

Hur har införandet av barnvaccination mot pneumokocker påverkat incidens i invasiv pneumokocksjukdom?



Helena Kolberg, ST-läkare
Infektionskliniken, NU-sjukvården

Rapport 2017:10

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2017:10

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/225611>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt

Närhälsan FoU primärvård

FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Kjell Reichenberg, docent.

FoUU-centrum Fyrbodal, Västra Götalandsregionen

Sammanfattning

Denna litteraturstudie syftar till att undersöka hur insjuknandet i invasiv pneumokocksjukdom (IPD) har påverkats efter införandet av vaccination mot pneumokocker i det allmänna barnvaccinationsprogrammet i de skandinaviska länderna. Vaccination mot pneumokocker infördes i det svenska barnvaccinationsprogrammet 2009 och vaccinet ges i 3 doser vid 3, 5 och 12 månaders ålder. Resultaten visar att incidens i allvarlig pneumokockinfektion minskade i totalpopulationen efter införandet av vaccination. Minskningen sågs mest uttalad hos barn <2 år, men man har även sett att flockimmunitet uppträtt då sjunkande incidens också sågs i icke vaccinerade åldersgrupper. En samtidig ökning i incidens sågs dock i invasiv pneumokocksjukdom orsakad av pneumokockserotyper som inte ingått i vaccinet. Denna utveckling bör följas i framtiden.

Nyckelord

Invasive pneumococcal infection, vaccination, conjugate vaccine, incidence

Introduktion

Pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*) är den vanligaste orsaken till samhällsförvärd lunginflammation och bakteriell hjärnhinneinflammation. I 20-30 % av infektionerna ses också samtidig blodförgiftning [1]. Dödligheten i dessa infektioner är hög, i USA beräknar man dödligheten vid lunginflammation orsakad av pneumokocker till 5 %, vid blodförgiftning med pneumokocker till 20 % och vid hjärnhinneinflammation orsakad av pneumokocker till 30 % [1]. Pneumokockinfektioner kan drabba alla åldrar, men det är framförallt äldre personer ≥ 65 år samt barn < 2 år som drabbas av allvarlig infektion (så kallad invasiv pneumokockinfektion). Andra riskgrupper är människor med vissa kroniska sjukdomar eller som av någon annan anledning har nedsatt immunförsvar. Invasiv pneumokockinfektion (IPD, invasive pneumococcal disease) definieras som fynd av pneumokocker från annars steril lokal så som blod, likvor, ledvätska och pleuravätska [2].

Vi känner idag till knappt 100 olika typer av pneumokocker, så kallade serotyper. Vaccin mot pneumokocksjukdom har funnits tillgängligt sedan 1970-talet i form av polysackaridvaccin som rekommenderats till särskilda riskgrupper. Det pneumokockpolysackaridvaccin som används idag (förkortas PPV) har effekt på 23 serotyper av pneumokocker och betecknas PPV23. Polysackaridvaccinet består av kolhydrat från bakteriens kapsel. Detta vaccin har dålig effekt på små barn som inte kan bilda antikroppar mot rena kolhydrater. PPV23 kan ges till barn > 2 år och rekommenderas idag till barn > 2 år och vuxna med ökad risk att drabbas av allvarlig pneumokockinfektion [2]. Vidare har framtagits konjugatvaccin mot pneumokocker där protein är bundet till kolhydrat i bakteriens kapsel. Detta möjliggör antikropps bildning också hos små barn. 2009 infördes vaccination mot pneumokocker i allmänna barnvaccinationsprogrammet i Sverige. I Norge infördes pneumokockvaccin i barnvaccinationsprogrammet 2006 [3] och i Danmark 2007 [4]. I barnvaccinationsprogrammet i Sverige ges 3 doser vid 3, 5 och 12 månaders ålder [1].

Det första konjugatvaccin som introducerades var PCV7 (PCV förkortning för pneumococcal conjugate vaccine) med effekt mot 7 serotyper av pneumokocker. Vidare utvecklades PCV10 och PCV13 med effekt mot 10 respektive 13 serotyper. PCV10 är godkänt för vaccination av barn mellan 6 veckor och 5 år. PCV13 är godkänt för vaccination av barn från 6 veckor och vuxna [2].

