

Legemidler i praksis

Pneumokokkvaksine til eldre

Siden 1996 har det vært anbefalt å gi pneumokokkvaksine til personer over 65 år i Norge. Nyere studier støtter opp om denne anbefalingen. Selv om effekten mot pneumoni er usikker, er systemisk pneumokokksykdom et så stort helseproblem at det er ønskelig, også ut ifra kliniske betraktninger, å forebygge denne sykdommen.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapspørve på www.tidsskriftet.no/quiz

Ingeborg Sundsvalen Aaberge

ingeborg.aaberge@fhi.no
Avdeling for infeksjoner som smitter via luftveiene
Divisjon for smittevern
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Pneumokokkpolysakkaridvaksine har vært tilgjengelig siden 1978. Fra 1996 har det i Norge vært anbefalt å gi pneumokokkvaksine til eldre (1). Til tross for dette, er det mange eldre som ikke blir anbefalt pneumokokkvaksine. En av grunnene til dette kan være usikkerhet omkring hvordan og hvor godt vaksinen virker hos eldre, og hva slags pneumokokkinfeksjoner vaksinen har effekt mot. Denne usikkerheten har vært fremtredende i mange land i forbindelse med bruk av pneumokokkvaksine til eldre.

Pneumokokkinfeksjoner hos eldre

Alle infeksjoner hvor pneumokokker er isolert fra blod, spinalvæske eller annet sterilt sted, blir meldt til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS), slik at vi i Norge har pålitelige tall for forekomst av systemiske pneumokokkinfeksjoner. Siden 1996 har det i Norge vært registrert ca. 800 tilfeller av systemisk pneumokokksykdom årlig, svarende til en insidens på 19/100 000, og ca. halvparten av tilfellene er hos personer 65 år og eldre (2) (figur 1) (3). I aldersgruppen over 65 år er insidensen ca. 50/100 000. I en norsk studie fant man at eldre har 4,9 ganger

større risiko for å få systemisk pneumokokkinfeksjon enn yngre personer og at eldre (> 65 år) hadde 10,6 ganger høyere risiko for å dø av slik sykdom enn yngre (4).

Hos eldre personer starter systemisk pneumokokksykdom ofte som en pneumoni. Det er vanskelig å stille en etiologisk diagnose ved pneumoni, men det antas at 30–50 % av pneumonier skyldes pneumokokker. Ved 10–40 % av pneumoniene utvikles også bakteriemi, noe som gir økt dødelighet. Ca. 75 % av eldre med systemisk pneumokokkinfeksjon har en eller flere disponerende faktorer, slik som kroniske hjerte- og lungesykdommer, immunsuppressiv behandling eller alkoholisme (1). Høy alder (> 70 år) og bolig i institusjon representerer også risikofaktor for pneumokokkinfeksjoner.

Pneumokokkvaksinen

Den 23-valente pneumokokkpolysakkaridvaksinen inneholder 25 mikrogram renset kapselpolysakkarid fra 23 forskjellige pneumokokksertotyper. Selv om det finnes over 90 serotyper av pneumokokker, er disse 23 serotypene årsak til ca. 90 % av alvorlige systemiske pneumokokkinfeksjoner (2, 4). Vaksinen har derfor en optimal sammensetning for å kunne forebygge pneumokokkinfeksjoner. Ca. halvparten av de som vaksineres får milde lokale bivirkninger, men reaksjoner ut over dette (bl.a. feber første døgn etter vaksinasjon) er sjelden. Den 23-valente pneumokokkvaksinen kan bestilles fra apotek eller fra Nasjonalt folkehelseinstitutt. Vaksinen er merket med holdbarhetsdato og skal oppbevares i kjøleskap.

Vaksinen virker ved å indusere spesifikke antistoffer rettet mot polysakkaridet i pneumokokkenes kapsel. Antikapsulære antistoffer virker opsoniserende ved å fremme fagocytose av pneumokokkbakterien i nærvær av komplement. Da vaksinen er en polysakkaridvaksine, vil immunapparatet stimuleres ved en T-celleuavhengig immunrespons, og immunologisk hukommelse induseres ikke. Ved gjentatt immunisering vil man få en immunrespons som likner eller er lavere enn den som ble indusert ved første immunisering.

Måling av spesifikke antistoffer i serum rettet mot kapselpolysakkaridet blir brukt for å vurdere immunrespons etter vaksinerings, men et beskyttende nivå av antistoffer er ikke definert. Flere studier viser at eldre personer får en god antistoffrespons etter pneumokokkvaksinerings, omtrent like god som den yngre voksne får (5). Selv personer

over 80 år får en antistoffrespons etter vaksinerings. Vaksinen er altså immunogen hos eldre, selv om antistoffresponsen mot de enkelte serotyper kan variere.

Klinisk effekt av vaksinen hos eldre

Det er utført en rekke kliniske studier, både randomiserte studier og observasjonsstudier, for å måle hvor godt pneumokokkvaksinen virker mot henholdsvis sepsis/bakteriemi og pneumoni og hvor godt den virker hos eldre. Flere kompliserende faktorer gjør det vanskelig å tolke resultatene og trekke sikre konklusjoner, blant annet det at en rekke forskjellige pneumokokksertotyper er årsak til sykdom, at pasienter med pneumokokkinfeksjon ofte har en underliggende sykdom, og at det ved pneumoni er vanskelig å påvise pneumokokker som etiologisk årsak.

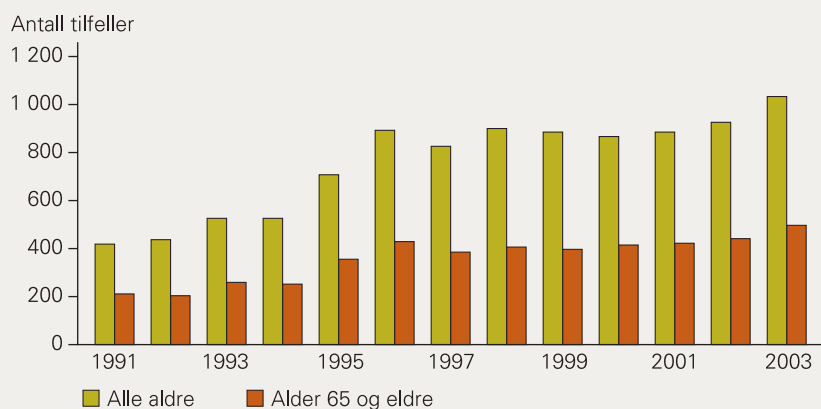
Flere case control-studier og indirekte kohortstudier konkluderer med en beskyttelse av pneumokokkvaksinen på 50–70 % mot systemisk sykdom (5). Det er imidlertid diskutert hvor gode og hvor representative de enkelte kliniske studiene er. Fem metaanalyser har forsøkt å bestemme beskyttelse av pneumokokkvaksine ved å samle resultater fra enkeltstudier. Totalt sett synes pneumokokkvaksine hos eldre å ha en klar effekt på forebygging av pneumokokkbakteriemi og -septikemi med de serotyper som er i vaksinen (6).

Det har imidlertid vist seg vanskelig å vise om pneumokokkvaksinen virker mot pneumoni som ikke ledsages av bakteriemi. Flere studier konkluderer med at pneumokokkvaksinen ikke har sikker effekt mot pneumoni hos eldre. Andre studier finner effekt mot pneumoni (7) eller færre sykehusinnleggelses på grunn av pneumoni og færre dødsfall hos eldre med kronisk lungesykdom (8). I en retrospektiv kohortstudie fra USA og en randomisert dobbeltblindstudie i

! Hovedbudskap

- Pneumokokkvaksine bør tilbys alle personer som er 65 år og eldre
- Pneumokokkvaksinen kan gjerne gis samtidig som influensavaksine, men forskjellig injeksjonssted må brukes
- Pneumokokkvaksinerings bør gjentas etter ti år hos eldre. Antistoffmåling er da unødvendig

Figur 1



Antall tilfeller av pneumokokksykdom i Norge 1991–2003, totalt og hos personer ≥ 65 år (3)

Sverige, fant man en reduksjon i risiko for pneumokokkbakteriemi hos dem som hadde fått pneumokokkvaksine, men ingen effekt mot pneumoni (9, 10).

Samtidig vaksinering med influensavaksine

Influensavaksine anbefales til eldre, og mange risikofaktorer for influensasykdom er de samme som for alvorlig pneumokokksykdom. Det er anbefalt at disse to vaksinene kan gis samtidig på forskjellig injeksjonssted. I en prospektiv studie nylig utført i Stockholm blant 258 754 personer over 65 år, fant man 37% reduksjon i sykehusinnleggelse for influensa, 29% reduksjon i pneumoni og 44% reduksjon i invasiv pneumokokksykdom hos dem som hadde fått begge vaksiner (11). Studien gav også en sterk indikasjon på at pneumokokkvaksine alene var effektiv ikke bare i å forebygge invasiv pneumokokksykdom, men også pneumoni. Hos de som bare fikk pneumokokkvaksine eller pneumokokk- og influensavaksine var forekomst av sykehusinnleggelser for invasiv pneumokokksykdom ett år etter vaksinering 16/100 000 i forhold til 30/100 000 hos dem som kun fikk influensavaksine eller ingen vaksine (12). Total dødelighet var lavere hos vaksinerte enn uvaksinerte, og dødelighet pga. pneumoni, hjertesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom var signifikant høyere blant ikke-vaksinerte.

