



Folkhälsomyndigheten

Övervakning av immunitetsläget - seroepidemiologiska studier

Kunskapssammanställning över metoder för provinsamling



Övervakning av immunitetsläget - seroepidemiologiska studier

Kunskapssammanställning över metoder för provinsamling

Bindningar och jäv

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

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

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

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

Denna titel kan beställas från: Folkhälsomyndighetens beställningsservice c/o Strömberg,
120 88 Stockholm. Fax: 08-779 96 67. E-post: folkhalsomyndigheten@strd.se.

Den kan även laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/.

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

© Folkhälsomyndigheten, 2014.

ISBN 978-91-7603-277-0 (pdf)

ISBN 978-91-7603-278-7 (print)

Förord

Undersökningarna av seroimmunitet utgör en viktig grundpelare i uppföljningen av det nationella vaccinationsprogrammet och ger värdefull information om behov av förändringar i programmet.

Det har skett flera förändringar av det nationella vaccinationsprogrammet sedan Smittskyddsinstitutet 2007 genomförde den senaste undersökningen av seroimmunitet för uppföljning av programmet. Efter beslut av Socialstyrelsen har vaccination mot pneumokocker och humant papillomvirus införts. De har också beslutat om ändring av tidpunkt för påfyllnadsdos av vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund och en fjärde dos av vaccin mot polio, difteri, stelkramp och kikhosta. Från och med 2016 kommer de som är födda 2002 eller senare att erbjudas en femte dos av vaccin mot kikhosta, difteri och stelkramp. Socialstyrelsen har lämnat underlag till regeringen för beslut om att inkludera vaccination mot hepatit B i det nationella programmet. Även andra vacciner kan komma att bli bedömda av Socialstyrelsen under de närmaste åren.

Med anledning av redan genomförda och planerade förändringar finns det skäl att genomföra en ny insamling av prov för immunitetsundersökning med början 2015.

Eftersom deltagandet i de randomiserade nationella tvärsnittsstudierna har blivit allt lägre fanns det behov av att ta fram denna kunskapssammanställning som belyser

- eventuella möjligheter att öka deltagandet baserat på nationella och internationella erfarenheter
- för- och nackdelar med olika metoder för insamling av prov
- hur Folkhälsomyndigheten kan genomföra framtida immunitetsundersökningar beroende på frågeställning med fokus på organisation och kostnad

Målsättningen för kommande seroepidemiologiska studier har tagits fram av en arbetsgrupp bestående av Ann Lindstrand, Karina Godoy, Tiia Lepp, Eva Netterlid och Ingrid Uhnoo, Enheten för Vaccin och register, Mia Brytting, Margaretha Ljungman, Andreas Mörner och Lena Wehlin, Enheten för Laborativ vaccinuppföljning, och Sharon Kühlman-Berenson, Enheten för Epidemiologi och hälsoekonomi.

Underlaget har skrivits av Rigmor Thorstensson och granskats av avdelningschef Anders Tegnell och programchef Ingrid Uhnoo.

Folkhälsomyndigheten

Johan Carlson
Generaldirektör

Innehåll

Förord	5
Förkortningar	10
Sammanfattning	11
Summary	13
Seroepidemiological studies - review of methods for sample collection	13
Bakgrund	15
Förändring av det nationella vaccinationsprogrammet	15
Syfte med seroepidemiologisk övervakning	15
Nytan av seroepidemiologiska studier i vaccinuppföljningen – vunna erfarenheter	16
Före introduktion av vaccination	16
Sjukdomar i utrotnings- och elimineringsfas	17
Sjukdomar i kontrollfas	18
Influensa	19
Immunitet i vissa grupper	19
Internationella studier	19
Metoder för insamling av serumprov	20
Tvärsnittsstudier	20
Kohortstudier	20
Tvärsnittsstudier i Sverige	20
Syfte	22
Metod	23
Översikt av metoder för insamling av prov för nationella tvärsnittsstudier	24
Individuell inbjudan till ett randomiserat urval av befolkningen	24
Sverige	24
Andra länder	27
Insamling av prov via laboratorier	29
Prov som blivit över efter andra analyser	29
Extra blodprov som tas i samband med annan provtagning	31
Prov från biobanker	32

För- och nackdelar med olika insamlingsmetoder	32
Representativitet	32
Individuell inbjudan	32
Prov från laboratorier	33
Jämförelse av insamlingsmetoder	34
Förbättringsåtgärder för att öka deltagandet i framtida populationsbaserade seroepidemiologiska studier	35
Individuell inbjudan till ett randomiserat urval av befolkningen	35
Urval	35
Organisation	35
Återkoppling till deltagarna	35
Rekommendationer för kommande immunitetsundersökningar	36
Insamling av prov på laboratorium	37
Rekommendationer för kommande immunitetsundersökningar	37
Slutsatser	38
Målsättning för kommande seroepidemiologiska studier	39
Vaccinrelaterade mål för 2015	39
Specifika sjukdomsrelaterade mål	39
Polio	39
Mässling och röda hund	39
Difteri och stelkramp	39
Överväganden och alternativ för nationell insamling av prov 2015-2017	40
Stickprovsstorlek	40
Urvalsstorlek	40
Individuell inbjudan till ett randomiserat urval av befolkningen	40
Insamling av prov från laboratorium	40
Representativitet i urvalet	40
Jämförelse med tidigare seroepidemiologiska undersökningar	41
Förslag på valideringsstudier	41
Alternativ för provinsamling	42

Alternativ 1 Individuell inbjudan till ett randomiserat urval av hela befolkningen i ett begränsat antal församlingar	42
Alternativ 2 Insamling av prov som blivit över från andra laboratorieanalyser från alla åldrar	42
Alternativ 3 Individuell inbjudan till ett randomiserat urval av barn 2-15 år kombinerat med insamling av prov som blivit över från andra laboratorieanalyser för åldrarna 8-> 80 år	42
Uppskattad insamlingskostnad för olika alternativ	43
Förslag till insamlingsmodell för Folkhälsomyndighetens seroepidemiologiska övervakning från och med år 2015	44
Styrkor	44
Svagheter	44
Möjligheter	44
Risker	45
Förslag till kompletterande analyser	45
Riktad insamling av prov i geografiska områden med dokumenterat låg vaccinationstäckning eller stor andel invandrare	45
Samordning av folkhälsoenkäter och insamling av prov bland annat för immunitetsundersökningar i framtiden.....	46
Referenser	47

Förkortningar

ECDC	European Centre for Disease Control and Prevention, Europeiska smittskyddsmyndigheten
EU	Europeiska unionen
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> typ b
HPV	Humant papillomvirus
MPR	Mässling, påssjuka, röda hund
SBL	Statens Bakteriologiska Laboratorium, föregångare till Smittskyddsinstitutet
SME	Smittskyddsenheterna
SMI	Smittskyddsinstitutet, föregångare till Folkhälsomyndigheten
WHO	Världshälsoorganisationen

Sammanfattning

I nationella seroimmunitetsprogram samlar man in prov från ett representativt urval av befolkningen i olika åldrar med geografisk fördelning i förhållande till folkmängd. Proven kan antingen samlas in genom individuell inbjudan till enskilda personer, som får lämna samtycke till deltagande och provtagning, eller genom insamling av prov som blivit över efter andra laboratorieanalyser.

Smittskyddsinstitutet (SMI, nuvarande Folkhälsomyndigheten) har genomfört nationella tvärsnittstudier för att mäta immuniteten i befolkningen vid fyra tillfällen sedan 1968 genom att samla in prov efter individuell inbjudan. Deltagandet har successivt sjunkit och i den senaste undersökningen 2007 varierade svarsfrekvensen mellan såväl åldersgrupper som kön. Bortfallet var så stort att eventuella könsskillnader inte kunde undersökas.

SMI har årligen sedan 2009 samlat in prov som blivit över på laboratorier för att följa immuniteten mot influensa A(H1N1)pdm09 efter genomgången infektion eller vaccination i befolkningen. Laboratorier med geografisk fördelning över landet har årligen under ett par veckors tid samlat in prov överblivna efter klinisk-kemiska analyser och med representativ ålders- och könsfördelning.

Nederländerna använder en liknande metod som Sverige med individuell inbjudan och har samma erfarenhet av ett allt större bortfall av deltagare. I USA och Tyskland samordnar de provinsamling för immunitetsstudier med sina folkhälsoundersökningar och -enkäter. De har ett betydligt högre deltagande, upp till 75-80 procent.

Flera länder, bland annat England/Wales och Australien, använder sig av överblivna prov från laboratorier och har goda erfarenheter av att rekommendera förändringar och följa upp de nationella vaccinationsprogrammen baserat på analys av sådana prov.

För undersökning av seroimmunitet 2015 föreslås att Folkhälsomyndigheten använder en kombination av provtagning genom individuell inbjudan till barn (2-15 år) och prov insamlade på laboratorier för äldre barn och vuxna (8 - >80 år). Detta möjliggör en direkt jämförelse av de två provtagningsmetoderna för barn mellan 8 och 15 år, samtidigt som man minimerar bortfallet och minskar kostnaden för insamling av prov från barn äldre än 15 år och vuxna. Prov från barn 2-15 år samlas in på ett begränsat antal orter, med förstärkta lokala insatser av sjuksköterskor med erfarenhet av provtagning på barn. Detta möjliggör validering av immunitetsdata mot vaccinationsstatus.

Folkhälsomyndigheten bör vidare

- analysera hur tillförlitliga uppmätta antikropps nivåer är över tid i prov insamlade från laboratorier 2009-2013

- genomföra pilotstudier med insamling av prov med olika metoder i geografiska områden med dokumenterat låg vaccinationstäckning eller stor andel invandrade till Sverige i vuxen ålder
- undersöka möjligheten att samordna folkhälsoenkäter och insamling av prov för immunitetsundersökningar

Summary

Seroepidemiological studies

- review of methods for sample collection

Serological surveillance provides estimates of population-level immunity against vaccine-preventable diseases using cross-sectional studies of antibody prevalence. There are two general approaches to serum sampling. Some countries collect sera from people randomly selected from a population-based sample after individual invitation and informed consent. Other countries use “residual” sera, that would otherwise have been discarded after analysis at laboratories for clinical chemistry or microbiology,

The Public Health Agency of Sweden has since 1968 conducted four national cross-sectional studies using population-based random sampling. The participation has gradually decreased and in the most recent seroepidemiological study conducted in 2007 the overall response rate was 24.6% with differences between both gender and age groups.

The Public Health Agency of Sweden has since 2009 collected residual samples to analyze the immunity against influenza A(H1N1)pdm09 after infection or vaccination of the population. Laboratories geographically distributed over the country have collected excess samples from clinical chemistry analysis during a couple of weeks every year.

In the Netherlands they use a similar method as Sweden with individual invitation and have the same experience with an increasing dropout rate. In the US and Germany they coordinate sample collection for seroepidemiological studies with public health surveys and have a much higher participation rate, reaching up to 75-80%.

Several countries for instance England/Wales and Australia use residual samples. This method has been used to predict the risk of future measles epidemics in both United Kingdom and Australia and for follow up of vaccination campaigns.

Based on the present review the Public Health Agency of Sweden is for the seroepidemiological study planned for 2015 recommended to use a combination of population-based random samples from children 2-15 years and residual samples from children above 8 years and adults. This will allow a direct comparison of the two sampling strategies for children between 8 and 15 years. In addition the participation rate among those over 8 years will be high and most importantly the cost for sample collection will be reduced with at least 50%. The sample collection in children aged 2-15 years will be limited to few study sites with nurses with experience from clinical trials in children. They will collect samples as well as give information on the history of vaccination.

In addition the Public Health Agency of Sweden is recommended to

- validate the reliability of antibody levels determined in residual samples collected yearly between 2009 and 2013
- conduct pilot studies with different approaches to serum sampling in geographical areas with low vaccination coverage or large proportion of immigrants from countries with low vaccination coverage
- investigate the conditions for coordination of public health surveys and collection of samples for seroepidemiological studies

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

Bakgrund

Förändring av det nationella vaccinationsprogrammet

Det har skett flera förändringar av barnvaccinationsprogrammet sedan SMI genomförde den senaste nationella undersökningen av seroimmunitet 2007. Vaccination mot pneumokocker och humant papillomvirus (HPV) infördes i programmet 2009 respektive 2012 efter beslut av Socialstyrelsen. De har också beslutat om ändring av tidpunkt för flera vaccinationer. Barn födda 2002 eller senare får påfyllnadsdosen av vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR) vid 6-8 års ålder, medan de som var födda tidigare fick andra dosen vid 12 års ålder. Barn födda 2002 eller senare får en fjärde dos av vaccin mot polio, difteri, stelkramp och kikhosta vid 5-6 års ålder, medan de som var födda tidigare fick vaccin mot difteri, stelkramp och kikhosta vid 10 års ålder. Från och med 2016 kommer de som är födda 2002 eller senare att erbjudas en femte dos av vaccin mot difteri, stelkramp och kikhosta. Socialstyrelsen har lämnat underlag till regeringen för beslut om att inkludera vaccination mot hepatit B i det nationella programmet. Även andra vacciner kan komma att bli bedömda av Socialstyrelsen under de närmaste åren, till exempel mot rotavirus och vattkoppsvirus.