Syfte

Syftet med litteraturstudien var att undersöka hur införandet av konjugatvaccin mot pneumokocker i det allmänna barnvaccinationsprogrammet har påverkat incidens i invasiv pneumokocksjukdom i de skandinaviska länderna.

Metod

PubMed har använts som databas. Sökning 2017-03-02 (pneumococc* AND vaccin* AND (conjugate OR prevenar OR PCV*) AND invasive AND incidence AND (infection OR disease) AND (denmark OR norway OR sweden) AND ("last 10 years"[Pdat] AND Humans[Mesh])) gav 48 träffar. 11 av dessa artiklar exkluderades då de berörde studier gjorda utanför Skandinavien. Reviewartiklar exkluderades, totalt tre stycken. Ytterligare 24 artiklar exkluderades efter genomgång av titel och abstract då de inte berörde frågeställningen. Två artiklar exkluderades då särskilda riskgrupper studerats (HIV- respektive cancerpatienter).

Detta resulterade i 8 artiklar som samtliga studerats i sin helhet. För att inkluderas i litteraturstudien skall artiklarna behandla hur införandet av konjugatvaccin mot pneumokocker i barnvaccinationsprogrammet inverkat på incidensen av invasiv pneumokocksjukdom.

Resultat

I en dansk populationsbaserad kohortstudie publicerad 2010, studerades de tidiga effekterna av konjugatvaccin ett år efter införandet i barnvaccinationsprogrammet. (Pre-vaccinationsperioden 2000-07 och post-vaccinationsperioden 2008) [5]. Denna studie visade sjunkande incidens i IPD efter införandet av vaccination mest uttalat i åldersgruppen <2 år där man såg en minskning med 57 % (54,8 fall/100000 till 23,8 fall/100000). Man såg också att incidensen i den totala populationen minskade signifikant (19,6/100000 till 17,1/100000). I åldersgruppen 2-4 år sågs en ökning i incidens, dock ej signifikant (8,5/100000 till 11,8/100000). Någon signifikant minskning sågs inte i åldersgruppen ≥65 år (65,9/100000 till 61,2/100000), medan signifikant minskning sågs i övriga åldersgrupper (5-17 år, 18-49 år, 50-64 år).¹

Insjukandet i pneumokockmeningit minskade signifikant i totala populationen (1,6/100000 till 1,2/100000) samt i åldersgruppen 50-64 år (2,1/100000 till 1,3/100000). I övriga åldersgrupper sågs minskning i incidens, om än ej signifikant.

2014 publicerades ytterligare en dansk nationell kohortstudie av samma huvudförfattare. Man undersökte då hur incidens och mortalitet i invasiv pneumokocksjukdom förändrats före (2000-07) jämfört efter införandet av PCV7 (2008-10) och vidare hur samma parametrar förändrades efter bytet från PCV7 till PCV13 (2011-13). Man studerade också hur insjukandet i vaccinsertyper och icke-vaccinsertyper förändrats efter införandet av vaccination [6]. Resultatet i denna studie visade att den totala incidensen av fall i invasiv pneumokocksjukdom minskade signifikant från 19,5 fall/100000 före införandet av vaccination till 18,0/100000 under perioden med PCV7-vaccination och ytterligare signifikant minskning till 15,6/100000 vid vaccination med PCV13. Minskningen var störst i åldersgruppen <2 år där incidensen var 55,1/100000 före vaccinationsinförandet och vidare 25,9/100000 efter införandet av PCV7 respektive 16,0/100000 efter införandet av PCV13. Resultatet visade också förändring i serotypsdistribution. I åldersgruppen ≥65 år orsakades, före vaccinationsintroduktionen, IPD i 41 % av fallen av PCV7-serotyper jämfört 6 % under PCV13-perioden. Man såg en samtidig ökning från 30 % till 59 % i IPD orsakad av icke-PCV7-serotyper.

Meningitincidensen minskade med ca en tredjedel i totalpopulationen efter vaccination med PCV13 jämfört före införandet av vaccination. Minskningen var signifikant endast i åldersgruppen <2 år. Den högsta incidensen sågs i åldersgruppen ≥65 år och ingen signifikant minskning i incidens sågs i denna riskgrupp efter införandet av barnvaccination.

