tilfeller kun får lette symptomer, er tilfeller av alvorlig vannkoppelignende sykdom etter vaksinasjon sett. Vaksinevirus kan reaktiveres og føre til helvetesild, men dette skjer sannsynligvis langt sjeldnere enn etter villtype-virus (35, 36)

Smerter, hevelse og rødhet på injeksjonsstedet, samt lavgradig feber er de vanligste bivirkningene, og forekommer hos over 10 % av de vaksinerte. Mellom 3-5 % utvikler et vannkoppelignende utslett 5-26 dager etter vaksinasjon, enten generalisert eller rundt innstikkstedet. Reaksjoner etter andre dose er sammenlignbare med reaksjoner etter første dose, men det ser ut til at dose 2 er forbundet med noe høyere forekomst av lokale reaksjoner, og lavere risiko for feber og vannkoppelignende utslett. Det er vist noe høyere forekomst av utslett etter MMRV enn monovalent vaksine.

Feberkramper er sett etter både monovalent vaksine (V), absolutt risiko omtrent 3,5 tilfeller per 10 000 doser, og tetravalent vaksine (MMRV), absolutt risiko omtrent 7 tilfeller per 10 000 doser (79). Risikoen ser altså ut til å være omtrent dobbelt så høy etter tetravalent vaksine sammenlignet med monovalent vaksine gitt samtidig som MMR ved første dose. Det er beregnet at den økte risikoen vil kunne føre til omtrent 4 ekstra tilfeller av feberkramper per 10 000 doser gitt, dersom man velger å gi MMRV fremfor MMR+V (11, 75, 80). Denne økningen er ikke observert i studier hvor MMRV ble gitt som andre dose i 4-6 års alder (81-83).

Alvorlige bivirkninger er sjeldne, men forekommer. Disse inkluderer blant annet pneumoni, trombocytopeni, cerebelitt, anafylaksi, disseminert vannkoppesykdom og encefalitt, hvorav noen tilfeller med fatalt utfall er rapportert. Personer med redusert immunforsvar har høyere risiko for alvorlige bivirkninger (84), se også det europeiske legemiddelbyrået ([EMA](#)) [sine sider](#).

Flere systematiske oversikter oppsummerer sikkerhet av vannkoppevaksinene (74-76). Publikasjonene vurderer sikkerhet av monovalent vaksine og kvadrivalent vaksine. I tråd med det som er beskrevet i teksten over, viser også disse gjennomgangene at milde lokale og systemiske reaksjoner, er vanlig etter vannkoppevaksine, og at alvorlige bivirkninger forekommer, men er sjeldne.

Vaksine mot vannkopper er ikke benyttet i stor grad i Norge, men det er, som vist i figur 2, en økning i antall doser som settes hvert år. Vi har hentet ut oversikt over antall meldinger mottatt av Bivirkningsregisteret i perioden 1.januar 2015 – 31.desember 2025. I løpet av denne snaue elleveårsperioden er det mottatt totalt 13 meldinger om mistenkt bivirkning etter vannkoppevaksine, hvorav de aller fleste er lite-alvorlige hendelser. De aller fleste meldingene gjelder reaksjoner i hud og rundt innstikkstedet.

Vurderinger knyttet til vaksineprogram

Juridiske vurderinger

Det anbefalte barnevaksinasjonsprogrammet fastsettes av Helse- og omsorgsdepartementet. Per 2026 er det Folkehelseinstituttet som kjøper inn og distribuerer vaksinene til programmet, dette vil endres fra 2027.

Innføring av en vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet medfører at det knyttes flere plikter og rettigheter til administrasjon av vaksinen og vaksinasjonsprogrammet:

- Alle barn som bor eller midlertidig oppholder seg i Norge har rett til å bli vaksinert og få den beskyttelsen vaksinene i programmet kan gi.
- Kommunehelsetjenesten har plikt til å tilby vaksinene i programmet, og det skal gjennomføres av helsestasjons- og skolehelsetjenesten.
- Kommunen har ikke anledning til å ta betalt for vaksine eller vaksinasjon.
- Helsestasjonen og skolehelsetjenesten skal informere om og tilby aktuelle vaksiner gjennom barnevaksinasjonsprogrammet slik det er anbefalt av helsemyndighetene.
- Helseesykepleier og lege kan rekvirere vaksiner til barnevaksinasjonsprogrammet direkte fra Folkehelseinstituttet.
- Helseesykepleier har ordineringsrett innenfor barnevaksinasjonsprogrammets rammer.
- Helsepersonell som gir vaksinasjoner, skal uten hensyn til taushetsplikt registrere og melde opplysninger til SYSVAK. Helsepersonell skal ved vaksinasjon opplyse den vaksinerte om at vaksinen registreres i SYSVAK.

Et tilbud om vannkoppevaksine i barnevaksinasjonsprogrammet vil kreve en endring av Forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram §4 Barnevaksinasjonsprogrammet, da vannkoppevaksine ikke er inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet per i dag.

Utover dette vil det ikke være behov for endring av lovverket. Dagens lovverk presiserer at barnevaksinasjonsprogrammet skal tilbys alle barn i førskole- og grunnskolealder via helsestasjons- og skolehelsetjenesten.

All vaksinasjon er frivillig. Den som vaccinerer har plikt til å sikre at den som skal samtykke til vaksinasjon har fått nødvendig informasjon om vaksinene, har fått anledning til å stille spørsmål og har fått oppklarende svar på spørsmålene. Ved vaksinasjon av barn under 16 år kreves samtykke fra foresatte/foreldre. For vaksiner som inngår i barnevaksinasjonsprogrammet er det tilstrekkelig at én forelder/foresatt samtykker,

da vaksinasjon anses som ledd i den daglige og ordinære omsorgen for barnet, [§ 4-4 Samtykke på vegne av barn - Helsedirektoratet](#). For vaksiner som ikke er en del av et vaksinasjonsprogram er hovedregelen at begge foreldrene eller andre med foreldreansvar skal samtykke.

Rett til erstatning ved eventuelle skader

Alvorlige vaksineresaksjoner eller varige skader etter vaksinasjon forekommer svært sjelden. I Norge kan man søke erstatning dersom man lider økonomisk tap som følge av bivirkning etter legemiddelbruk eller vaksinasjon. Det er Norsk pasientskadeerstatning (NPE) som behandler erstatningskrav som gjelder skader etter vaksinasjon.

Ulike land har ulike ordninger for erstatning etter skade fra vaksinasjon. I Norge er det slik at for vaksiner som gis i vaksinasjonsprogram og anses som anbefalt av helsemyndighetene gjelder egne regler for årsaker og bevis som gjør det lettere å få erstatning ved skader av de anbefalte vaksinene, enn ved vaksiner som tas utenom program. Hvis vannkoppevaksinasjon inkluderes i barnevaksinasjonsprogrammet, vil eventuelle skader etter vannkoppevaksinasjon komme inn under den utvidete retten til erstatning som er beskrevet i Pasientskadeloven §3 annet ledd (omvendt bevisbyrde).

Kunnskap om vannkopper og holdninger til vaksinasjon

FHI har ikke hatt ressurser til å gjennomføre en holdningsundersøkelse, og har dermed ikke kunnet kartlegge ulike holdninger til innføring av vaksine mot vannkopper i barnevaksinasjonsprogrammet hverken blant foreldre, ungdom eller helsepersonell.

Vaksinen har imidlertid vært i bruk i mange år, og er nå innført i program i mange land. Av de nordiske landene, har både Finland og Island innført vaksinen i program, og Sverige har nylig besluttet å ta vaksinen inn i sitt barnevaksinasjonsprogram fra 2027. At vaksinen har vært i bruk over så mange år, og tas i bruk i flere land, kan bidra til at vaksinen oppfattes som trygg og nyttig. Statistikk fra SYSVAK støtter denne oppfatningen, ettersom antall barn som vaksineres mot vannkopper er økende, selv om andelen fortsatt er liten, se figur 2.

På den annen side, kan det tenkes at en del foreldre oppfatter vannkoppesykdom som en relativt mild og ufarlig sykdom som det ikke er nødvendig å vaksineres mot, og at bekymringer for mulige bivirkninger av vaksinen er større enn ønsket om beskyttelse mot sykdommen. Som resultatene av modellering viser, samt publikasjoner fra andre land som har innført vaksine mot vannkopper, er effekten av programmet avhengig av å oppnå tilstrekkelig høy vaksinasjonsdekning for å unngå gjennombruddinfeksjoner, se figur 11 lenger ned.

Finland nådde en dekning for første dose vannkoppevaksine på 85-87 % i løpet av de første årene etter innføring. Dette er lavere enn dekning for første dose MMR vaksine (93 %), og det vurderes nå tiltak for å øke oppslutningen om vannkoppevaksine (85).

Disse usikkerhetene, samtidig som vi ser at det er en økende uro rundt vaksineanbefalinger i flere land, som for eksempel USA, taler for at det bør gjennomføres holdningsundersøkelser i forkant av en eventuell innføring i program.

Etiske vurderinger

Individuelle og samfunnsmessige fordeler må veies mot mulige ulemper og risikoer knyttet til vaksinasjon. Eventuelle ulemper og risikoer kan skape etiske utfordringer.

Nesten alle barn får vannkoppeinfeksjon, og selv om sykdomsforløpet for de fleste er av mild til moderat karakter, forekommer alvorlige komplikasjoner som alvorlige hud og bløtvevsinfeksjoner, lungebetennelse og hjernebetennelse. Vaksinerer for å gi individuell beskyttelse mot vannkopper er derfor hensiktsmessig.

Risikoen for alvorlige komplikasjoner er betydelig høyere hos barn med nedsatt immunforsvar og hos ungdom/voksne. Andelen barn med nedsatt immunforsvar øker fordi legemidler som påvirker immunforsvaret brukes mot stadig flere sykdommer (f.eks. leddsykdommer, nyresykdommer og kreft). Ved innføring av vaksine mot vannkopper i barnevaksinasjonsprogrammet, vil det være sannsynlig at mange av disse barna har rukket å få minst én dose før oppstart av immunsuppresjon, og kan dermed bidra til noe beskyttelse hos disse barna. Det er stor sannsynlighet for at vannkoppevaksinen, som en godt integrert del av barnevaksinasjonsprogrammet, vil oppnå høy vaksinasjonsdekning på nivå med andre vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet. Dette vil føre til flokkimmunitet, som også bidrar til beskyttelse av barn med nedsatt immunforsvar og andre sårbare personer som ikke selv kan ta vaksinen.

Det rådet lenge en usikkerhet knyttet til om vannkoppevaksinering ville øke forekomsten av helvetesild blant eldre, men denne effekten ser ut til å være mindre enn tidligere antatt. Frykt for økt forekomst av helvetesild i samfunnet bør dermed ikke være grunn til å avstå fra å vaksinere barn mot vannkopper. Det finnes en vaksine mot helvetesild, og det har parallelt med denne gjennomgangen pågått en metodevurdering som vurderer bruk av denne vaksinen i voksevakinasjonsprogrammet. Det er også holdepunkter for at selv om helvetesild også kan forekomme hos vaksinerte, ser det ut til å skje betydelig sjeldnere enn hos personer som har gjennomgått sykdommen. På lengre sikt vil derfor vaksinasjon mot vannkopper sannsynligvis redusere forekomsten av helvetesild betydelig.

Vannkoppevaksinen er i dag tilgjengelig på markedet til bruk for dem som ønsker beskyttelse mot vannkopper. Det er foreløpig relativt få som velger å vaksinere barna mot vannkopper i Norge, se figur 2. Dagens praksis bidrar imidlertid til sosial ulikhet i helse, ettersom foreldrene selv må oppsøke og finansiere et vaksinasjonstilbud, se [Direktora-tet for medisinske produkter \(DMP\) sine sider](#) for aktuell pris. Det er knyttet bekymring til moderat økning i vaksinasjonsdekningen. Dette kan skje dersom dagens praksis vedvarer. Moderat økt vaksinedekning kan redusere smitten til uvaksinerte småbarn og over tid øke andelen ubeskyttede eldre barn og unge voksne, slik at sykdomsbyrden forskyves til høyere alder, der risikoen for komplikasjoner er høyere.

Tiltak som berører et individs helse skal respektere personens autonomi, veie nytte mot risiko, og har som mål å ikke påføre skade. I henhold til pasientrettighetsloven har personer som mottar helsehjelp medbestemmelsesrett og krav på informasjon som er nødvendig for å få innsikt i sin helsetilstand, og også informeres om mulige risikoer og bivirkninger ved helsehjelpen. Dette er viktig å ta hensyn til i vurderinger av når tilbudet om vaksinasjon skal gis. Tilbud før fylte 16 år vil kreve samtykke fra foresatte. Innføring av vannkoppevaksine til barn i barnevaksinasjonsprogrammet fordrer målrettet informasjon til foresatte og barn for å sikre at de berørte parter har forutsetninger for å foreta et informert valg.

Organisatoriske vurderinger

Overvåking

Hvis vannkoppevaksine innføres i barnevaksinasjonsprogrammet, må det etableres rutiner for overvåking av sykdomsforekomsten av vannkopper. Kostnader til slik overvåking må legges inn i budsjettet for vaksinasjon.

Det viktigste vil være å overvåke forekomsten av alvorlige komplikasjoner som fører til sykehusinnleggelse. Norsk pasientregister (NPR) kan gi tall for antall sykehusinnleggelser som er relatert til vannkopper. Men ettersom enkelte alvorlige komplikasjoner kommer til syne uker til måneder etter den akutte vannkoppeinfeksjonen, vil de ikke nødvendigvis settes i sammenheng med vannkopper og dermed vil NPR-data underestimere forekomsten.

Gjennom overvåkingssystemet NorSySS, som innhenter anonyme diagnosedata fra nesten alle primærleger og legevakter i Norge, kan vi følge antall konsultasjoner med diagnosekoder knyttet til vannkopper. De fleste går ikke til lege med vannkopper og systemet angir ikke antall som er syke med vannkopper i befolkningen, men vil vise trender og utbrudd. Diagnosen som blir satt på legekontorene og legevakten er basert på symptomer hos pasienten, og er som oftest ikke bekreftet med en laboratorieundersøkelse. Data fra NorSySS kan gi en bedre forståelse av mildere sykdomsforløp som ikke krever sykehusinnleggelse, som et tillegg til andre overvåkingssystemer.

Det tas sjelden prøver av ukompliserte vannkopper, og laboratorieovervåking gjennom MSIS-labdatabasen vil først og fremst gi data på påvisninger av viruset i spinalvæske.

Det bør vurderes å innføre løpende overvåking av sykehusinnlagte tilfeller av vannkopper og mulig vannkopperelaterte diagnoser. På lengre sikt forventes det at prosjektet NORSURV vil legge til rette for slik overvåking. I forbindelse med eventuell introduksjon av vaksinen bør en liknende overvåking, eventuelt i form av egne forskningsstudier, gjennomføres før og etter introduksjon av vaksinen, slik at man får studert endringer i forekomsten. Det kan også være aktuelt å overvåke forekomsten av vannkopper i barnehager og på skoler, siden de aller fleste ikke oppsøker helsetjenesten.

Organiseringen av vaksinasjon i et program

Barnevaksinasjonsprogrammet i Norge inkluderer i dag vaksiner mot 13 sykdommer, og tilbys fra i svangerskapet og opp til 10. klasse på ungdomsskolen (tabell 10).

Tabell 10: Barnevaksinasjonsprogrammet i Norge

Alder	Vaksinasjon mot
I svangerskapet	Gravide tilbys vaksine mot kikhoste i uke 24 av svangerskapet
6 uker*	Rotavirussykdom
3 måneder	Rotavirussykdom Difteri, tetanus, kikhoste, poliomyelitt, Haemophilus influenzae-type B- og hepatitt B-infeksjon (DTP-IPV-Hib-Hep B) Pneumokokksykdom (PKV)
5 måneder	DTP-IPV-Hib-Hep B og PKV
12 måneder	DTP-IPV-Hib-Hep B og PKV
15 måneder	Meslinger, kusma, røde hunder (MMR)
2. trinn (ca. 7 år)	DTP-IPV
6. trinn (ca. 11 år)	MMR
7. trinn (ca. 12 år)	Humant papillomavirus (HPV), 2 doser
10. trinn (ca. 15 år)	dTP-IPV
Barn med foreldre fra høyendemiske land	Tuberkulose (BCG)**

*Premature barn født før svangerskapsuke 32, skal tilbys en ekstra dose (dose 0) DTP-IPV-Hib-Hep B ved alder 6-8 uker.

**Vanligvis vaksinasjon i spedbarnsalder.

Disse vaksinene tilbys alle barn og unge via barnevaksinasjonsprogrammet. Det sikrer et mest mulig likt tilbud til alle uavhengig av geografi og sosioøkonomiske forhold. Et gratis tilbud er også sentralt for å oppnå høy vaksinasjonsdekning, noe som er avgjørende for vaksinasjonseffekten i et samfunnsperspektiv. Et tilbud gjennom et vaksinasjonsprogram sikrer at det avsettes tid og ressurser til gjennomføring av programmet.

En god organisering og tilpasning av en ny vaksine i det etablerte barnevaksinasjonsprogrammet er avgjørende for å oppnå god kvalitet i tjenesten, tillit til ny vaksine i målgruppene, og oppslutning om vaksinen.

Det er en fordel om vaksinen kan gis på allerede etablerte tidspunkt for vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet og det bør vurderes om vaksinen kan gis som flervalent vaksine for færre stikk.

Ved en innføring av vaksine mot vannkopper er det viktig å ta hensyn til at det største smittepresset i dag er før skolealder. Dette smitemiljøet vil raskt fjernes gjennom vaksinasjon. I løpet av noen år vil det imidlertid samles opp mottakelige eldre barn som ikke har gjennomgått vannkoppesykdom, og som ikke har fått tilbud om vaksine i program. Det vil kunne føre til utbrudd hos ikke-immune barn og ungdom/voksne. Risikoen for komplikasjoner etter vannkopper er høyere hos tenåringer og voksne enn i

barnealder. Ved slike utbrudd vil det også være risiko for smitte til personer med nedsatt immunforsvar, som spesielt bør beskyttes mot vannkopper, men ikke kan ta vaksinen selv. Et opphentingsprogram i en periode er en forutsetning for innføring, og for et vellykket folkehelseiltak.

Et slikt tilbud vil ha to hovedhensikter:

- Hindre økt forekomst av vannkopper i aldersgrupper der risikoen for komplikasjoner er høyere
- Hindre utbrudd som kan opprettholde risikoen for smitte til personer med nedsatt infeksjonsforsvar og økt risiko for alvorlig sykdom

Forslag til vaksinasjonsregime med 2 doser vannkoppevaksine:

FHI foreslår at dersom vannkoppevaksine besluttet innført i barnevaksinasjonsprogrammet, bør første dose tilbys ved 15 måneders alder, og andre dose ved 7 års alder (2.trinn).

I tillegg foreslår FHI at det tilbys midlertidig opphentingsvaksinasjon til alle ikke-immune barn som er 2-15 år. Vaksine kan der det er mulig tilbys i forbindelse med en allerede eksisterende konsultasjon på helsestasjon eller i skolehelsetjenesten.

Dersom det besluttet å innføre vannkoppevaksine i program, men det ikke innføres opphentingsprogram, kan det oppstå en situasjon hvor det blir en opphopning av ikke-immune tenåringer/unge voksne. Disse har høyere risiko for komplikasjoner av vannkopper enn yngre barn. FHI anbefaler ikke at det innføres vaksine mot vannkopper uten et opphentingsprogram.

For alternative vaksinasjonsstrategier, se vedlegg 4.

Vurderinger rundt første dose vannkoppevaksine

På bakgrunn av det epidemiologiske bildet med størst forekomst av vannkopper i småbarnsalder, bør et tilbud om universal vannkoppevaksine tilbys med oppstart mellom 12 og 18 måneders alder.

I alle forslagene til ulike regimer har vi valgt å anbefale første dose vannkoppevaksine ved 15 måneders alder. Vannkoppevaksine og MMR-vaksine vil da tilbys samtidig.

Vurderinger rundt andre dose vannkoppevaksine

Den andre dosen vannkoppevaksine kan gis med kort eller langt intervall fra første dose. Med kort intervall menes her et intervall fra 1-12 måneder mellom dosene, og med langt intervall menes fra ett til flere år mellom dosene.

FHI foreslår å gi andre vannkoppedose ved 7 års alder (2.trinn). Vannkoppevaksinen bør da vurderes gitt som MMRV. Det innebærer at eksisterende MMR-vaksinasjon ved 11 års alder i 6.trinn flyttes frem, og gis som en del av den firevalente vaksinen (MMRV). En slik endring vil også øke immuniteten mot meslinger i skolealder. Det kan være en fordel nå når forekomsten av meslinger ser ut til å øke i en del vestlige land. Vaksinekonsultasjonen på 6.trinn i barnevaksinasjonsprogrammet faller da bort.

Foreslåtte endringer i barnevaksinasjonsprogrammet

Dersom de foreslåtte endringene i barnevaksinasjonsprogrammet blir gjennomført vil barna få en ekstra vaksine på de etablerte vaksinekonsultasjonene ved 15 måneders og ca. 7 års alder, og vaksinekonsultasjonen ved ca. 11 års alder flyttes til 7 år, se tabell 11.

Tabell 11: Barnevaksinasjonsprogrammet i Norge dersom vannkoppevaksine innføres, endringer markert med fet skrift.

Alder	Vaksinasjon mot
I svangerskapet	Gravide tilbys vaksine mot kikhoste i uke 24 av svangerskapet
6 uker*	Rotavirussykdom
3 måneder	Rotavirussykdom Difteri, tetanus, kikhoste, poliomyelitt, Haemophilus influenzae-type B- og hepatitt B-infeksjon (DTP-IPV-Hib-Hep B) Pneumokokksykdom (PKV)
5 måneder	DTP-IPV-Hib-Hep B og PKV
12 måneder	DTP-IPV-Hib-Hep B og PKV
15 måneder	Meslinger, kuma, røde hunder (MMR) Vannkopper
2. trinn (ca. 7 år)	DTP-IPV Meslinger, kuma, røde hunder, vannkopper
7. trinn (ca. 12 år)	Humant papillomavirus (HPV), 2 doser
10. trinn (ca. 15 år)	dTP-IPV
Barn med foreldre fra høyendemiske land	Tuberkulose (BCG)**

*Premature barn født før svangerskapsuke 32, skal tilbys en ekstra dose (dose 0) DTP-IPV-Hib-Hep B ved alder 6-8 uker.

**Vanligvis vaksinasjon i spedbarnsalder.

Tilbakemeldinger gjennom møteaktivitet fra Referansegruppe for helsesykepleiere og Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram om tilpasning av vannkoppevaksine til barnevaksinasjonsprogrammet

For innspill tidlig i prosessen i arbeidet med vurdering av innføring av vannkoppevaksine i barnevaksinasjonsprogrammet, samt gunstige tidspunkt for vannkoppevaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet, ble referansegruppen for helsesykepleiere (2022-2025) og Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram konsultert. Begge gruppene ga uttrykk for at deres oppfatning var at helsepersonell er positive til en innføring av vannkoppevaksine i barnevaksinasjonsprogrammet, og at det er etterspørsel etter vannkoppevaksinen blant brukere. Både befolkningen og helsetjenesten er i interessert vannkoppevaksinen, både for å beskytte befolkningen som helhet, og for å beskytte immunsupprimerte og andre sårbare personer mot alvorlig vannkoppesykdom.

Feberkramper er observert noe hyppigere etter vaksinasjon dersom tetravalent vaksine (MMRV) gis som første dose fremfor monovalent vaksine (V). Dette har vært et argument mot å benytte MMRV som første dose, og flere land anbefaler at MMR og V gis

som separate injeksjoner ved første dose. Referansegruppen for helsesykepleiere uttrykte at to vaksinstikk ved 15 måneders alder er gjennomførbart, men at det kan være en ulempe at to vaksiner (MMR og monovalent vannkoppevaksine) må blandes ut, noe som kan øke risiko for feil. De oppgir også at noen foreldre er skeptiske til MMR vaksine. Dersom vannkoppevaksine og MMR vaksine skal settes samtidig, kan dette føre til en seleksjon der foresatte lettere velger bort eller utsetter en av vaksinene, og kan føre til lavere vaksinasjonsdekning. Begge gruppene drøftet om feberkramperisiko ved MMRV er så liten at det burde rådes til å gi MMRV også ved første dose, og dermed unngå unødvendig stikk for barnet.

Både referansegruppen for helsesykepleiere og Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram var positive til å fremskynde den andre MMR vaksinen til 2. klasse og tilby tetravalent vaksine (MMRV) som dose to for beskyttelse mot vannkopper, meslinger, rubella og kusma. Alternativt kan man tilby andre dose vaksine mot vannkopper i 6. trinn, samtidig som dagens MMR-vaksine tilbys. Dette kan være et gunstig alternativ med tanke på barnets evne til å samarbeid og for forstå nytten med vaksiner, men oppholdet mellom de to dosene blir da langt, med økt risiko for gjennombruddsinfeksjon før barnet tilbys andre dose.

Referansegruppen for helsesykepleiere var positive til midlertidig opphentingsvaksinering, mens Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram stilte spørsmål ved ressursbruk kontra den reelle nytten av innhentingsvaksinering.

Utarbeidelse av tidsplan

Dersom vaksinen besluttet innført, er det viktig at det utarbeides en detaljert tidsplan som tar hensyn til tiden det tar å gjennomføre nødvendige organisatoriske endringer, slik som gjennomføring av holdningsundersøkelser, juridiske forskriftsendringer, kontraktsinngåelse og levering, opplæring og distribusjon, samt tilpasning av programmet.

Helseøkonomisk evaluering

Metode

Modellstruktur

Som grunnlag for de helseøkonomiske analysene er det benyttet en epidemiologisk modell. For nærmere beskrivelse av modellen, se Epidemiological modelling and health economic evaluation of vaccination programmes against varicella and herpes zoster in Norway.

En rekke antagelser er lagt inn i modellen:

På bakgrunn av resultater fra analysene i effektdelen i metodevurderingen, er det i hovedscenariet lagt inn at vaksineeffekt for første dose var 81%, med en årlig reduksjon av vaksineeffekt på 2 % (waning). Vaksineeffekt for andre dose ble satt til 95 %, og det ble ikke lagt inn reduksjon av vaksineeffekt for andre dose. Det er også undersøkt hvordan resultatene endres dersom effekten av første dose er 65 %.

I hovedscenariet er det lagt til grunn at vaksinasjonsdekningen er 96 %, som er på linje med dekningsgrad for MMR i barnevaksinasjonsprogrammet. Det er også undersøkt hvordan situasjonen endrer seg dersom dekningen blir 90 %, 85 % eller 80%.

Videre undersøkes effekten av ulike opphentingsstrategier. I hovedscenariet vises resultater med alternativ 3, strukket fleralderskohort:

1. Enkeltalderkohort (SAC): Fødselskohorten som fyller 15 år får tilbud om to vaksinedoser hvert år fra starten av vaksinasjonsprogrammet, i 14 år, inntil alle fødselskohorter enten er dekket gjennom opphentingsprogram eller normalt program.
2. Fleralderkohort (MAC): Alle ikke-immune barn fra 2-15 år får tilbud om to vaksinedoser i løpet av det første året av vaksinasjonsprogrammet.
3. Strukket fleralderkohort (SMAC)(Alle ikke-immune barn fra 2-15 år får tilbud om to vaksinedoser fordelt over flere år. Fra det første året av programmet):
 - a. kohorten som fyller 3 år får tilbud om dose 1

- b. kohorten som fyller 7 år får tilbud om dose (1+)²
- c. kohorten som fyller 15 år får tilbud om dose 1+2

De ulike scenarioene ble sammenlignet med dagens praksis hvor barn ikke rutinemessig blir tilbudt vannkoppevaksine. Analysen undersøkte to hovedstrategier:

1. **To doser vannkoppevaksine til barn, gitt ved 15 måneder og 7 år (2. klasse), uten opphentingsvaksine.** Hovedscenarioet har 96 % vaksinasjonsdekning.
2. **To doser vannkoppevaksine til barn, gitt ved 15 måneder og 7 år (2. klasse), med opphentingsprogram for alle ikke-immune barn som er 2-15 år** (tilbud om to doser vaksine til og med 15 år over tid -SMAC). Hovedscenarioet har 96 % vaksinasjonsdekning.

Alternative vaksinasjonsstrategier er også undersøkt, men data er ikke presentert her.

Modellen tar høyde for effekten vaksinasjon mot vannkopper har på forekomsten av helvetesild. For flere detaljer, se Epidemiological modelling and health economic evaluation of vaccination programmes against varicella and herpes zoster in Norway.

Analyseparametre

Kostnader

Alle kostnader som er lagt inn i modellen er beskrevet i Epidemiological modelling and health economic evaluation of vaccination programmes against varicella and herpes zoster in Norway.

Der norske data ikke var tilgjengelig, ble det benyttet data fra den svenske modelleringen av vannkoppevaksinasjon (86), alternativt brukte vi studier fra land med liknende epidemiologi som Norge. Prisen på de monovalente vannkoppevaksinene ble i hovedanalysen antatt å være listepriisen per dose, som oppgitt på Direktoratet for medisinske produkter sine nettsider per juni 2025 ([Legemiddelsøk - Direktoratet for medisinske produkter](#)).

Hvis vaksinen gjøres tilgjengelig gjennom et vaksinasjonsprogram vil det vært rimelig å anta en rabatt ved et nasjonalt anbud for vaksine, men nivået på denne rabatten vil være usikkert. Det er gjort sensitivitetsanalyser på henholdsvis 75 %, 50 % og 25 % prisreduksjon på vannkoppevaksinene.

Kostnader og effekter ble diskontert i henhold til Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sine retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering av vaksiner, se Epidemiological modelling and health economic evaluation of vaccination programmes against varicella and herpes zoster in Norway for detaljer.

Resultatene ble uttrykt i inkrementelle kostnadseffektivitetsbrøker, ICER. ICER beskriver ekstrakostnader per ekstra helseeffekt av det foreslåtte tiltaket, her sammenliknet med dagens praksis.

Analyseperspektiv

Internasjonalt er det mest vanlig å legge et helsetjenesteperspektiv til grunn for analyser av kostnadseffektivitet av medisinske metoder.

DMP sine retningslinjer for metodevurdering av vaksiner anbefaler at et utvidet helse-tjenesteperspektiv legges til grunn i helseøkonomiske evalueringer av vaksiner ([Retningsgivende notat](#)).

I Norge er det ikke bestemt et eksakt terskelnivå for når en intervensjon anses å være kostnadseffektiv, men basert på indikasjoner fra helsepolitiske dokumenter, kan man anta at terskelverdien fra et utvidet helsetjenesteperspektiv er mellom 275,000 og 825,000 norske kroner per kvalitetsjusterte leveår ([På ramme alvor - regjeringen.no](#)).

Folkehelsemeldingen anbefaler at vaksiner evalueres i et samfunnsperspektiv ([Høring – NOU 2025: 8 Folkehelse – verdier, kunnskap og prioritering - regjeringen.no](#)). For et samfunnsperspektiv, finnes det ikke et estimat på en terskel for kostnadseffektivitet, det er derfor ukjent hva ICER skal sammenlignes med. I noen tilfeller vil vaksinasjonsstrategier oppfylle krav for bruk av verdien av et statistisk leveår som angitt av Helse-direktoratet (se [Helsedirektoratet sine sider](#)), mens vaksinasjonsstrategier i andre tilfeller ikke oppfyller disse kriteriene.

Fordi valg av perspektiv fremstår som uklart, og fordi et helsetjenesteperspektiv kan være viktig for sammenligning med resultater fra andre land, velger vi å presentere resultater fra både et rent helsetjenesteperspektiv, et utvidet helsetjenesteperspektiv og et samfunnsperspektiv.

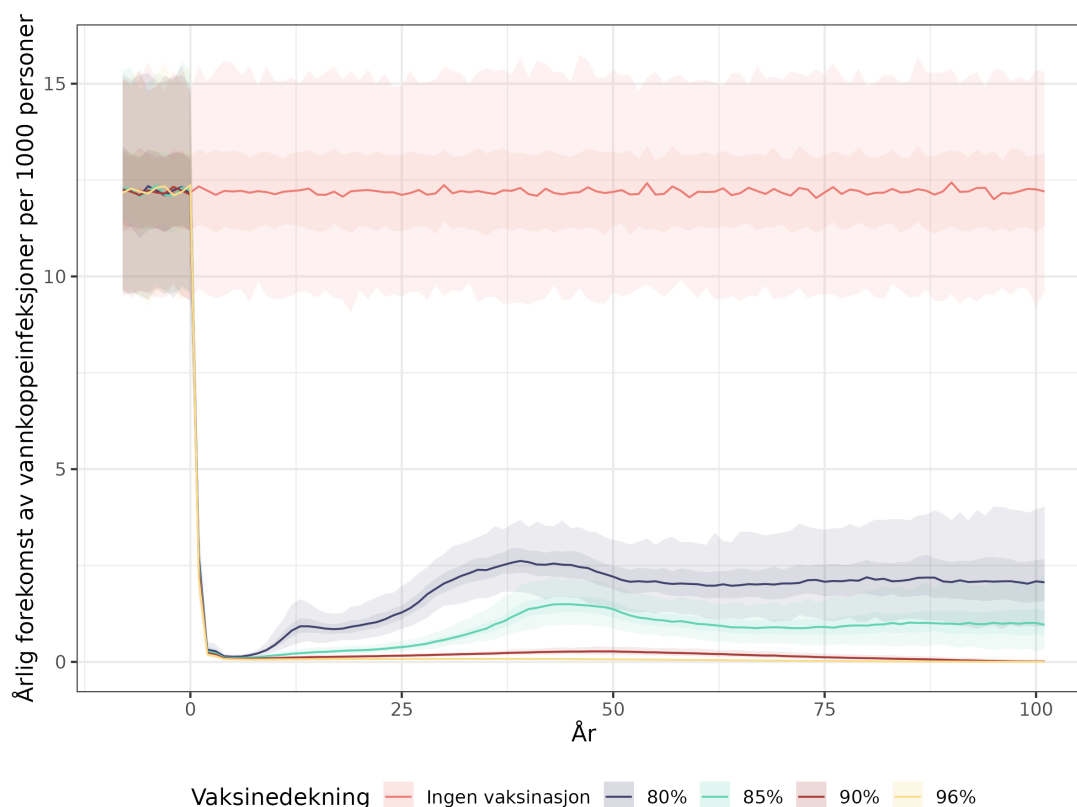
Sensitivitetsanalyser

Sensitivitetsanalyser ble utført for å undersøke hvordan modellen reagerte på variasjon av antakelser og parametere som det er usikkerhet rundt.

Resultater

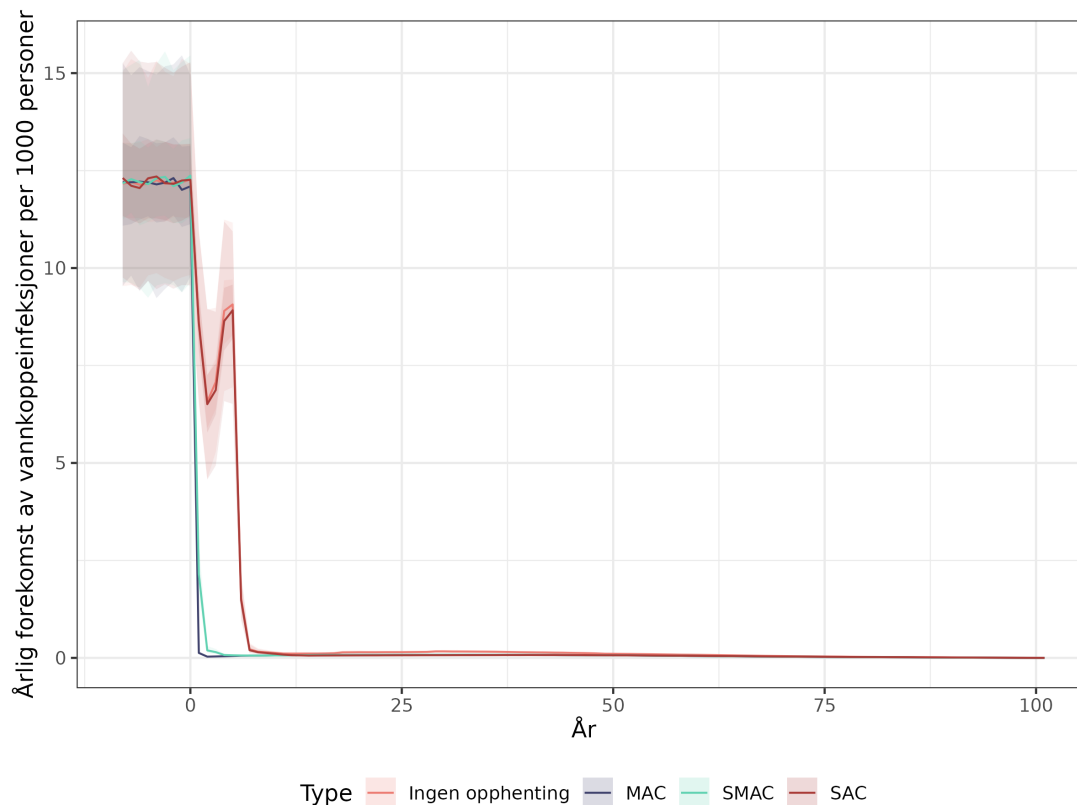
Epidemiologisk modellering

Modellen viser at dersom vaksine mot vannkopper innføres i barnevaksinasjonsprogrammet, vil dette føre til en rask nedgang i forekomsten av vannkopper. Størrelsen på denne reduksjonen avhenger av vaksineopptaket, og dersom vaksinasjonsdekningen faller ned mot 85 % eller lavere, vil det over tid oppstå en ny likevekt hvor vannkopper fortsatt sirkulerer i befolkningen, men med lavere insidens enn før vaksinasjon, se figur 11.



Figur 11: Årlig insidens av nye vannkoppeinfeksjoner per 1000 personer, i scenarioer der vaksinedekningen er henholdsvis 80, 85, 90 eller 96 prosent. Vaksinasjonsprogrammet innføres år 0 på figuren. Den røde linja viser kontrollscenarioet uten vaksinasjon (dagens situasjon). I vaksinasjonsscenarioene gis første og andre dose ved henholdsvis 1 og 7 års alder, og opphentingsvaksinasjon gjøres med strukket fleralderkohort (SMAC). Indre og ytre usikkerhetsbånd viser henholdsvis interkvartil-intervall (IQR) og 95 % konfidensintervall.

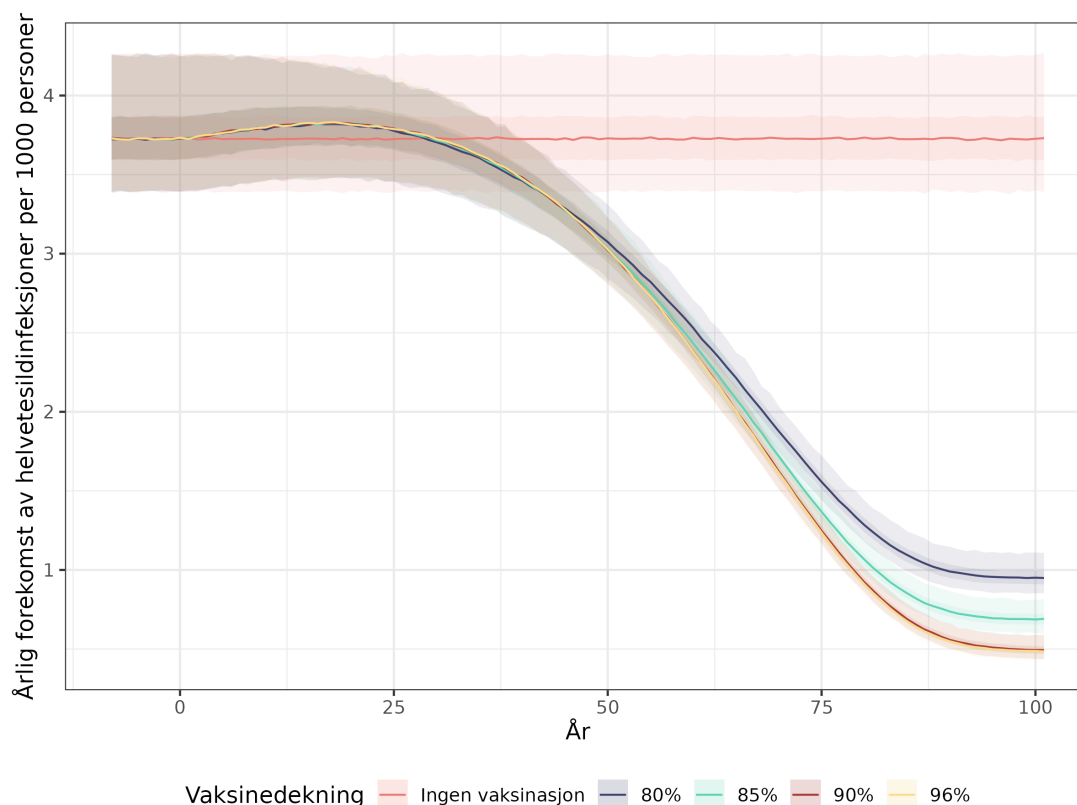
Forekomsten av vannkopper de første årene etter introduksjon i barnevaksinasjonsprogrammet, vil også være sensitiv for hvorvidt det gjennomføres opphentingsvaksinasjon eller ikke ved programstart. Modellen viser at dersom ikke det innføres tilbud om opphentingsvaksinasjon av barn, som beskrevet over, vil vi sannsynligvis se en forbigående økning i antall tilfeller 5-10 år etter innføring av vaksinen, se figur 12.



Figur 12: Årlig insidens av vannkoppeinfeksjoner per 1000 personer. Linjene viser scenarioer med ulike opphentingsprogrammer: ingen opphenting, fleralderkohort (MAC), enkeltalderkohort (SAC) eller strukket fleralderkohort (SMAC). Vaksinasjonsprogrammet innføres i år 0 på figuren. Det er antatt 96 % vaksinasjonsdekning. Indre og ytre usikkerhetsbånd viser henholdsvis interkvartil-intervall (IQR) og 95 % konfidensintervall.

Effekt av vaksine mot vannkopper på forekomsten av helvetesild

Ettersom forekomsten av helvetesild forårsaket av vannkoppevaksine ser ut til å være langt lavere enn forekomsten etter gjennomgått vannkoppesykdom, er det forventet at forekomsten av helvetesild vil falle over tid etter innføring av vaksinasjon, se figur 13. I tråd med hypotesen om eksogen boosting, er det forventet at det blir en økning i antall tilfeller av helvetesild de første 25-50 årene etter innføring av vannkoppevaksine. Modellen tar hensyn til dette, men antar en nokså liten effekt av eksogen boosting i tråd med nyere studier.



Figur 13: Årlig insidens av helvetesildinfeksjoner per 1000 personer under ulike scenarier for vaksinedekning med vannkoppevaksine. Vaksinasjonsprogrammet innføres år 0 på figuren. Den røde linja viser kontrollscenarioet uten vaksinasjon (dagens situasjon). I vaksinasjonsscenarioene gis første og andre dose ved henholdsvis 1 og 7 års alder, og opphentingsvaksinasjon gjøres med strukket fleralderkohort (SMAC). Indre og ytre usikkerhetsbånd viser henholdsvis interkvartil-intervall (IQR) og 95 % konfidensintervall.

Helseøkonomisk analyse

Med utgangspunkt i den matematiske infeksjonsmodellen, er kostnadseffektiviteten av innføring av vaksine mot vannkopper i Norge evaluert. For detaljert beskrivelse av modellen, tall og antagelser som ligger til grunn, se Epidemiological modelling and health economic evaluation of vaccination programmes against varicella and herpes zoster in Norway.

Resultatene viser at innføring av to doser vannkoppevaksine i barnevaksinasjonsprogrammet, ved 15 måneders og 7 års alder, vil gi en estimert ICER på 131 946 NOK/QALY i et helsetjenesteperspektiv og 43 904 NOK/QALY i et utvidet helsetjenesteperspektiv. I et samfunnsperspektiv vil tiltaket føre til mer helse og være kostnadsbesparende.

Tabell 12: Totale kostnader i de ulike perspektivene i hovedscenarioet (vaksinasjon ved alder 15 mnd og 7 år med to doser opphentingsvaksinasjon, 96 % dekning, 95 % vaksineeffektivitet, 100-års tidshorisont og listeprisen på vaksinen sammenliknet med dagens ordning).

Analyseperspektiv	Helsetjeneste	Utvidet helsetjeneste	Samfunn
Inkrementelle Kostnader (NOK)	820 mill	271 mill	Kostnadsbesparende
Inkrementell QALY	6 238	6 238	6 238
ICER (NOK/QALY)	131 946	43 904	Mer helse og kostnadsbesparende

ICER: Inkrementell kostnadseffektivitetsratio; QALY: Kvalitetsjustert leveår

Sensitivitetsanalyser

Én-veis sensitivitetsanalyse

Endring i vaksinepris (henholdsvis 100 %, 75 %, 50 % og 25 % av full pris) påvirker kostnadseffektiviteten i et utvidet helsetjenesteperspektiv. Ved 75 % av full vaksinepris vil det være kostnadsbesparende å innføre vannkoppevaksine i dette perspektivet. I et samfunnsperspektiv vil vannkoppevaksine i program være kostnadsbesparende uavhengig av innkjøpspris (tabell 13). Endring i vaksinasjonsdekning fra 96 % til 85 % påvirker kostnadseffektiviteten i positiv retning, ettersom man sparer penger på antall doser (tabell 13), men lavere dekning vil også gi lavere helsegevinst. Som omtalt og vist over (figur 11), vil en slik dekningsgrad føre til at vannkopper fortsatt sirkulerer i samfunnet, med økt sannsynlighet for at sykdommen i større grad vil ramme eldre og andre utsatte grupper (nyfødte, tenåringer, gravide og personer med nedsatt immunforsvar), med økt risiko for alvorlig sykdomsforløp

Tabell 13. Sensitivitetsanalyse med resultat for endring i vaksinerabatt og vaksinasjonsdekning på kostnadseffektivitetsrater for vaksinasjon.

Vaksinasjonsdekning	Vaksinepris (i prosent av fullpris)	ICER (NOK/QALY) i utvidet helsetjenesteperspektiv	ICER (NOK/QALY) i samfunnsperspektiv
96 %	100	43 904	Mer helse og kostnadsbesparende
96 %	75	Mer helse og kostnadsbesparende	Mer helse og kostnadsbesparende
96 %	50	Mer helse og kostnadsbesparende	Mer helse og kostnadsbesparende
96 %	25	Mer helse og kostnadsbesparende	Mer helse og kostnadsbesparende
85 %	100	24 377	Mer helse og kostnadsbesparende

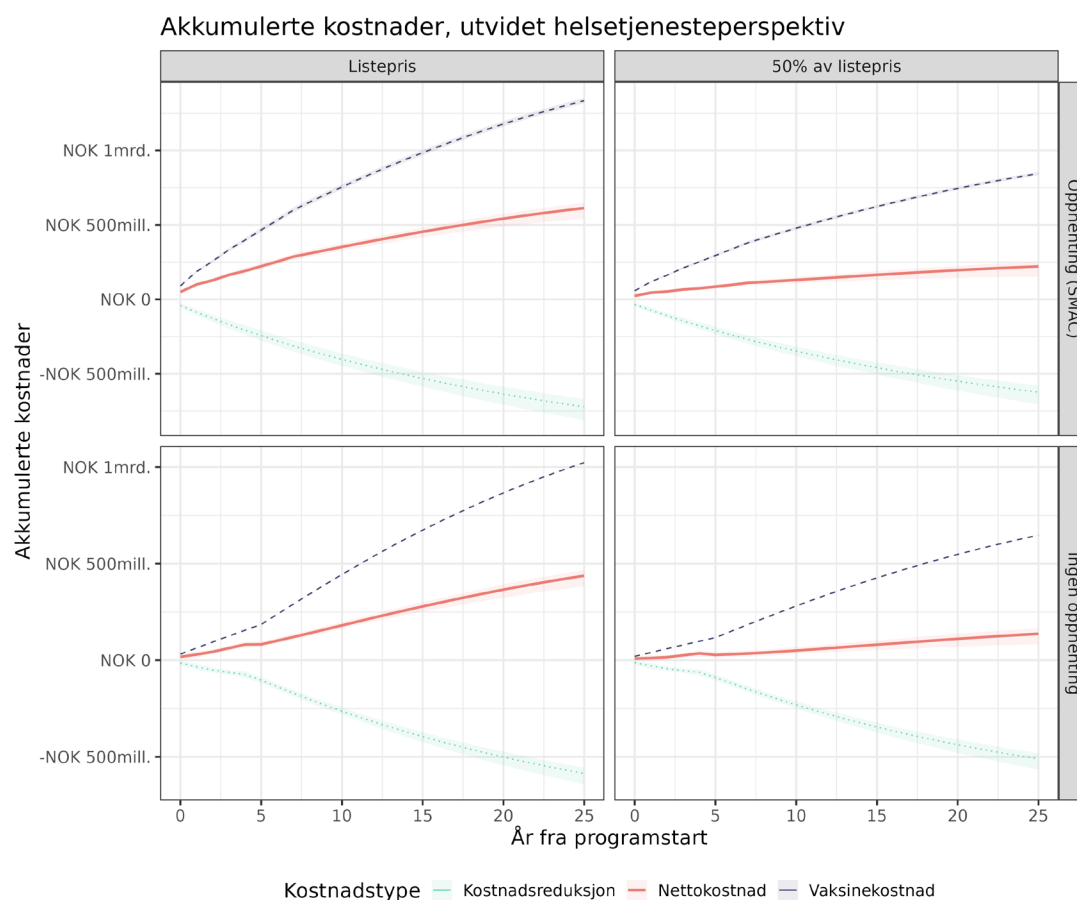
Budsjettvirkninger

Budsjettvirkninger defineres som merutgiftene, det vil si de totale utgiftene ved å innføre den nye metoden minus de totale utgiftene ved ikke å gjøre det. I tillegg til kostnad knyttet til innkjøp av vaksinen (årlig antall doser samt forbigående opphenningsprogram og etablering av et beredskapslager), kommer kostnader forbundet med lagring og distribusjon av vaksiner, kostnader knyttet til vaksinasjon og oppfølging i kommunene, samt kostnader knyttet til informasjonskampanjer, holdningsundersøkelser, oppfølging og overvåkning hos FHI. Listen er ikke uttømmende.

Kostnader til innkjøp og distribusjon av vaksine

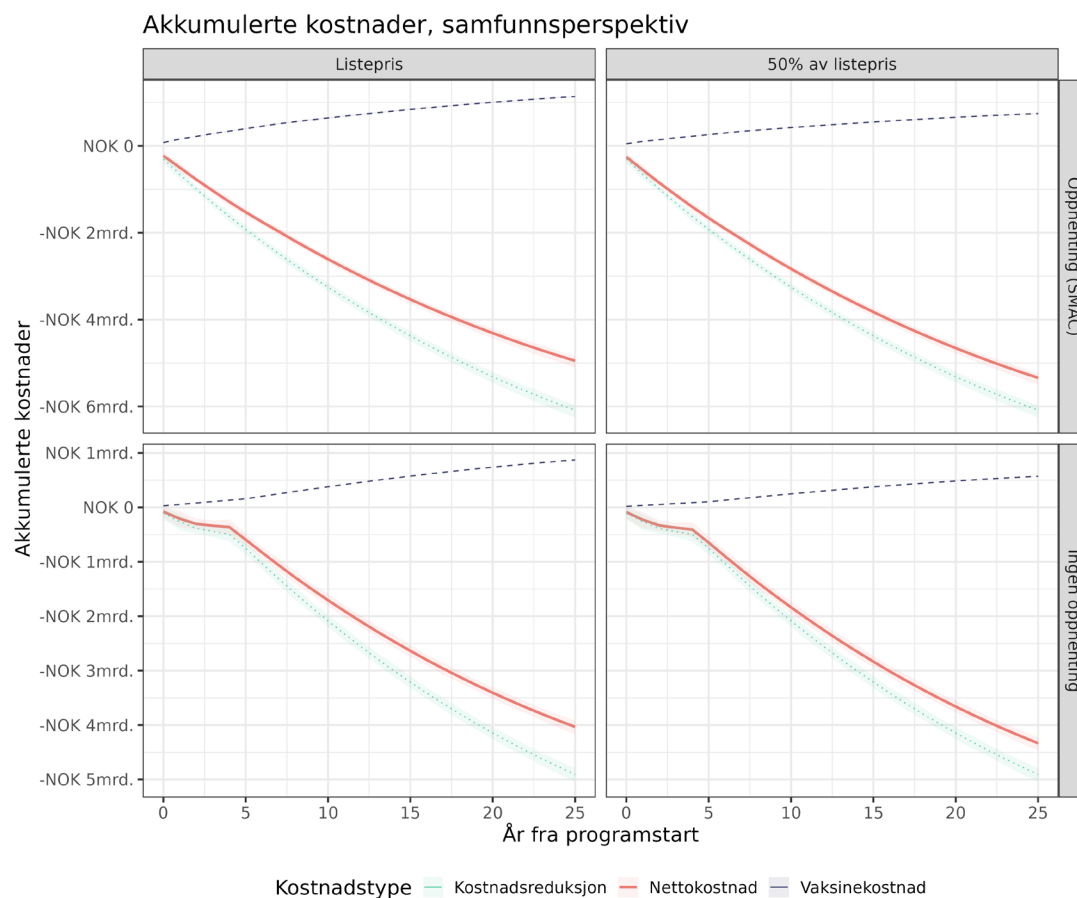
Beregningene viser estimerte kostnader forbundet med innkjøp av vaksiner til apotekenes maksimale innkjøpspris (AIP). Ved bruk av vaksine i nasjonale vaksinasjonsprogram kan det oppnås rabatterte vaksinepris gjennom nasjonale anbudskonkurranse.

Figur 14 og 15 viser akkumulerte kostnader i utvidet helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv over de første 25 år etter innføring av vannkoppevaksine i program. I begge figurene er kostnadene beregnet ved full listepris og ved 50 % prisreduksjon.



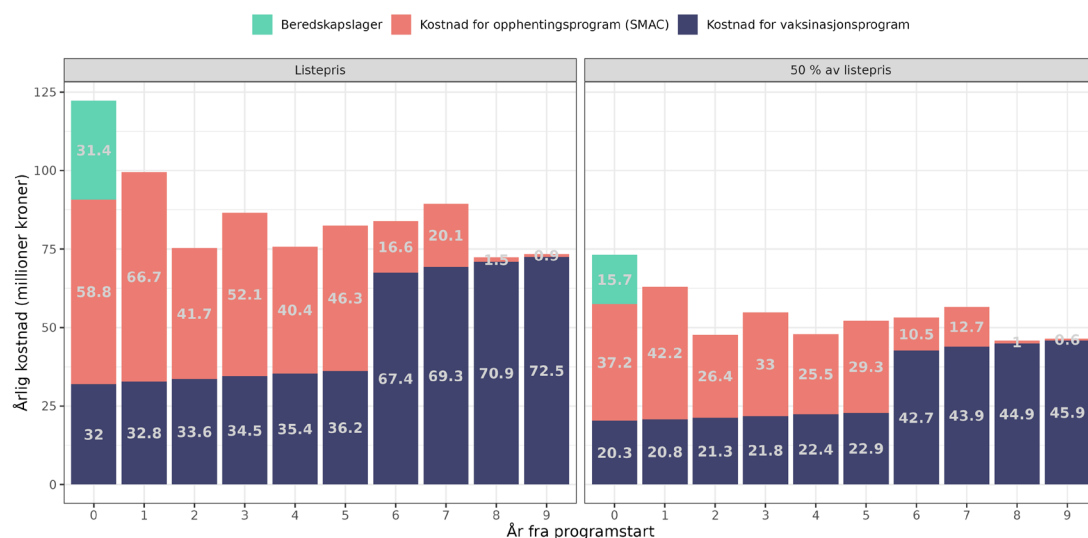
Figur 14: Akkumulerte kostnader i utvidet helsetjenesteperspektiv over en 25-årsperiode. Den mørkeblå linjen er kumulativ kostnad til vaksinasjonsprogrammet, mens den lyseblå er besparelsen i kostnader i vaksinasjonsscenarioet (96 % dekning) sammenlignet med kontrollscenario uten

vaksinasjon. Den røde linjen er summen av de to andre. Dersom den røde linjen er negativ, så er tiltaket direkte kostnadssparende, mens hvis den er positiv så er tiltaket forbundet med en nettokostnad – men det kan likevel være kostnadseffektivt avhengig av besparelsen i helse.



Figur 15: Akkumulerte kostnader i samfunnsperspektiv over en 25-årsperiode. Den mørkeblå linjen er kumulativ kostnad til vaksinasjonsprogrammet, mens den lyseblå er besparelsen i kostnader i vaksinasjonsscenarioet (96 % dekning) sammenlignet med kontrollscenario uten vaksinasjon. Den røde linjen er summen av de to andre. Dersom den røde linjen er negativ, så er tiltaket direkte kostnadssparende, mens hvis den er positiv så er tiltaket forbundet med en nettokostnad – men det kan likevel være kostnadseffektivt avhengig av besparelsen i helse.

Kostnad ved innføring av et opphentingsprogram parallelt med vaksinasjonsprogram vil gi økte kostnader, hovedsakelig de syv første årene. Denne prisen vil reduseres ved 50 % rabatt på vaksine (se tabell 14 og figur 16).



Figur 16: Budsjettimplikasjoner over en 10-årsperiode med to doser vannkoppevaksine i program (blå), opphentingsvaksinasjon (rød) samt anskaffelse til beredskapslager første år (grønn). Kostnad ved full innkjøpspris vaksine inkl. mva (venstre) og ved 50 % prisreduksjon (høyre). Administrasjons- og distribusjonskostnader er inkludert i begge scenarier.

For å sikre stabil forsyning holder vaksineforsyningen ved FHI, eller tilsvarende nasjonalt lager for vaksiner til program, et 6 måneders rullerende beredskapslager for vaksiner som tilbys i barnevaksinasjonsprogrammet, og det forutsettes innkjøp av et beredskapslager tilsvarende 6 måneders forbruk det første året. Vi beregnet lageret som et halvårlig snitt av sammenlagt antall doser de første fem årene (inkludert opphentingsvaksinasjon). Beredskapslageret er estimert å koste 31,4 mill ved full listepris, og 15,7 mill ved 50 % prisreduksjon, se figur16.

Distribusjon vil kunne skje sammen med øvrige vaksiner til barnevaksinasjonsprogrammet ved vaksinasjon via helsestasjons- og skolehelsetjenesten. men det vil påløpe ekstra utgifter på grunn av økt volum som skal distribueres. Vi har lagt inn en forventning om ekstra kostnad på 750 000 NOK årlig.

Tabell 14: Estimerte årlige kostnader til innkjøp og distribusjon av vaksine til barn som får vaksine ved 15 mnd og i 2.klasser ved full listepris og ved 50 % rabatt på vaksine. Estimatenes forutsetter 96 % vaksinasjonsdekning.

Utgiftspost: Innkjøp, distribusjon, vaksiner og beredskapslager*							
År		1	2	3	4	5	10
Antall doser i program		48 611	50 939	51 988	53 006	98 586	111 325
Antall doser opphenting		89 211	100 080	62 302	78 352	16 325	-
Med catch-up	Totalt ved full listepris (mill NOK)	122,2*	99,5	75,3	86,6	75,8	73,4
	Totalt ved 50 % reduksjon i vaksinepris (mill NOK)	73,2*	63	47,7	54,8	52,2	46,5

*Inkludert innkjøp beredskapslager første år

Kostnader til vaksiner

Kostnader knyttet til vaksinasjonsarbeid tilligger kommunehelsetjenesten og er beregnet ut fra dagens ordning hvor vannkoppevaksine stort sett vil administreres via helsestasjon og skolehelsetjenesten på allerede eksisterende konsultasjoner. Vi har i analysen lagt inn ekstra tidsbruk for helsesykepleiere ved vaksinasjon, beregnet til 175 NOK per dose. Denne kostnaden vil påløpe årlig. Dersom vannkoppevaksine inkluderes i vaksinasjonsprogrammet, bør mer nøyaktige beregninger innhentes fra kommunehelsetjenesten direkte.

Kostnader til drift og forvaltning av tilbudet

FHI har ansvar for implementering og oppfølging av barnevaksinasjonsprogrammet. Innføring av vannkoppevaksine til barn vil kreve oppfølging av vaksinasjonsdekning, effekt mot sykdom og oppfølging av sikkerhet. Dette har de siste 17 årene blitt gjort ved alle endringer i barnevaksinasjonsprogrammet. Det er nødvendig med norske data for å følge dette opp. Per i dag er ikke vannkopper en meldingspliktig sykdom, et register må derfor inkluderes i MSIS. Analysearbeidet består blant annet av registerstudier der informasjon fra ulike helseregistre kobles sammen.

Holdninger til vaksinen bør også kartlegges via spørreundersøkelser og kvalitative studier.

FHI får kostnader forbundet med informasjonsarbeid. Det vil påløpe kostnader knyttet til informasjonsmateriell og informasjonskampanjer, og lønnskostnader knyttet til arbeid med å svare ut henvendelser både fra media og helsepersonell, vaksinerådgivning og undervisning. Kostnadene vil påløpe årlig, se tabell 15.

Tabell 15: Estimerte kostnader ved FHI knyttet til implementering og oppfølging, samt informasjonsarbeid knyttet til innføring av vannkoppevaksine i program. Lønnskostnader inkluderer sosiale avgifter og administrasjonstillegg. Kilde: FHI

Utgiftspost (implementering og oppfølging)	Kostnader første år (mill NOK)	Kostnader på- følgende år (mill NOK)
Lønn analytiker/lege/seniorrådgiver 100% stilling	4,5	4,5
Kjøp av tjenester, spørreundersøkelse/kvalitative studier	0,5	0,5
Utlevering data, publikasjoner, reise	0,5	0,5
Mikrobiologisk referansefunksjon	0,1	0,1
Totalt implementering og oppfølging av program ved FHI	5,6	5,6
Utgiftspost (informasjonsarbeid)		
Lønn lege/seniorrådgiver 100% stilling	1,5	1,5
Lønn kommunikasjonsrådgiver 30% stilling	0,5	0,5
Informasjonsmateriell, informasjonskampanjer, undervisning	1,0	1,0
Totalt kostnader til informasjonsarbeid ved FHI	3,0	3,0

DMP har overordnet ansvar for offentlige anskaffelser av vaksiner som inngår i barnevaksinasjonsprogrammet. Anskaffelsene gjennomføres i samarbeid med Sykehusinnkjøp, FHI og HDIR. Avtaler for vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet inngås som regel for 2 år, med mulighet for forlengelse av avtalen med inntil 2 år (2+1+1). I budsjettberegningene antas det at avtalen vil løpe i 4 år, og at nytt anbud vil utlyses året før utløp av kontrakten.

DMP har i tillegg ansvar for overvåking og oppfølging av bivirkningsmeldinger og signaler, og utfører dette i tett samarbeid med FHI. Innføring av vannkoppevaksine i program innebærer økt overvåking de første årene. Ressursbehovet til DMP i forbindelse med oppfølging av sikkerheten ved bruk av vannkoppevaksine er uavhengig av antall meldinger som kommer inn, bortsett fra selve saksbehandlingen, se tabell 16.

Tabell 16: Estimerte kostnader ved DMP til anskaffelse og oppfølging av sikkerhet. Anskaffelseskostnadene vil påløpe hver 2.-4. år. Kostnader for oppfølging vil påløpe årlig. Kilde: DMP

Utgiftspost (vaksineanskaffelse, overvåking, oppfølging)	Kostnader (mill NOK)
Anskaffelse av vannkoppevaksine til vaksinasjonsprogram*	1,1
Overvåking og oppfølging av bivirkningsmeldinger og signaler	1,0
Totalt kostnader DMP	2,1

*Inkluderer kostnad for Sykehusinnkjøp og Helsedirektoratet i forbindelse med anbud, antatt hvert 4. år.

Budsjettvirkninger totalt

Kostnader totalt for et program for vannkoppevaksinasjon av barn er kun estimer, og er oppsummert i tabell 17. Den totale prisen avhenger blant annet av rabatt på vaksine ved anskaffelse i program.

Tabell 17. Estimerte totale budsjettkonsekvenser ved innføring av vannkoppevaksine i program ved hovedscenarioet (vaksinering ved 15 mnd og i 2. klasse, opphentingsvaksinasjon (to doser) de første fem årene + år 10) ved full listepris og ved 50 % reduksjon av vaksinepris

Estimerte totale budsjettkonsekvenser, for utgiftspostene:	Kostnad (mill. NOK)					
	1. år	2. år	3. år	4. år	5. år	10. år
Innkjøp*, distribusjon, vaksinering Full listepris vaksine	122,2	99,5	75,3	86,6	75,8	73,4
Innkjøp*, distribusjon, vaksinering 50 % reduksjon vaksinepris	73,2	63	47,7	54,8	52,2	46,5
Drift og forvaltning**	10,7	9,6	9,6	9,6	10,7	9,6
Totale kostnader Full listepris vaksine	132,9	109,1	84,9	96,2	86,5	83
Totale kostnader 50 % reduksjon vaksinepris	83,9	72,6	57,3	64,4	62,9	56,1

*inkludert beredskapslager første år

**inkludert kostnad for Sykehusinnkjøp og Helsedirektoratet i forbindelse med anbud, antatt hvert 4. år.

Diskusjon

Effekt og sikkerhet

Vaksineeffekt av en og to doser vannkoppevaksine

Vi har gjennomført en metodevurdering basert på søk etter nyere systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier.

Vår gjennomgang viser at både én og to doser vannkoppevaksine gir svært høy beskyttelse mot moderat og alvorlig vannkoppesykdom. Det er større risiko for gjennombruddsinfeksjon med lette symptomer etter én dose vannkoppevaksine enn etter to doser, ettersom én dose vannkoppevaksine gir moderat beskyttelse mot all vannkoppeinfeksjon, mens to doser gir svært høy beskyttelse mot all vannkoppesykdom. Vi har høy tiltro til vaksineeffekt estimatene. Resultatene av vår kunnskapsgjennomgang er i tråd med funn i tidligere publikasjoner (87, 88).

Vaksineeffekt over tid

Den inkluderte randomiserte kontrollerte studien fra endemiske land i Europa (57-59) tyder ikke på betydelig svekkelse av vannkoppevaksinens effekt inntil 10 år etter vaksinasjon, hverken ved en eller to doser vannkoppevaksine (høy tillit). I denne studien ble det bemerket at antistoffnivåene fortsatte å øke i perioden 2-10 år etter vaksinerings hos de som kun fikk en dose (uten påvist vannkoppesykdom), mens den holdt seg stabil i gruppen som mottok to doser. Dette tyder på at mange av de som fikk en dose gjennomgikk asymptomatiske infeksjoner og kan være med på å forklare den observerte manglende nedgangen i effekt over tid for en-dose gruppen.

På den annen side viser flere av kasus-kontroll studiene en tendens til avtagende beskyttelse av en dose vannkoppevaksinen over tid (se figur 10). Tallene er imidlertid usikre med brede konfidensintervaller (67, 68, 71). En metaanalyse fra 2007 så på vaksineeffekt av én dose vannkoppevaksine i utbruddsstudier fra USA og viste betydelig avtagende vaksineeffekt etter én dose vaksine (89).

Varierende grad av vaksinebeskyttelse over tid i de ulike studiene reflekterer sannsynligvis forskjellig studiedesign, samt varierende epidemiologi og vaksinedekning i populasjonen der studiene ble utført, noe som gjør at det er vanskelig å sammenligne resultatene direkte. USA er landet som har lengst erfaring med vannkoppevaksine i program. Oppfølgingstiden nærmer seg 20 år etter at to-dose programmet ble innført. Det

er foreløpig ikke indikasjoner på at det vil være behov for ytterligere vaksinedoser på sikt, men dette kan endre seg.

Sikkerhet

Gjennomgang av produktomtalen til de ulike vaksinene, samt flere systematiske oversikter viser at vaksiner mot vannkopper kan forårsake milde og forbigående lokale og systemiske bivirkninger. Alvorlige bivirkninger er sjeldne, men forekommer, og inkluderer blant annet rapporter om cerebelitt og encefalitt. Dette er komplikasjoner som også ses etter gjennomgått vannkoppesykdom, og det er oppgitt at cerebellitt forekommer hos rundt 1 av 4000 barn under 15 år som får vannkopper, og encefalitt oppstår hos 1 av 33000-50000 av de som gjennomgår vannkoppesykdom. Det er vanskelig å si noe om frekvensen på alvorlige bivirkninger, som encefalitt, etter vaksinasjon, ettersom dette er hendelser som er rapportert etter markedsføring gjennom overvåknings-systemer for vaksinesikkerhet etter at vaksinen er tatt i bruk, men forekomsten er sannsynligvis svært lav.

Økt forekomst av feberkramper er sett når tetravalent vaksine (MMRV) benyttes som første dose fremfor monovalent vannkoppevaksine gitt samtidig som MMR. Feberkramper er vanlig i småbarnsalder. Bakgrunnsforekomsten er 2-4 %, og er vanligst i 1-2 års alder, se [11.1 Feberkramper - Helsebiblioteket](#). Det er viktig å foreta en grundig avveining av den noe økte risikoen for feberkramper ved bruk av tetravalent vaksine som første dose, opp mot fordeler som færre stikk og mulig økt oppslutning.

De tilgjengelige vaksinene har vært brukt i flere land over lang tid, og sikkerheten er godt fulgt opp. Selv om alvorlige hendelser er rapportert etter vaksinasjon, er vaksinene ansett som trygge.

Modellering og populasjonseffekter

Vår modellering av å innføre vaksine mot vannkopper i barnevaksinasjonsprogrammet gir robuste prediksjoner for de epidemiologiske og helseøkonomiske konsekvensene. En kritisk vurdering av modellens antakelser og resultater opp mot empiriske data fra land med etablert vaksinasjonsprogram er avgjørende for å validere konklusjonene. Gjennomgangen nedenfor viser at det er godt samsvar mellom de fleste av modellens prediksjoner og det som er observert av effekter i land hvor vaksine mot vannkopper er tatt inn i program.

Reduksjon i insidens og alvorlig sykdom: Modelleringen predikerer nær utryddelse av vannkopper, og dette samsvarer godt med erfaringer fra land som allerede har innført vaksinen. I USA, hvor universell én-dose vaksinasjon startet i 1995 og to-dosestrategi ble anbefalt i 2006, har insidensen falt med over 97 % og sykehusinnleggelser med 94 % (90, 91). Flere andre land rapporterer 80–95 % reduksjon i sykehusinnleggelser, selv der dekningen er lavere (60–90 %), se vedlegg 5 for flere detaljer. Modellen viser også at lavere dekning (80–90 %) gir god reduksjon i sykdom, men at fullstendig flokk-immunitet uteblir. Dette gjenspeiler erfaringene fra Argentina (92) og Italia (93), der

dekning under 80 % ga reduksjoner i insidens og alvorlig sykdom. Den største bekymringen knyttet til en moderat høy dekning har vært at man vil se en forskyvning av sykdomstilfeller oppover i alder, og dermed økt risiko for høyere grad av alvorlig sykdom. Dette er ikke sett i noen av landene som har tatt vannkoppevaksine inn i program (11), men oppfølgingstiden er foreløpig ikke lang nok til å fullstendig vurdere denne effekten. I vår modell, som viser at dersom vaksinasjonsdekningen faller under 90 % vil det over tid oppstå en ny likevekt hvor vannkopper fortsatt sirkulerer i befolkningen, inntrer denne nye likevekten først etter rundt 30 år (figur 11).

Vi ser en økende tendens til at flere barn får vannkoppevaksine i Norge, selv om andelen fortsatt er lav. Det vil imidlertid være viktig å følge med på dette fremover, ettersom dagens praksis på sikt kan gi moderat økt vaksinedekning, opp mot 30 % i enkelte grupper.

Det bør gjennomføre holdningsundersøkelser både i befolkningen og blant helsepersonell for å vurdere om det er sannsynlig å oppnå ønsket vaksinedekning, og for å planlegge den praktiske gjennomføringen på en best mulig måte, dersom vannkoppevaksine besluttet innført i program.

Behov for opphenningsprogram: Modelleringen fremhever at en midlertidig økning i smitte kan oppstå når uvaksinerte kohorter blir eldre. Selv om flere studier viser en relativ økning i medianalder, er det svært få som finner en absolutt økning i noen aldersgrupper. Hovedfunnet er gjennomgående en generell nedgang i vannkoppetilfeller og alvorlig sykdom i alle aldersgrupper (11, 88). Til tross for dette kan ikke en midlertidig økning utelukkes og det er rimelig å anta at et innhenningsprogram vil avverge flere alvorlige vannkoppetilfeller hos eldre barn. Et bredt innhenningsprogram som dekker flere årskull er en rimelig forsikring for å unngå slike effekter.

Helvetesild: Modellen inkluderer et eksogent boosting-element og beregner derfor en moderat, midlertidig økning i forekomst av helvetesild hos voksne de første tiårene etter innføring. Etter denne perioden faller forekomsten kraftig ettersom færre blir smittet med vannkopper og flere studier viser betydelig lavere forekomst av helvetesild hos vaksinerte enn hos personer i samme alder som har hatt vannkopper (35-37). Det kom en metaanalyse i 2018 som konkluderte med at det ikke finnes klare bevis for at barnevaksinasjon øker helvetesild på befolkningsnivå (94). Dette støttes også av en nyere studie fra USA der man heller ikke fant tegn til en slik effekt (95). Bekymringen for økt forekomst av helvetesild har tidligere medført at man ikke har ønsket å innføre vaksine mot vannkopper i Norge. Ettersom denne økningen hverken sees ut fra modellering eller erfaring etter innføring av vannkoppevaksine i mange land, samtidig som det er tilgjengelig en vaksine som beskytter effektivt mot helvetesild, oppfattes ikke lenger dette som et argument mot innføring.

Hovedfunn fra den helseøkonomiske evalueringen

FHI har gjennomført en helseøkonomisk evaluering av innføring av to doser vannkoppevaksine til barn i barnevaksinasjonsprogrammet ved henholdsvis 15 måneder og 7 år (2 klasse). Evalueringen sammenliknet innføring av vaksine i program med dagens ordning der barn ikke får noe tilbud om vannkoppevaksine og de fleste gjennomgår sykdom i løpet av barndommen. FHI ser at det er en økende andel som ønsker å ta vaksinen og kostnadene dekkes av familien selv. Resultatene fra den helseøkonomiske analysen viser at tilbud om vaksine i program er kostnadseffektivt sammenliknet med dagens ordning, med en ICER på 131946 NOK/QALY i et helsetjenesteperspektiv og 43904 NOK/QALY i et utvidet helsetjenesteperspektiv. I et samfunnsperspektiv var to doser vannkoppevaksine kostnadsbesparende ved alle alternative scenarier.

Helse- og omsorgsdepartementet mener det er naturlig å legge til grunn et samfunnsperspektiv for å vurdere offentlig finansiering av vaksiner til store befolkningsgrupper gjennom vaksinasjonsprogram, se [Meld. St. 21 \(2024–2025\) - regjeringen.no](#), [Meld. St. 34 \(2015–2016\) - regjeringen.no](#) og [Høring – NOU 2025: 8 Folkehelse – verdier, kunnskap og prioritering - regjeringen.no](#). Mange foreldre vil ha fravær fra jobb for å pleie sine barn med vannkoppesykdom. Vi har ikke gode tall på dette fraværet ved vannkoppesykdom i Norge, og tallene som er lagt inn i den helseøkonomiske modellen i samfunnsperspektivet er basert på tall fra Sverige. Vi har ikke inkludert reduksjon i livskvalitet på grunn av bivirkninger etter vaksinasjonen i den helseøkonomiske modellen, og dette må tas i betraktning når man vurderer resultatene. De totale budsjettinnvirkningene vil variere over tid, med høyest pris første år, som illustrert i tabeller og figur 16 ovenfor. Reduksjon i vaksinepris vil påvirke budsjettinnvirkningene ved tiltaket.

Resultatenes betydning for praksis

Det er godt dokumentert i kliniske studier og ved oppfølging i land som har tatt vaksinen i bruk, at både vaksinasjonsprogram med en og to doser i betydelig grad vil redusere forekomsten av moderat og alvorlig sykdom og komplikasjoner. Hvis man ønsker å redusere smittespredningen, slik at man unngår utbrudd og derved beskytter de som ikke kan vaksineres pga. nedsatt immunforsvar eller annen alvorlig sykdom, er imidlertid to doser nødvendig.

Hvis vi tar vaksine mot vannkopper inn i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge, bør målet være å beskytte alle mot å bli smittet, og særlig immunsupprimerte og andre som har høy risiko for alvorlig sykdom. I dagens situasjon med økende bruk av immunsupprimerende legemidler for å kontrollere en rekke sykdommer blir det siste poenget særlig viktig. Et norsk vaksinasjonsprogram vil derfor kreve to doser for å oppnå sitt mål.

Vannkoppevaksinasjon i barnevaksinasjonsprogrammet vil bidra til å redusere ulikhet i helse og sikre et likeverdig tilbud i hele landet.

Konklusjon

Vannkopper er en sykdom som de aller fleste barn får. Sykdommen gir vanligvis relativt milde symptomer, men alvorlige komplikasjoner forekommer

Kunnskapsoppsummeringen viser at det er god dokumentasjon for at vaksinasjonsprogram både med en og to doser i betydelig grad vil redusere forekomsten av moderat og alvorlig vannkoppesykdom og komplikasjoner. To doser vannkoppevaksine vil også bidra til å redusere smittespredningen i samfunnet dersom vedvarende tilstrekkelig høy dekning oppnås, noe som fører til indirekte beskyttelse til personer med nedsatt immunforsvar som ikke selv kan ta vaksinen. Vaksinene gir stort sett milde til moderate bivirkninger av kort varighet.

Bekymringen for økt forekomst av helvetesild har tidligere medført at man ikke har ønsket å innføre vaksine mot vannkopper i Norge. Ettersom denne økningen hverken sees ut fra nyere modelleringsstudier eller etter innføring i land som har tatt vannkoppevaksine inn i program, samtidig som det er tilgjengelig en vaksine som beskytter effektivt mot helvetesild, oppfattes ikke lenger dette som et argument mot innføring.

Det er viktig at det oppnås tilstrekkelig høy dekningsgrad dersom vaksinen beslutes innført i barnevaksinasjonsprogrammet. Det bør derfor gjennomføres holdningsundersøkelser før vaksinen eventuelt beslutes innført.

Den helseøkonomiske analysen viser at et universelt tilbud om to doser vannkoppevaksine vil være kostnadseffektivt både ut fra et helsetjenesteperspektiv og et utvidet helsetjenesteperspektiv, og kostnadsbesparende i et samfunnsperspektiv.

Referanser

1. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet*. 2006;368(9544):1365-76.
2. Nardone A, de Ory F, Carton M, Cohen D, van Damme P, Davidkin I, et al. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine*. 2007;25(45):7866-72.
3. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Varicella vaccination in the European Union. 2015. Report No.: ISBN 978-92-9193-619-9.
4. Widgren K, Persson Berg L, Morner A, Lindquist L, Tegnell A, Giesecke J, et al. Severe chickenpox disease and seroprevalence in Sweden - implications for general vaccination. *Int J Infect Dis*. 2021;111:92-8.
5. Lecuyer A, Levy C, Gaudelus J, Floret D, Soubeyrand B, Caulin E, et al. Hospitalization of newborns and young infants for chickenpox in France. *Eur J Pediatr*. 2010;169(10):1293-7.
6. Boelle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect*. 2002;129(3):599-606.
7. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15016.
8. Marin M, Watson TL, Chaves SS, Civen R, Watson BM, Zhang JX, et al. Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995-2005. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl 2:S94-S100.
9. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*. 1994;343(8912):1548-51.
10. Mirinaviciute G, Kristensen E, Nakstad B, Flem E. Varicella-related Primary Health-care Visits, Hospitalizations and Mortality in Norway, 2008-2014. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(11):1032-8.
11. WHO position paper on varicella vaccines – November 2025. *Wkly Epidemiol Rec*. 2025;100(47):567-90.
12. Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2004;114(3):786-92.
13. Galil K, Brown C, Lin F, Seward J. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(10):931-5.
14. Gnann JW, Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis*. 2002;186 Suppl 1:S91-8.
15. Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, McGeer A. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *Pediatrics*. 2000;105(5):E60.

16. Schwidetzky J, Heininger U, Salzmann M, Neuhaus TJ, Buettcher M. Clinical outcomes and severe complications of hospitalised children and adolescents with varicella in central Switzerland: a retrospective observational study. *Swiss Med Wkly*. 2025;155:3962.
17. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, 3rd, Kurland LT. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics*. 1986;78(4 Pt 2):723-7.
18. Grahm A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system - Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect*. 2015;71(3):281-93.
19. Bjark PH, Lingaas E. Varicella zoster virus - need for better infection prevention and control. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2017;137(19).
20. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices CfDC, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-4):1-40.
21. Blumental S, Lepage P. Management of varicella in neonates and infants. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):e000433.
22. Garcia-Doval I, Perez-Zafrilla B, Descalzo MA, Rosello R, Hernandez MV, Gomez-Reino JJ, et al. Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1751-5.
23. Caniza MA, Hunger SP, Schrauder A, Valsecchi MG, Pui CH, Masera G, et al. The controversy of varicella vaccination in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(1):12-6.
24. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: Seventy-seven cases. *Pediatrics*. 1975;56(3):388-97.
25. Hill G, Chauvenet AR, Lovato J, McLean TW. Recent steroid therapy increases severity of varicella infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics*. 2005;116(4):e525-9.
26. Hope-Simpson RE. The Nature of Herpes Zoster: A Long-Term Study and a New Hypothesis. *Proc R Soc Med*. 1965;58(1):9-20.
27. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine*. 2002;20(19-20):2500-7.
28. Karhunen M, Leino T, Salo H, Davidkin I, Kilpi T, Auranen K. Modelling the impact of varicella vaccination on varicella and zoster. *Epidemiol Infect*. 2010;138(4):469-81.
29. Hales CM, Harpaz R, Joesoef MR, Bialek SR. Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination. *Ann Intern Med*. 2013;159(11):739-45.
30. Harpaz R, Leung JW. The Epidemiology of Herpes Zoster in the United States During the Era of Varicella and Herpes Zoster Vaccines: Changing Patterns Among Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2019;69(2):341-4.
31. Kawai K, Yawn BP, Wollan P, Harpaz R. Increasing Incidence of Herpes Zoster Over a 60-year Period From a Population-based Study. *Clin Infect Dis*. 2016;63(2):221-6.
32. Tanuseputro P, Zagorski B, Chan KJ, Kwong JC. Population-based incidence of herpes zoster after introduction of a publicly funded varicella vaccination program. *Vaccine*. 2011;29(47):8580-4.
33. Jardine A, Conaty SJ, Vally H. Herpes zoster in Australia: evidence of increase in incidence in adults attributable to varicella immunization? *Epidemiol Infect*. 2011;139(5):658-65.
34. Widgren K, Tomba GS, Leung KY, Giesecke J. Modelling varicella vaccination - What does a lack of surge in herpes zoster incidence tell us about exogenous boosting? *Vaccine*. 2022;40(4):673-81.

35. Civen R, Chaves SS, Jumaan A, Wu H, Mascola L, Gargiullo P, et al. The incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):954-9.
36. Weinmann S, Chun C, Schmid DS, Roberts M, Vandermeer M, Riedlinger K, et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009. *J Infect Dis*. 2013;208(11):1859-68.
37. Civen R, Marin M, Zhang J, Abraham A, Harpaz R, Mascola L, et al. Update on Incidence of Herpes Zoster Among Children and Adolescents After Implementation of Varicella Vaccination, Antelope Valley, CA, 2000 to 2010. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(10):1132-6.
38. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(25):265-87.
39. Helmuth IG, Poulsen A, Suppli CH, Molbak K. Varicella in Europe-A review of the epidemiology and experience with vaccination. *Vaccine*. 2015;33(21):2406-13.
40. Rimseliene G, Vainio K, Gibory M, Salamanca BV, Flem E. Varicella-zoster virus susceptibility and primary healthcare consultations in Norway. *BMC Infect Dis*. 2016;16:254.
41. Svahn A, Berggren J, Parke A, Storsaeter J, Thorstensson R, Linde A. Changes in seroprevalence to four herpesviruses over 30 years in Swedish children aged 9-12 years. *J Clin Virol*. 2006;37(2):118-23.
42. Mirinaviciute G, Barlinn R, Gjeruldsen Dudman S, Flem E. Immunity to varicella zoster virus among pregnant women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *PLoS ONE*. 2019;14(8):e0221084.
43. Akram DS, Qureshi H, Mahmud A, Khan AA, Kundi Z, Shafi S, et al. Seroepidemiology of varicella-zoster in Pakistan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2000;31(4):646-9.
44. Goh AEN, Choi EH, Chokeyhaibulkit K, Choudhury J, Kuter B, Lee PI, et al. Burden of varicella in the Asia-Pacific region: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(5):475-93.
45. Hussey H, Abdullahi L, Collins J, Muloiwa R, Hussey G, Kagina B. Varicella zoster virus-associated morbidity and mortality in Africa - a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):717.
46. Habib MA, Prymula R, Carryn S, Esposito S, Henry O, Ravault S, et al. Correlation of protection against varicella in a randomized Phase III varicella-containing vaccine efficacy trial in healthy infants. *Vaccine*. 2021;39(25):3445-54.
47. Knuf M, Habermehl P, Zepp F, Mannhardt W, Kuttig M, Muttonen P, et al. Immunogenicity and safety of two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006;25(1):12-8.
48. Eberhardt CS, Wieland A, Nasti TH, Grifoni A, Wilson E, Schmid DS, et al. Persistence of Varicella-Zoster Virus-Specific Plasma Cells in Adult Human Bone Marrow following Childhood Vaccination. *J Virol*. 2020;94(13).
49. Nader S, Bergen R, Sharp M, Arvin AM. Age-related differences in cell-mediated immunity to varicella-zoster virus among children and adults immunized with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis*. 1995;171(1):13-7.
50. Wooding EL, Kadambari S, Warris A. Varicella: is it time for a global vaccination programme? *Arch Dis Child*. 2025;110(8):586-91.
51. Folkhälsomyndigheten. Vaccination mot vattkoppor i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn Beslutsunderlag 2024.
52. Sweden PHAo. Evaluation of an introduction of vaccination against varicella in the Swedish national vaccination programme for children. 2024.
53. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). . *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Available from www.cochrane.org/handbook. Cochrane, 2024. 2024.

54. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
55. Higgins JPT SJ, Page MJ, Sterne JAC editors. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). 2019.
56. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
57. Prymula R, Bergsaker MR, Esposito S, Gothefors L, Man S, Snegova N, et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9925):1313-24.
58. Henry O, Brzostek J, Czajka H, Levinienė G, Reshetko O, Gasparini R, et al. One or two doses of live varicella virus-containing vaccines: Efficacy, persistence of immune responses, and safety six years after administration in healthy children during their second year of life. *Vaccine*. 2018;36(3):381-7.
59. Povey M, Henry O, Riise Bergsaker MA, Chlibek R, Esposito S, Flodmark CE, et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine or one dose of monovalent varicella vaccine: 10-year follow-up of a phase 3 multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(3):287-97.
60. Baxter R, Ray P, Tran TN, Black S, Shinefield HR, Coplan PM, et al. Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-Year, prospective cohort study. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1389-96.
61. Rieck T, Feig M, An der Heiden M, Siedler A, Wichmann O. Assessing varicella vaccine effectiveness and its influencing factors using health insurance claims data, Germany, 2006 to 2015. *Euro Surveill*. 2017;22(17).
62. Giaquinto C, Gabutti G, Baldo V, Villa M, Tramontan L, Raccanello N, et al. Impact of a vaccination programme in children vaccinated with ProQuad, and ProQuad-specific effectiveness against varicella in the Veneto region of Italy. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):103.
63. Gould PL, Leung J, Scott C, Schmid DS, Deng H, Lopez A, et al. An outbreak of varicella in elementary school children with two-dose varicella vaccine recipients--Arkansas, 2006. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(8):678-81.
64. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004;23(2):132-7.
65. Latasa P, Gil de Miguel A, Barranco Ordonez MD, Rodero Garduno I, Sanz Moreno JC, Ordobas Gavin M, et al. Effectiveness and impact of a single-dose vaccine against chickenpox in the community of Madrid between 2001 and 2015. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(9):2274-80.
66. Perella D, Wang C, Civen R, Viner K, Kuguru K, Daskalaki I, et al. Varicella Vaccine Effectiveness in Preventing Community Transmission in the 2-Dose Era. *Pediatrics*. 2016;137(4).
67. Thomas CA, Shwe T, Bixler D, del Rosario M, Grytdal S, Wang C, et al. Two-dose varicella vaccine effectiveness and rash severity in outbreaks of varicella among public school students. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(11):1164-8.
68. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Niccolai LM, Muehlenbein CE, Steinberg SP, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *Jama*. 2004;291(7):851-5.
69. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med*. 2001;344(13):955-60.

70. Andrade AL, da Silva Vieira MA, Minamisava R, Toscano CM, de Lima Souza MB, Fiaccadori F, et al. Single-dose varicella vaccine effectiveness in Brazil: A case-control study. *Vaccine*. 2018;36(4):479-83.
71. Cenoz MG, Martinez-Artola V, Guevara M, Ezpeleta C, Barricarte A, Castilla J. Effectiveness of one and two doses of varicella vaccine in preventing laboratory-confirmed cases in children in Navarre, Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(5):1172-6.
72. Liese JG, Cohen C, Rack A, Pirzer K, Eber S, Blum M, et al. The effectiveness of varicella vaccination in children in Germany: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(9):998-1004.
73. Spackova M, Wiese-Posselt M, Dehnert M, Matysiak-Klose D, Heininger U, Siedler A. Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres. *Vaccine*. 2010;28(3):686-91.
74. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):Cd004407.
75. Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, Maglione M, Hall O, Larkin J, et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021;39(28):3696-716.
76. Ahern S, Walsh KA, Paone S, Browne J, Carrigan M, Harrington P, et al. Safety of varicella vaccination strategies: An overview of reviews. *Rev Med Virol*. 2022:e2416.
77. Ahern S, Walsh KA, Paone S, Browne J, Carrigan M, Harrington P, et al. Clinical efficacy and effectiveness of alternative varicella vaccination strategies: An overview of reviews. *Rev Med Virol*. 2023;33(1):e2407.
78. Spackova M, Muehlen M, Siedler A. Complications of varicella after implementation of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(9):884-6.
79. MacDonald SE, Dover DC, Simmonds KA, Svenson LW. Risk of febrile seizures after first dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a population-based cohort study. *Canadian Medical Association Journal*. 2014;186(11):824-9.
80. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126(1):e1-8.
81. Goh P, Lim FS, Han HH, Willems P. Safety and immunogenicity of early vaccination with two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in healthy children from 9 months of age. *Infection*. 2007;35(5):326-33.
82. Klein NP, Lewis E, Baxter R, Weintraub E, Glanz J, Naleway A, et al. Measles-containing vaccines and febrile seizures in children age 4 to 6 years. *Pediatrics*. 2012;129(5):809-14.
83. Reisinger KS, Brown ML, Xu J, Sullivan BJ, Marshall GS, Nauert B, et al. A combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad) given to 4- to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-RII and Varivax. *Pediatrics*. 2006;117(2):265-72.
84. Woodward M, Marko A, Galea S, Egel B, Straus W. Varicella Virus Vaccine Live: A 22-Year Review of Postmarketing Safety Data. *Open forum infect*. 2019;6(8).
85. Salo H, Perala J, Hannila-Handelberg T, Sarvikivi E, Luomala O, Ollgren J, et al. Decline in varicella cases contacting primary health care after introduction of varicella vaccination in Finland - A population-based register study. *Vaccine*. 2023;41(43):6535-41.
86. Folkhälsomyndigheten. Health economic evaluation of varicella vaccination within the Swedish national vaccination programme for children. 2024.
87. Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153741.

88. Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, Gershon A, Safadi MA, Casabona G. Varicella vaccination - the global experience. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(8):833-43.
89. Bayer O, Heininger U, Heiligensetzer C, von Kries R. Metaanalysis of vaccine effectiveness in varicella outbreaks. *Vaccine*. 2007;25(37-38):6655-60.
90. Marin M, Leung J, Anderson TC, Lopez AS. Monitoring Varicella Vaccine Impact on Varicella Incidence in the United States: Surveillance Challenges and Changing Epidemiology, 1995–2019 *The Journal of Infectious Diseases*. 2022;226(Supplement_4):S392-S9.
91. Marin M, Lopez AS, Melgar M, Dooling K, Curns AT, Leung J. Decline in Severe Varicella Disease During the United States Varicella Vaccination Program: Hospitalizations and Deaths, 1990-2019. *Journal of Infectious Diseases*. 2022;226(Suppl 4):S407-S15.
92. Barrenechea GG, Sanchez R, Bastos LS. Impact of single-dose varicella vaccination in Argentina, by province: a time series study. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(2):e202410412.
93. Pozza F, Piovesan C, Russo F, Bella A, Pezzotti P, Emberti Gialloreti L. Impact of universal vaccination on the epidemiology of varicella in Veneto, Italy. *Vaccine*. 2011;29(51):9480-7.
94. Harder T, Siedler A. Systematic Review and Meta-analysis of Chickenpox Vaccination and Risk of Herpes Zoster: A Quantitative View on the "Exogenous Boosting Hypothesis". *Clin Infect Dis*. 2019;69(8):1329-38.
95. Leung J, Dooling K, Marin M, Anderson TC, Harpaz R. The Impact of Universal Varicella Vaccination on Herpes Zoster Incidence in the United States: Comparison of Birth Cohorts Preceding and Following Varicella Vaccination Program Launch. *Journal of Infectious Diseases*. 2022;226(Suppl 4):S470-S7.

Vedlegg

Vedlegg 1: Søkestrategi

Varicella- og herpes zoster-vaksine - oppdatering

Kontaktperson: Ingun Heiene Tveteraas
Søk: Marita Heintz
Fagfelle: Nataliya Byelyey
Dublettsjekk i EndNote: Før dublettkontroll: 4364
Etter dublettkontroll: 2792

Hvilket spørsmål skal litteratursøket besvare?			
Hva er effekten ved å vaksinere barn med varicella vaksine, samt effekten av å vaksinere eldre med herpes zoster vaksine sammenlignet med ingen vaksine.			
Spørsmålet i PICO-format			
Population (pasient)	Intervention (tiltak)	Comparison (sammenligning)	Outcome (utfall)
Barn Eldre/voksne 50+	Varicella vaksine (monovalent, MMR-V) Herpes zoster vaksine (zostavax (levende) og shingrix (ikke-levende))	Placebo, no vaccine, other vaccine(s), any other type of intervention	Incidence of chickenpox, varicella encephalitt, other varicella complications, adverse events (death, SAE, systemic reactions, local reactions) Incidence of herpes zoster, PHN (post-herpetisk nevralgi), andre HZ komplikasjoner, adverse events (death, SAE, systemic reactions, local reactions)
Kjente relevante studier			
1. Mirinaviciute G, Kristensen E, Nakstad B, Flem E. Varicella-related Primary Health-care Visits, Hospitalizations and Mortality in Norway, 2008-2014. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2017;36(11):1032-8. DOI: 10.1097/inf.0000000000001656 2. Marchetti S, Guzzetta G, Flem E, Mirinaviciute G, Scalia Tomba G, Manfredi P. Modeling the impact of combined vaccination programs against varicella and herpes zoster in Norway. <i>Vaccine</i> 2018;36(8):1116-25. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.01.038 3. Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG, de Oliveira Gomes J, Andriolo RB, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> 2019;2019(11). DOI: 10.1002/14651858.CD008858.pub4 4. Okoli GN, Al-Yousif Y, Reddy VK, Lê ML, Neilson CJ, Abou-Setta AM. The Number Needed to Vaccinate (NNV) against herpes zoster: a systematic review with meta-analysis. <i>Infect Dis (Lond)</i> 2022;54(5):356-66. DOI: 10.1080/23744235.2021.2018493			

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions <1946 to March 28, 2025>

Dato: 31.03.2023

Antall treff: 700

- 1 (varicella zoster virus infection/ or chickenpox/ or encephalitis, varicella zoster/ or herpes zoster/ or herpes zoster ophthalmicus/ or herpes zoster oticus/ or zoster sine herpete/ or Herpesvirus 3, Human/ or varicellovirus/) and (vaccines/ or viral vaccines/ or herpesvirus vaccines/ or Vaccination/ or Immunization/) 2336
- 2 chickenpox vaccine/ or herpes zoster vaccine/ 3562
- 3 ((chickenpox or chicken pox or varicella or varicellae or postvaricella or postvaricellae or Varicellazoster or Varicellaezoster or shingles or zoster or herperszoster or Varicellovirus* or "VZ Virus*" or "V Z Virus*" or VZV or "zona virus*" or "Herpesvirus 3" or Herpesvirus3 or "HHV 3" or HHV3 or Ramsayhunt? or "Ramsay Hunt?" or (Hunt? adj (disease or neuralgia or syndrom*)) or "Geniculate Neuralgia?" or ((herpes or herpetic) adj "Geniculate Ganglion*") or "herpes ophthalmicus") adj4 (vaccin* or immuni?ation)).tw,kf. 5216
- 4 (MMRV or "MMR V" or MMRVar or "MMR Var" or proquad or okavax or suduvax or "vz vax" or "v z vax" or varilrix or varipox or varivax or shingrix or varilrix or zostavax).tw,kf. 674
- 5 1 or 2 or 3 or 4 6561
- 6 5 not Animals/ not (animals/ and humans/) 6205
- 7 6 not (comment or editorial or letter).pt. 5634
- 8 limit 7 to (danish or english or interlingua or multilingual or norwegian or swedish) 5123
- 9 (2024* or 2025*).ed,ep,yr,dp,dt. 2205330
- 10 (202302* or 202303* or 202304* or 202305* or 202306* or 202307* or 202308* or 202309* or 202310* or 202311* or 202312*).ep,ed,dt. 1653472
- 11 (9 or 10) and 8 700

Database: Embase <1974 to 2025 March 28>

Dato: 31.03.2023

Antall treff: 1221

- 1 (herpes zoster/ or herpes zoster encephalitis/ or herpes zoster ophthalmicus/ or herpes zoster oticus/ or zoster sine herpete/ or chickenpox/ or exp varicella zoster virus/ or varicellovirus/) and (virus vaccine/ or vaccine/ or herpes vaccine/ or vaccination/ or immunization/) 9178
- 2 chickenpox measles mumps rubella vaccine/ or chickenpox vaccine/ or varicella zoster vaccine/ 10049
- 3 ((chickenpox or chicken pox or varicella or varicellae or postvaricella or postvaricellae or Varicellazoster or Varicellaezoster or shingles or zoster or herperszoster or Varicellovirus* or "VZ Virus*" or "V Z Virus*" or VZV or "zona virus*" or "Herpesvirus 3" or Herpesvirus3 or "HHV 3" or HHV3 or Ramsayhunt? or 7292

	"Ramsay Hunt?" or (Hunt? adj (disease or neuralgia or syndrom*)) or "Geniculate Neuralgia?" or ((herpes or herpetic) adj "Geniculate Ganglion*") or "herpes ophthalmicus") adj4 (vaccin* or immuni?ation)).tw,kf.	
4	(MMRV or "MMR V" or MMRVar or "MMR Var" or proquad or okavax or suduvax or "vz vax" or "v z vax" or varilrix or varipox or varivax or shingrix or varilrix or zostavax).tw,kf.	2138
5	1 or 2 or 3 or 4	15197
6	5 not (animal/ or exp nonhuman/ or Animal experiment/) not ((animal/ or exp nonhuman/ or Animal experiment/) and exp human/)	12573
7	6 not (Conference Abstract or Letter or Editorial).pt.	10106
8	limit 7 to (danish or english or norwegian or polyglot or swedish)	8900
9	limit 8 to embase	7928
10	(2024* or 2025*).yr,dd,dp,dc.	2672495
11	(202302* or 202303* or 202304* or 202305* or 202306* or 202307* or 202308* or 202309* or 202310* or 202311* or 202312*).dd,dc.	2052678
12	(10 or 11) and 9	1221

Database: Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 4 of 12, April 2023, Central Register of Controlled trials: Issue 2 of 12, February 2023

Dato: 31.03.2023

Antall treff: 106 (1 cochrane, 105 trials)

ID	Search	Hits
#1	[mh ^"varicella zoster virus infection"]	10
#2	[mh ^"chickenpox"]	220
#3	[mh ^"encephalitis, varicella zoster"]	0
#4	[mh ^"herpes zoster"]	753
#5	[mh ^"herpes zoster ophthalmicus"]	34
#6	[mh ^"herpes zoster oticus"]	9
#7	[mh ^"zoster sine herpete"]	1
#8	[mh ^"Herpesvirus 3, Human"]	201
#9	[mh ^"varicellovirus"]	1
#10	{OR #1-#9}	960
#11	[mh ^"vaccines"]	4330
#12	[mh ^"viral vaccines"]	748
#13	[mh ^"herpesvirus vaccines"]	15
#14	[mh ^"Vaccination"]	4120
#15	[mh ^"Immunization"]	846
#16	{OR #11-#15}	9553
#17	#10 AND #16	204
#18	[mh ^"chickenpox vaccine"]	154
#19	[mh ^"herpes zoster vaccine"]	128
#20	((chickenpox or "chicken pox" or varicella or varicellae or postvaricella or postvaricellae or Varicellazoster or Varicellaezoster or shingles or zoster or herperszoster or Varicellovirus* or (VZ NEXT Virus*) or ("V Z" NEXT Virus*) or VZV or (zona NEXT virus*) or "Herpesvirus 3" or Herpesvirus3 or "HHV 3" or HHV3 or Ramsayhunt? or	698

	(Ramsay NEXT Hunt?) or (Hunt? NEXT (disease or neuralgia or syndrom*)) or (Geniculate NEXT Neuralgia?) or ((herpes or herpetic) NEXT Geniculate) or "herpes ophthalmicus") NEAR/4 (vaccin* or immuni?ation)):ti,ab	
#21	(MMRV or "MMR V" or MMRVar or "MMR Var" or proquad or okavax or suduvax or "vz vax" or "v z vax" or varilrix or varipox or varivax or shingrix or varilrix or zostavax):ti,ab	260
#22	{OR #17-#21}	788
#23	{OR #17-#21} with Cochrane Library publication date from Feb 2023 and Dec 2025, in Cochrane Reviews and Cochrane Protocols	1
#24	{OR #17-#21} with Cochrane Library publication Year from Feb 2023 and Dec 2025, in Trials	105
#25	#23 or #24	106

Database: Web of Science Core Collection: Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) --1987-present, Social Sciences Citation Index (SSCI) --1987-present, Arts & Humanities Citation Index (A&HCI) --1987-present, Emerging Sources Citation Index (ESCI) --2015-present

Dato: 31.03.2023

Antall treff: 690

1	TS=(("chickenpox" OR "chicken pox" OR "varicella" OR "varicellae" OR "postvaricella" OR "postvaricellae" OR "Varicellazoster" OR "Varicellaezoster" OR "shingles" OR "zoster" OR "herperszoster" OR "Varicellovirus*" OR "VZ Virus*" OR "V Z Virus*" OR "VZV" OR "zona virus*" OR "Herpesvirus 3" OR "Herpesvirus3" OR "HHV 3" OR "HHV3" OR "Ramsayhunt\$" OR "Ramsay Hunt\$" OR ("Hunt\$" NEAR/0 ("disease" OR "neuralgia" OR "syndrom*")) OR "Geniculate Neuralgia\$" OR (("herpes" OR "herpetic") NEAR/0 "Geniculate Ganglion*") OR "herpes ophthalmicus") NEAR/3 ("vaccin*" OR "immuni?ation"))	5,397
2	TS=("MMRV" OR "MMR V" OR "MMRVar" OR "MMR Var" OR "proquad" OR "okavax" OR "suduvax" OR "vz vax" OR "v z vax" OR "varilrix" OR "varipox" OR "varivax" OR "shingrix" OR "varilrix" OR "zostavax")	662
3	#1 or #2	5,535
4	#1 or #2 (NOT Document Types Meeting Abstracts or Editorial Materials or Letters)	4,387
5	#1 or #2 (NOT Document Types Meeting Abstracts or Editorial Materials or Letters) (Languages: English)	4,218
6	#5 Timespan: 2023-02-01 to 2025-12-31 (Index Date)	690

Database: Epistemonikos

Dato: 31.03.2023

Antall treff: 1647

Title/Abstract: ((chickenpox or "chicken pox" or varicella or varicellae or postvaricella or postvaricellae or Varicellazoster or Varicellaezoster or shingles or zoster or herperszoster or Varicellovirus* or "VZ Virus" or "V Z Virus" or "VZ Viruses" or "V Z Viruses" or VZV or "zona virus" or "zona viruses" or "Herpesvirus 3" or Herpesvirus3 or "HHV 3" or HHV3 or Ramsayhunt* or "Ramsay Hunt" or "Ramsay Hunt's" or "Hunt's disease" or "Hunt's neuralgia" or "Hunt's syndrom" or "Hunt's syndrome" or "Hunt disease" or "Hunt neuralgia" or "Hunt syndrom" or "Hunt syndrome" or "Geniculate Neuralgia" or "Geniculate Neuralgias" or "herpes geniculate" or "herpetic geniculate" or "herpes ophthalmicus") AND (vaccin* or immunisation or immunization)) or (MMRV or "MMR V" or MMRVar or "MMR Var" or proquad or okavax or suduvax or "vz vax" or "v z vax" or varilrix or varipox or varivax or shingrix or varilrix or zostavax) – Added to database From: 01-02-23 – To: 31-12-25

Vedlegg 2: Relevante ekskluderte studier lest i fulltekst

Studie	Eksklusjonsårsak
Andrew-2020	Feil vaksine: herpes zoster vaksine
Andrews-2020	Feil vaksine: herpes zoster vaksine
Baxter-2014	Impact studie
Bayer-2007	Kunnskapsoppsummering
Bialek-2013	Impact studie
Bienias-2021	Kasustikk
Black-1999	Ingen kontrollgruppe
Casabona-2022	Substudie-pasientmiks med hovedstudien
Celik-2022	Feil utfallsmål-herpes zoster insidens
Goldman-2021	Eksogen boosting (review)
Hao-2019	Feil vannkoppevaksine (Kina)
Hattori-2017	Feil vannkoppevaksine (Japan)
Hong-2021	Feil vannkoppevaksine (Korea)
Hu-2021	Feil vannkoppevaksine (Kina)
Huang-2011	Impact studie
Johnson-1988	Feil utfallsmål-immunogenisitet
Khandaker-2011	Impact studie: neonatal vannkoppesykdom
Klein-2012	Feil utfallsmål: sikkerhet og immunogenisitet
Klopfer-2014	Sikkerhet
Kosuwon-2004	Immunogenisitets studie-sikkerhet?
Krause-1995	Review
Kurugol-2011	Delvis bruk av feil vaksine
Kuter-1991	Feil vannkoppevaksine innhold
Lai-2019	Letter
Lapphra-2009	Letter
Leung-2022	Impact studie
Liu-2022	Letter, ukjent vaksine merke
Namazova-Baranova-2022	Substudie-pasientmiks med hovedstudien
Pan X-2018	Feil vannkoppevaksine
Pieri L-2015	Overvåkningsdata
Posfay-Barbe-2012	Feil utfallsmål, levertransplanterte pasienter
Pozza -2011	Impact, overvåkningsdata
Prymula-2021	Substudie-pasientmiks med hovedstudien
Quinn-2019	Impact, sykehusinnleggelser
Raza-2022	Feil vaksine, herpes zoster vaksine
Reisinger-2006	Sikkerhet
Ribeiro-2020	Impact-mortalitet og sykehusinnleggelser
Rimseliene-2016	Feil utfallsmål
Tafari-2015	Impact study
Tafari-2012	Uklar studiepopulasjon
Vessey-2001	Pasientmiks, 7 års data fra samme studie som Kuter-2004
Wang-2013	Feil vaksine
Weibel-1984	Feil vannkoppevaksineinnhold
White-1991	Feil vannkoppevaksineinnhold
White-1997	Sikkerhet, immunogenisitet, samvaksinerings
Yin-2018	Review
Zhang-2012	Feil vannkoppevaksine, feil utfallsmål

Vedlegg 3: Kjennetegn ved inkluderte studier

Publication	Study design and funding	Patient characteristics Inclusion and exclusion criteria	Mean follow-up (FU)	Number of patients	Mean age $\pm$ SD	Intervention vs comparator	Selected outcomes relevant to SR protocol	Adjustments	Description of main results regarding effect
Prymula, 2014, European (57) NCT00226499	Phase 3A RCT observer blinded, 3:3:1 ratio, in 10 endemic European countries (Sept 1, 2005, to June 29, 2009) Funded and designed by GSK	Inclusion criteria: Healthy children aged 12–22 months that had not received MMR and/or varicella vaccines or had measles-mumps-rubella or varicella or herpes zoster diseases and experience situations with possible exposure. Exclusion criteria: Immunocompromised children	Per protocol efficacy cohort: 36 months (MMRVx2, MMR+V) 35 months (MMR)	5803 (TVC) 5285 (per protocol efficacy cohort)	14.2 m (± 2.5)	Intervention: 1. MMRV+MMRV (Priorix-Tetra) 2. MMR+V (Priorix+Varilrix) Comparator: MMR+MMR (Priorix) Vaccines were received 42 days apart	Incidence of all varicella disease Incidence of moderate and severe varicella disease		VE% (table2) 100x(1-HR) Against all varicella: MMRVx2 94.9 (92.4–96.6) MMR+Vx1 65.4 (57.2–72.1) Against moderate to severe varicella: MMRVx2 99.5 (97.5–99.9) MMR+Vx1 90.7 (85.9–93.9) Varicella case grading (figure 3)
Henry O et al. 2018 (58) NCT00226499	Phase 3B, RCT observer blinded, 3:3:1 ratio, in 10 endemic European countries (from 01 July 2009 until 17 December 2015) For phase B, the study remained observer-blind for all groups	Inclusion criteria: Healthy children aged 12–22 months that had not received MMR and/or varicella vaccines or had measles-mumps-rubella or varicella or herpes zoster diseases and experience situations with possible exposure. Exclusion criteria: Immunocompromised children	6,4 years	Phase A+B: 5803 (TVC) 5289 in phase A per protocol efficacy cohort (ATP) Phase B: 4580 (TVC) 3791 (ATP) in cohort for efficacy in phase B	(ATP) MMRV: 14.3 $\pm$ 2.4 MMR+V: 14.2 $\pm$ 2.5 Control: 14.1 $\pm$ 2.4	Intervention: 1) MMRV+MMRV (Priorix-Tetra) or 2) MMR+V (Priorix+Varilrix) Comparator: MMR+MMR (Priorix)	Incidence of all varicella disease Incidence of moderate and severe varicella disease		VE% (table2) 100x(1-HR) Efficacy phase A+B (6w-6,4 y after vaccination) <u>Against all varicella</u> MMRVx2 95.0 (93.6–96.2) MMR+Vx1 67.0 (61.8–71.4) <u>Against moderate or severe varicella</u> MMRVx2 99.0 (97.7–99.6) MMR+Vx1 90.3 (86.9–92.8) Efficacy phase B

	with the excep- tion of the MMR+V group in countries where the national vaccina- tion schedules in- cluded a second dose of MMR vaccination at 4– 8 years of age (It- aly, Lithuania, Ro- mania, Russian Federation, Swe- den).			ATP=according to protocol effi- cacy/per-protocol efficacy		Vaccines were re- ceived 42 days apart			(3y-6,4 y after vaccination) <u>Against all varicella</u> MMRVx2 95.3 (93.1–96.8) MMR+Vx1 69.5 (61.5–75.8) <u>Against moderate or severe vari- cella</u> MMRVx2 98.4 (95.5–99.4 MMR+Vx1 91.8 (85.9–95.2)
Povey et al. 2019 (59) NCT00226499	Phase 3B, RCT observer blinded, 3:3:1ratio, in 10 endemic Euro- pean countries Funded by GSK	Inclusion criteria: Healthy children aged 12–22 months that had not re- ceived MMR and/or varicella vaccines or had measles- mumps-rubella or varicella or herpes zoster diseases and experience situations with possible exposure. Exclusion criteria: Immunocompromised child- ren	9,8 years	Phase A+B: 5803 (TVC) 5289 (per-protocol efficacy) Phase B: 4580 (TVC) 3791(per- protocol efficacy) 2989 per-protocol cohort for persis- tence at year 10	Per- protocol efficacy cohort (phase a+b) MMRVx2 14·2 (2·5) MMR+V 14·2 (2·4) MMRV x2 14·2 (2·5) (tabel1)	Intervention: 1)MMRV+MMRV (Priorix Tetra) or 2)MMR+V (Priorix+Varilrix) Comparator: MMR+MMR (Priorix) Vaccines were re- ceived 42 days apart	Incidence of all varicella disease (VE%) Incidence of moderate and severe varicella disease (VE%)	Vaccine efficacy %(table2) 100x(1-HR) Efficacy phase A+B (6w-10 y after vaccination) <u>Against all varicella</u> MMRVx2 95·4 (94·0–96·4) MMR+Vx1 67·2% (62·3–71·5) <u>Against moderate or severe vari- cella</u> MMRVx2 99·1 (97·9–99·6) MMR+Vx1 89·5 (86·1–92·1) Efficacy phase B (3-9.8 y after vac- cination) <u>Against all varicella</u> MMRVx2 95·9 (94·1–97·1) MMR+Vx1 69·8% (62·8–75·5) <u>Against moderate or severe vari- cella</u>	

									MMRVx2 98.7 (96.4–99.5) MMR+Vx1 90.0 (84.2–93.7)
Publication	Study design and funding	Patient characteristics Inclusion and exclusion criteria	Mean follow-up (FU)	Number of patients	Mean age ±SD	Intervention vs comparator	Selected outcomes relevant to SR protocol	Adjustments	Description of main results regarding effect
Baxter R et al. 2013 (60) USA	Observational prospective cohort study Kaiser Permanente Northern California (KPNC) cohort June 1995-Dec 2009 Funded by Merck Merck Sharp & Dohme	Inclusion criteria: Children 12 to 23 months of age, who received varicella vaccine between June and November 1995 through 2009 as a part of routine immunization Exclusion criteria: Varicella cases occurring within 6 weeks of the first vaccination were excluded.	14 y	7585 (7386 at study end) 103 098 person years (2829 received second dose)		Intervention: 1 dose Varivax in immunization-program Comparator: Prevaccine era ages specific rates (second dose between June 2006 and November 2009)	Incidence of varicella cases based on parental report Annually incidence until 14 y post vaccination		VE: Incident rates in children vaccinated with one dose compared to historical incident rates in unvaccinated children (pre-vaccine-studies). Vaccine effectiveness presented to be 90% at end of study. ~90% (ranging from ~75% to 90%) (Not eligible for meta-analysis)
Rieck et al 2017 (61)	Retrospective cohort-study German IIS, also called the 'Associations of Statutory Health Insurance Physicians (ASHIPs) vaccination monitoring project' Funded by German Ministry of Health	Inclusion criteria: (i) born between January 2006 and October 2013 (ii) receiving any vaccination soon after birth (0–4 m.) (iii) with contact with a physician within the second half of 2015 (iv) residing at the time points of (ii) and (iii) in the region of the ASHIP that transferred the data (v) born in an ASHIP	max 8y	1,449,411 Patients eligible for vaccine effectiveness 1.391.409	Mean years at age of varicella diagnosis 3.6 y Mean age at vaccination 1 st dose 15 months 2 nd dose 22 months	Intervention: 1 dose: Monovalent Varivax or Varilrix or tetraivalent Priorix-Tetra 2 doses, any combination of monovalent Varivax, Varilrix or tetraivalent Priorix-Tetra (same vaccine or two different)	1.Varicella incidence after 1 dose and 2 doses 2. Varicella incidence-according to time interval 1st to 2nd dose 3.Prevention of uncomplicated/complicated cases 4.Varicella vaccine effectiveness by time since vaccination and vaccine-type	Gender, age, ASHIP region	1.VE% (> 0.5 to 8.0 years since vaccination, tabel 3) (1-HR) x100 1 dose Overall 81.9 (81.4–82.5) VAR 82.0 (81.0–82.9) MMRV 81.7 (81.0–82.4) 2 doses Overall 94.4 (94.2–94.6) <u>With 1st dose VAR:</u> 2 nd dose VAR 95.0 (94.3–95.5) 2 nd dose MMRV 94.3 (93.9–94.8) <u>With 1st dose MMRV:</u> 2 nd VAR 94.4 (93.4–95.2)

		Region where diagnosis information was available and specific vaccination claim codes for varicella vaccines had been introduced since birth. Exclusion of children with in-compliant spacing between vaccine doses. They also excluded the first two quarters of analysis time of each vaccination status of a patient in the time-series models. Hence, this excluded patients with half a year or less of analysis time. We also excluded children where sex was not recorded and those with presumably erroneous documented VAR plus MMRV or MMRV plus MMR vaccinations on the same day. ASHIP=Associations of Statutory Health Insurance Physicians vaccination monitoring system.				Comparator: Unvaccinated children VAR=Varivax or Varilrix MMRV=Priorix-Tetra			2nd MMRV 94.4 (94.2–94.6) 2.VE% according to time interval 1st to 2nd dose: 28–365 days 94.4 (94.2-94.6) > 1–3 years 94.8 (94.4-95.2) > 3 years 95.0 (93.6–96.1) 3.Prevention of uncomplicated/complicated cases No complication V1: 65.3 (64.2–66.4) V2: 89.3 (89.0–89.7) All complications V1: 98.2 (98.0–98.5) V2: 99.5 (99.4–99.5)
Publication	Study design and funding	Patient characteristics Inclusion and exclusion criteria	Mean follow-up (FU)	Number of patients	Mean age ±SD	Intervention vs comparator	Selected outcomes relevant to SR protocol	Adjustments	Description of main results regarding effect
Giaquinto-2018- (62) Italy	Retrospective cohort-study Impact-see article	Inclusion: Children born 2006/2007 in the Veneto region and registered in Pedianet database (network of family paediatricians)	Max 5y	Direct effectiveness cohorts: 3269 Vaccinated: 2357 Unvaccinated: 912		Intervention: 1 dose Pro-Quad Comparator: No varicella vaccine	Varicella incidence after a single dose of ProQuad in children aged < 6 years based on physicians' clinical confirmation on varicella	Number of visits to FP	VE %(table 2) <u>Direct VE % 1 dose Pro-Quad (MMRV) on clinical diagnosed varicella</u> Adjusted 94 (91–95)

	Funded by Sanofi Pasteur MSD	<u>Exclusion:</u> -Failure to register in the Pedianet database before 6 months of age -No visit to Family Pediatrician (FP) in the first year of life - < 4 visits to FP in the first 6 years of life -Varicella diagnosis in the first year of life -Varicella immunisation in the first year of life -Received varicella vaccination from FP/missing date of varicella vaccination.							
Spackova et al 2010 (73) Germany	cohort-study-(outbreak) Not funded by industry	<u>Inclusion:</u> A child attending one of the 7 investigated day-care-centers at the time of the respective outbreak with acute onset of clinical varicella symptoms (maculo-papulo-vesicular rash with no other apparent cause) as reported by treating physician or parents. <u>Exclusion:</u> Previous history of varicella, age < 11 months, vaccinated at age < 11 months or <42 days before disease onset or during the outbreak were excluded		Eligible for direct vaccine effect: 352	Those vaccinated once only were vaccinated at median age of 1.5 years, those vaccinated twice received their first dose at a median age of 1.2 years and the second dose at a median age of 1.8 years.	Intervention: -1 dose Varilrix -1 dose Varivax -1 dose and 2 doses Priorix-Tetra Comparator: Unvaccinated The median time lag between the 2 doses was 192 days.	Varicella incidence by disease severity, number of doses and vaccine brands in a varicella outbreak setting. Age at first varicella vaccination (≤15 versus >15 months old children), time since vaccination were registered. (Table 3)	Gender, age, DCC	VE (table 2) Over all VE by number of doses 1 dose 62% (43-75) 2 doses 94% (75-98)

Gould et al 2009 (63)	cohort study (outbreak)	Inclusion: Vaccinated and unvaccinated children in elementary school complex in an outbreak setting. Exclusion:		696 students returned a questionnaire		1 or 2 doses varicella vaccine Unvaccinated (historical controls)	Incidence of varicella in children with 1 or 2 doses varicella vaccine. Incidence also in accordance with number of lesions.		By comparison with a historic attack rate of 87.8% among unvaccinated children enrolled in a clinical trial,15 vaccine effectiveness (VE) was estimated to be 85.4% (95% CI: 80.8–88.9) among 1-dose recipients and 89.1% (95% CI: 83.8 – 92.7) among 2-dose recipients (This vaccine effectiveness calculation could also have used the unvaccinated from an historic school outbreak. Using the unvaccinated rates from Izurieta et al,16 vaccine effectiveness (VE) was estimated to be 83.4% (95% CI: 78.1– 87.5) among 1-dose recipients and 88.1% (95% CI: 82.2 – 92.1) among 2-dose recipients). (Historical controls -Not eligible for metaanalysis)
Perella D et al 2016 (66) USA	Matched case control Funding: Supported by the American Recovery and Reinvestment Act (ARRA)	Target population: Residents 1-18 years of age in Antelope Valley and Philadelphia May 2009- June 2011 Inclusion: <u>Cases</u> Varicella cases identified through active and passive surveillance in AV and Philadelphia. Included if no prior history of varicella and clinically diagnosed varicella. From May 2009- July 2010 only included PCR confirmed cases for children aged 5-14 years of age		125 cases 408 matched controls		1 or 2 doses varicella vaccine (Varivax and Proquad)	Incidence of clinically diagnosed varicella Any varicella or moderate/severe varicella for 1 and 2 doses, respectively	Age matched controls	<u>VE (tabel 3)</u> <u>1 dose VE all ages:</u> Any varicella: VE=75.6% (95%CI: 38.7%-90.3%) Moderate/severe varicella: VE= 78,1% (95%CI:12.7%-94.5%) <u>2 dose VE, subjects >=4 years of age:</u> Any varicella: VE= 93.6% (95%CI: 75.6%-98.3%) Moderate/severe: VE=97.9% (95%CI: 83.0-99.7)

		From August 2010 onwards included PCR or clinically diagnosed in children 1-18 years of age <u>Controls</u> From immunization registries/ health care database age-matched controls without prior varicella history							
Kuter et al. 2004 (64) USA	Follow-up from RCT-one vs two doses Funded by industry (Merck)	Inclusion: Children 12 m to 12 ys, randomized to receive 1 or 2 doses of varicella vaccine, between Dec 1991 and Jan 1993. Exclusion: Only cases where varicella was ruled out, were excluded.	10 years	2216 children 1114 received 1 injection 1102 (1029) received 2 injections	Mean age: 4.43 y	1 or 2 doses varicella vaccine Comparator for estimated VE: Historical age adjusted data	Event rate for any confirmed or suspected varicella-like illness for 1 and 2 doses respectively, over-all and after known exposure (Sero-prevalence)		Estimated VE: (Historical controls -Not eligible for meta-analysis)
Cenoz et al. 2013 (71) Spain	Case-control Funded by the Health Department of the Regional Government of Navarre (Project 77/09) and by the Spanish Ministry of Health and Social Services.	Inclusion: <u>Cases:</u> children 15 m to 10 years, varicella confirmed by PCR between May 1, 2010 and June 30, 2012 <u>Controls:</u> Selected from primary care database, 8 controls per case-patient, no earlier varicella diagnosis. Matched by pediatric practice, district of residence and date of birth (within 1 year) Vaccination status from database		54 cases 432 controls		1 or 2 doses of varicella vaccine (Varivax) Time since vaccination between 35 weeks and 6 years	Varicella incidence according to 1 or 2 vaccine doses	Visit to pediatrician, migrant parents	VE (tabel 1) Adjusted VE 1 dose 87 % (60 – 97 %) 2 doses 97 % (80 – 100 %) For adjusted VE according to age < 3 y and ≥ 3 y, see table 1. Children with 2 doses had received dose 2 recently, therefore impossible to calculate waning

Thomas et al.-2014 (67) USA	Matched case- controll Outbreak setting Funding: Centers for Disease Con- trol and Preven- tion, US	Inclusion: Cases from vari- cella outbreaks and matched classmate controls from West Virginia public schools, 5-18 years old, January 2010 to May 2011. Exclusion: Prior varicella history based on physician diagnosis or pa- rental report, children re- ceiving immunosuppressive therapy or had an acquired or congenital immune defi- ciency, contraindication to varicella vaccine or received varicella vaccine within 42 days of rash onset (for cases) or date of rash onset of the matched case (for controls) were not eligible for partici- pation. <u>Case definition:</u> Acute maculopapulovesicu- lar rash without other appar- ent cause than varicella in a West Virginia public school. <u>Breakthrough varicella:</u> a case that developed varicella >42 days after vaccination. <u>A school outbreak defini-</u> <u>tion:</u> 3 or more cases of vari- cella Vaccination information was collected from school, health department and healthcare provider immunization infor- mation systems.	Total 498 children, 133 cases and 365 controls		Intervention: 1 dose varicellavac- cine 2 doses varicellavac- cine Comparator: Unvaccinated (Varivax and ProQuad)	Varicella incidence All varicella and moderate/severe varicella Varicella incidence by time since vaccination according to 1 or 2 vac- cine doses	VE (VE = [1 – odds ratio] ×100%) <u>All varicella</u> 1-dose 83.2% (69.2–90.8) <0.001 2-dose 93.9% (86.9–97.1) <0.001 <u>Moderate/severe varicella</u> 1-dose 88.2% (72.7–94.9) <0.001 2-dose 97.5% (91.6–99.2) <0.001 VE effect according to <u>years since</u> <u>receipt of first dose of varicella vac-</u> <u>cine</u> <5 years 93.0% (75.0–98.1) 5–9 years 88.0% (72.4–94.8) ≥10 years 81.8% (57.8–92.1) VE according to <u>years since receipt</u> <u>of second dose of varicella vaccine</u> <3 years 92.8% (72.4–98.1) 3–5 years 87.8% (65.1–95.8) >5 years 50.7% (0–97.5) 0.64
---------------------------------------	---	--	--	--	---	---	--

Andrade et al. 2018 (70) Brazil	Matched case-control study Not funded by industry	November/2013 to December/2015 Children aged 15–32 months with rash and suspected as having varicella, either clinically or confirmed by laboratory tests. Inclusion: Children targeted for vaccination (aged 15 months) born from June 2012 onwards, and residing in any of the two study municipalities included in the study, were eligible. Exclusion: Children without vaccination cards to confirm vaccination history; children with contraindications for varicella vaccination; and children who received varicella vaccine within the prior 42 days were excluded.		168 cases and 301 controls		One dose MMRV (Prorix-Tetra) -196 received tetravalent (Priorix tetra) 12 received monovalent (various types)	Any severity and moderate/severe cases	Asthma, older siblings at day care, age	. <u>VE-adjusted</u> Any severity 86% (72-92) Moderate/severe (more than 50 lesions) 93% (82-97)
Vazques-2001 (69) US	Matched case-control study (matched according to both age and pediatric practice) Not funded by industry	Inclusion cases and controls: From March 1997 and November 2000, healthy children between 13 months and 16 years with potential cases of chickenpox were identified by active surveillance of pediatric practices in the New-Haven, Connecticut, area. Two controls per child with chickenpox, matched according		202 cases 389 controls		One dose (Varivax)	Any severity and moderate/severe cases A		VE% according to severity (adjusted): Any severity 87% (78 - 92) (text) Moderate/severe: 97% (93 -99) (Results text)

		to both age and pediatric practice. Exclusion: Immunocompromised children bc of an underlying disease History of chickenpox and children who received the vaccine within the preceding four weeks							
Vazquez –2004 (68) FHI	Matched case-control – follow up from 2001 results Not funded by industry	Inclusion From March 1997- June 2003, Case subjects, identified by active surveillance of all practices, children 13 months or older who were clinically diagnosed as having chickenpox and who also had a polymerase chain reaction (PCR) test result that was positive for varicella-zoster virus DNA. For each case subject, 2 controls were selected, matched by both age and pediatric practice. Exclusion: Immunocompromised children bc of an underlying disease		339 cases, 669 controls		One dose (Varivax)	1. Incidence of varicella by time Since Vaccination 2. Incidence of varicella by time since vaccination and age at the Time me of Vaccination*	sex, race, location of care during the day, history of asthma, use of corticosteroids, and receipt of varicella vaccine within 28 days after being immunized with the MMR vaccine	1. Effectiveness of the Varicella Vaccine by Time Since Vaccination (table 3) 2.Effectiveness of the Varicella Vaccine by Time Since Vaccination and Age at the time of Vaccination* (Table 4)

Liese-2013 (72) Germany	A prospective, matched case-control study Funded by industry	Conducted from February 2008 to October 2010 in 35 pediatric practices. Children 1-6 years old. Inclusion of cases and controls: Children at least 1 year of age, born on or after July 1, 2003, who had their residence in Germany, at least 1 previous well-child visit to the practice, and for whom written informed consent was provided, were eligible to participate as cases if they had suspected clinical varicella disease at the time of study entry. Children matched by age and pediatric practice, fulfilling the same criteria as cases but without history or present clinical diagnosis of varicella, were eligible to be included as controls. Exclusion: Any history of hypersensitivity to any component of the varicella vaccines, a congenital or acquired immunodeficiency, were receiving treatment with immunosuppressive therapy, had a previous history	Follow up 5 y after vaccination	432 cases with PCR-confirmed variella (ATP) 432 matched controls		1.1 dose of OKA/GSK varicella vaccine (Varilrix) 2. Any varicella vaccine (including Varilrix, Varivax, Priorix-tetra)	Any severity and moderate/severe in PCR confirmed cases Vaccine effectiveness over time, fig 1.	Age and school or day-care attendance	Adjusted vaccine effectiveness 95% CI: <u>Any severity (PCR confirmed) adjusted</u> 1 dose GSK-Varilrix : 71,5% (49,1-84,0) 1 dose any varicella vaccine: 86,4% (77.3–91.8) <u>Moderate/severe disease (PCR confirmed) adjusted:</u> 1 dose GSK-Varilrix: 94,7% (77,8-98,7) 1 dose any varicella vaccine: 97,7% (90,5-99,4)
---	--	--	--	--	--	--	---	--	--

		of varicella by physician records or parental report or had a lack of documented vaccination history.							
Latasa-2018 (65) Madrid, Spain	Screening and matched case control study Not funded by industry	Children 15m-13 years, period 2007-2015 using Sentinel Physicians Network (SPN) source data. 1 case :2 controls The inclusion criteria 1) individuals between 15 months and 13 years of age and 2) individuals who presented with a clinical profile compatible with chickenpox according to the case definition used in the SPN. The first two patients who consecutively attended the same clinic after the case were selected as controls if they met the following criteria: 1) an age similar to the case ($\pm$ 5 months), 2) treated by the same paediatrician and 3) not suffering from the disease at the time of selection. Exclusion: cases and controls: 1) vaccination against	Follow up to max 10 y after vaccination	120 cases 247 controls		1 dose monovalent vaccine (Varivax)	Any severity Moderate/severe disease		(1-OR) x 100 All cases (PCR confirmed and not PCR confirmed) 92.4% (80.8 to 97.0) PCR confirmed cases 91.8% (64.3 to 98.1) Moderate/severe cases 100% (table 3)

		chickenpox not recommended (immunosuppression due to underlying disease or medication), 2) personal history of chickenpox recorded in the medical history or reported by the parents prior to the vaccination date and 3) unknown vaccination status or date of birth No specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.							
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

Vedlegg 4: Alternative strategier

- Første dose vannkoppevaksine (monovalent) tilbys ved 15 måneder og andre dose vannkoppevaksine (monovalent) tilbys ved 18 måneders alder
- Første dose vannkoppevaksine (monovalent) tilbys ved 15 måneder og andre dose vannkoppevaksine (monovalent eller tetravalent MMRV) tilbys ved 3 års alder
- Første dose vannkoppevaksine (monovalent) tilbys ved 15 måneder og andre dose ved 11 års alder (MMRV)
- Midlertidig vaksinasjonsinnsats (catch-up) for å vaksinere ikke-immune barn over 15 måneder opp til 15 års alder ved programstart.

(se tabell under for fullstendig oversikt over vurderte vaksine scenarioer brukt i modellering)

	Dose en	Organisatoriske vurderinger:	Dose to	Organisatoriske vurderinger:
Scenario 1	15 måneders alder MMR+V	Vannkoppevaksine og MMR tilbys samtidig. (Forventet flokkbeskyttelse for yngre barn)	18 måneders alder Monovalent vannkoppevaksine eller MMRV vaksine	- Vil innebære opprettelse av et nytt vaksinebesøk på helsestasjonen - Beskyttelse fra 2 doser vannkoppevaksine i alderen der vannkopper forekommer hyppigst.
Scenario 2	1.dose: 15 måneder alder MMR+V		3 års alder Monovalent vannkoppevaksine eller MMRV vaksine	- Vil innebære opprettelse av et nytt vaksinebesøk på helsestasjonen - Vanskelig alder å sette vaksine. Kan påvirke akseptans hos foresatte og helsepersonel. - Barnet følges av foreldre til helsestasjonsbesøk –fordel for kommunikasjon om vaksinen til foreldre - Oppnår beskyttelse fra 2 doser vannkoppevaksine i alderen der vannkopper forekommer hyppigst. - Kan gis som MMRV istedenfor monovalent vaksine
Scenario 3	1 dose: 15 måneders alder MMR+V	Se over	2.dose 7 år (2. skoletrinn) Monovalent vannkoppevaksine eller MMRV vaksine samtidig med DTP- IPV vaksine.	- Allerede etablert vaksineringsstidspunkt: Samvaksinerings med DTP-IPV på 2.trinn - Kan gis som MMRV og samtidig flytte MMR vaksinen frem fra 11 års alder. Dette vil spare en konsultasjon i barnevaksinasjonsprogrammet - Kan være utfordrende å gjennomføre, spesielt uten foresatte. Kan føre til tillegskonsultasjoner og utsettelse av vaksinerings.
Scenario 4	1.dose 15 måneders alder MMR +V	Se over	2.dose 11 år (6. skoletrinn) MMRV	Langt intervall- lite kunnskap om et så langt intervall

Vedlegg 5: Studier på populasjonseffekter etter innføring av vannkoppevaksine

Land/region (programstart)	Studiedesign/observasjons periode	Aldersgruppe r	regime og dekning	effekt	Endring i alvorlig sykdom	Aldersendring	Herpes-zoster	Referanser
Argentina (nasjonalt program 2015)	Økologisk tidsserieanalyse med negativ binomisk modell, 2005–2019	Alle	En-dose-program (12 mnd); dekning 44,8 % første år, ca. 78 % innen 2016–2019	Incidensen sank > 50 % nasjonalt	Ikke rapportert	største reduksjon hos 12–23 mnd og 2–4 år, men redusert i alle aldersgrupper.	Ikke rapportert	Barrenec hea 2025 (1)
Tyrkia (program fra 2013)	Multisenter kohort av pediatriske sykehusinnleggelser i 17 byer, 2008–2018	Barn < 18 år;	En-dose-vaksine ved 12 mnd; dekning > 90%	Hospitalisering Total OR 0,75; 95 % KI 0,64–0,88). 1–5-åringer sank innleggelser 60,2 %; økte i aldersgruppene 11–15 (OR 1.42; 95% CI 1.08–1.86) og > 15 OR 1.42; 95% CI 1.08–1.86)	Andel alvorlig varicella med komplikasjoner (sekundære infeksjoner, respirasjons-/nevrokomplikasjoner) falt betydelig.	medianalderen høyere for sykehusinnleggelser	Ikke rapportert	Dinleyici 2025 (2)
Israel (2008, 2-dose MMRV)	Retrospektiv tidsserieanalyse 2003–2020.	Målgruppe (1–7 år) og hele befolkningen (<1 og ≥7 år).	2-dose-program (12 mnd + 6–7 år) med dekning på 97 % 1-dose 93% 2-dose.	estimert 81,8% reduksjon i målgruppen og 67,1% reduksjon totalt.	Varicellarelaterte direkte medisinske kostnader falt 82 % i målgruppen og 51 % totalt.	Størst nedgang i 1-2 år. Nedgang i alle aldersgrupper.	Ikke rapportert.	Fallach 2025 (3)

Kina (Quzhou) (to-dose strategi fra 2018)	Retrospektiv kohort av barn født 2009–2014; oppfølgingsperiode 2011–2021.	Fødselskohortene 2009–2014	Før 2018 ble 1 dose brukt (dekning 26,7 %), etter innføring av to doser økte deknningen til 55,9 %.	Estimert signifikant reduksjon i insidens (HR = 0,04 etter endring i strategi.	Ikke rapportert.	Relativ økning i alder	Ikke rapportert.	Wen 2024 (4)
Japan (< 20 år) (universell vaksinasjon 2014)	Analyse av japansk sykehusdatabase; trend i antall innlagte varicella-, herpes-zoster- og slag-pasienter, 2010-2021	Personer < 20 år	To-dose-program (12 og 18 mnd); dekning ~40 % før programmet, > 90 % etter	Antall sykehusinnleggelser for varicella sank betydelig etter innføringen; antallet for herpes zoster og iskemisk slag endret seg ikke	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ingen endring i zoster hos < 20 år	Ishimaru 2023 (5)
Panama (nasjonalt program 2015; booster introdusert 2018)	tidsserieanalyse av nasjonalt sykehusregister 2005–2019	Barn < 14	En dose 12 mnd; booster etter 4 år (innført 2018); dekning 42,6 % i 2014 og 91,4 % i 2019; booster-dekning 40 % i 2020	årlige innleggelser sank 47 % ; hospitaliseringsratene redusert 47,7 % tidsserieanalyse estimerte 88,3 % reduksjon i 0–14-år, 79,4 % for < 1 år og 93,7 % for 1–4 år	Reduksjon i alvorlige sykehusinnleggelser	Aldersfordelingen skiftet – før programmet var 1–4-årige mest berørt; etter programmet ble < 1 år den største gruppen, med gjennomsnittsalder 4 måneder	Ikke rapportert	Miranda 2023 (6)

Tyskland (oppdatering 2006–2022)	Analyse av nasjonal varicella-sentinel, helsetryggedata og meldesystem 2006–2022	< 1 år, 1–4 år, 5–9 år, 10–14 år, 15–19 år	To-dose-program (12–15 mnd og 15–23 mnd); dekning 1 dose 88,9 %, 2 doser 85,1 % ved 4–7 år i 2020	Sentineldata: insidensen sank 90 % hos < 1 år, 95,5 % hos 1–4 år, 89,2 % hos 5–9 år; 57% 10–14 * 64% 15–19* 78% > 20 * * 2006–2014	Ikke spesifisert	Ingen skift aldersgrupper	Ikke rapportert	Moek 2023 (7)
Finland (nasjonalt program 2017 av barn < 12)	Populasjonsbasert registerstudie av primærhelsekontakter 2014–2022	Alle	To-dose-program 18 mnd og 6 år; 1-dose dekning 85–87 % (2019–2022), 2-dose 58 %; catch-up-dekning for tidligere kohorter 18–82 %	Sammenliknet med før-vaksinasjon (2014–2016) falt varicella-relaterte kontakter i primærhelsetjenesten 92–98 % i målgruppen, 87 % hos uvaksinerte < 1 år. Også fall i alle andre aldre.	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Salo 2023 (8)
USA (insidens) 1995–2019)	Aktiv (1995–2010) og passiv (1990–2019) overvåkning i ulike stater.	Alle	Overgang fra 1 dose (1995) til 2 doser (2007); dekning økende, > 90 % (2007)	90% reduksjon i 1-dose-perioden, totalt 97% reduksjon.	Ikke rapportert	Relativ økning i medianalder, men reduksjon i alle aldersgrupper	Ikke rapportert	Marin 2022 (9)

USA (sykehusinnleggelser og dødsfall 1990–2019)	Retrospektiv analyse av National Inpatient Sample og dødsregisteret 1990–2019	Personer < 50 år	Overgang fra 1 dose (1995) til 2 doser (2007); dekning > 90 % i 2007	sykehusinnleggelse r og dødsfall sank 94 % og 97 %; 90 % av nedgangen skjedde i 1-dose-perioden, med ytterligere reduksjon etter 2-dose	Se effekt	Medianalderen for innlagte økte relativt, men reduksjon i alle aldersgrupper	Ikke rapportert	Marin 2022 (10)
USA (utbrudd 1995–2019)	Overvåking av varicella-utbrudd i amerikanske delstater, sammenlikning av 1- og 2-dose-perioder.	Alle	1 dose (1995–2006), 2 doser fra 2007	Antall utbrudd sank 80 % i 1-dose-perioden og 82 % i 2-dose-perioden; median størrelse på utbrudd falt fra 15 til 7 tilfeller, og varighet fra 45 til 30 dager [41]	Ikke rapporter	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Leung 2022 (11)
Taiwan (2004)	Kohort av ~932 000 barn født 2004–2008; oppfølging 2004–2014.	Barn 0–11 år	En-dose (12 mnd) med høy dekning (93–97 %)	Insidens sank fra 4,71 til 0,81 per 1000 personår (over 80 % reduksjon); insidens av gjennombrudds-varicella falt fra 3,90 til 1,94 per 1000 personår; vaksineeffekt 82–93 %.	Få sykehusinnleggelser (0,024 %).	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Cheng 2018 (12)

Global gjennomgang (flere land)	Systematisk litteraturgjennomgang av varicella-relaterte sykehusinnleggelser 2016	Hovedsakelig barn < 5 år og generell befolkning	Varierende programmer (én eller to doser); dekning 77–95 %	Reduksjon i varicella-relaterte sykehusinnleggelse r: USA 81,4–99,2 % (barn < 4 år), Uruguay 94 %, Canada 93 %, Tyskland 62,4 %, Australia 76,8 %, Spania 83,5 %, Italia 69,7–73,8 %	Se hovedfunn til venstre	Ikke spesifisert	Ikke spesifisert	Hirose 2016 (13)
Spania (nasjonale data)	Retrospektiv analyse av nasjonale sykehusutskrivinger 2005–2010	Hele befolkningen	noen regioner innførte rutinemessig vaksine ved 15–18 mnd fra 2006, andre ungdom	Årlig sykehusrate for varicella var 4,14 per 100 000. Hos barn < 5 år sank raten fra 46,77 til 26,55 per 100 000 (≈43 % reduksjon)	Sykehusrate for herpes zoster økte marginalt (9,71 → 10,90 per 100 000) på grunn av økning blant > 84-åringer; ingen forskjell etter vaksinasjonsstrategi	Ikke rapportert	Ingen forskjell i zoster mellom regioner	Gil-Prieto 2014 (14)
Brasil (tetravalent MMRV innført 2013)	Økologisk studie av nasjonale data 2010–2016	< 1 år, 1–4 år, 5–14 år	En-dose tetravalent vaksine ved 15 mnd; to-dose fra 2018	Reduksjon i dødlighet: <1 57%; 1-4 49%; 5-14 17. Reduksjon hospitalisering: <1 40%; 1-4 47%; 5-14 16%	Se hovedfunn til venstre	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ribeiro 2020 (15)
Colombia (UVV 2015)	Retrospektiv tidsserieanalyse med ARIMA-modell 2008–2019	1–4 år (målgruppe), < 1 år, ≥ 5 år	En-dose-program (12 mnd) fra juli 2015;	70,5 % reduksjon i målgruppen og 54,8 % reduksjon totalt i 2019.	Mortalitetsrate ned 41% (1-4 år) og 8.1% (total) (ikke signifikant).	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Pawaskar 2022 (16)

		og hele befolkningen	dekning > 90 % fra 2016					
Italia – Puglia (regional URV 2006, MMRV 2009)	Økologisk studie og registeranalyse 2003–2012	Barn < 5 år (fokus)	1 dose ved 15 mnd fra 2006; MMRV med andre dose innført 2009. 1-dose 49 % (2006-kohort) , 91,1 % (2010-kohort) ; 2-dose dekning 64,8 % for 2005-kohorte n	Insidensen sank fra 122,5 til 13,7 per 100 000 mellom 2003–2005 og 2009–2012 (IIR = 0,11)	hospitaliseringsraten sank fra 3,9 til 1,1 per 100 000 (HRR = 0,29) [54] ; hospitaliseringskostnader falt fra 319 000 til 106 000 € per år	Reduksjon i alle aldresgrupper. Ingen relativ endring i medialalder.	Ikke rapportert	Tafari 2015 (17)
USA – to-dose aktiv overvåking (Antelope Valley (AV) og West Philadelphia (WP))	Aktiv overvåking 1995–2010 med fokus på effekten av 2-dose-programmet (2007– 2010)	Alle aldersgrupper	1 dose (1995), to doser fra 2007	Fra 2006 til 2010 sank varicella-insidense n 76,3 % i WP (og 67,1 % i AV; sammenlignet med 1995 var nedgangen 97 %.	De fleste rapporterte tilfeller under 2-dose-perioden hadde milde sykdomstrekk; < 1 % ble sykehusinnlagt	Medialalderen blant vaksinerte steg fra 8 til 9 år i AV og fra 6 til 7 år i WP; blant uvaksinerte økte medialalderen fra 12 til 16 år i AV og 15-20 i WP	Ikke rapportert	Bialek 2013 (18)

Referanser:

1. Barrenechea GG, Sanchez R, Bastos LS. Impact of single-dose varicella vaccination in Argentina, by province: a time series study. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(2):e202410412.
2. Dinleyici EC, Kurugol Z, Devrim I, Bayram N, Dalgic N, Yasa O, et al. Pediatric Varicella-related Hospitalization in Turkey Between 2008 and 2018: Impact of Universal Single Dose Varicella Vaccine (VARICOMP Study). *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2025;44(1):83-9.
3. Fallach N, Lasalvia P, Pawaskar M, Chodick G, Greenberg D, Kujawski SA. Impact of Universal Varicella Vaccination in Israel: A Time-Series Analysis, 2003 to 2020. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2025;(no pagination).
4. Wen T, Fang Q, Fu C, Zheng C, Pan J, Zheng B, et al. The impact of the implementation of the two-dose varicella vaccine immunization strategy in Quzhou: A retrospective birth cohort study. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2024;20(1):2408847.
5. Ishimaru S, Michihata N, Kawamura Y, Uda K, Matsui H, Fushimi K, et al. Trend in the Numbers of Hospitalized Patients With Varicella, Herpes Zoster, and Ischemic Stroke in Japanese Individuals <20 Years of Age Before and After Implementation of Universal Varicella Vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2023;42(7):626-8.
6. Miranda KU, DeAntonio R, Norero X, Estripeaut D. The impact of varicella vaccination: A 2005-2019 interrupted time series analysis. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2023;19(3):2278927.
7. Moek F, Siedler A. Trends in age-specific varicella incidences following the introduction of the general recommendation for varicella immunization in Germany, 2006-2022. *BMC Public Health*. 2023;23(1):2191.
8. Salo H, Perala J, Hannila-Handelberg T, Sarvikivi E, Luomala O, Ollgren J, et al. Decline in varicella cases contacting primary health care after introduction of varicella vaccination in Finland - A population-based register study. *Vaccine*. 2023;41(43):6535-41.
9. Marin M, Leung J, Anderson TC, Lopez AS. Monitoring Varicella Vaccine Impact on Varicella Incidence in the United States: Surveillance Challenges and Changing Epidemiology, 1995–2019 *The Journal of infectious diseases*. 2022;226(Supplement_4):S392-S9.
10. Marin M, Lopez AS, Melgar M, Dooling K, Curns AT, Leung J. Decline in Severe Varicella Disease During the United States Varicella Vaccination Program: Hospitalizations and Deaths, 1990-2019. *The Journal of infectious diseases*. 2022;226(Suppl 4):S407-s15.
11. Leung J, Lopez AS, Marin M. Changing Epidemiology of Varicella Outbreaks in the United States During the Varicella Vaccination Program, 1995-2019. *The Journal of infectious diseases*. 2022;226(Suppl 4):S400-s6.
12. Cheng H-Y, Chang L-Y, Lu C-Y, Huang L-M. Epidemiology of Breakthrough Varicella after the Implementation of a Universal Varicella Vaccination Program in Taiwan, 2004–2014. *Scientific Reports*. 2018;8(1):17192.

13. Hirose M, Gilio AE, Ferronato AE, Ragazzi SLB. The impact of varicella vaccination on varicella-related hospitalization rates: global data review. *Revista Paulista de Pediatria (English Edition)*. 2016;34(3):359-66.
14. Gil-Prieto R, Walter S, Gonzalez-Escalada A, Garcia-Garcia L, Marín-García P, Gil-de-Miguel A. Different vaccination strategies in Spain and its impact on severe varicella and zoster. *Vaccine*. 2014;32(2):277-83.
15. Ribeiro MZ, Kupek E, Ribeiro PVZ, Pinheiro CEA. Impact of the tetra viral vaccine introduction on varicella morbidity and mortality in the Brazilian macro regions. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(6):702-9.
16. Pawaskar M, Gil-Rojas Y, Irene Parellada C, Rey-Velasco A, Beltrán C, Prieto E, et al. The impact of universal varicella vaccination on the clinical burden of varicella in Colombia: A National database Analysis, 2008–2019. *Vaccine*. 2022;40(35):5095-102.
17. Tafuri S, Fortunato F, Cappelli MG, Cozza V, Bechini A, Bonanni P, et al. Effectiveness of vaccination against varicella in children under 5 years in Puglia, Italy 2006-2012. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015;11(1):214-9.
18. Bialek SR, Perella D, Zhang J, Mascola L, Viner K, Jackson C, et al. Impact of a routine two-dose varicella vaccination program on varicella epidemiology. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1134-40.

Vedlegg 6: Nordisk samarbeidsgruppe

Kari Johansen. Public Health Agency of Sweden

Annika Ersson. Public Health Agency of Sweden

Ida Aase Glode Helmuth. Danish Health Authority

Kamilla Sigríður Josefsdóttir. Centre for Health Security and Communicable Disease Control

Heini Salo. Finnish Institute for Health and Welfare

Silje Lae Solberg. Norwegian Public Health Institute

Eli Heen. Norwegian Public Health Institute

Lene Juvet. Norwegian Public Health Institute

Hanne Nøkleby. Norwegian Public Health Institute

Joakim Øverbo. Norwegian Public Health Institute

Ingun Heiene Tveteraas. Norwegian Public Health Institute

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Februar 2026
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra www.fhi.no