Med anledning av redan genomförda och planerade förändringar finns det anledning att genomföra en ny insamling av prov för immunitetsundersökning med början 2015.

Syfte med seroepidemiologisk övervakning

Seroepidemiologisk övervakning baseras på att man regelbundet med samma metoder mäter förekomst av antikroppar i blodprov från ett representativt urval av befolkningen eller befolkningsgrupper för att uppskatta hur stor andel som har exponerats för ett smittämne eller har immunitet efter vaccination mot sjukdomar som kan förebyggas med vaccin (vaccinsjukdomar). Seroimmunitetsstudier är betydelsefulla för att:

- studera åldersrelaterad immunitet
- följa trender
- konfirmera rapportering av vaccinationstäckning och sjukdomsförekomst
- upptäcka icke-rapporterade utbrott
- ge grund för prognoser och modelleringar
- mäta immunitet inför ställningstagande om införande av nya vacciner
- ge underlag till Socialstyrelsen för eventuella ändringar i vaccinationsprogrammet
- undersöka om ändringar i programmet fått avsedd effekt
- uppfylla internationella rapportåtaganden till WHO

Allra viktigast är att studierna också kan indikera hur många i en befolkning/befolkningsgrupp, som fortfarande är mottagliga för smittämnet och om det finns behov av förändringar i programmet eller riktade kommunikations- och vaccinationsinsatser.

För de flesta vaccinsjukdomar finns det etablerade gränsvärden för immunitet för skydd mot infektion eller sjukdom. För andra, som kikhosta, påssjuka och HPV, finns inget definierat korrelet mellan specifika antikropps nivåer och skyddseffekt. Och för vissa vaccinsjukdomar (till exempel tuberkulos) är cellförmedlad immunitet viktigast.

Nyttan av seroepidemiologiska studier i vaccinuppföljningen – vunna erfarenheter

Seroepidemiologiska studier är viktiga för att utvärdera effekten av vaccinationsprogram, eftersom dessa ändrar immunitetsläget både hos vaccinerade och ovaccinerade individer. God följsamhet till vaccinationsprogram leder till att vaccinsjukdomen blir allt ovanligare, vilket i sin tur innebär att både de som är vaccinerade och ovaccinerade mer sällan exponeras för smittämnet och därigenom kan bygga upp en naturlig immunitet eller förstärka sin immunitet.

Sverige har liksom flera andra länder genomfört regelbundna seroepidemiologiska undersökningar för att följa upp effekten av det nationella vaccinationsprogrammet och bedöma behov av förändringar. Nedan följer exempel på hur resultat av data från seroepidemiologiska undersökningar använts nationellt och internationellt i olika faser av vaccinationsprogrammet.

Före introduktion av vaccination

Före introduktion av vaccin i ett nationellt program kan seroepidemiologiska studier ge väsentlig information om sjukdomsförekomsten i olika åldersgrupper. Ofta är det bara de med allvarligast sjukdom, som registreras inom sjukvården och därmed kan sjukdomsförekomsten i avsaknad av andra data underskattas inför ställningstagande till introduktion av vaccin i programmet. Studierna kan också visa att vissa grupper redan har god immunitet och därför inte behöver omfattas av ett nationellt program eller vid vilken ålder vaccinet lämpligast bör ges. Inför beslut om HPV-vaccination i Sverige visade Ryding et al. genom undersökning av förekomsten av antikroppar mot HPV-16 att bäst långsiktig skyddseffekt skulle man uppnå om vaccinet gavs till 12-åriga flickor (1). För studien användes prov från flickor/kvinnor 11-25 år insamlade dels nationellt i Seroimmunitet 1997 (2), dels regionalt i Skåne 2004-07. Inom ramen för en seroepidemiologisk studie 1991 undersöktes immunitet mot hepatit B-virus, som visade att endast 2 procent av befolkningen hade genomgått hepatit B-infektion, vilket då gav stöd till beslut att inte införa vaccination mot hepatit B i barnvaccinationsprogrammet (3).

Sjukdomar i utrotnings- och elimineringsfas

Inför eliminering av en vaccinsjukdom ger seroepidemiologiska studier information om befolkningens immunitet är över den nivå (tröskelvärde), som krävs för att förhindra omfattande utbrott i samhället. Tröskelvärdet för hur stor andel av befolkningen som behöver ha påvisbara antikroppar beror på hur smittsam sjukdomen är vid kontakt, för mässling och kikhosta uppskattningsvis 90-95 procent, för påssjuka 85-90 procent och för difteri, polio och röda hund 82-87 procent (4). Tröskelvärdet måste uppnås i alla grupper i befolkningen för att minimera risken för utbrott.

Polio

Seroepidemiologiska studier 1997 och 2007 (2, 5) visade att immuniteten mot poliovirus är fortsatt hög i befolkningen och varierade mellan 95 % och 98 % mot poliovirus typ 1, 2 respektive 3 i hela studiepopulationen. Totalt var 90 procent immuna mot samtliga tre typer och därmed uppfyllde WHO:s krav för ett poliofritt Sverige med en immunitet hos minst 85 procent av befolkningen (6). Även en studie riktad till utlandsfödda barn i åldern 14-16 år och inflyttade till Sverige efter 6 års ålder visade på mycket god immunitet (7, 8).

Mässling, påssjuka och röda hund

Seroimmunitet 1997 och uppföljning av tidigare vaccinationsstudier visade att skyddet mot mässling var tillfredsställande, då över 95 procent av populationen hade skyddande antikropps nivåer (2). Antalet individer med påvisade antikroppar mot påssjuka och röda hund sjönk däremot påtagligt i åldrarna 8-9 år och 10-11 år (73 respektive 80 procent), för att åter stiga efter den andra MPR-dosen vid 12 års ålder. Detta medförde att åldern för påfyllnadsdos tidigare lades från 12 år till 6-8 år för barn födda 2002 eller senare (9). Seroimmunitet 2007 gav stöd för denna ändring (5).

Såväl svenska som internationella seroepidemiologiska studier har visat att antikropps nivåerna är lägre efter vaccination än efter genomgången infektion. Detta har särskild betydelse för att bedöma hur länge de under graviditeten passivt överförda antikropparna kvarstår hos nyfödda och hur nationella vaccinationsprogram ska utformas i framtiden, framför allt avseende tidpunkt för första dosen av MPR. När vaccinet introducerades i programmet i Sverige 1982 hade majoriteten av mödrar genomgått infektionerna och därmed hade de nyfödda skydd mot dessa under längre tid än vad som är fallet nu, när de flesta mödrar är vaccinerade.

Difteri och stelkramp

Genom undersökning av prov insamlade 1979 och 1984 visade SBL (senare SMI) att 70 procent av kvinnorna och 50 procent av männen födda före mitten av 1950-talet, då vaccination mot difteri, stelkramp och kikhosta introducerades, saknade immunitet mot difteri (10). Till följd av denna låga immunitet inträffade ett

difteriutbrott i en socialt utsatt grupp i Göteborg 1984-85. Såväl Seroimmunitet 1997 som uppföljningar av tidigare vaccinationsstudier visade att antikropps nivåerna mot difteri sjönk mellan 5 och 9 års ålder vilket talade för att intervallet var för långt mellan tredje och fjärde dos (2). Detta medförde att åldern för påfyllnadsdos ändrades från 10 år till 5-6 år för barn födda 2002 eller senare (9). Samtidigt visade data att vuxna hade låga eller icke påvisbara antikropps nivåer mot difteri och immuniteten mot stelkramp var dålig hos kvinnor över 35 år och män över 65 år. Detta föranledde Socialstyrelsen att lägga till en femte förnyelsedos vid 14-16 års ålder för barn födda från 2002 och att utfärda rekommendationer till vuxna om profylax mot difteri och stelkramp med påfyllnadsvaccination vart tjugonde år (11).

Sjukdomar i kontrollfas

I ett pågående nationellt vaccinationsprogram ger regelbundna seroepidemiologiska studier anpassade till förändringar i vaccinationsprogrammen information om vissa åldersgrupper har dålig/sjunkande immunitet, vilket kan föranleda justeringar. När en sjukdom har minskat i befolkningen tack vare vaccination, leder det till en mindre naturlig påspädning av immuniteten (12). Höga nivåer av antikroppar ger en indikation om en nyligen genomgången infektion, och seroepidemiologiska studier kan därmed också klargöra hur vanlig en infektion är i befolkningen efter introduktion av vaccin. Efter vaccination kan sjukdomens allvarlighetsgrad förändras. Infektionen kan vara asymtomatisk eller ge lindriga symtom, som inte känns igen och därmed inte anmäls enligt Smittskyddslagen.

Kikhosta

Efter 17 års uppehåll återinförde Sverige 1996 vaccination mot kikhosta. Seroimmunitet 2007 visade att cirka 3 procent av vuxna varit infekterade med kikhostebakterie det senaste året. Dessa data har konfirmerats av en studie i fem EU-länder, där 1-6 procent av befolkningen årligen beräknas ha exponerats för kikhosta (13). Dessa data visar på en stor underrapportering av kikhosteinfektion hos vuxna och på en dold smittspridning. Samtidigt visade Seroimmunitet 2007 att andelen individer som saknade påvisbara antikroppar mot kikhosta var högst bland barn 4-5 år och 8-9 år (5, 14). Baserat på dessa resultat och ökning av rapporterade fall av kikhosta beräknas skyddets varaktighet till cirka 5 år efter vaccination. Internationella erfarenheter visar att just vaccinerade ungdomar i åldern 14-16 år är särskilt utsatta vid lokala utbrott (15). Därför har Socialstyrelsen beslutat om en påfyllnadsdos till denna åldersgrupp från och med år 2016 (9).

Haemophilus influenzae typ b (Hib)

Seroimmunitetsstudierna 1997 och 2007 gav inga hållpunkter för behov av påfyllnadsdoser efter grundvaccination av barn (2, 5, 16).

Influensa

Seroepidemiologiska undersökningar visade att cirka 5 procent av befolkningen hade antikroppar mot det pandemiska influensaviruset A(H1N1)pdm09 före vaccination 2007 och 2009. I maj 2010 hade andelen ökat till 48,6 procent med högst andel hos 5-14 åringar (76,2 procent). Ett år senare hade 52,2 procent höga antikropps nivåer, som kvarstod till 2011 (17). Antikropps nivåerna kvarstod även 2012 bland 25–34-åringar, vilket gav stöd för Socialstyrelsens beslut att inte rekommendera påfyllnadsdos av vaccin mot A(H1N1)pdm09 till gravida om de blivit vaccinerade tidigare (18).

Immunitet i vissa grupper

Riktade undersökningar kan behöva göras i områden med låg vaccinationstäckning, sjukdomsutbrott eller i grupper där många saknar immunitet. SMI genomförde 2007 en seroepidemiologisk studie, där immunitetsläget för vaccinsjukdomarna jämfördes bland utlandsfödda barn och barn födda i Sverige i åldersgruppen 14-16 år (7). Båda grupperna visade lika god immunitet, vilket talar för att skolhälsovården fungerar väl och uppfyller Socialstyrelsens föreskrift om upp vaccinering av utlandsfödda barn (19). Däremot kan det finnas grupper som saknar immunitet i områden med många inflyttade till Sverige i vuxen ålder från länder med suboptimal vaccinationstäckning, där det skulle vara av värde att genomföra seroepidemiologiska undersökningar. Detta gäller även i områden med stor andel antroposofier till exempel i Järna, där flera utbrott av mässling och röda hund rapporterats under de senaste åren.

Internationella studier

Behov av interventioner

I Finland genomfördes en nationell seroepidemiologisk studie för att mäta immuniteten mot difteri efter att en epidemi i Ryssland spridits över gränsen i början av 1990-talet. Studien visade att kvinnor över 40 år hade låga antikropps nivåer mot difteri, vilket föranledde en vaccinationskampanj riktad till dessa (20).