¹ Genomgående i de refererade artiklarna definieras statistisk signifikans som $p < 0,05$ för riskkvoter. Riskkvoter avser här risk för IPD under en tidsperiod dividerad med risken under en annan tidsperiod.

I ytterligare en dansk studie publicerad 2012 jämfördes insjuknandet i invasiv pneumokocksjukdom före (2000-07) och efter (2008-10) införandet av vaccination baserat på nationella data där danska populationen utgjorde kohortgrupp [4]. Resultatet av denna studie visade att incidensen i IPD i hela populationen minskade signifikant från 19,5/100000 till 17,7/100000. Signifikant minskning sågs i åldersgrupperna <2 år, 0-5 år, 5-17 år, 18-49 år, 50-64 år och ≥65 år. I åldersgruppen 2-4 år sågs ingen signifikant minskning i incidens. Signifikant minskning i incidens i hela populationen sågs i invasiv pneumokocksjukdom orsakad av vaccinserytyper där incidensen mer än halverades. Det sågs hos totalpopulationen en samtidig ökning i IPD orsakad av icke-vaccinserytyper (11,8/100000 till 13,9/100000). Denna ökning var signifikant i grupperna 2-4 år, 0-5 år, 50-64 år, 5-64 år samt ≥65 år. Icke signifikant ökning sågs i grupperna <2 år, 5-17 år samt 18-49 år.

Man såg hos totalpopulationen också en signifikant minskning i meningitincidens (1,6/100000 till 1,2/100000). Också här sågs minskningen signifikant i vaccinserytyper (0,6/100000 till 0,2/100000) under perioden, medan insjuknandet i icke-vaccinserytyper låg oförändrat (1/100000) före och efter vaccinationsinförandet. Signifikant minskning i meningitincidens sågs i åldersgrupperna <2 år, 0-5 år, 50-64 år och 5-64 år. I övriga åldersgrupper var minskningen inte signifikant.

Fyra norska studier har granskats. I den första rapporten, publicerad 2008 inkluderades samtliga norska medborgare <5 år åren 2002-07. Åren före införandet av barnvaccination mot pneumokocker (2002-05) sågs en successiv ökning i fall av IPD (25,0/100000 till 42,9/100000). Ett år efter införandet av vaccination (2007) sågs en minskning i incidens mest uttalat hos barn <2 år (67,7 till 32,6/100000). Minskningen i totala studiepopulationen <5 år var signifikant (36,0 till 19,7/100000). Minskningen i IPD orsakad av vaccinserytyper var signifikant, medan insjuknandet i IPD orsakad av icke-vaccinserytyper istället ökade i totalpopulationen, ökningen var dock ej signifikant [3].

Samma huvudförfattare publicerade 2010 en studie där man undersökt hur epidemiologin i invasiv pneumokocksjukdom förändrades i totalpopulationen två år efter införandet av vaccination (2008) jämfört två år före vaccinationsinförandet (2004-05). Den totala minskningen i IPD-incidens hos barn <5 år var 35,9/100000 till 9,9/100000. Minskningen sågs i IPD orsakad av PCV7-serotyper (26,9/100000 till 1,4/100000). I IPD orsakad av icke-PCV7-serotyper sågs ingen signifikant minskning i populationen <5 år (9,0/100000 till 8,5/100000). Signifikant minskning i incidens i invasiv pneumokocksjukdom påvisades, utöver åldersgruppen <5 år, i åldersgrupperna 5-19 år, 40-64 år samt ≥65 år. Ingen signifikant minskning sågs i åldersgruppen 20-39 år. I totala populationen ≥5 år sågs signifikant minskning i IPD orsakad av PCV7-serotyper från 12,3/100000 till 6,4/100000. En icke signifikant ökning av IPD orsakad av icke-PCV7-serotyper sågs i populationen ≥5 år (10,9/100000 till 12,2/100000). Mest uttalad var ökningen ≥65år (33,3/100000 till 40,6/100000), endast i denna åldersgrupp var ökningen signifikant [7].

