

Flere barn bør vaksineres mot pneumokokksykdom

Sammendrag

Bakgrunn. Pneumokokksykdom er fortsatt viktig årsak til sykdom og død hos norske barn. En 23-valent polysakkaridvaksine har vært tilgjengelig i noen tid, mens en sjuvalent konjugatvaksine nylig er registrert.

Materiale og metode. Aktuell litteratur om den nye konjugatvaksinen gjennomgås sammen med nylig utgitte retningslinjer fra USA og enkelte europeiske land.

Resultater. Konjugatvaksinen synes å være effektiv og sikker. Hovedproblemet er en relativt høy kostnad.

Fortolkning. Våre helsemyndigheter bør utvide indikasjonene for vaksinasjon mot pneumokokker blant barn slik at flere utsatte grupper blir inkludert og kan få gratis vaksine.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Interessekonflikter, se til slutt i artikkelen.

> Se også side 1175

Karl-Olaf Wathne

karl-olaf.wathne@ulleval.no
Seksjon for infeksjonssykdommer
Barnemedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Hans Olav Fjærli

Barneavdelingen
Akershus universitetssykehus

Trond Flægstad

Barneavdelingen
Universitetssykehuset Nord-Norge

Tore G. Abrahamsen

Barneklubben
Rikshospitalet

Pneumoni er globalt sett hyppigste dødsårsak for barn under fem år. Årlig dør fire millioner barn av pneumoni. Mer enn 60 % av disse forårsakes av pneumokokker og *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) (1, 2). Før den konjugerte Hib-vaksinen ble introdusert i Norge i 1992, ble det årlig meldt om lag 200 tilfeller av alvorlige Hib-infeksjoner til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Etter innføring av vaksinen har invasive Hib-infeksjoner praktisk talt forsvunnet (3).

Som barneleger med særlig interesse for infeksjonssykdommer vil vi i det følgende diskutere noen forhold vi mener taler for en mer aktiv norsk holdning til vaksinasjon av barn mot sykdom forårsaket av bakterien *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokker).

Materiale og metode

Aktuell litteratur om den nye konjugatvaksinen gjennomgås sammen med nylig utgitte retningslinjer fra USA og enkelte europeiske land.

Resultater

Sannsynligvis fordi små barns umodne immunsystem reagerer dårlig på bakterielle polysakkarider, er de små særlig utsatt for pneumokokksykdom.

Pneumokokkene koloniserer nasopharynx og kan føre til meningitt, pneumoni eller osteomyelitt. Letaliteten ved pneumokokkmeningitt er fortsatt høy (7–10 %), og alvorlig nevrologisk sekvele og permanent hørselstap rammer 20–30 % (4). Dette er hyppigere enn ved bakteriell meningitt av annen årsak. Bakterien kan også føre til ikke-invasive infeksjoner ved lokal spredning. Dette kan gi pneumoni, sinusitt eller akutt otitt.

Fakta

- Pneumokokker forårsaker årlig pneumonier og otitter hos tusenvis av norske barn under to år og invasiv sykdom hos flere titall
- En konjugatvaksine mot pneumokokksykdom som også er effektiv hos barn under to år, er nylig registrert i Norge
- Konjugatvaksinen har vist seg effektiv og sikker, men er relativt dyr
- Forfatterne argumenterer for at denne vaksinen bør tas med i det ordinære barnevaksinasjonsprogrammet, subsidiært tilbys gratis til barn som er i risiko for alvorlig pneumokokksykdom

Det er beregnet at pneumokokker i USA, med en befolkning som er ca. 80 ganger større enn den norske, hvert år forårsaker seks millioner tilfeller av akutt otitt, 500 000 tilfeller av pneumoni, 55 000 tilfeller av bakteriemi og 3 000 tilfeller av meningitt (5). I tillegg kommer et ukjent antall sinusitter, osteomyelitter og artritt (6).