Inför introduktion av MPR-vaccination i Storbritannien 1986-87 visade de att 60 procent av ettåringarna var mottagliga för mässling och mer än 85 procent saknade antikroppar mot påssjuka och röda hund, medan 15 procent av 4-åringarna var mottagliga för mässling. Detta ledde till att de började vaccinera så tidigt som möjligt under andra levnadsåret och genomförde catch up-vaccination till 4-åringar under de första 4 åren 1988-91 (21).

Uppföljning av vaccinationskampanjer

Seroimmunitetsstudier 1986 och 1991 visade att andelen mottagliga för mässling i Storbritannien hade ökat bland barn i åldern 7-14 år. Med matematisk modellering förutsåg de en epidemi i mitten av 1990-talet och startade en masskampanj 1994 för att vaccinera alla skolbarn (22). 15,6 procent hade låga antikropps nivåer före

kampanjen jämfört med 6,6 procent efter kampanjen (23). I gruppen barn 2-4 år var fortfarande cirka 15 procent mottagliga för mässling, vilket resulterade i ett beslut att erbjuda 4-åringar en andra dos av MPR-vaccin från och med 1996 (24).

Seroimmunitetsstudier användes för att undersöka effekten av en kampanj för vaccination mot mässling och röda hund i Australien 1998. Cirka 40 procent av barn 10-12 år var mottagliga för röda hund före kampanjen, som resulterade i en minskning till 5 procent (25).

Sjukdomsförekomst

Seroepidemiologiska studier kan vara ett stöd för att studera trender när det gäller sjukdomsförekomst. Nederländerna noterade under en 10-års period en fördubbling av antalet rapporterade fall av kikhosta hos de som var 9 år eller äldre. Tack vare seroepidemiologiska studier kunde de utsluta att ökningen enbart berodde på effektivare diagnostik eller rapportering (26). I Australien, liksom i Sverige, gav en seroepidemiologisk studie indikation på att antalet fall av kikhosta ökade bland vuxna trots en låg, stabil rapportering av sjukdomsfall, vilket talar för en underrapportering av antalet fall (27). En holländsk studie visade på hög förekomst av påssjuka i en religiös grupp. 97 procent av de äldre än 5 år i denna grupp hade antikroppar mot påssjuka, trots att endast 44 procent av deltagarna mellan 1 och 19 år rapporterades vara vaccinerade (28).

Metoder för insamling av serumprov

Tvärsnittsstudier

I tvärsnittsstudier samlas prov från ett representativt urval av befolkningen i olika åldrar med geografisk fördelning i förhållande till folkmängd. Proven kan samlas in genom individuell inbjudan till enskilda personer, som får lämna samtycke till deltagande och provtagning.

Alternativt samlas prov från kliniker eller laboratorier i landet. Proven kan utgöras av 1) ”prov som blivit över” och i annat fall skulle kastas bort, 2) extra blodprov som tas i samband med annan provtagning eller 3) prov som förvaras i biobanker.

Kohortstudier

I kohortstudier samlar man regelbundet blodprov från en kohort av individer antingen för att följa incidensen av en sjukdom före introduktion av vaccination eller för att följa hur länge antikroppar (immunitet) kvarstår efter vaccination.

Tvärsnittsstudier i Sverige

SMI (tidigare SBL) har vid fyra tillfällen genomfört nationella tvärsnittsstudier för att mäta immuniteten i befolkningen. I den första studien, som genomfördes 1968, svarade 98 procent av de som mottagit en enkät och 77 procent av dessa lämnade blodprov för analys (29). I seroimmunitetsstudien 1991 deltog 70,6 procent av de

inbjudna (30), medan i undersökningarna 1997 och 2007 var deltagandet 54,2 procent respektive 24,6 procent (2, 5).

I de nationella tvärsnittsstudierna som genomförts sedan 1968 har prov samlats in genom individuell inbjudan till ett slumpvis urval av personer som ingår i respektive urvalsram (Tabell 1). Deltagandet har successivt sjunkit. I den senaste undersökningen 2007 varierade deltagandet mellan såväl åldersgrupper som kön (7,3 - 38,3 procent). Störst var bortfallet i åldrarna 16-34 år, där framför allt män hade ett lågt deltagande (10 procent). Kvinnor över 80 år hade också lågt deltagande (9 procent). Män och kvinnor uppvisade därför olika åldersfördelning, där männen i studien tenderade att vara äldre. Bortfallet var så stort att eventuella könsskillnader inte kunde undersökas. Ålder och kön är viktiga för att bedöma immuniteten i befolkningen. Åldersspecifika skillnader kan bland annat bero på skillnader i exposition för smittämnet eller genomgångna vaccinationer och tidpunkt för dessa. Könsskillnader kan förväntas, och kan till exempel bero på vaccination under militärtjänst. Barn mellan 2 och 15 år hade deltagande på 25,3-38,3 procent, men med stor variation mellan de olika upptagningsområdena (9,7 - 48,9 procent).

På lokal nivå har Smittskyddsenheterna (SME) organiserat insamlingen av prov från vuxna, som ombetts kontakta närmaste provtagande enhet (vårdcentral, lokalt sjukhus eller annan provtagande enhet) för blodprovstagning. Prov från barn har samlats in på orter, där det funnits sjuksköterskor med särskild erfarenhet av provtagning på barn.

I samband med den första studien 1968, som genomfördes inom ramen för ett WHO-samarbete om polioimmunitet, fick deltagarna besvara en enkät om sina vaccinationer mot polio. De ombads att kontrollera med information från barn- och skolhälsovården och journaler. Resultaten visade att enkätsvaren för barn var av god kvalitet. För vuxna var data avseende antal injektioner och tidpunkt för dessa mycket bristfällig (29). I samband med 1997 års studie tillfrågades därför endast om vaccinationsstatus för barn upp till 12 år. I samband med 2007 års insamling ställdes inga frågor om vaccinationsstatus, då svaren antogs bli alltför osäkra, dels för att flera vaccinationer hade tillkommit i programmet, dels för att det saknades ett gemensamt registreringssystem för vaccinationer.

Syfte

Seroepidemiologiska undersökningar utgör en viktig grundpelare i uppföljningen av det nationella vaccinationsprogrammet och ger värdefull information om behov av förändringar i programmet. Med anledning av att deltagandet i de randomiserade nationella tvärsnittsstudierna har blivit allt lägre och kostnaderna för insamling av prov ökat finns det behov av att ta fram ett underlag som belyser:

- eventuella möjligheter att öka deltagandet baserat på nationella och internationella erfarenheter
- för- och nackdelar med olika metoder för insamling av prov
- hur Folkhälsomyndigheten kan genomföra framtida immunitetsundersökningar beroende på frågeställning med fokus på organisation och kostnad

Metod

Underlaget är baserat på erfarenheter från genomförda seroimmunitetsstudier i Sverige, en systematisk genomgång av vetenskapliga artiklar och information från internationella folkhälso- och smittskyddsmyndigheters hemsidor samt genom personliga kontakter med medarbetare på Institutet för Hälsa och välfärd (THL) i Finland, Folkhälsoinstitutet i Norge, Statens Seruminstitut i Danmark och Institutet för folkhälsa och miljö i Nederländerna (RIVM).

Översikt av metoder för insamling av prov för nationella tvärsnittsstudier

Individuell inbjudan till ett randomiserat urval av befolkningen

Individuell inbjudan och insamling av prov från ett slumpvis urval av befolkningen kräver godkännande av etisk kommitté. Alla deltagare informeras om undersökningens syfte och hur den går till och ska sedan ge skriftligt medgivande till att delta i studien. Nedan redovisas erfarenheter från länder som regelbundet använder denna metod för provinsamling.

Sverige

Sverige har genomfört fyra nationella insamlingar med syfte att följa upp det nationella vaccinationsprogrammet och dessutom ett antal regionala studier.

Urval

Det statistiska urvalet har varierat mellan studierna beroende på huvudfrågeställning. Antalet individer i urvalen har anpassats till förväntat bortfall i olika åldersgrupper (Tabell 1). Urvalens storlek valdes för att kunna påvisa andelen immuna med ± 5 procent och antalet inbjudna har varierat mellan 3000-8000 individer. Urvalen har gjorts i Statistiska centralbyråns Befolkningsregister.

1968

Studien 1968 gjordes inom ramen för ett WHO-samarbete och avsåg att mäta immunitet mot poliovirus 10 år efter införd vaccination. Barn under 15 år utgjorde därför cirka 75 procent av urvalet. Först valdes slumpvis 26 distrikt som delades i tre strata motsvarande större städer, mindre orter och landsbygd och därefter gjordes ett randomiserat urval av befolkningen 2-69 år (29).

1991

Studien 1991 avsåg att mäta immunitet mot polio, difteri och stelkramp hos vuxna 18 år och äldre. Först valdes slumpvis ett antal församlingar i varje län. Antalet församlingar stod i proportion till antalet invånare i respektive län (30). I nästa steg valdes från 101 församlingar slumpvis 48 individer (hälften män och hälften kvinnor) i 5 åldersklasser (18->60 år) av den vuxna befolkningen i varje församling.

1997

Tvärsnittundersökningen 1997 var den första studien som hade som mål att mäta immunsvaren hos barn och vuxna mot alla smittämnen som vi vaccinerar mot i nationella program ((2), Tabell 1). För vuxna använde de samma geografiska urvalsprincip som 1991. Stockholms län undantogs dock, eftersom en särskild

Tabell 1. Nationella tvärsnittstudier i Sverige

Insamlingsår	Urvalsprincip	Ålder (år)	Antal inbjudna	Antal deltagare enkät	Antal provtagna	Lokal organisation	Ref.
1968	26 distrikt; 3 strata: storstäder, mindre orter, landsbygd; ålder (2-3; 4-5; 7-9; 11-12; 13-14; 15-19; 20-29; 30-39; 40-49; 50-59; 60-69 år) och kön	2-69	3031	2734 (90,2 %)	2294 (75,7 %)		(29)
1991	25 län; 101 församlingar; från varje församling 4 män och 4 kvinnor för de tre äldsta klasserna (35-44; 45-59; ≥60 år), 6 män och 6 kvinnor för de två yngsta klasserna (18-24; 25-34 år)	18->60	4800		3390 (70, 6%)	Smittskyddsenheter	(30)
1997	1) vuxna 23 län (Stockholm och Norrbotten undantaget): 79 församlingar; från varje församling 5 män och 5 kvinnor för de tre äldsta klasserna (35-49; 50-64; ≥65 år), 8 män och 8 kvinnor för den yngsta klassen (20-34 år); 2) barn (9-12 månader; 2-2,5; 5-5,5; 8,7-9,7; 10,5-11,5; 15; 18 år) på 5 orter (Umeå, , Ekerö, Norrköping, Jönköping, Kalmar) med sköterskor med erfarenhet av provtagning på barn; 3) 3 förlösningsskivliniker (Umeå, Linköping, Norrköping)	0->65	6700		3634 (54,2 %)	Smittskyddsenheter för vuxna; studiesjuksköterskor för barn;	(2)
2007	Randomiserat urval från 1) den vuxna befolkningen i hela Sverige, ålder och kön; 2) barn i 13 upptagningsområden (Umeå, Sundsvall, Sollentuna,	1->80	8426		2070 (24,6 %)	Smittskyddsenheter för vuxna; studiesjuksköterskor	(5)

seroepidemiologisk uppföljning av difterikampanjen 1995-96 genomfördes vid samma tid (31). Från vardera 79 församlingar valdes 46 individer (hälften män och hälften kvinnor) i fyra åldersklasser (20->65 år).

För barn upp till 18 år valdes 5 orter, som ur provtagningsynpunkt var lättillgängliga för sjuksköterskor med tidigare erfarenhet av liknande prov i samband med vaccinprovningar. Blodprov från varje årskohort bedömdes inte vara motiverad. De åldersgrupper som kom att ingå var nyfödda (navelsträngsblod), 9-11 månader, 2-2,4 år, 5-5,4 år, 9-10 år, 11-12 år, 15-16 år och 17-18 år för att fånga lägsta nivåer före påfyllnadsdoser enligt vaccinationsprogrammet och se om seroimmuniteten kvarstod under tonåren. 400 individer (hälften pojkar och hälften flickor) ingick i varje åldersklass. Navelsträngsblod samlades vid tre förlossningskliniker.