Steens et al visade i en norsk populationsstudie publicerad 2013 att den totala incidensen i IPD minskade från 23/100000 före barnvaccination (2005) till

15/100000 efter vaccinationsintroduktionen (2010). Vid införandet av PCV13 sågs ytterligare en minskning till 13/100000 (2012). Minskningen var störst i åldersgruppen <2 år (77/100000 (2005) till 20/100000 (2010) till 8,1/100000 (2012)). I övriga åldersgrupper sågs mest uttalad minskning i incidens i vaccinsertyper hos åldersgruppen ≥ 65 år där incidensen i PCV7-serotyper minskade från 46/100000 (2005) till 7,5/100000 (2010). IPD orsakad av PCV13-serotyper minskade i samma åldersgrupp från 27/100000 (2010) till 18/100000 (2012). Incidensen i icke-PCV7-serotyper sågs öka efter införandet av PCV7 i barnvaccinationsprogrammet. Ökningen sågs mest uttalad i åldersgruppen ≥ 65 år [8].

Samma huvudförfattare publicerade 2015 ytterligare en studie med syfte att beräkna förväntad incidens i IPD orsakad av vaccinsertyper (inkluderat både PPV23 och PCV13) respektive icke-vaccinsertyper, i den äldre populationen ≥ 65 år, kommande år (2014-19). Som del i resultat sågs att totala IPD-incidensen i denna åldersgrupp minskade från 73/100000 före introduktion av PCV7 (2004-06) till 54/100000 (2010-11) och vidare 34/100000 efter införandet av PCV13 (2013-14) [9].

I en svensk studie publicerad 2016 samlades data på invasiva pneumokockisolat från kliniska mikrobiologiska laboratoriet i Stockholm från åldersgrupperna 0-2 år, 2-<18 år, 18-<65 år samt ≥ 65 år under perioden 2005-14. Man studerade hur invasiv pneumokockinfektion har påverkats efter införandet av PCV7 2009 och vidare efter införandet av PCV13 2011 [10]. Studiens resultat visar en något sjunkande incidens i invasiv pneumokocksjukdom mätt på hela befolkningen efter införandet av PCV7 och ytterligare en liten minskning i incidens efter övergång till PCV13. Den totala incidensen sjönk från 16/100000 2005 till 9/100000 2014. I åldersgruppen <2 år var minskningen signifikant både efter införandet av PCV7 och PCV13 jämfört före vaccination. Minskningen mellan övergången från PCV7 till PCV13 var dock inte signifikant. Totala incidensen i denna grupp var 28,4/100000 före vaccination och 10,6/100000 i post-vaccinationsperioden. I åldersgruppen 2-<18 år var incidensen i IPD låg redan före vaccination, men också här sågs en minskning efter införandet av vaccination. I denna åldersgrupp sågs inga fall av IPD orsakad av PCV7-stammar år 2011. I populationen 18-<65 år sågs minskning i incidens efter införandet av vaccination och ytterligare minskning vid övergång till PCV13. Hos patienter ≥ 65 år sågs ingen signifikant minskning i totala IPD-incidensen även om incidensen i vaccinsertyper minskade signifikant både efter införandet av PCV7 och vidare efter övergången till PCV13. Fem år efter införandet av vaccination sågs i åldersgruppen ≥ 65 år att 68 % av IPD orsakades av icke-PCV13-serotyper.

Diskussion

Ett flertal studier har gjorts i Sverige, Norge och Danmark där man undersökt insjuknandet i invasiv pneumokocksjukdom efter införandet av vaccination i det allmänna barnvaccinationsprogrammet. Resultaten i de studier som inkluderats i denna litteraturstudie överensstämde övervägande och visade att införandet av

vaccination mot pneumokocker har minskat allvarliga fall av pneumokocksjukdom.

Samtliga studier visade att införandet av PCV i barnvaccinationsprogrammet minskade incidens i invasiv pneumokocksjukdom mest uttalat hos barn <2 år. Resultaten visade också på så kallad flockimmunitet då majoriteten av studierna visade en minskning av IPD också i de åldersgrupper som inte inkluderas i barnvaccinationsprogrammet. En signifikant minskning av fall i IPD sågs även hos totalpopulationen i samtliga studier. Varierande resultat sågs i åldersgrupperna ≥ 2 år. I tre av studierna tittade man på gruppen barn <5 år där incidensen sågs signifikant sjunkande, anledningen till detta beror dock främst på minskningen i gruppen <2 år [3, 4, 7]. I gruppen unga vuxna och vuxna <65 år sågs sjunkande incidens av IPD med varierande signifikans. Också i åldersgruppen ≥ 65 år sågs varierande resultat avseende minskad incidens i IPD efter införandet av barnvaccination.