I USA har man vist en overhyppighet av invasiv pneumokokksykdom hos barn under to år (7) og hos barn i barnehage, barn med hyppige otitter og barn som ofte har fått antibiotika (8). I en finsk studie fra 1995 fant man en sammenheng mellom invasiv pneumokokksykdom og barn som går i barnehage samt mellom invasiv pneumokokksykdom og barn som har hyppige otitter (9). Endelig har man i en tredje studie fra USA vist at premature (< 38 uker) og spedbarn med lav fødselsvekt (< 2,5 kg) hadde økt risiko for invasiv pneumokokksykdom (10).

Pneumokokkene er omgitt av en antifagocytær polysakkaridkapsel som er avgjørende for bakteriens patogenisitet. Med serologiske metoder kan det påvises minst 90 antigenetypetypene (11), men kun et fåtall er årsaken til et flertall av sykdomstilfellene.

Fra 1960-årene har penicillinresistens og etter hvert erytromycin- og fluorokinolonresistens hos pneumokokkene vært et økende internasjonalt problem (12). Resistensutviklingen er assosiert med visse serotyper og er hyppigere hos barn under fire år, barn som går i daghjem, barn som nylig er behandlet med antibiotika og barn med gjentatte otitter. Så langt har Norge hatt et beskjedent problem med resistente pneumokokker (13).

Tabell 1 Konjugatvaksine mot pneumokokksykdom – oppsummering av effektstudier. Der referanser ikke er oppgitt i tabellen, er tallene basert på møtereferat fra 3rd International symposium on pneumococci and pneumococcal diseases. 5. – 8. mai 2002. Anchorage, Alaska

	Finom, Finland	Kaiser Permanente, California	Navajo/White Mountain, Alaska	Soweto vaccine trial, Sør-Afrika ¹	Omvax, Nederland
Beskyttelseeffekt mot invasiv sykdom	–	97 % (22) < 1 år: 87 % < 2 år: 58 % (23)	–	HIV-negative: 84,6 % (0–4 år) HIV-positive: 58 % (0–4 år)	–
Beskyttelseeffekt mot pneumonier	–	21 % < 2 år, per protokoll (24). (Bedømt klinisk og røntgenologisk)	–	22 % hos HIV-negative barn, per protokoll	–
Beskyttelseeffekt mot akutt otitis media	6 % av alle otitter 34 % av pneumokokkotitter 57 % av pneumokokkotitter dekket av vaksinen (21)	24 % reduksjon i dreisinnleggelse, per protokoll	31 % reduksjon i dreisinnleggelse	–	Ingen reduksjon i totalt antall tilfeller av akutt otitis media, men reduksjon i vaksinesubtypene ²
Varighet i beskyttelse av bærertilstand mot pneumokokker i nasopharynx	Reduksjon fra 14 % hos uvaksinerte til 9 % hos vaksinerte. Varighet 3–4 år.	–	31 % bærere hos kontrollpersoner, 11,5 % hos vaksinerte etter 26 md.	–	–
Flokkimmunitet («herd immunity»)	–	58 % (20–39 år), 14 % (> 60 år) reduksjon i invasiv sykdom. Ikke signifikante forskjeller for andre aldersgrupper	–	Reduksjon i bærertilstand påvist hos nærkontakter, både voksne (54 %) og barn (8 %)	–

¹ En 9-valent konjugatvaksine ble benyttet² Studien omfattet barn som hadde hatt residiverende otitter

Epidemiologi

Insidensen av alvorlig pneumokokksykdom er høyest i aldersgruppen 9–11 måneder. Den avtar raskt blant barn over to år. Dette gjelder også i Skandinavia (14, 15). Det totale antall meldte tilfeller av invasiv pneumokokksykdom hos barn under ti år har vært svakt stigende i Norge i løpet av 1990-årene. I begynnelsen av denne perioden ble det årlig meldt ca. 50 tilfeller i denne aldersgruppen. I perioden 1998–2001 ble det til sammenlikning meldt 70–90 tilfeller til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Av disse har drøyt halvparten av de syke vært under to år. Blant barn under fem år meldes det 1–2 dødsfall hvert år pga. invasiv pneumokokksykdom (E. Bjørlow, Folkehelseinstituttet, personlig meddelelse).

Det finnes få systematiske studier av hyppigheten av invasiv pneumokokksykdom i Norge. I en studie fra Troms, Nordland og Sør-Trøndelag ble det for perioden 1980–95 påvist en insidensrate på 10,3 per 100 000 per år i aldersgruppen 0–2 år (16). Tilsvarende insidensrate for aldersgruppen 0–15 år var 3,0. En annen studie, også fra Nord-Norge, viste for perioden 1985–90 en insidensrate på 25,1 for aldersgruppen 0–4 år (17).

Vaksiner

Inntil nylig inneholdt den eneste vaksinen mot pneumokokker som var registrert i Norge kapselpolysakkarid fra 23 forskjellige pneumokokkserotyper. Disse 23 serotypene forårsaker hos oss ca. 90 % av alle invasive pneumokokkinfeksjoner. Etersom polysakkaridvaksinene har dårlig effekt hos barn

under to år, har de derfor ikke vært gitt til denne aldersgruppen. Tradisjonelt har polysakkaridvaksinen bare vært gitt til noen få immunosupprimerte barn og barn uten milt. Gjeldende norske anbefalinger for bruk av kapselpolysakkaridvaksinen er presentert i ramme 1 (18).

En konjugert vaksine mot pneumokokkinfeksjoner (Prevenar) er nå tilgjengelig i Norge (19). Vaksinen består av pneumokokkpolysakkarider fra sju ulike serogrupper som er konjugert til ett bærerprotein

(CRM197) og adsorbert til aluminiumfosfat. Vaksinen er foreløpig godkjent i Norge for spedbarn og småbarn fra to måneder til to års alder mot invasiv sykdom forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* serotype 4, 6B, 9v, 14, 18C, 19F og 23F. Disse sju serotypene dekker 70–80 % av aktuelle stammer i Norge (20).

Det finnes nå flere studier av effektiviteten av den nye vaksinen på hyppighet av invasiv pneumokokksykdom, hyppighet og alvorlighet av pneumonier, hyppighet av akutt otitt, «flokkimmunitet» (herd immunity) og bærertilstand av pneumokokker i nasopharynx. En oppsummering av disse studiene er presentert i tabell 1 (21–24). I en nylig publisert oversiktsartikkel diskuteres tilgjengelige pneumokokkvaksiner i detalj (25).

Diskusjon

Pneumokokkvaksinasjon med konjugert vaksine beskytter effektivt mot invasiv sykdom, pneumoni og akutt otitt. Effekten øker med alvorlighetsgraden av pneumoniene. I de landene der resistens er et problem ved akutt otitt, er de vanligst forekommende serotypene hyppigst også de mest resistente, og de hyppigst resistente serotypene dekkes stort sett av den sjuvalente konjugatvaksinen.

Pneumokokkserotypene varierer i en populasjon over tid. Det har derfor vært uttrykt en bekymring for at serotypene som den sjuvalente konjugatvaksinen dekker, vil kunne bli erstattet av andre serotyper. Så langt ser det ut til at dette i noen grad skjer ved akutt otitt (21), mens det er få holdepunkter for at dette skjer ved pneumonier og invasiv sykdom (22).

! Ramme 1

Gjeldende norske anbefalinger for vaksinasjon med den 23-valente kapselpolysakkaridvaksinen (3)

Følgende personer anbefales vaksinert

- Personer som har fjernet milt eller nedsatt miltfunksjon (fra to års alder)
- Personer over 65 år
- Personer med nedsatt infeksjonsforsvar som følge av for eksempel HIV og Hodgkins sykdom
- Personer med høyt alkoholkonsum
- Personer med kronisk hjerte- og karsykdom eller lungesykdom
- Personer som har hatt pneumokokkpneumoni eller annen alvorlig pneumokokkinfeksjon
- Personer med lekkasje av cerebrospinalvæske

Til nå er det bare i USA at man har tatt vaksinen med i det generelle barnevaksinasjonsprogrammet (26, 27) basert på en kostnad-nytte-vurdering (28). Vaksinen anbefales til alle barn i alderen 2–24 måneder og til definerte risikogrupper for invasiv pneumokokksykdom i alderen 2–5 år. Tilsvarende anbefalinger for definerte risikogrupper er nylig gjort i Finland av en arbeidsgruppe for det nasjonale folkehelseinstituttet (29). I Danmark og Tyskland anbefales vaksinen til barn under to år på samme indikasjoner som polysakkaridvaksinen anbefales til barn over fem år. For barn med svekket immunforsvar anbefales i England pneumokokkvaksinen gitt til de fleste grupper (30, 31).

Begge tilgjengelige vaksiner mot pneumokokksykdom har vist seg å være sikre og effektive i forhold til å forebygge invasiv pneumokokksykdom og har i tillegg vist seg å redusere forekomsten av både pneumonier og akutte otitter. Prisen er imidlertid høy, især gjelder det konjugatvaksinen. Prisen er ca. 600 kroner per dose for konjugatvaksinen, som anbefales gitt i to, tre eller fire doser avhengig av alder. Prisen for polysakkaridvaksinen er ca. 140 kroner per dose.

Vaksinasjon mot pneumokokker vil kunne bli et viktig forebyggende tiltak i kampen mot alvorlig pneumokokksykdom hos barn (32). Dersom bruken av den nye konjugatvaksinen blir omfattende blant barn under to år i Norge, vil den største gevinsten sannsynligvis bli ved pneumonier og akutte otitter, fordi dette rammer svært mange barn, snarere enn ved invasiv sykdom, som tross alt bare rammer noen få.

Basert på funn fra de omtalte studiene i USA og Finland synes det rimelig å regne med at en del grupper av barn i Norge er særlig utsatt for alvorlig pneumokokksykdom. Disse er presentert i ramme 2. Samlet vil disse barna utgjøre en ikke ubetydelig del av den samlede barnepopulasjonen. Vi anbefaler derfor at vaksinasjon mot pneumokokksykdom inkluderes i det generelle barnevaksinasjonsprogrammet, subsidiært at barn som antas å være særlig utsatt for pneumokokksykdom, tilbys gratis vaksiner.

I Norge tok man i bruk Hib-vaksinen mer enn fire år etter at den ble tatt i bruk i Finland. Det er å håpe at norske myndigheter vil innnta en proaktiv holdning i forhold til introduksjonen av den nye pneumokokkonjugatvaksinen.

Interessekonflikt

Wathne, Fjærli og Abrahamsen har mottatt støtte til deltaking i internasjonale kongresser av Wyeth, produsenten av den omtalte vaksinen.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- Takala AK, Jero J, Kela E, Ronnberg PR, Koskeniemi E, Eskola J. Risk factors for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland. *JAMA* 1995; 273: 859–64.

! Ramme 2

Norske barn som antas å være særlig utsatt for pneumokokksykdom

- Barn med aspleni
- Immunkompromitterte pasienter
- Barn med lekkasje av cerebrospinalvæske
- Barn med kronisk hjertesykdom
- Barn med kronisk lungesykdom (med unntak av astma som enkeltsykdom)
- Barn med nyresvikt
- Barn med nefrotisk syndrom
- Barn med diabetes mellitus
- Barn som har gjennomgått invasiv pneumokokkinfeksjon (inkludert pneumoni av antatt bakteriell genese)
- Premature spedbarn og spedbarn med lav fødselsvekt
- Barn med residiverende akutte otitter
- Barnehagebarn < 12 måneder

- Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 182–6.
- Eskola J, Kipli T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403–9.
- Black SB, Shinefield HR, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen J. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187–95.
- Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Post licensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1105–7.
- Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 810–5.
- Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2000; 49 (RR-9): 1–26.
- American Academy of Pediatrics. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatr* 2000; 106: 362–6.
- Cant A, Davies G, Finn A, Foot A, Skinner R. Immunisation of the immunocompromised child. Best practice statement. London: Royal College of Paediatrics and Child Health, 2002: 1–31.
- Giebink GS. The prevention of pneumococcal disease in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 1177–83.