2007

Studien 2007 avsåg att vara en jämförelse med undersökningen 1997 avseende immuniteten i befolkningen. Dock utökades antalet åldersklasser både bland barn och vuxna ((5), Tabell 1). Vidare frångick man den geografiska stratifieringen och använde för vuxna (18->80 år) och barn 16-17 år ett nationellt enkelt och slumpmässigt urval stratifierat efter ålder och kön. 800 individer (hälften män och hälften kvinnor) valdes i varje åldersklass (sju klasser 16->80 år). När det gällde barn 2-15 år gjorde man ett slumpmässigt urval med stratifiering efter ålder av de som bodde nära 13 studiecentra med sjuksköterskor med tidigare erfarenhet av liknande provtagning. För barn under 15 år gjordes ingen könsuppdelning, varför urvalet begränsades till 400 individer för de fem äldsta åldersklasserna (6-15 år) och 500 individer för de två yngsta åldersklasserna (2-5 år).

I studien 2007 ville man särskilt undersöka antikropps-nivåer mot mässling och röda hund i navelsträngsblod för att bedöma effekten av vaccination, som infördes i programmet 1982. Målsättningen var att få in hälften av proven från kvinnor födda före 1981 och resterande födda 1981 eller senare. Navelsträngsblod samlades in i tidsföljd vid tio förlossningskliniker (40 prov/klinik) med klinikerna stratifierade proportionellt mot sin storlek (antalet förlossningar per år).

Studien 2007 omfattade också en särskild insamling av prov från utlandsfödda barn i åldern 14-16 år, som flyttat till Sverige efter 6 års ålder (7). Barnen skulle vara födda i ett land som hade mindre än 85 procent vaccinationstäckning mot polio eller ett land som hade haft poliofall under 2007. De skulle också vara bosatta och gå i skola i Storstockholm, Göteborg eller Malmö. 800 individer som uppfyllde dessa kriterier valdes slumpmässigt.

Organisation för provinsamling

I de senast genomförda nationella tvärsnittsstudierna har smittskyddsmyndigheterna (SME) varit lokalt ansvariga för provtagning av vuxna. En smittskyddssjuksköterska vid varje SME var kontaktperson för SMI, med de

provtagande enheterna (vårdcentraler, lokalt sjukhus eller annan provtagande enhet) och de individer som ingick i urvalet.

SME skickade ut deltagarinformation till individerna i urvalsgruppen och om en deltagare inte svarade skickade SME ut en skriftlig påminnelse. Deltagarna kontaktade själva lämplig/anvisad provtagande enhet.

För barn utgjorde studiesjuksköterskorna vid varje studiecentrum den lokala organisationen och ansvarade för kontakten med SMI och för provtagningen. Sköterskorna kontaktade föräldrarna per telefon om de inte svarat på den skriftliga inbjudan inom 1-2 veckor. Det skriftliga samtycket samlades in från föräldrar eller andra vårdnadshavare för barn upp till 15 år. Barn och ungdomar i åldrarna 15-18 år fick lämna eget skriftligt informerat samtycke. Även barn som var 12-15 år kunde om de ville lämna eget skriftligt samtycke tillsammans med förälder.

En barnmorska på varje förlossningsavdelning ansvarade för kontakten med SMI, för information till de blivande föräldrarna och för provtagningen.

De lokala organisationerna ansvarade för kostnaden för rekrytering och provtagning av vuxna, medan SMI betalade ersättning till studiesjuksköterskorna för varje barn, som de rekryterade till studien.

Återkoppling till deltagarna

I Seroimmunitet 1997 blev alla deltagare med låga antikropps nivåer mot difteri och stelkramp erbjudna en påfyllnadsdos liksom kvinnor som saknade antikroppar mot röda hundvirus. I övriga studier har ingen återkoppling skett. Deltagarna har inte fått någon ersättning för sitt deltagande.

Andra länder

Insamling av prov för immunitetsundersökningar samordnas i Tyskland och USA med omfattande folkhälsoundersökningar.

Nederländerna

I Nederländerna har de använt liknande urvalsprinciper som Sverige för de två populationsbaserade tvärsnittsstudier de genomfört 1995-96 och 2006-07 (32, 33). I fem regioner med ungefär lika stor befolkning valdes 8 kommuner ("municipalities") baserat på storlek. Ytterligare åtta kommuner med dokumenterat låg vaccinationstäckning ingick också i urvalet.

Studien 2005-06 omfattade också ett särskilt urval av första och andra generationens invandrare från 12 av kommunerna, som ingick i den nationella insamlingen.

Deltagarna fyllde i ett frågeformulär hemma och besökte en näraliggande klinik för att lämna blodprov. Deltagarna fick ett presentkort som ersättning.

I studien 1995-96 deltog totalt 66,5 procent av de inbjudna i enkätundersökningen och 55,6 procent lämnade blodprov (32). I undersökningen 2006-07 lämnade endast 32 procent prov (33). Liksom i Sverige hade de störst bortfall i gruppen unga män (15-29 år) och äldre kvinnor (>65 år). Även flickor under 5 år hade lågt deltagande (34).

USA

USA har sedan 1959 ett program för nationella folkhälsoundersökningar (35). Dessa är unika genom att de kombinerar intervjuer med standardiserade undersökningar och provtagningar av såväl vuxna som barn. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) är ansvariga för programmet och National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) för att ta fram nationell hälsostatistik. Undersökningarna pågår kontinuerligt med samma urvalsmetod, men har över tid olika frågeställningar och riktar sig till olika målgrupper för att kunna svara på aktuella behov.

Årligen sedan 1999 undersöker de ett representativt urval på cirka 5000 individer (0 månader och äldre) från 15 av totalt cirka 3000 administrativa enheter ("counties") med ungefär lika stor befolkning.

Intervjuerna genomförs i deltagarens hem. Hälsoundersökningarna och en del intervjuer görs i speciellt designade och utrustade mobila team ("mobile examination center", som består av 4 hopkopplade släpvagnar), som åker mellan de olika "counties". Undersökningen och provtagningen, som sker i den mobila enheten, tar mellan 40 minuter och 4 timmar beroende på ålder och kön. Blodprov tas på alla 1 år och äldre. Provtagning för immunitetsundersökningar mot vaccinsjukdomar har avsett difteri och stelkramp, mässling, påssjuka, röda hund, vattkoppor, hepatit B och HPV (36-51)

Deltagarna får ersättning mellan 40 och 125 US\$ beroende på ålder och dessutom reseersättning. De får också information om resultatet av sina provanalyser och undersökningar.

Bortfallet i de genomförda undersökningarna är lågt jämfört med både Sverige och Nederländerna. Under åren 1999-2010 har andelen som avstått från att delta i intervjuundersökningarna varierat mellan 16 och 21 procent (35) och mellan 20 och 25 procent har avstått från undersökningarna och provtagningarna. I allmänhet är deltagandet högre bland personer under 20 år (>80 procent) och lägre bland de över 70 år (<70 procent).

Tyskland

Tyskland kombinerar i likhet med USA nationella folkhälsoundersökningar med standardiserade undersökningar och provtagningar av både barn och vuxna. Robert Koch-institutet genomför undersökningarna på uppdrag av tyska hälsoministeriet. De gör årligen enkätundersökningar, som periodiskt kompletteras med undersökning och provtagning. Nationella folkhälsoundersökningar av vuxna

genomfördes 1991 och 1998 i det förenade Tyskland och har delvis legat till grund för den senaste undersökningen av vuxna 2008-2011, där enkäter kombinerades med undersökning och provtagning (52). Den första nationella insamlingen av data från barn och ungdomar 0-17 år genomfördes 2003-2006 (53).

Endast personer som talar eller förstår tyska ingår i urvalet. Urvalet stratifierades först geografiskt (180 kommuner för vuxna 18 år och äldre och 167 kommuner för barn under 18 år). Därefter valdes deltagare efter kön och ålder proportionellt mot befolkningens sammansättning och kommunens storlek och förväntat bortfall i olika grupper.

Intervju, undersökning och provtagning gjordes på en näraliggande klinik av ett mobilt team och tog 2-3 timmar. Provtagning för immunitetsundersökningar mot vaccinsjukdomar har avsett mässling, påssjuka, röda hund och polio (54-56).

Deltagarna fick en mindre kontant ersättning. De fick också resultatet av sina provanalyser och undersökningar till exempel information om immunitet mot vaccinsjukdomarna.

Bland de vuxna, som deltagit i folkhälsoundersökningen 1998 var bortfallet 38 procent medan bortfallet var 58 procent bland de nyrekryterade (52).

Bland barnen var bortfallet 33 procent med mindre variation beroende på ålder (30-37 procent) (53). Bortfallet var som förväntat högre bland icke-tyska medborgare (n=1 479), 49 procent jämfört med 32 procent för tyska medborgare (n=16 162). Bortfallsanalys tydde inte på någon skillnad i hälsorelaterade variabler.

Insamling av prov via laboratorier

Prov från laboratorier kan utgöras av 1) ”prov som blivit över” och i annat fall skulle kastas bort, 2) extra blodprov som tas i samband med annan provtagning eller 3) prov som förvaras i biobanker. Även i detta fall samlas prov in från ett representativt urval av befolkningen (män och kvinnor i olika åldrar) genom att prov samlas från utvalda laboratorier över landet. Urvalet kan variera över tid och mellan länder beroende på frågeställning.

Prov som blivit över efter andra analyser

Urval

Urvalet omfattar oftast konsekutiva prov, som har blivit över efter mikrobiologiska och/eller biokemiska analyser. Ofta försöker man undvika att ta med prov från individer med immunbrist liksom flera prov från samma individ. Information om ålder, kön och provtagningsdag anges på provet. Varje prov får ett unikt nummer, så att det inte kan spåras tillbaka till en enskild patient.

Organisation

Denna typ av insamling organiseras genom att den myndighet/institution, som ska genomföra immunitetsundersökningen kontaktar utvalda laboratorier och ber dem

(med eller utan ersättning) att under en viss tidsperiod plocka ut ett visst antal prov från barn, kvinnor och män i definierade åldersgrupper.

Erfarenheter

Sverige

SMI har årligen sedan 2009 samlat in överblivna prov för att följa immuniteten mot influensa A(H1N1)pdm09 efter genomgången infektion eller effekten av vaccination i befolkningen mellan 0 och >80 år (17). Laboratorier med geografisk fördelning över landet har årligen under ett par veckors tid samlat in cirka 2500 prov överblivna efter klinisk-kemiska analyser och med representativ ålders- och könsfördelning. I insamlingarna 2009-2011 och 2013 utgjorde urvalet 17 procent av proven från barn under 15 år. Bortfallet i denna grupp var 12 procent och kan i huvudsak förklaras av att urvalet för Västra Götaland var baserat på hela befolkningen, men insamlingen gjordes endast i Mölndal, som inte har tillräckligt stort underlag. För vuxna samlade laboratorier in prov som förväntat.

2012 genomförde SMI en mer omfattande insamling för att förutom influensa också kunna mäta antikroppar mot pertussis i alla åldrar och urvalet omfattade då totalt 4 754 prov varav 38 procent från barn under 15 år. Endast cirka 58 procent av barnproven och 79 procent av vuxenproven samlades in. Orsaken till detta var att insamlingen i Region Skåne endast genomfördes i Kristianstad, som samlade in 5 procent av förväntat antal prov från barn. Västra Götalandsregionen samlade endast prov i Mölndal och ett antal barnprov från Östra sjukhuset och nådde upp till 27 procent av urvalet barn under 15 år. Även i detta fall var urvalet baserat på befolkningsunderlaget i hela regionerna. Mölndal samlade in samtliga förväntade prov för vuxna 20 år och äldre under en 3 veckors period, medan Kristianstad under 2 månader endast samlade in förväntat antal prov från vuxna 35 år och äldre.

I allmänhet innehåller proven från de yngsta barnen liten volym.

Norge

Även Norge använder överblivna prov för immunitetsundersökningar mot influensa och gör sedan 1970 årliga insamlingar av cirka 2 200 prov (57, 58).

England och Wales

England och Wales samlar sedan 1986 årligen in prov från utvalda laboratorier för att ge en god representation av landet (24). Varje år samlas prov från åldersgrupperna 0-24 år och vart femte år från alla åldersgrupper (0->80 år).

Proven har regelbundet använts för att följa immuniteten mot mässling-, påssjuka- och röda hundvirus.

De har också använt proven för att mäta immunitet mot andra vaccinsjukdomar liksom förekomst av andra infektionssjukdomar (24).

Australien

I Australien samlar de sedan 1996 in 7 000-10 000 prov från kvinnor och män (1- >90 år) med ungefär 5 års mellanrum.

Australien har använt proven för att följa upp det nationella vaccinationsprogrammet, men också för att följa förekomsten av andra infektionssjukdomar (59, 60). Liksom Storbritannien har de särskilt följt upp effekten av kampanjer för vaccination mot MPR och för att bedöma behovet av påfyllnadsdoser i vissa åldersgrupper (25, 59, 61-63).

Andra länder och EU-nätverk

Flera andra länder har använt överblivna prov för att regelbundet eller vid enstaka tillfällen följa upp immuniteten i hela eller delar av befolkningen. Överblivna prov har också använts i stor utsträckning i de europeiska nätverken European Sero-Epidemiology Network (ESEN 1 och 2), som jämfört immuniteten mot smittämnen i olika länder för att bedöma risken för utbrott av vaccinsjukdomar i Europa (64-76).

SMI har under 2013 med stöd från ECDC koordinerat ett europeiskt nätverk för att mäta immunsvaret mot kikhosta hos individer 20-39 år som ett mått på förekomst av kikhosta i barnafödande ålder. Det är stor skillnad i antalet rapporterade fall av kikhosta i de 15 deltagande länderna och immunitetsundersökningen kan visa om det är en verklig skillnad i årlig incidens, eller om det finns andra orsaker till avvikelserna. Det pågår även serologisk analys av skillnader mellan Sverige och Norge avseende incidens av kikhosta hos befolkningen mellan 2 och >60 år.

Extra blodprov som tas i samband med annan provtagning

Urval

Prov samlas in från ett representativt urval av laboratorier eller kliniker över landet. Varje enhet ombeds samla in ett visst antal prov från män och kvinnor i olika åldersgrupper. Prov från individer med tecken på immunbrist eller akut infektion brukar undvikas.

Organisation

Insamling av ett extra blodprov kräver godkännande av etisk kommitté. Den som besöker laboratorium eller klinik för provtagning tillfrågas av vårdpersonal om de vill lämna ett extra prov för immunitetsundersökning. De informeras om syftet med studien och ger sitt medgivande till att delta i studien. För barn ger föräldrarna sitt medgivande. Personalen, som tar provet får skriftlig instruktion från ansvarig myndighet hur de ska informera deltagarna och hur de ska ta, märka, förvara och transportera proven. Eftersom proven kan spåras till enskild individ kan information om demografiska data inhämtas liksom information om vaccinationsstatus.

Erfarenheter från andra länder

Tjeckien och Spanien rapporterar att de regelbundet använder denna insamlingsmetod för nationell övervakning av immunitetsläget (77-79). Spanien har rapporterat att endast en procent av de tillfrågade avstod från att lämna prov (78).

Prov från biobanker

Prov från laboratorier sparas ofta i regionala biobanker för att kunna användas för uppföljning av individens egen behandling och uppföljning, men också för forskningsstudier efter godkännande av etisk kommitté.

Dessa prov kan användas för nationella seroepidemiologiska tvärsnittsstudier genom samarbete med de regionala biobankerna. De kan också användas för longitudinella studier, om man vill undersöka förändringar i immunitet över tid nationellt eller hos en kohort av individer.

Erfarenheter

SMI tillsammans med Stockholms läns landsting analyserade i en stor studie immuniteten mot röd hundvirus i drygt 40 000 prov från biobanken insamlade för graviditetsscreening vid Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge under åren 2004-2006 (80).

I Norge har de i sin handlingsplan för eliminering av mässling och röda hund hänvisat till att de använt flera biobanker fram till 2004 för att undersöka immuniteten i olika åldersgrupper, exempelvis prov från hälsoundersökningar av skolbarn 6-7 år och vuxna, rekryter, gravida, immunsupprimerade patienter och invandrare.

Sera från blodgivare är också använda för immunitetsundersökningar både i Sverige och andra länder (10, 77)

För- och nackdelar med olika insamlingsmetoder

Representativitet

Vid individuell inbjudan finns risk att de som tackar nej till vaccination också avböjer att delta i seroimmunitetsstudier. Detta kan leda till en överskattning av befolkningens immunitet (34). Prov som samlas in från laboratorier är samlade från individer som av olika skäl sökt vård och representerar inte säkert hela populationen avseende immunitet. Samma sak gäller prov från blodgivare eller de som genomgår hälsoundersökning.

Individuell inbjudan

Fördelen med individuell inbjudan och skriftligt medgivande är att urvalet är baserat på statistiska beräkningar för att ge en god nationell representation. Vidare är det möjligt att samla in uppgifter om olika faktorer, som kan påverka immunsvaret till exempel vaccinationsstatus för barn genom samkörning med

nationella Vaccinationsregistret. Proven blir av hög kvalitet och blir en del av en nationell biobank.

Nackdelen med metoden är att den är mycket tids- och resurskrävande med en omfattande organisation och hög kostnad. Dessutom väljer allt färre av inbjudna individer att delta i studierna. Samma trend har observerats både i Sverige och Nederländerna. I USA och Tyskland har de en omfattande organisation för att kombinera insamling av prov med nationella folkhälsoundersökningar, som genomförs av mobila team. De har inte samma höga bortfallsfrekvens (52, 53, 81, 82), i USA deltar 75-80 procent i undersökning och provtagning.

Prov från laboratorier

Prov som blivit över i samband med annan provtagning

Fördelen med att använda överblivna prov från laboratorier är att bortfallet blir inget eller lågt och möjliggör riktade undersökningar till områden med låg vaccinationstäckning eller exempelvis hög andel inflyttade från länder med låg vaccinationstäckning. Insamlingen av prov som blivit över är dessutom billig och går snabbt och kan därför genomföras ofta eller om det uppstår ett omedelbart behov, till exempel inför en pandemi.

Nackdelen är att proven inte kan kopplas till en enskild individ och därmed inte heller till exempelvis vaccinationsstatus. Ofta får man endast en liten provmängd särskilt från de yngsta barnen, vilket är ett problem om man ska undersöka immunitet mot flera olika smittämnen för uppföljning av nationella vaccinationsprogram.

Extra prov i samband med annan provtagning

Fördelen med att använda ett extra blodprov, som tas i samband med annan provtagning är att det efter skriftligt medgivande ger möjlighet att samla in uppgifter om olika faktorer, som kan påverka immunsvaret till exempel vaccinationsstatus. Metoden kan användas för riktade undersökningar i vissa grupper med till exempel låg vaccinationstäckning. Proven blir av hög kvalitet och blir en del av en nationell biobank.

Nackdelen med metoden är att Folkhälsomyndigheten inte har någon erfarenhet av denna typ av insamling. Den förutsätter ett omfattande kontaktnät och kan därmed bli dyrare än överblivna prov samlade på laboratorier. Även om bortfallet förväntas bli lägre än vid individuell randomiserad inbjudan vet vi inget om utfallet i Sverige.

Prov från biobanker

Fördelen med att använda prov från biobanker är att dessa provsamlingar kan samköras med olika hälsodata- och kvalitetsregister.

Nackdelen sett ur ett nationellt perspektiv är att biobankerna inte är rikstäckande och oftast inte heller omfattar män och kvinnor i olika åldersintervall. Provkvaliteten och -volymen kan variera beroende på anledning till provinsamling.

Jämförelse av insamlingsmetoder

Få studier har direkt jämfört immunsvaren i populationsbaserade undersökningar med olika insamlingsmetoder. SMI jämförde immuniteten mot mässling i prov insamlade för Seroimmunitet 2007 (individuell inbjudan) och ”prov som blivit över” insamlade 2009. Antikropps nivåerna låg generellt något högre i proven insamlade 2007, men antalet prov per åldersgrupp var för litet, för att säkert bedöma om resultaten skilde sig åt med de två insamlingsmetoderna (opublicerade data).

I en australiensisk studie jämförde de immunsvaren i prov som de samlat in genom individuell inbjudan (196-739 prov) och ”prov som blivit över” (14-268 prov). Urvalen var små, varför konfidensintervallen blev stora. Men de gjorde ändå bedömningen att studien var tillräckligt stor för att kunna upptäcka relevanta skillnader i immunitet. Den enda statistiskt signifikanta skillnaden de uppmätte var för immunitet mot röda hund. Andelen barn 6-12 och 14-16 år med immunitet var högre i proven som samlats in genom individuell inbjudan, 98 procent jämfört med 93 procent i prov från laboratorier. I övrigt gav metoderna jämförbar uppskattning av immuniteten mot mässling, påssjuka, vattkoppor och hepatit B till en sjundedel av kostnaden om de använde ”prov som blivit över” jämfört med prov tagna efter individuell inbjudan (83).

De europeiska nätverken European Sero-Epidemiology Network (ESEN 1 och 2) undersökte immunitet mot vaccinsjukdomar i upp till 18 europeiska länder. De använde antingen prov som de samlat in genom individuell inbjudan eller som blivit över från andra laboratorieanalyser (67, 70, 73). I de statistiska analyserna förutsatte de att antikropps nivåerna var oberoende av insamlingsmetod med hänvisning till den australiensiska studien (83). De visade bland annat ett samband mellan antalet rapporterade fall av påssjuka och antikropps nivåer i de deltagande länderna (73). Vidare fann de en god överensstämmelse mellan andelen seronegativa barn 2-14 år och rapporterad vaccinationstäckning mot röda hund i 17 deltagande länder (67).

Förbättringsåtgärder för att öka deltagandet i framtida populationsbaserade seroepidemiologiska studier

Tabell 2 visar en sammanfattning av nationella program för seroepidemiologisk övervakning.

Individuell inbjudan till ett randomiserat urval av befolkningen

Urval

Samtliga kända studier utom Seroimmunitet 2007 har använt sig av stratifierat urval i två eller flera steg. Detta innebär att insamlingen av prov begränsas till ett mindre antal orter. I undersökningarna i Sverige 1991 och 1997 deltog individer från 101 respektive 79 församlingar för insamling av prov från vuxna och 5 kommuner för insamling från barn (1997). Detta är ändå förhållandevis många orter jämfört med andra länder. I Nederländerna omfattades invånare i 48 kommuner och i USA deltar årligen invånare från 15 ”counties”. I Tyskland deltog under en treårsperiod 180 kommuner för insamling av prov från vuxna och 167 för prov från barn.

Organisation

Om provtagningen begränsas till färre orter är det möjligt att gå ut med riktad information till lokala beslutsfattare, vårdinrättningar och allmänheten om studien och dess syfte innan inbjudan skickas ut till de slumpvis utvalda deltagarna.

Om koordinatörer med god lokalkännedom utses kan de ha kontakt med deltagarna för att svara på frågor, påminna dem om provtagning och ta reda på varför de eventuellt inte vill/kan delta i studie. Dessutom kan antalet provtagande enheter begränsas, vilket underlättar kontakten för den som koordinerar studien lokalt. Om färre provtagande enheter anlitas kan de efter överenskommelse ha särskild mottagningstid för att underlätta besök av deltagarna som inte kan komma på dagtid.

Återkoppling till deltagarna

I alla länder utom Sverige får deltagarna en viss ersättning för att de tar sig tid att lämna prov. I USA och Tyskland, där de kombinerar provtagning för immunitetsundersökningarna med andra folkhälsoundersökningar, får deltagarna dessutom omgående information om till exempel blodtryck, vikt och längd samt blodstatus. De får också information om de har tecken på andra sjukdomar eller allergi och blir remitterade till lokala vårdinrättningar.

Tabell 2. Sammanfattning av nationella seroepidemiologiska program i olika länder

¹Seroepidemiologi ingick inte i programmet före 1999; ²Influensaimunitet; ³2007 samlades prov slumpvis från hela landet; ⁴1996 med planerad utökning

	Sverige	Nederländerna	Tyskland	USA
Programstart	1968	1995-96	2003	1999 ¹
Insamlingsfrekvens	Ca 10 år	Ca 10 år	Ca 10 år	Årligen
Insamlingsmetod	Individuell inbjudan	Individuell inbjudan	Individuell inbjudan	Individuell inbjudan
Antal prov per insamling	2500-4000	5000-10000	8000-17000	5000
Antal orter för insamling	80-105 församlingar ³	48 kommuner	180 kommuner	15 "counties"
Ökad insamling i vissa grupper	Nej	Samhällen med låg vaccinationstäckning	Migranter	Vissa etniska grupper
Enkäter	Nej	Ja	Ja	Ja
Andra fysiska mätningar förutom blodprov	Nej	Nej	Ja	Ja
Ersättning till deltagarna	Nej	Ja, presentkort symboliskt belopp	Ja, mindre kontant ersättning	Ja, kontant 40-125 US\$; reseersättning 25-70 US\$;
Undersökt immunitet	Vaccinsjukdomar	Vaccinsjukdomar	MPR, polio	Vaccinsjukdomar

	Sverige	Australien	England/Wales
Programstart	2009	1995-96	1986-87
Insamlingsfrekvens	Årligen ²	Ca 5 år	Årligen
Insamlingsmetod	Prov som blivit över	Prov som blivit över	Prov som blivit över
Antal prov per insamling	2500-4000	7000-10000	4000-10000
Antal orter för insamling	8-9 laboratorier	45 laboratorier	15 laboratorier ⁴
Ökad insamling i vissa grupper	Nej	Nej	Nej
Enkäter	Nej	Nej	Nej
Andra fysiska mätningar förutom blodprov	Nej	Nej	Nej
Ersättning till deltagarna	Nej	Nej	Nej
Undersökt immunitet	Influensa, pertussis	MPRV, hepatit B	Vaccinsjukdomar

Rekommendationer för kommande immunitetsundersökningar

Om deltagandet i immunitetsundersökningar med individuell inbjudan skall öka krävs ett antal förändringar i jämförelse med Seroimmunitet 2007.

- Begränsa urvalet för vuxna till färre orter baserat på statistisk analys; begränsa provtagning av barn till orter med sköterskor med erfarenhet av kliniska studier. Studien 2007 visade att de orter som inte deltagit 1997 eller saknade enheter med sköterskor med vana från kliniska studier hade lägre deltagande.
- Kontakta i förväg lokala beslutsfattare och vårdinrättningar på de orter som ingår i urvalet. Kontakta också lokala media, tidningar och TV, för att försöka nå ut med information till allmänheten om studien och dess syfte innan inbjudan skickas ut till de slumpvis utvalda deltagarna.

- Anställ lokalt i varje län koordinators med lämplig kompetens och god lokalkännedom, som utgör ett nätverk, med ansvar för kontakten med Folkhälsomyndigheten, provtagningsenheter och deltagarna i studien. Ordna i god tid före studiestart möten med samtliga koordinators för att diskutera organisationen och för att tillvarata deras synpunkter. Ersättning till koordinators bör utgå baserat på antalet individer i urvalet och antalet som deltar i studien.
- Erbjud viss ersättning till provtagande enheter.
- Erbjud deltagarna reseersättning.
- För studier som riktar sig till områden med stor andel invandrare lämna information på andra språk än svenska.
- Överväg möjligheterna att samordna insamling av prov för seroepidemiologiska studier med folkhälsoenkäter och -undersökningar för att öka intresset för deltagande och få ut mer information och data till Folkhälsomyndigheten och till deltagarna.

Insamling av prov på laboratorium

I samband med insamling av överblivna prov för mätning av antikroppar mot influensa (17) har SMI etablerat kontakt med 9 geografiskt stratifierade laboratorier för klinisk kemi. Dessa utgör en lämplig bas för fortsatta nationella insamlingar.

Rekommendationer för kommande immunitetsundersökningar

Överblivna prov

- Kontakta fler laboratorier för klinisk kemi med definierade upptagningsområden för att få en bättre representation av aktivt deltagande laboratorier, så att de har prov från olika åldersgrupper i tillräcklig omfattning.
- Utsträck tiden för provinsamling, så att den är rimlig för laboratorerna.
- Erbjud laboratorerna en viss ersättning.

Extra blodprov med samtycke

- Genomför en pilotstudie för att undersöka hur villiga personer är att lämna ett extra blodprov vid besök på laboratorium eller klinik för annan provtagning. Detta skulle kunna minska bortfallet, samtidigt som man får större volym prov av god kvalitet. Detta förfarande förutsätter godkännande från etisk kommitté och medgivande från de deltagande. För att etablera denna metod behöver Folkhälsomyndigheten bygga upp ett nätverk av geografiskt stratifierade vårdcentraler. Eventuellt kan man bygga på etablerade kontakter med vårdcentraler, som Folkhälsomyndigheten har för sentinelprovtagning för influensa. För närvarande rapporterar drygt 120 läkare influensafall och cirka 70 skickar in prov.

Slutsatser

Val av metod för insamling av prov beror på frågeställning och såväl individuell inbjudan som insamling av laboratorieprov bör användas i framtida seroepidemiologiska undersökningar i Sverige.

I nästa avsnitt ges förslag på design och beräknad kostnad för immunitetsstudier under de närmaste åren.

Målsättning för kommande seroepidemiologiska studier

Övergripande mål för de seroepidemiologiska studierna är att

- bedöma befolkningens immunitet mot de sjukdomar mot vilka vaccinationer ges inom ramen för nationella vaccinationsprogram
- vidimera befolkningens skydd mot
 - polio som en del i WHO:s certifiering av ett poliofritt Europa
 - mässling och röda hund som en del i WHO:s elimineringsprogram i Europa

Vaccinrelaterade mål för 2015

De vaccinrelaterade målen är att

- undersöka förändringar över tid av antikropps-koncentrationer i olika åldersgrupper i jämförelse med undersökningen 2007 som en effekt av genomförda förändringar av vaccinationsprogrammet
- dokumentera utgångsläget bland barn i åldersgruppen 14-16 år inför införande av en femte vaccindos mot difteri, stelkramp och kikhosta 2016
- dokumentera utgångsläget inför eventuellt införande av nya vacciner

Specifika sjukdomsrelaterade mål

Utöver ovanstående vaccinspecifika mål gäller också följande:

Polio

- Dokumentera immunitetsläget för att säkerställa att minst 85 procent av befolkningen har immunitet mot polio, för att säkerställa att polio inte sprider sig om ett vildtypvirus kommer in i landet och därmed upprätthålla certifieringen att Sverige är fritt från polio.

Mässling och röda hund

- Bedöma immuniteten i geografiska områden med dokumenterat låg vaccinationstäckning eller stora grupper av invandrare från länder med låg vaccinationstäckning, för att vid låg immunitet rekommendera vaccination.

Difteri och stelkramp

- Bedöma hur stor andel av befolkningen över 30 år som saknar immunitet mot difteri och stelkramp och kan behöva påfyllnadsdos i enlighet med Socialstyrelsens rekommendationer om påfyllnadsdos vart tjugonde år (11).

Överväganden och alternativ för nationell insamling av prov 2015-2017

Stickprovsstorlek

Liksom i tidigare seroimmunitetsstudier dimensioneras stickprovsstorleken för att ta hänsyn till förväntat bortfall i olika åldersgrupper och för att kunna påvisa andelen immuna med ± 5 procent. Enligt statistiska beräkningar behöver minst 400 individer delta i varje åldersklass för att ge en rimlig precision för skattningen av proportioner inom åldersklasser även efter stratifiering av kön. För barn gör man ingen könsuppdelning, varför en stickprovsstorlek på 200 i varje åldersklass är tillräcklig. Eftersom en av målsättningarna för seroimmunitet 2015 är att dokumentera utgångsläget för immunitet inför introduktion av en femte vaccindos mot difteri, stelkramp och kikhosta vid åldern 14-16 år för barn födda 2002 och senare bör ett större stickprov tas från denna årskohort. Vidare bör det vara en förstärkt provtagning av de födda 1986-87 för att mäta hur många som saknar immunitet mot difteri och stelkramp 20 år efter senaste påfyllnadsdosen.

Urvalsstorlek

Det förväntade bortfallet beror på vilken insamlingsmetod som används.

Individuell inbjudan till ett randomiserat urval av befolkningen

I SMIs nationella undersökningar av seroimmunitet har bortfallet ökat över tid. I Serioimmunitet 2007 varierade bortfallet för deltagare 16 år och äldre mellan 61,8 och 92,7 procent. Vi kan inte förvänta oss ett högre deltagande 2015 utan att använda en annan organisation för insamling och mycket stora arbetsinsatser i kombination med en viss ersättning till deltagarna.

För barn 2-15 år var bortfallet lägre (61,7 - 74,7 procent) men varierade i olika upptagningsområde mellan 51,1 och 90,3 procent. I området med högst deltagande ansvarade en sjuksköterska, som hade upprepade telefonkontakter med föräldrarna och samlade in proven bland annat genom att göra hembesök. Detta talar för att en mer optimal organisation för provinsamling kan ge ett bättre utfall.

Insamling av prov från laboratorium

Insamling av överblivna prov från laboratorier för klinisk-kemi ger oftast det antal prov i olika åldersklasser stratifierade för kön som behövs för statistiskt bedömbara resultat.

Representativitet i urvalet

Oavsett vilken metod man använder för att samla in prov för populationsbaserade nationella immunitetsundersökningar, så har de begränsningar när det gäller representativitet. Vi har inte gjort någon bortfallsanalys i de nationella

seroepidemiologiska undersökningarna, men en holländsk studie visade att de som tackar nej till vaccination i större utsträckning också avböjer att delta i de seroepidemiologiska studierna, vilket leder till en överskattning av befolkningens immunitet (34). Prov som samlas in från laboratorier är samlade från individer som av olika skäl sökt vård och representerar inte säkert hela populationen avseende immunitet. Detta kan särskilt gälla de små barnen, som oftast provtas med anledning av svår sjukdom. Inte heller prov från blodgivare eller de som genomgår hälsoundersökning är säkert representativa. Å andra sidan bör upprepade insamlingar från laboratorium ge möjlighet att avläsa trender om inte rutiner för provtagning väsentligt ändras.

Jämförelse med tidigare seroepidemiologiska undersökningar

Det är väsentligt att immunitetsövervakningen, som baseras på återkommande seroepidemiologiska undersökningar så långt som möjligt använder sig av samma metoder både för insamling och analys av prov. Om förändringar behöver göras bör detta föregås av noggrann validering och metodjämförelse. De fyra föregående nationella provinsamlingarna har skilt sig åt både vad gäller urval, åldersklasser, organisation för insamling, bortfall och använda laboratorieanalyser. Till exempel undersöktes prov från samtliga åldersgrupper av barn endast 2007. I insamlingen 1997 deltog inte Stockholms län i undersökningen. I studien 1997 hade cirka 40 procent av barnen födda 1992 (5-5,4 år) deltagit i olika vaccinationsstudier och därför kunde man inte dra några generella slutsatser om immuniteten mot difteri, stelkramp och kikhosta i den åldersklassen. Laboratoriemetoderna har också förändrats mellan studierna exempelvis för att bestämma antikroppar mot polio, mässling, påssjuka och röda hund. Det har därför funnits begränsningar i vilka jämförelser som varit möjliga.

Inför 2015 kan det finnas behov av att ändra metoder både för insamling och analys av prov. Därmed finns det också behov av att göra metodjämförelser för att säkerställa jämförbarhet med tidigare studier.

Förslag på valideringsstudier

Eftersom hittills gjorda jämförelser av olika metoder för provinsamling är begränsade finns det behov av att göra väl planerade valideringsstudier.

Trender över tid

Eftersom Folkhälsomyndigheten (SMI) årligen sedan 2009 samlat in överblivna prov från laboratorier är det möjligt att analysera ett urval av dessa prov för att säkerställa att antikropps nivåerna mot ett smittämne är stabila mellan åren. Mässling kan användas som modell, eftersom vi har en hög vaccinationstäckning och få rapporterade fall.

Förslagsvis analyseras cirka 1200 prov från åldersgrupperna 2-4, 10-11, 14-15 och 20-24 år insamlade 2010-2013 med avseende på antikroppar mot mässling för att bedöma trender över tid. Proven från 2009 är redan analyserade.

Åldersgrupperna är valda för att avspegla stabilitet över åren med undantag för åldersgruppen 10-11 år. I den gruppen förväntas man kunna mäta en skillnad i antikropps nivåer hos de som är födda 1999-2001 jämfört med de som är födda 2002 eller senare eftersom tidpunkten för påfyllnads dos har ändrats.

Jämförelse av immunsvar i prov insamlade efter individuell inbjudan och överblivna prov efter andra laboratorieundersökningar

Ett alternativ för insamling av prov för immunitetsundersökning 2015 är att använda en kombination av individuell inbjudan och insamling av överblivna prov för vissa åldersklasser för att möjliggöra en validering av provtagningsmetoderna (se nedan alternativ 3).

Alternativ för provinsamling

Alternativ 1 Individuell inbjudan till ett randomiserat urval av hela befolkningen i ett begränsat antal församlingar

Kostnadsberäkningen nedan baseras på samma stickprovs-och urvalsstorlek som i Seroimmunitet 2007 (8600), men med insamling i ett begränsat antal församlingar för vuxna och 5-10 orter för barn/ungdomar. Ersättning utbetalas till koordinatorena, provtagande laboratorier och sköterskor. Deltagandet beräknas bli cirka 50 procent motsvarande cirka 4400 prov. Begränsad reseersättning till deltagarna är inkluderad i kostnadsberäkningen.

Alternativ 2 Insamling av prov som blivit över från andra laboratorieanalyser från alla åldrar

Kostnadsberäkningen nedan baseras på kostnaden för insamling av 4755 prov i enlighet med protokollet för influensa och pertussis från 2012, men med viss ökning av ersättningen till laboratorerna.

Alternativ 3 Individuell inbjudan till ett randomiserat urval av barn 2-15 år kombinerat med insamling av prov som blivit över från andra laboratorieanalyser för åldrarna 8-> 80 år

Prov från åldersgrupperna 2-15 år samlas i 5-10 områden som har sköterskor med erfarenhet av kliniska studier och provtagning av barn. Prov från åldersgrupperna 8->80 år samlas in från laboratorier för klinisk kemi, som tidigare samlat in prov för influensa-immunitet. Önskvärt är även att laboratorier deltar i de områden där barnproven samlas.

Kostnadsberäkningen nedan baseras på 2012 års kostnad för insamling av 3000 överblivna prov för åldersgrupperna 8->80 år, men med viss ökning av ersättningen

till laboratorierna. För prov från barn 2-15 år används samma stickprovs- och urvalsstorlek som i Seroimmunitet 2007 (n=3 000). Studiesjuksköterskorna får ersättning per deltagare och för resor. Deltagandet beräknas bli cirka 50 procent motsvarande 1400 prov. Begränsad reseersättning till deltagarna är inkluderad i kostnadsberäkningen.

Uppskattad insamlingskostnad för olika alternativ

Förutom ovan nämnda ersättningar ingår i alternativ 1 och 3 kostnad för randomisering av urval från Statistiska Centralbyrån och ansökan till etisk kommitté. Porto- och transportkostnader ingår för samtliga alternativ samt Folkhälsomyndighetens kostnader för koordination, statistiskt underlag och mottagning av prov.

Tabell 3. Kostnad för insamling av prov enligt olika alternativ.

	Kostnad (tkr)	Varav externa kostnader (tkr)
Alternativ 1	4 144	3 225
Alternativ 2	376	299
Alternativ 3	1 999	1 550

Förslag till insamlingsmodell för Folkhälsomyndighetens seroepidemiologiska övervakning från och med år 2015

Baserat på nationella och internationella erfarenheter och övervägande av för- och nackdelar föreslås att Folkhälsomyndigheten använder alternativ 3 med en kombination av provtagning genom individuell inbjudan till barn (2-15 år) och prov insamlade på laboratorier för äldre barn och vuxna (8 - >80 år).

Styrkor

- Modellen medger en direkt jämförelse av immunsvaret i prov insamlade från barn 8-15 år med två olika metoder
- Bortfallet minskar - för barn över 8 år och vuxna får man ett närmast 100-procentigt deltagande
- Kostnaden minskar
- Vuxna (16 år och äldre) behöver inte komma till vårdenhet för provtagning
- Ökat deltagande av personer eller grupper av personer, som skulle ha avstått från att lämna individuellt blodprov
- Prov från barn (2-15 år) kan kopplas till exempelvis demografiska data eller vaccinationsstatus
- Prov från barn (2-15 år) blir en nationell biobank

Svagheter

- Delvis annan provinsamlingsmodell än i tidigare seroepidemiologiska undersökningar
- Spårbarheten till tidigare studier minskar
- Barn (2-15 år) behöver lämna ett särskilt blodprov
- Ökat deltagande av vuxna (16 år och äldre) som har sökt vård
- Prov för vuxna (16 år och äldre) kan inte kopplas till exempelvis demografiska data eller vaccinationsstatus
- Liten provvolym för vuxna (16 år och äldre)

Möjligheter

- Validering av de båda insamlingsmetoderna i en väl designad studie kan
 - öka spårbarheten till tidigare studier

- leda till bättre underbyggda seroepidemiologiska studier och vetenskaplig artikel
- Provinsamling från laboratorier kan genomföras i geografiska områden eller grupper med förväntat lågt individuellt deltagande eller med låg vaccinationstäckning för att säkerställa data även från dessa
- Provinsamling från laboratorier kan genomföras mer frekvent och med kort varsel om behov uppstår

Risker

- Deltagande av barn i åldersgruppen 2-7 år blir högre bland de som är vaccinerade än de som avstått från vaccination
- Deltagandet av barn i åldersgruppen 2-15 år med individuell inbjudan kan bli så lågt att det inte går att
 - värdera immunitetsläget (2-7 år)
 - validera de två insamlingsmetoderna (8-15 år)

Förslag till kompletterande analyser

Riktad insamling av prov i geografiska områden med dokumenterat låg vaccinationstäckning eller stor andel invandrare

Folkhälsomyndigheten bör inledningsvis genomföra pilotstudier för att undersöka vilken metod för provinsamling som är bäst lämpad för riktade seroimmunitetsstudier.

Prov som blivit över efter andra laboratorieanalyser

En pilotstudie bör rikta sig till ett begränsat geografiskt område med låg rapporterad vaccinationstäckning. Det finns exempelvis områden där mellan 59 och 88 procent av barn födda 2007 var vaccinerade mot mässling, påssjuka och röda hund vid 2 års ålder och en vaccinationstäckning runt 70 procent sedan slutet av 1990-talet. I ett sådant område föreslås insamling av prov från ett tvärsnitt av befolkningen i alla åldrar genom insamling av prov som blivit över på aktuellt laboratorium.

Extra provtagning i samband med annan provtagning

En annan pilotstudie bör också rikta sig till ett begränsat geografiskt område. Insamling av prov görs från ett tvärsnitt av befolkningen i området i alla åldrar genom insamling av ett extra prov i samband med annan provtagning efter skriftligt medgivande.

Samordning av folkhälsoenkäter och insamling av prov bland annat för immunitetsundersökningar i framtiden

Folkhälsomyndigheten bör föra diskussioner om framtida möjlighet att samordna folkhälsoenkäter med undersökningar och provtagning med tanke på det allt större bortfallet både i myndighetens folkhälsoenkäter och immunitetsundersökningar. En samordning skulle kunna leda till högre deltagande och bättre kvalitet på studierna. Dessutom skulle det kunna ge myndigheten mycket positiv uppmärksamhet. Folkhälsoundersökningarna i Tyskland kan tjäna som exempel och ansvariga från Robert Koch Institutet bör bjudas in till Folkhälsomyndigheten för att delge sina erfarenheter.

Eventuell introduktion av mer omfattande folkhälsoundersökningar bör naturligtvis föregås av en pilotstudie för att bedöma värdet och kostnaden.

Referenser

1. Ryding J, French KM, Naucleer P, Barnabas RV, Garnett GP, Dillner J. Seroepidemiology as basis for design of a human papillomavirus vaccination program. *Vaccine*. 2008 Sep 26;26(41):5263-8.
2. Folkhälsomyndigheten. Vaccinationsuppföljning Seroepidemiologisk tvärsnittsstudie 1997, slutrapport. 2004.
3. Christenson B, Bottiger M, Grillner L. The prevalence of hepatitis B in Sweden; a statistical serosurvey of 3381 Swedish inhabitants. *Epidemiol Infect*. 1997 Oct;119(2):221-5.
4. Anderson RM, May RM. Immunisation and herd immunity. *Lancet*. 1990 Mar 17;335(8690):641-5.
5. Folkhälsomyndigheten. Vaccinationsuppföljning Seroepidemiologisk tvärsnittsstudie 2007. 2012.
6. Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev*. 1993;15(2):265-302.
7. Folkhälsomyndigheten. Barnvaccinationsprogrammet når även de utlandsfödda barnen. En jämförelse av de serologiska immunitetsläget hos utlandsfödda barn och barn födda i Sverige i åldersgruppen 14-16 år med fokus på de sjukdomar som ingår i svenska barnvaccinationsprogrammet. 2012.
8. Andersson MA, Hallander H, Ljungman M, Norder H, Brytting M, Thorstensson R, et al. [The Swedish child vaccination program also reaches the children born abroad. Serologic samples show good protection compared to Swedish-born]. *Lakartidningen*. 2012 Jan 18-24;109(3):94-8.
9. Socialstyrelsen. Bakgrund till nya tidpunkter för barnvaccinationer. 2006.
10. Christenson B, Bottiger M. Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. *Scand J Inf Dis*. 1986;18(3):227-33.
11. Socialstyrelsen. Rekommendationer för profylax till vuxna mot difteri och stelkramp. 2009.
12. Ohsaki M, Tsutsumi H, Takeuchi R, Kuniya Y, Chiba S. Reduced passive measles immunity in infants of mothers who have not been exposed to measles outbreaks. *Scand J Inf Dis*. 1999;31(1):17-9.
13. Kretzschmar M, Teunis PF, Pebody RG. Incidence and reproduction numbers of pertussis: estimates from serological and social contact data in five European countries. *PLoS Med*. 2010 Jun;7(6):e1000291.
14. Hallander HO, Andersson M, Gustafsson L, Ljungman M, Netterlid E. Seroprevalence of pertussis antitoxin (anti-PT) in Sweden before and 10 years after the introduction of a universal childhood pertussis vaccination program. *APMIS*. 2009 Dec;117(12):912-22..
15. Hallander HO, Nilsson L, Gustafsson L. Is adolescent pertussis vaccination preferable to natural booster infections? *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2011 Nov;4(6):705-11.
16. Hallander HO, Lepp T, Ljungman M, Netterlid E, Andersson M. Do we need a booster of Hib vaccine after primary vaccination? A study on anti-Hib seroprevalence in Sweden 5 and 15 years after the introduction of universal Hib vaccination related to notifications of invasive disease. *APMIS*. 2010 Nov;118(11):878-87.
17. Morner A, Brave A, Kling AM, Kuhlmann-Berenzon S, Krook K, Hedenskog M, et al. Pandemic influenza A(H1N1)pdm09 seroprevalence in Sweden before and after the pandemic and the vaccination campaign in 2009. *PLoS One*. 2012;7(12):e53511.
18. Socialstyrelsen. Dags för personer i riskgrupper att influensavaccinera sig. 2011.
19. Socialstyrelsen. Ändring i föreskrifterna (2006:22) om vaccination av barn (SOSFS 2008:131). 2008.
20. Eskola J, Olander RM, Kuronen T. [Reasons for diphtheria vaccination campaign]. *Duodecim; laaketieteellinen aikakauskirja*. 1994;110(4):449.

21. Morgan-Capner P, Wright J, Miller CL, Miller E. Surveillance of antibody to measles, mumps, and rubella by age. *BMJ*. 1988 Sep 24;297(6651):770-2.
22. Gay NJ, Hesketh LM, Morgan-Capner P, Miller E. Interpretation of serological surveillance data for measles using mathematical models: implications for vaccine strategy. *Epidemiol Infect*. 1995 Aug;115(1):139-56.
23. Gay N, Ramsay M, Cohen B, Hesketh L, Morgan-Capner P, Brown D, et al. The epidemiology of measles in England and Wales since the 1994 vaccination campaign. *CDR Rev*. 1997 Feb 7;7(2):R17-21.
24. Osborne K, Gay N, Hesketh L, Morgan-Capner P, Miller E. Ten years of serological surveillance in England and Wales: methods, results, implications and action. *Int J Epidemiol*. 2000 Apr;29(2):362-8.
25. Gilbert GL, Escott RG, Gidding HF, Turnbull FM, Heath TC, McIntyre PB, et al. Impact of the Australian Measles Control Campaign on immunity to measles and rubella. *Epidemiol Infect*. 2001 Oct;127(2):297-303.
26. Vyse AJ, Gay NJ, Hesketh LM, Pebody R, Morgan-Capner P, Miller E. Interpreting serological surveys using mixture models: the seroepidemiology of measles, mumps and rubella in England and Wales at the beginning of the 21st century. *Epidemiol Infect*. 2006 Dec;134(6):1303-12.
27. Quinn HE, McIntyre PB, Backhouse JL, Gidding HF, Brotherton J, Gilbert GL. The utility of seroepidemiology for tracking trends in pertussis infection. *Epidemiol Infect*. 2010 Mar;138(3):426-33.
28. van den Hof S, Beaumont MT, Berbers GA, de Melker HE. Antibodies against mumps in The Netherlands as assessed by indirect ELISA and virus neutralization assay. *Epidemiol Infect*. 2003 Aug;131(1):703-9.
29. Bottiger M, Zetterberg B, Salenstedt CR. Seroimmunity to poliomyelitis in Sweden after the use of inactivated poliovirus vaccine for 10 years. *Bulletin WHO*. 1972;46(2):141-9.
30. Bottiger M, Gustavsson O, Svensson A. Immunity to tetanus, diphtheria and poliomyelitis in the adult population of Sweden in 1991. *Intl J Epidemiol*. 1998 Oct;27(5):916-25.
31. Christenson B, Hellstrom U, Sylvan SP, Henriksson L, Granstrom M. Impact of a vaccination campaign on adult immunity to diphtheria. *Vaccine*. 2000 Dec 8;19(9-10):1133-40.
32. De Melker HE, Conyn-van Spaendonck MA. Immunosurveillance and the evaluation of national immunization programmes: a population-based approach. *Epidemiol Infect*. 1998 Dec;121(3):637-43.
33. van der Klis FR, Mollema L, Berbers GA, de Melker HE, Coutinho RA. Second national serum bank for population-based seroprevalence studies in the Netherlands. *Netherland J Med*. 2009 Jul-Aug;67(7):301-8.
34. De Melker HE, Nagelkerke NJ, Conyn-van Spaendonck MA. Non-participation in a population-based seroprevalence study of vaccine-preventable diseases. *Epidemiol Infect*. 2000 Apr;124(2):255-62.
35. Rothwell JC MJ, Porter KS. National Health and Nutrition Examination Survey: Plan and Operations, 1999-2010. National Center for Health Statistics Vital and Health Statistics. 2013;1(56):1-28.
36. Gergen PJ, Ezzati T, Russell H. DTP immunization status and tetanus antitoxin titers of Mexican American children ages six months through eleven years. *American J Public Health*. 1988 Nov;78(11):1446-50.
37. Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutter RW, Virella G. A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. *New Engl J Med*. 1995 Mar 23;332(12):761-6.
38. Kruszon-Moran DM, McQuillan GM, Chu SY. Tetanus and diphtheria immunity among females in the United States: are recommendations being followed? *Amer J Obstetr Gynecol*. 2004 Apr;190(4):1070-6.