En mindre retrospektiv studie med to års oppfølging hos eldre med kronisk lungesykdom i USA fant at i influensasessongen hadde influensavaksine en additiv effekt til pneumokokkvaksinen. Hos de som hadde fått begge vaksiner, var det 72% reduksjon i sykehusinnleggelser for pneumoni og 82% reduksjon i risiko for å dø i forhold til dem som bare hadde fått én vaksine (8).

Hvor lenge virker vaksinen hos eldre?

Studier av immunrespons hos eldre viser at pneumokokk-antistoffnivået reduseres over

tid. 5–10 år etter vaksinasjon er antistoffnivået redusert til omtrent samme nivå som før vaksinasjon. Det er usikkert hvor lenge klinisk beskyttelse varer, men studier har vist at klinisk beskyttelse hos friske voksne kan vare opptil ni år etter vaksinering (5, 8). Studier av immunrespons hos eldre viser at revaksinering etter 5–10 år gir en god antistoffrespons, omtrent som ved første vaksinering eller litt lavere (5).

Dersom revaksinering gis kort tid, for eksempel innen ett år, etter vaksinering, vil man få en dårligere antistoffrespons enn ved primærrevaksinering. Det er dessuten økt risiko for både kraftige lokale og ubehagelige systemiske bivirkninger (feber, sykdomsfølelse) når man revaksinerer kort tid etter første vaksinering, noe som er satt i sammenheng med høyt antistoffnivå i serum.

Det foreligger ikke studier av klinisk effekt av revaksinering. Eldre bør likevel tilbys revaksinering etter ca. ti år, da beskyttelsen oppnådd etter tidligere vaksinering vil være lav. Etter ti år vil man forvente mindre bivirkninger ved revaksinering enn hvis den gis tidligere. Antistoffnivået mot de enkelte serotypene vil være redusert etter ti år, og det er ikke behov for å måle antistoffnivået i serum før man revaksinerer.

Nye og bedre pneumokokkvaksiner til eldre

Det er behov for pneumokokkvaksine som virker bedre mot pneumoni hos eldre. I 2001 ble en 7-valent pneumokokkonjugatvaksine godkjent i Norge til bruk hos små barn. I denne vaksinen er kapselpolysakkaridet kjemisk koblet til et bærerprotein, slik at man får en T-celleavhengig immunrespons og dermed også immunologisk hukommelse. Det foreligger ikke studier av klinisk effekt av en slik vaksine hos eldre, men studier av antistoffrespons taler for at immunresponsen hos eldre er omtrent lik immunresponsen på polysakkaridvaksine.

Den 7-valente konjugatvaksinen består av serotyper som er særlig hyppige hos barn.

Basert på data fra Norge har denne vaksinen en serotypedekning hos små barn på 73%, mens serotypedekningen hos personer > 65 år bare er på 59% (2). Den 7-valente konjugatvaksinen anbefales derfor ikke brukt til eldre. Dersom konjugatvaksiner tenkes brukt hos eldre, må det utvikles vaksiner med en serotypesammensetning som passer for den eldre populasjonen. Et alternativ kan være en pneumokokkproteinvaksine som består av protein felles for de fleste pneumokokker, gitt enten som ren proteinvaksine eller brukt som bærerprotein i en protein-konjugert vaksine. Foreløpig har man lite kliniske resultater med slike vaksiner.

Litteratur

- Høyby EA, Aaberge IS, Frøholm LO et al. Utvidet bruk av pneumokokkvaksine i Norge. Oslo: Statens institutt for folkehelse, 1996.
- Pedersen MK, Høyby EA, Frøholm LO et al. Systemic pneumococcal disease in Norway 1995–2001: capsular serotypes and antimicrobial resistance. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 167–75.
- Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2004.
- Holm AM, Berild D, Ringertz SH et al. Occurrence and clinical presentation of systemic pneumococcal infections in an unselected population in Oslo, Norway, between 1993–1997. *Eur J Clin Microbiol Infect* 2002; 21: 465–7.
- Artz AS, Ershler WB, Longo DL. Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 308–18.
- Dear K, Holden J, Andrews R et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Oxford: Update Software, 2003.
- Koivu I, Stén M, Leinonen M et al. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: A randomized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997; 103: 281–90.
- Nichol KL, Baken L, Wuorenma J et al. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2437–42.
- Jackson LA, Neuzil KM, Onchee Y et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *New Engl J Med* 2003; 348: 1747–55.
- Örtqvist Å, Hedlund J, Burman L-Å et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998; 351: 399–403.
- Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P et al. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 2004; 23: 363–8.
- Hedlund J, Christenson B, Lundbergh P et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up. *Vaccine* 2003; 21: 3906–11.