De studier som undersökt insjuknandet i vaccinseryper jämfört icke-vaccinseryper visade, utöver en signifikant minskning hos totalpopulationen i IPD orsakad av vaccinseryper, på en ökning i IPD orsakad av icke-vaccinseryper. Detta benämns i litteratur som serotypskifte. Att totala insjuknandet i IPD ändå minskade torde bero på att många av de serotyper som orsakar allvarlig pneumokocksjukdom täcks av vaccinet PCV13 [11]. Dessa siffror varierar dock. I en amerikansk studie från 2010 beskrivs att IPD hos barn i USA, vid införandet av barnvaccination år 2000, i ca 80 % av fallen orsakades av PCV7-serotyper. Man såg också en flockimmunitet hos ovaccinerade vuxna med en markant sjunkande incidens i IPD i samtliga åldersgrupper, inte minst i riskgruppen ≥ 65 år [12]. Vid införandet av vaccination i Sverige sågs en annorlunda serotypsfördelning jämfört den amerikanska studien, med PCV7-täckning i ca 50-70 % av IPD-fallen hos svenska barn <5 år [13]. I Galanis et al sågs ingen signifikant minskning av totala incidensen i IPD i åldersgruppen ≥ 65 år, även om incidensen i vaccinseryper minskade vilket ytterligare illustrerar problemet med serotypskifte som visat sig tydligt sedan införandet av barnvaccination. Att man i den svenska studien, fem år efter vaccinationsinförandet, såg att 68 % av IPD hos äldre orsakades av icke-PCV13-serotyper väcker frågan hur skyddande dessa vacciner kommer att vara i framtiden och belyser vikten av fortsatt övervakning. Vaccinerna är framtagna utifrån de serotyper som visat sig vara vanliga hos barn, vilka inte helt överensstämmer med de serotyper som företrädesvis påvisas i den äldre befolkningen.

A.Steens et al 2015 beskriver hur incidens i IPD orsakad av vaccinseryper förväntas förändras hos äldre kommande år. I studien sågs sjunkande incidens i IPD hos äldre (≥ 65 år) efter införandet av barnvaccination som resultat av indirekt skydd och därmed förmodas också antalet IPD-fall minska ytterligare de kommande åren. NNV (number needed to vaccinate) för PCV13 kommer öka sekundärt till detta och potentialen för PCV13 att förhindra IPD i riskgruppen ≥ 65 år kommer således successivt att minska. Kombinationen av PPV samt PCV13 ses idag som bästa skydd mot IPD i denna åldersgrupp, även om den extra effekten av PCV13 beräknas vara marginell om endast några år [10].

Några av studierna har separat redovisat hur insjuknandet i pneumokockmeningit påverkats. Meningit ingår i invasiv pneumokocksjukdom (IPD) och resultatet i dessa studier visar att incidens i meningitsjukdom också minskat i första hand hos de små barnen. Även i totalpopulationerna sågs signifikant minskning.

Eftersom invasiv pneumokocksjukdom rapporteras i samtliga skandinaviska länder finns data lättåtkomligt för studier och studiepopulationerna överensstämmer således med ländernas totalpopulation. Detta medför dock att inkluderade fall, i några av de uppföljande studierna, återkommer och därmed inkluderas upprepat i resultat. I de genomgångna studierna består urvalet också av något varierande åldersgrupper vilket kan innebära en svaghet vid jämförelse av resultat.

Konklusion/slutsats

I samtliga artiklar beskrivs en sjunkande incidens i invasiv pneumokocksjukdom efter införandet av barnvaccination mot pneumokocker, men man ser också att insjuknandet i serotyper som inte ingår i vaccinet ökar. Minskad incidens i IPD ses mest uttalat hos barn <2 år. I de undersökningar man också studerat förändring i incidens efter övergång från PCV7 till PCV13 ses ytterligare en minskning i incidens, om än inte så stor, men också här mest uttalat i den yngsta åldersgruppen.