39. Ayers JW, Juon HS, Lee S, Park E. Hepatitis B vaccination prevalence and its predictors among Asian, Pacific Islander, Native American, and multiracial adults in the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Immig Minor Health*. 2010 Dec;12(6):847-52.
40. Denniston MM, Byrd KK, Klevens RM, Drobeniuc J, Kamili S, Jiles RB. An assessment of the performance of self-reported vaccination status for hepatitis B, National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2008. *Amer Journal Publ Health*. 2013 Oct;103(10):1865-73.
41. Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W, Simard EP, Finelli L, McQuillan G, et al. The prevalence of hepatitis B virus infection in the United States in the era of vaccination. *J Inf Dis* 2010 Jul 15;202(2):192-201.
42. Gallagher CM, Smith DM, Golightly MG, Meliker JR. Total blood mercury and rubella antibody concentrations in US children aged 6-11 years, NHANES 2003-2004. *Science Total Environ*. 2013 Jan 1;442:48-55.
43. Gallagher CM, Smith DM, Meliker JR. Total blood mercury and serum measles antibodies in US children, NHANES 2003-2004. *Science Total Environ*. 2011 Dec 1;410-411:65-71.
44. Hutchins SS, Redd SC, Schrag S, Kruszon-Moran D, Wooten K, McQuillan GM, et al. National serologic survey of measles immunity among persons 6 years of age or older, 1988-1994. *Medscape Gen Med*. 2001 Jan 24:E5.
45. Kilgore PE, Kruszon-Moran D, Seward JF, Jumaan A, Van Loon FP, Forghani B, et al. Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization. *J Med Virol*. 2003;70 Suppl 1:S111-8.
46. Kutty PK, Kruszon-Moran DM, Dayan GH, Alexander JP, Williams NJ, Garcia PE, et al. Seroprevalence of antibody to mumps virus in the US population, 1999-2004. *J Inf Dis*. 2010 Sep 1;202(5):667-74.
47. Reynolds MA, Kruszon-Moran D, Jumaan A, Schmid DS, McQuillan GM. Varicella seroprevalence in the U.S.: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Public health reports (Washington, DC : 1974)*. 2010 Nov-Dec;125(6):860-9.
48. Hariri S, Dunne EF, Sternberg M, Unger ER, Meadows KS, Karem KL, et al. Seroepidemiology of human papillomavirus type 11 in the United States: results from the third National Health And Nutrition Examination Survey, 1991--1994. *Sexual Transmit Dis*. 2008 Mar;35(3):298-303.
49. Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, McQuillan G, Unger ER. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Inf Dis*. 2009 Oct 1;200(7):1059-67.
50. Ortiz AP, Unger ER, Munoz C, Panicker G, Tortolero-Luna G, Soto-Salgado M, et al. Cross-sectional study of HPV-16 infection in a population-based subsample of Hispanic adults. *BMJ open*. 2014;4(2):e004203.
51. Stone KM, Karem KL, Sternberg MR, McQuillan GM, Poon AD, Unger ER, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. *J Inf Dis*. 2002 Nov 15;186(10):1396-402.
52. Scheidt-Nave C, Kamtsiuris P, Gosswald A, Holling H, Lange M, Busch MA, et al. German health interview and examination survey for adults (DEGS) - design, objectives and implementation of the first data collection wave. *BMC Public Health*. 2012;12:730.
53. Kurth BM, Kamtsiuris P, Holling H, Schlaud M, Dolle R, Ellert U, et al. The challenge of comprehensively mapping children's health in a nation-wide health survey: design of the German KiGGS-Study. *BMC Public Health*. 2008;8:196.
54. Poethko-Muller C, Mankertz A. Sero-epidemiology of measles-specific IgG antibodies and predictive factors for low or missing titres in a German population-based cross-sectional study in children and adolescents (KiGGS). *Vaccine*. 2011 Oct 19;29(45):7949-59.

55. Poethko-Muller C, Mankertz A. Seroprevalence of measles-, mumps- and rubella-specific IgG antibodies in German children and adolescents and predictors for seronegativity. *PLoS One*. 2012;7(8):e42867.
56. Diedrich S, Schreier E. [The German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS): state of immunity against poliomyelitis in German children]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2007 May-Jun;50(5-6):771-4.
57. Waalen K, Kilander A, Dudman SG, Krogh GH, Aune T, Hungnes O. High prevalence of antibodies to the 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus in the Norwegian population following a major epidemic and a large vaccination campaign in autumn 2009. *Eurosurveillance*. 2010;15(31).
58. Waalen K, Kilander A, Dudman SG, Ramos-Ocao R, Hungnes O. Age-dependent prevalence of antibodies cross-reactive to the influenza A(H3N2) variant virus in sera collected in Norway in 2011. *Eurosurveillance*. 2012;17(19).
59. Gidding H. Australia's national serosurveillance program. *NSW Public Health Bulletin*. 2003 Apr-May;14(4-5):90-3.
60. Jardine A, Deeks SL, Patel MS, Menzies RI, Gilbert GL, McIntyre PB. An evaluation of the Australian National Serosurveillance Program. *Commun Dis Intell*. 2010 Mar;34(1):29-36.
61. Gidding HF, Wood J, MacIntyre CR, Kelly H, Lambert SB, Gilbert GL, et al. Sustained measles elimination in Australia and priorities for long term maintenance. *Vaccine*. 2007 May 4;25(18):3574-80.
62. Kelly HA, Gidding HF, Karapanagiotidis T, Leydon JA, Riddell MA. Residual susceptibility to measles among young adults in Victoria, Australia following a national targeted measles-mumps-rubella vaccination campaign. *BMC Public Health*. 2007;7:99.
63. MacIntyre CR, Gay NJ, Gidding HF, Hull BP, Gilbert GL, McIntyre PB. A mathematical model to measure the impact of the Measles Control Campaign on the potential for measles transmission in Australia. *Int J Inf Dis*. 2002 Dec;6(4):277-82.
64. de Melker H, Pebody RG, Edmunds WJ, Levy-Bruhl D, Valle M, Rota MC, et al. The seroepidemiology of measles in Western Europe. *Epidemiol Infect*. 2001 Apr;126(2):249-59.
65. Nardone A, de Ory F, Carton M, Cohen D, van Damme P, Davidkin I, et al. The comparative seroepidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine*. 2007 Nov 7;25(45):7866-72.
66. Nardone A, Pebody RG, van den Hof S, Levy-Bruhl D, Plesner AM, Rota MC, et al. Seroepidemiology of mumps in western Europe. *Epidemiol Infect*. 2003 Aug;131(1):691-701.
67. Nardone A, Tischer A, Andrews N, Backhouse J, Theeten H, Gatcheva N, et al. Comparison of rubella seroepidemiology in 17 countries: progress towards international disease control targets. *Bulletin WHO*. 2008 Feb;86(2):118-25.
68. Pebody RG, Gay NJ, Giammanco A, Baron S, Schellekens J, Tischer A, et al. The seroepidemiology of Bordetella pertussis infection in Western Europe. *Epidemiol Infect*. 2005 Feb;133(1):159-71.
69. Edmunds WJ, Gay NJ, Kretzschmar M, Pebody RG, Wachmann H. The pre-vaccination epidemiology of measles, mumps and rubella in Europe: implications for modelling studies. *Epidemiol Infect*. 2000 Dec;125(3):635-50.
70. Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, Baron S, Berbers G, Conyn-van Spaendonck MA, et al. The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. ESEN Project. European Sero-Epidemiology Network. *Epidemiol Infect*. 2000 Aug;125(1):113-25.
71. Pebody RG, Edmunds WJ, Conyn-van Spaendonck M, Olin P, Berbers G, Rebiere I, et al. The seroepidemiology of rubella in western Europe. *Epidemiol Infect*. 2000 Oct;125(2):347-57.
72. Giammanco A, Chiarini A, Maple PA, Andrews N, Pebody R, Gay N, et al. European Sero-Epidemiology Network: standardisation of the assay results for pertussis. *Vaccine*. 2003 Dec 8;22(1):112-20.

73. Eriksen J, Davidkin I, Kafatos G, Andrews N, Barbara C, Cohen D, et al. Seroepidemiology of mumps in Europe (1996-2008): why do outbreaks occur in highly vaccinated populations? *Epidemiol Infect.* 2012 Jun 12:1-16.
74. Anastassopoulou CG, Kafatos G, Nardone A, Andrews N, Pebody RG, Mossong J, et al. The European Sero-Epidemiology Network 2 (ESEN2): standardization of assay results for hepatitis A virus (HAV) to enable comparisons of seroprevalence data across 15 countries. *Epidemiol Infect.* 2009 Apr;137(4):485-94.
75. Andrews N, Tischer A, Siedler A, Pebody RG, Barbara C, Cotter S, et al. Towards elimination: measles susceptibility in Australia and 17 European countries. *Bulletin WHO.* 2008 Mar;86(3):197-204. PubMed PMID: 18368206.
76. Kafatos G, Anastassopoulou C, Nardone A, Andrews N, Barbara C, Boot HJ, et al. The European Sero-Epidemiology Network 2: standardization of assay results for hepatitis B virus. De Melker HE, Conyn-van Spaendonck MA. *Immunosurveillance and the evaluation of national immunization programmes: a population-based approach.* *Epidemiol Infect.* 1998 Dec;121(3):637-43.
77. Hamsikova E, Ludvikova V, Stasikova J, Tachezy R. Cross-sectional study on the prevalence of HPV antibodies in the general population of the Czech Republic. *Sexual Transmit Infect.* 2013 Mar;89(2):133-7.
78. Amela C, Pachon I, de Ory F. Evaluation of the measles, mumps and rubella immunisation programme in Spain by using a sero-epidemiological survey. *Eur J Epidemiol.* 2003;18(1):71-9.
79. Pachon I, Amela C, De Ory F. Age-specific seroprevalence of poliomyelitis, diphtheria and tetanus antibodies in Spain. *Epidemiol Infect.* 2002 Dec;129(3):535-41.
80. Kakoulidou M, Forsgren M, Lewensohn-Fuchs I, Johansen K. Serum levels of rubella-specific antibodies in Swedish women following three decades of vaccination programmes. *Vaccine.* 2010 Jan 22;28(4):1002-7.
81. CDC. National Center for Health Statistics. NHANES 1999–2004. <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/datalink.htm>. 2006.
82. CDC. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2012 Survey Content Brochure. http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/survey_content_99_12.pdf. 2013.
83. Kelly H, Riddell MA, Gidding HF, Nolan T, Gilbert GL. A random cluster survey and a convenience sample give comparable estimates of immunity to vaccine preventable diseases in children of school age in Victoria, Australia. *Vaccine.* 2002 Aug 19;20(25-26):3130-6.

Kunskapssammanställningen beskriver olika metoder för insamling av prov för seroepidemiologiska studier.

Rapporten är avsedd att utgöra ett underlag för Folkhälsomyndighetens beslut om framtida immunitetsundersökningar och ger förslag på organisation och kostnad för olika alternativ.



Folkhälsomyndigheten

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

www.folkhalsomyndigheten.se