Referenser

1. Folkhälsomyndighetens referensmetodik. Publicerad mars 2012. URL: [http://referensmetodik.folkhalsomyndigheten.se/w/Streptococcus_pneumoniae_\(NLI,_ÖLI,_sepsis,_CNS\)](http://referensmetodik.folkhalsomyndigheten.se/w/Streptococcus_pneumoniae_(NLI,_ÖLI,_sepsis,_CNS)) [åtkomst 2017-03-16].
2. Folkhälsomyndigheten. Publicerad 2016-12-13. URL:<https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-a-o/pneumokocker/> [åtkomst 2017-03-16].
3. Vestrheim DF, Løvoll Ø, Aaberge IS, et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008; 26:3277-81.
4. Ingels H, Rasmussen J, Andersen PH, et al. Impact of pneumococcal vaccination in Denmark during the first 3 years after PCV introduction in the childhood immunization programme. *Vaccine* 2012; 30:3944-50.
5. Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Benfield TL, et al. Early effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal disease after the introduction in the Danish Childhood Immunization Programme. *Vaccine* 2010; 28:2642-7.
6. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, et al. Impact of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* 2014;59:1066-73.
7. Vestrheim DF, Høyby EA, Bergsaker MR, et al. Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2+1 dose schedule. *Vaccine* 2010; 28:2214-21.
8. Steens A, Riise Bergsaker MA, Aaberge IS, et al. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine* 2013; 31:6232-8.
9. Steens A, Vestrheim DF, Freiesleben de Blasio B, et al. Pneumococcal vaccination in older adults in the era of childhood vaccination: Public health insights from a Norwegian statistical prediction study. *Epidemics* 2015; 11:24-31.
10. Galanis I, Lindstrand A, Darenberg J, et al. Effects of PCV7 and PCV13 on invasive pneumococcal disease and carriage in Stockholm, Sweden. *Eur Respir J* 2016;47:1208-18.
11. Internetmedicin. Publicerad 2017. URL: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=2664> [åtkomst 2017-03-27].
12. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201(1):32-41.
13. Hedlund J, Sorberg M, Henriques Normark B, Kronvall G. Capsular types and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* among children in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2003;35(8):452-8.

Studie-författare	Popula-tion	Fall/100000 Pre-vacc	Fall/100000 Post-vacc	Fall/100000 Post PCV7	Fall/100000 Post PCV13	Fall/100000 Vaccin-serotyp Pre-vacc	Fall/100000 Vaccin-serotyp Post-vacc	Fall/100000 Icke-vaccin-serotyp Pre-vacc	Fall/100000 Icke-vaccin-serotyp Post-vacc
Vestrheim <i>et al</i> 2008	0-5 år	36	19,7*	-	-	23,9*	10,0*	8,0	9,0
	<2 år	67,7	32,6*	-	-	-	-	-	-
Ingels <i>et al</i> 2012	Total	19,5	17,7*	-	-	7,66	3,81*	11,8	13,9*
	<2 år	54,5	25,2*	-	-	36,5	3,85*	18,0	21,3
	≥65 år	65,5	59,7*	-	-	27,1	13,9*	38,5	45,8*
Harboe <i>et al</i> 2010	Total	19,6	-	17,1*	-	-	-	-	-
	<2 år	54,8	-	23,8*	-	36,7	7,7*	-	-
	≥65 år	65,9	-	61,2	-	-	-	-	-
Harboe <i>et al</i> 2014	Total	19,5	-	18,0*	15,6*	-	-	-	-
	<2 år	55,1	-	25,9*	16,0*	-	-	-	-
	≥65 år	65,5	-	60,0*	49,4*	-	-	-	-
Vestrheim <i>et al</i> 2010	<5 år	35,9	9,9*	-	-	26,9	1,4*	9,0	8,5
	≥5 år	-	-	-	-	12,3	6,4*	10,9	12,2
	≥65 år	-	-	-	-	42,4	24,0*	33,3	40,6*
Steens <i>et al</i> 2013	Total	23	-	15*	13*	-	-	-	-
	<2 år	77	-	20*	8,1*	64	0,8*	-	-
	≥65 år	-	-	-	-	-	-	-	-
Steens <i>et al</i> 2015	≥65 år	73	-	54*	34*	-	-	-	-
Galanis <i>et al</i> 2016	Total	16	9*	-	-	-	-	-	-
	<2 år	28,4	10,6*	-	-	-	-	-	-

* = p<0,05

Närhälsan

Närhälsan FoU primärvård, FoUU-centrum Fyrbodal,
Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal