rapport 2005:1

Anbefalinger for bruk av konjugert pneumokokkvaksine i Norge

Rapport til Helse- og omsorgsdepartementet
desember 2004

folkehelseinstituttet

Rapport 2005:1
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Tittel:
Anbefalinger for bruk av konjugert pneumokokkvaksine i Norge

Forfattere:
Marianne Adeleide Riise Bergsaker, Ingeborg Sundsvalen Aaberge,
Tore Gunnar Abrahamsen , Trond Flægstad, Ernst Arne Høiby, Øistein Løvoll,
Anita Schumacher og Karl-Olaf Wathne

Publisert av :
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403
Norway

Tlf: 22 04 22 00
folkehelseinstituttet@fhi.no
www.fhi.no

Omslag:
Per Kristian Svendsen

Forsidebilde:
Science Photo Library. Farget elektronmikroskopi av
Streptococcus Pnumoniae på flimmerhår i lungene

Trykk:
Nordberg trykk

Opplag:
1 000

Bestilling:
publikasjon@fhi.no
Faks: 23 40 81 05
Tlf: 23 40 82 00

ISSN:1503-1403
ISBN 82-8082-108-2 trykt utgave
ISBN 82-8082-109-0 elektronisk utgave

Forord

Systemisk pneumokokksykdom rammer særlig små barn og eldre og er den vanligste årsaken til bakteriemi i Norge. En polysakkaridvaksine mot pneumokokksykdom har vært tilgjengelig i Norge siden 1979, men denne vaksinen er lite egnet til bruk hos små barn. Konjugert pneumokokkvaksine er en relativt ny vaksine med effekt mot pneumokokksykdom hos små barn. Vaksinen gir høy grad av beskyttelse mot systemisk pneumokokksykdom. Den synes også å gi beskyttelse mot lungebetennelse, mellomørebetennelse og i tillegg gi flokkbeskyttelse. Anbefalinger for bruk av vaksinen varierer foreløpig fra land til land.

Høsten 2003 nedsatte Folkehelseinstituttet en arbeidsgruppe i den hensikt å komme frem til norske anbefalinger. Medlemmene i arbeidsgruppen har en høy og variert faglig bakgrunn. Arbeidsgruppen bestod av Marianne A. Riise Bergsaker[1] (leder), Ingeborg Sundsvalen Aaberge[1], Tore Gunnar Abrahamsen[2], Trond Flægstad[3], Ernst Arne Høiby[1], Øistein Løvoll[1], Anita Schumacher[4] og Karl-Olaf Wathne[5].

Gruppens rapport foreligger nå. Gruppen har med hensikt konsentrert seg om rent faglige anbefalinger og ikke vurdert helseøkonomiske eller samfunnsøkonomiske konsekvenser ved en innføring av vaksinen.

Gruppen gir sine anbefalinger på tre nivåer: Barn som absolutt bør vaksineres, og to nivåer med noe svakere anbefalinger. Gruppen mener det beste ville være at vaksinen taes i bruk i barnevaksinasjonsprogrammet, slik at alle barn får tilbud om gratis vaksine. Forut for en slik utvidelse av vaksinasjonsprogrammet, bør helseøkonomiske og samfunnsøkonomiske aspekter vurderes.

Nasjonalt folkehelseinstitutt, januar 2005

Hanne Nøkleby
Divisjonsdirektør
Divisjon for smittevern

[1] Divisjon for smittevern, Nasjonalt folkehelseinstitutt, [2]Barneklinikken, Rikshospitalet, [3]Barneavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge, [4]Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus og [5]Barnemedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus

Innhold

Sammendrag 6

1. Innledning 8

Gruppens mandat 8

Om bakterien og hvilke sykdommer den kan forårsake 8

2. Pneumokokksykdom i Norge 10

Grunnlaget for melding av pneumokokksykdom til MSIS 10

Systemisk pneumokokksykdom i Norge 1977 – 2003 10

Forekomst hos barn under 10 år i perioden 1993 - 2003 10

Klinisk kategori av systemisk pneumokokksykdom, sekvele og død hos barn under 10 år 1993 - 2003 10

Dødsfall i perioden 2000 - 2003 12

Pneumokokkinfeksjoners betydning i Norge bedømt ut fra annen kilde 12

Forekomst av serotyper 12

Forekomst av antibiotikaresistens 13

3. Risikogrupper for pneumokokkinfeksjon hos barn 14

Spesiell omtale av enkelte tilstander 14

4. Tilgjengelig vaksine 15

Polysakkaridvaksiner 15

Konjugatvaksiner (konjugerte polysakkaridvaksiner) 15

5. Vaksinebeskyttelse 16

6. Vaksinasjonsregime 18

Godkjent regime 18

Andre regimer 18

7. Anbefalt bruk av vaksinen i andre land 19

8. Anbefaling for bruk av vaksinen 20

Hos barn under 2 år 20

I. Absolutt medisinsk indikasjon 20

II: Indikasjoner som gir grunnlag for individuell vurdering 21

III: Generell vaksinasjon 21

Hos barn 2-5 år 21

Hos større barn og voksne 21

Refusjon ved bruk av vaksinen 21

9. Referanser 22

Vedlegg 1 Tabell 1 26

Vedlegg 2 Risikogrupper for pneumokokkinfeksjon hos voksne 27

Sammendrag

Bakgrunn

Gruppens mandat

I 2003 ble en arbeidsgruppe nedsatt og ledet av Folkehelseinstituttet. Arbeidsgruppen har vært faglig og geografisk bredt sammensatt, med medlemmer både fra instituttet og fra andre institusjoner. Gruppens mandat har vært å utarbeide anbefalinger for bruk av konjugert 7-valent pneumokokkvaksine (KPV-7) i Norge. Anbefalingene har vært utarbeidet utfra medisinsk-faglige vurderinger og vil bli lagt fram for Helse- og omsorgsdepartementet for godkjenning.

Bakterien, sykdommer den forårsaker og forekomst i Norge

Pneumokokkbakterien (*Streptococcus pneumoniae*) er en Gram-positiv bakterie med polysakkaridkapsel. Denne kapselen er viktig for bakteriens evne til å forårsake sykdom hos mennesker, og man inndeler pneumokokkene i serotyper etter hvilken kapsel bakteriestammen har. Det finnes over 90 serotyper av pneumokokker. Noen av serotypene er hyppigere årsak til sykdom enn andre, og det er forskjell på hvilke serotyper som dominerer blant barn og hvilke som dominerer blant voksne og eldre. I tillegg ser man geografiske variasjoner fra land til land og variasjon over tid.

Sykdom forårsaket av pneumokokkbakterien kan ha alle grader av alvorlighet, fra mild sykdom til livstruende tilstander. Systemisk pneumokokksykdom (bakteriemi, sepsis og meningitt) rammer særlig små barn og eldre. Men personer i alle aldre kan rammes, særlig dersom de har en grunnsykdom som gir nedsatt forsvar mot infeksjoner med kapselkledde bakterier. Personer som har fjernet milten, eller har dårlig miltfunksjon, er særlig utsatt for alvorlige pneumokokkinfeksjoner ved at de rammes hyppigere, får rask utvikling av sepsis og har mer alvorlig prognose enn ellers sammenlignbare individer. Dødeligheten av systemisk pneumokokksykdom hos disse pasienter er 75%, mot 17% ellers [Aavitsland et al. 1994 a,b,c, Abrahamsen et al. 1997, Holm et al. 2002].

Systemisk pneumokokksykdom har vært meldt til Meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS) siden 1977. Siden 1996 har det årlig vært meldt mellom 800 og 1000 tilfeller av systemisk pneumokokksykdom til MSIS. Forekomsten hos barn under 10 år har vært ganske stabil siden 1993, men med noe økning siden 2001 og viser lavest forekomst i 2000 med 63 tilfeller og høyest i 2003 med 103 tilfeller. Systemisk pneumokokksykdom er den vanligst meldte årsaken til bakteriemi i Norge.

Tilgjengelig vaksine

I Norge har vaksine mot pneumokokksykdom vært tilgjengelig siden 1979. Fra 1984 har man brukt en 23-valent polysakkaridvaksine. Pneumokokkpolysakarid vaksinen har flere svakheter. Bl.a. er den ikke immunogen hos barn under 2 år, og den gir ikke immunologisk hukommelse. I 2001 ble en 7-valent konjugert pneumokokkvaksine godkjent i Norge (Prevenar®), her betegnet KPV-7. Legemiddelverket godkjente vaksinen primært til bruk hos spedbarn og småbarn fra 2 måneders alder til 2 års alder mot invasiv pneumokokksykdom (inkludert bakteriemi, sepsis, meningitt, bakteriell pneumoni) forårsaket av de serotypene som er inkludert i vaksinen (serotypene 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F). Fra høsten 2004 er vaksinen også godkjent til bruk hos tidligere uvaksinerte barn mellom 2 og 5 år.

Vaksinebeskyttelse

Omfattende studier med KPV-7 har vist at vaksinen gir høy grad av beskyttelse mot systemisk pneumokokksykdom [Black et al. 2000, Whitney et al. 2003]. Vaksinen gir en beskyttelse på 97% mot systemiske infeksjoner med "vaksine-serotypene" hos fullvaksinerte [Black et al. 2000]. I Norge er tilnærmet ¾ av tilfellene med systemisk pneumokokksykdom hos barn yngre enn 2 år, forårsaket av serotypene i vaksinen (tabell 4).

Det er også vist at vaksinasjon med KPV-7 fører til en reduksjon i forekomst av pneumoni der agens ikke er påvist. Effekten er mest uttalt hos barn yngre enn 2 år, hvor antall pasienter med klinisk pneumoni i kombinasjon med positive røntgenologiske funn reduseres med ca 20% [Black et al. 2002].

Studier har vist at generell risiko for otitis media reduseres med 6-7% [Black et al. 2000, Eskola et al. 2001]. Dette skyldes at mellomørebetennelse har mange årsaker. For bakteriell otitt forårsaket av serotyper som inngår i vaksinen, reduseres risikoen med 57% [Eskola et al. 2001]. Imidlertid synes ikke vaksinasjon som igangsettes etter at barnet allerede har hatt gjentatte otitter, å ha effekt [Veenhoven et al. 2003].

I områder hvor KPV-7 er innført som en del av vaksinasjonsprogrammet, men hvor man ikke har full vaksinasjonsdekning, er det observert mye større reduksjon enn forventet i antall tilfeller av syste-

misk pnemokokkinfeksjon blant barn yngre enn 2 år. Man har også sett en klar reduksjon av systemisk pneumokokksykdom i andre aldersgrupper. Dette gir holdepunkter for at vaksinasjon med KPV-7 gitt som en del av et vaksinasjonsprogram, fører til flokkeffekt pga. redusert bæring av pneumokokker i halsen hos dem som er vaksinert og redusert smitteoverføring til voksne [Whitney et al. 2003, 2004].

Antibiotikaresistens er nært knyttet til enkelte pneumokokkserotyper. De aller fleste av de internasjonale, epidemiske og antibiotikaresistente klonene inngår i vaksinen. Ved gjennomgang av et stort materiale ble det observert en markant reduksjon i systemisk pneumokokksykdom med antibiotikaresistente bakterier etter at vaksinen ble innført i vaksinasjonsprogrammet i USA [Whitney et al. 2003, 2004].

Anbefalinger for bruk av vaksinen

Barn under 2 år

I. Absolutt medisinsk indikasjon

Det er spesielt viktig at barn med disponerende faktorer for pneumokokksykdom, aktivt tilbys vaksinen. Arbeidsgruppen vil sterkt anbefale at vaksinen konsekvent brukes til medisinske risikogrupper som definert under kap. 8.I

II: Indikasjoner som gir grunnlag for individuell vurdering

Andre barn som antas å være særlig utsatt for pneumokokksykdom, bør også tilbys vaksinen, se kap. 8.II.

III: Generell vaksinasjon

Utfra en medisinsk-faglig vurdering anbefaler gruppen at KPV-7 taes i bruk i barnevaksinasjonsprogrammet slik at alle barn får tilbud om gratis vaksine. Begrunnelsen for denne anbefalingen er basert på tre forhold:

- Majoriteten av barna som rammes av alvorlig pneumokokksykdom, er tidligere friske barn uten kjente disponerende faktorer
- Vaksinasjon med KPV-7 har en positiv effekt for å motvirke antibiotikaresistens mot pneumokokkbakterier
- Generell vaksinasjon av barn fører til færre tilfeller av alvorlig pneumokokkinfeksjon hos unge voksne og eldre (flokkeffekt).

Barn 2-5 år

Vaksinen er godkjent brukt opp til 5 års alder, men effektstudier i aldersgruppen 2-5 år er ikke utført. Man bør i hvert enkelt tilfelle vurdere om vaksinen skal benyttes hos barn med disponerende faktorer helt opp til skolealder. Barn som tidligere er vaksinert med KPV-7 og tilhører risikogruppene, bør etter 2 års alder tilbys vaksinasjon med den 23-valente polysakkaridvaksinen.

Større barn og voksne

Hos større barn og voksne personer med vaksineindikasjon anbefales fortsatt den 23-valente pneumokokkpolysakkaridvaksinen. Den gir den beste deknings-graden (kfr. tabell 4). Hos de mest immunsupprimerte pasientene, for eksempel HIV-pasienter eller pasienter med alvorlig immunsuppresjon grunnet malign hematologisk sykdom, har man imidlertid påvist svekket antistoffrespons etter polysakkaridvaksinen. Det er grunn til å tro at disse pasientgrupper vil ha nytte av vaksinasjon med pneumokokkonjugatvaksine.

Avsluttende kommentar

I våre anbefalinger for bruk av vaksinen har arbeidsgruppen ikke vurdert heleseøkonomiske eller samfunnsøkonomiske konsekvenser ved bruk av vaksinen. Den oppgaven ligger utenfor gruppens mandat.

1. Innledning

Gruppens mandat

I 2003 ble en arbeidsgruppe nedsatt og ledet av Folkehelseinstituttet. Arbeidsgruppen har vært faglig og geografisk bredt sammensatt med medlemmer både fra instituttet og fra andre institusjoner. Gruppens mandat har vært å utarbeide anbefalinger for bruk av konjugert 7-valent pneumokokkvaksine (KPV-7) i Norge. Anbefalingene har vært utarbeidet utfra medisinsk-faglige vurderinger og vil bli lagt fram for Helse- og omsorgsdepartementet for godkjenning.

Om bakterien og hvilke sykdommer den kan forårsake

Pneumokokkbakterien *(Streptococcus pneumoniae)* er en Gram-positiv bakterie med polysakkaridkapsel. Denne kapselen er viktig for bakteriens evne til å forårsake sykdom hos mennesker da kapselen beskytter mot fagocytose når spesifikke antistoffer mot den ikke er tilstede. Bakterien er klassifisert i ulike serotyper basert på antigene forskjeller i polysakkaridkapselen. Det finnes over 90 serotyper av pneumokokker. Noen av serotypene er hyppigere årsak til sykdom enn andre, og det er forskjell på hvilke serotyper som dominerer blant barn og hvilke som dominerer blant voksne og eldre. I tillegg ser man geografiske variasjoner fra land til land og variasjon over tid [Pedersen et al. 2004].

Sykdom forårsaket av pneumokokkbakterien kan ha alle grader av alvorlighet, fra mild sykdom til livstruende tilstander. De hyppig forekommende, lokaliserte, overflatiske (på slimhinnene) infeksjonene, bihulebetennelse (*sinusitt*) og mellomørebetennelse (*otitis media*) er som regel ufarlige, men kan være plagsomme (se tabell 1). De er svært vanlige, særlig hos barn. En regner med at 30-50% av bakterielle sinusitter og otitter skyldes pneumokokker [Block 1997, Eskola et al. 2001]. Alt i alt utgjør dette derfor et betydelig medisinsk og samfunnsmessig problem. Slike infeksjoner kan imidlertid også forårsakes av mange andre mikrober, både bakterier og virus. Det er likevel en tendens til at otitter forårsaket av pneumokokker, er mer alvorlige enn otitter forårsaket av andre agens.

Pneumokokkbakterien forårsaker også lungebetennelse (*pneumoni*), som kan være meget alvorlig. I en studie av årsaken til lungebetennelse hos 254 finske barn var pneumokokkbakterien den hyppigst diagnostiserte bakterielle årsak og ble påvist hos i alt 93 barn (37%) [Juven et al. 2000].

Pneumoni er også å regne som en invasiv bakteriesykdom idet infeksjonsprosessen foregår i et indre, normalt sterilt organ. Antibiotika brukt mot følsomme bakterier, stopper videre utvikling mot systemisk, mer alvorlig sykdom. Dersom antibiotikaresistens får utvikle seg, kan man få alvorlig forløp av pneumonier slik en så i den førantibiotiske tid [Tilgham 1937].

Særlig alvorlige blir pneumokokkinfeksjonene når bakteriene invaderer blodbanen og infeksjonen blir systemisk. Det fører til det vi på norsk kaller ekte blodforgiftning (*bakteriemi* = bakterier i blodet og *sepsis* = bakterier i blodet + alvorlig organpåvirkning). Noen ganger fører spredning av pneumokokker via blodet også til purulent hjernehinnebetennelse (*meningitt*) som er svært alvorlig. Bakteriemi/sepsis og meningitt er de viktigste formene for systemisk pneumokokksykdom (tabell 1). Pneumokokker er av de aller hyppigste årsakene til både bakteriemi/sepsis og bakteriell hjernehinnebetennelse.

Tabell 1. *Sykdom forårsaket av pneumokokker (Streptococcus pneumoniae)*

Mindre alvorlige, lokaliserte sykdomsformer (hyppige)	Alvorlige sykdomstilstander (der bakteriene går inn i vev og evt invaderer blodbanen)
• Mellomørebetennelse (otitis media)	• Lungebetennelse (pneumoni, vanlig)
• Bihulebetennelse (sinusitt)	• Ekte blodforgiftning (sepsis, relativt vanlig)
• Øyekatarr (konjunktivitt)	• Hjernehinnebetennelse (purulent meningitt, relativt sjelden)
	• Bløtdelsinfeksjoner, leddinfeksjon, abscesser, osteomyelitter og lignende (sjeldne)

Illustrasjonsfoto: pixtal

Systemisk pneumokokksykdom (bakteriemi, sepsis og meningitt) rammer særlig små barn og eldre. Men personer i alle aldre kan rammes, særlig dersom de har en grunnsykdom som gir nedsatt forsvar mot infeksjoner med kapselkledde bakterier. Pneumokokkene gir langt oftere bakteriemi/sepsis uten meningitt enn med meningitt, og systemisk pneumokokksykdom er den vanligst meldte årsaken til bakteriemi i Norge [MSIS]. Personer som har fjernet milten, eller har dårlig miltfunksjon, er særlig utsatt for alvorlige pneumokokkinfeksjoner ved at de rammes hyppigere, får rask utvikling av sepsis og har mer alvorlig prognose enn ellers sammenlignbare individer. Dødeligheten av systemisk pneumokokksykdom hos disse pasienter er 75%, mot 17% ellers [Aavitsland et al. 1994 a,b,c, Abrahamsen et al. 1997, Holm et al. 2002].

Som enkelte andre sykdomsfremkallende bakterier, kan pneumokokker bæres i hals og tonsiller, uten å gi sykdom, og hører derfor til menneskets normalflora. Bæring av pneumokokker i halsen er påvist hos 5-60% av friske personer og ses spesielt hos barn. I Norge er det i en studie blant barnehagebarn påvist at 45% av barna var bærere av pneumokokker [Pedersen et al. 2004]. Pneumokokkene gir ikke sykdom eller bærerskap hos dyr. Mennesket er i praksis eneste reservoar og smittekilde.

2. Pneumokokksykdom i Norge

Grunnlaget for melding av pneumokokksykdom til MSIS

Systemisk pneumokokksykdom har vært meldt til Meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS) siden 1977. Før 1993 ble tilfeller av sepsis og meningitt der pneumokokker ble påvist som årsak, meldt. Senere har alle sykdomstilfeller der pneumokokker er påvist i blod, spinalvæske eller annet vanligvis sterilt vev eller kroppsvæske, vært meldingspliktige til MSIS.

Siden 1995 har det også vært meldingsplikt ved påvisning av pneumokokker med resistens for penicillin (minste hemmende konsentrasjon = Minimal Inhibitory Concentration = MIC ≥ 2 mg/l), uavhengig av påvisningsmateriale. Det har kun vært meldt 30 slike tilfeller i perioden 1995 – 2002, og disse er ikke tatt med i den videre oversikten. Pneumokokkene viser også resistens mot andre viktige antibakterielle midler (makrolider, klindamycin, tetracyclin), og det er grunn til å tro at disse MSIS-tallene er betydelig lavere enn den reelle forekomsten (Simonsen 2004, ikke publisert).

Systemisk pneumokokksykdom i Norge 1977 – 2003

Figur 1 viser årlige tilfeller av systemisk pneumokokkinfeksjon meldt til MSIS 1977-2003. Fram til ca 1990 var det en langsom stigning fra under 100 til i overkant av 200 tilfeller meldt årlig. Nesten halvparten av disse var personer over 64 år. Fra 1991 og frem til 1996 skjedde det en betydelig økning i meldte tilfeller, opp til ca 900 tilfeller meldt i 1996, hvorav ca 400 hos personer over 64 år. Siden 1996 har det vært meldt mellom 800 og 1000 tilfeller årlig. Endringene i meldingsrutinene i 1993 som nevnt ovenfor, kan neppe tenkes å forklare mer enn en liten del av økningen i meldingene til MSIS. Forekomsten hos barn under 10 år viser derimot liten variasjon fra 1993 til 2000, men en viss økning senere. Lavest forekomst hos barn under 10 år var i 2000 med 63 tilfeller og høyest i 2003 med 103 tilfeller.

Forekomst hos barn under 10 år i perioden 1993 - 2003

Figur 2 viser forekomsten av systemisk pneumokokksykdom fordelt på forskjellige aldersgrupper under 10 år. Det dreier seg i hovedsak om små tall der små tallmessige endringer fra år til år, gir forholdsvis høy prosentvis endring uten at dette kan sies å være mer enn forventede, tilfeldige variasjoner.

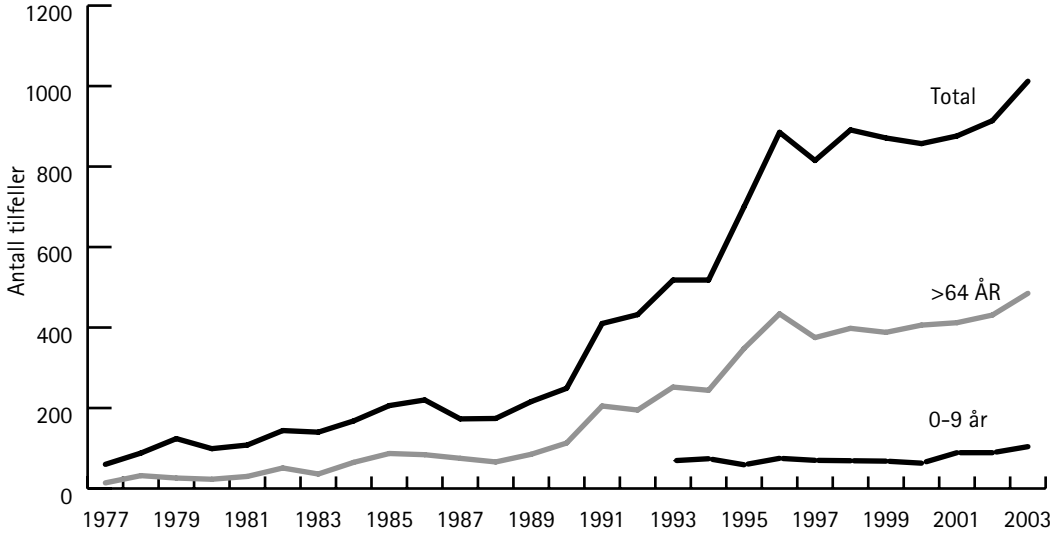
Insidensraten er noe høyere for andre del av perioden 1993 - 2003 enn første del, og insidensraten er vesentlig høyere i gruppene under to år enn gruppene over (figur 3).

Klinisk kategori av systemisk pneumokokksykdom, sekvele og død hos barn under 10 år 1993 - 2003

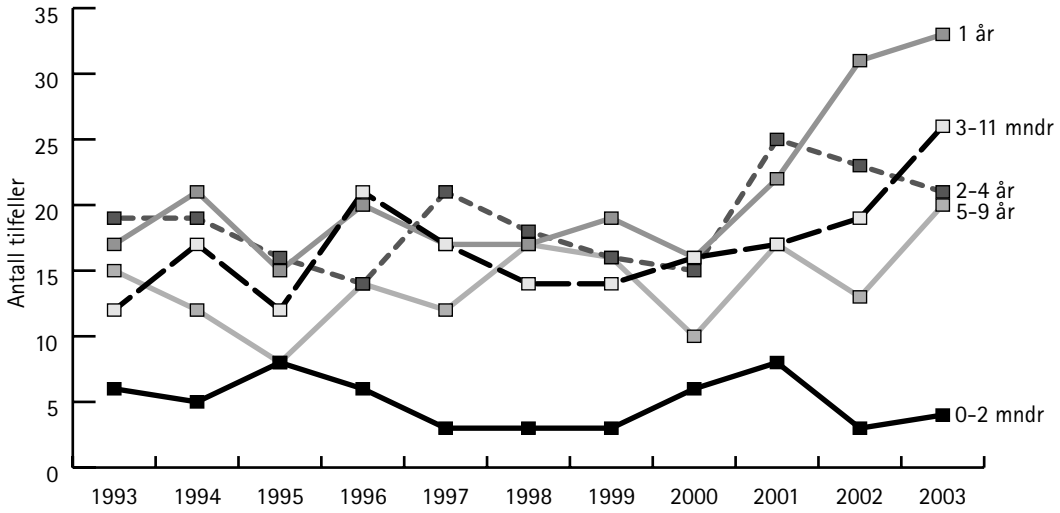
Tabell 2 viser forekomst av diagnose og død innen aldersgrupper under 10 år i perioden 1993 - 2003 på basis av opplysninger i MSIS-meldingene. Kvaliteten på opplysningene varierer en del, og det må derfor ofte utøves et skjønn ved registreringen. MSIS-meldingene skal etter reglene sendes straks den bakterielle diagnosen er klar. På det tidspunktet vil sykdommen ofte ikke være avklaret, slik at evt. senere død eller sekvele (følgetilstand) ikke blir registrert i MSIS. Spesielt når det gjelder sekveler, er MSIS-dataene ikke pålitelige. Sekvele av typen full døvhet, hjernenerveutfall eller hydrocephalus vil bli oppdaget klinisk, men rapporteres nok ikke alltid til MSIS. Mer sammensatte, funksjonelle skader som kognitive, språkferdighets- eller psykososiale utfall kan bare først oppdages ved spesielle etterundersøkelser og sammenligning med nøye utvalgte kontroller. I England er det nylig påvist [El Bashir et al. 2004] at gjennomgått pneumokokkmeningitt reduserer fullskala IQ-prestasjon og verbal IQ uavhengig av et eventuelt hørselstap. 10% av tilfellene i dette materialet hadde alvorlig hørselstap – dette reduserte verbal IQ med 22 prosentpoeng og forekom 10 ganger oftere enn hos kontrollene. Gjennomgått pneumokokkmeningitt økte risikoen for at barnet ville trenge spesialundervisning med en faktor på sju.

Av totalt 828 meldte tilfeller av systemisk pneumokokksykdom hos barn under 10 år, ble 151 (18%) tilfeller registrert som meningitt, 138 (17%) som sepsis, 30 (4%) som meningitt og sepsis, 154 (19%) som pneumoni og 350 (42%) som annen eller ikke oppgitt diagnose. Totalt ble det registrert 26 (3%) dødsfall hos barn i løpet av 11-årsperioden.

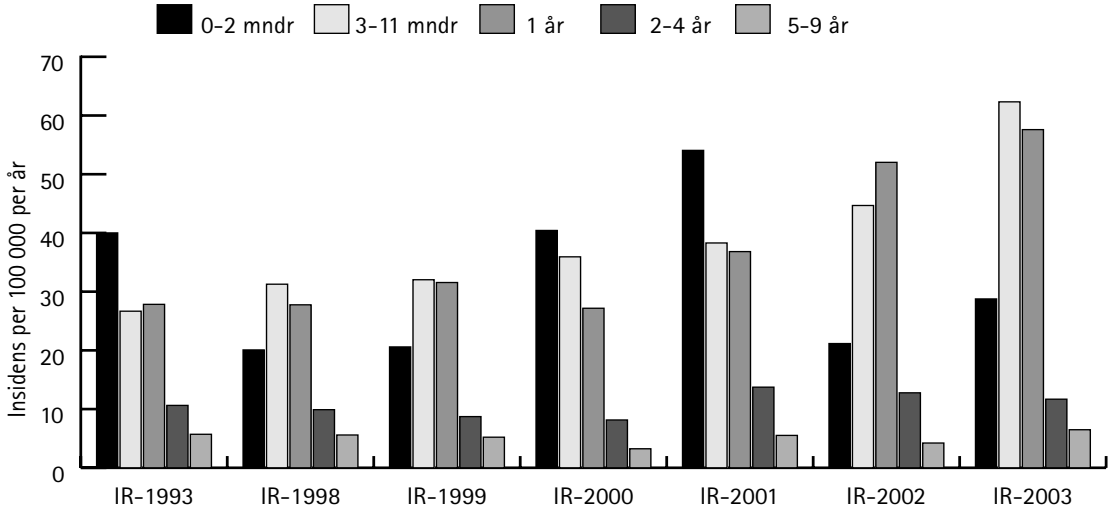
Figur 1. *Tilfeller av systemisk pneumokokksykdom i Norge meldt MSIS 1977 - 2003*



Figur 2. *Systemisk pneumokokksykdom i Norge meldt MSIS 1993 - 2003 for aldersgrupper under 10 år*



Figur 3. *Insidensrater (IR) per 100 000 for systemisk pneumokokksykdom for barn opp til 10 år for noen utvalgte år i perioden 1993 - 2003 i Norge*



Tabell 2. *Systemisk pneumokokksykdom meldt MSIS 1993 - 2003 hos barn under 10 år. Oppgitte diagnoser og dødsfall basert på informasjon i MSIS-meldingene.*

Alder	Totalt meldte tilfeller	Meningitt	Annet/ukjent	Død
0-2 mnd	55	19	36	1
3-11 mnd	184	67	117	5
12-23 mnd	228	45	183	9
2-4 år	207	32	175	6
5-9 år	154	18	136	5
Totalt	828	181	647	26

Dødsfall i perioden 2000 - 2003

Det ble registrert 13 dødsfall pga systemisk pneumokokksykdom hos barn under 10 år i MSIS i perioden 2000 - 2003. Utfra opplysningene i MSIS-meldingene hadde fire av dem sepsis, én hadde meningitt, og tre hadde meningitt og sepsis. Av tilleggsopplysninger, som forelå i noen av MSIS-meldingene, fremgikk det at to av barna hadde alvorlig gunnsykdom.

Pneumokokkinfeksjoners betydning i Norge, bedømt ut fra annen kilde

Barnesenteret ved Ullevål universitetssykehus ser hvert år ca 200 tilfeller av pneumoni (ICD-10 diagnose J12-18) (Karl-Olaf Wathne, personlig meddelelse 2004). Barnesenterets nedslagsfelt tilsvarer om lag 1/8 av den norske barnebefolkningen, hvilket betyr at ca. 1600 barn årlig får diagnosen pneumoni ved norske barneavdelinger. Dette er et minimumstall for forekomsten av pneumoni hos barn, ettersom lettere tilfeller og barn med lang reisevei til sykehus, ofte vil bli behandlet i hjemmet.

Forekomst av serotyper

Flere virulensfaktorer er nå kjent hos pneumokokkene, men polysakkaridkapselen, som er antifagocytær, er viktigst. De aller fleste pneumokokkisolatene som er årsak til sykdomstilfeller, er kapsulære og kan serotypes, men akapsulære stammer ses av og til.

Kapselens polysakkarider varierer i sin antigenstruktur. Dette gir grunnlag for et komplisert system for inndeling [Lund og Henrichsen 1978] i minst 90 ulike immunologiske serogrupper eller serotyper. For noen serogrupper er det bare én variant (serotype) i gruppen (slik som serogruppe 1 til 5, 14, etc), mens andre grupper inneholder flere serotyper. De får samme tall (gruppe) med en stor bokstav etter. Bokstaven angir typen innefor gruppen (F.eks. 18A, 18B og 18C). Innenfor en gruppe har alle typene minst én antigen struktur (epitop) felles. Dessuten har hver type minst én antigen struktur som bare den enkelte serotypen har.

En bakterieklon utgjøres av bakterieisolater som nedstammer fra samme organisme. De har derfor felles arvemessig utrustning. Klonalitet hos pneumokokker avsløres best ved genteknologiske metoder (multilokus sekvenstyping av genomet) [Caugant et al. 2001]. Man har sett at epidemiske, multiresistente kloner har evne til å erverve nye kapseltyper dvs at de får en annen serotype [Dowson og Trzcinski 2001]. Man tenker seg at et slikt kapselskifte kan være et svar på immunologisk seleksjonstrykk.

Spesifikke antistoff mot kapselen er beskyttende mot systemisk sykdom, og antigenene som er grunnlaget for type- eller gruppeinndeling, er derfor svært viktige vaksineantigener.

Ved påvist systemisk pneumokokksykdom, blir bakterieisolater sendt til Nasjonalt folkehelseinstitutt for serotyping og annen karakterisering. Visse pneumokokkserotyper er vanligere årsak til sykdom enn andre, mens noen serotyper forekommer uhyre sjeldent (tabell 3) [Pedersen et al. 2004]. Serotypefordelingen varierer også en del mellom ulike aldersgrupper; slik det demonstreres i tabell I i vedlegg 1. Variasjon ses også over tid og mellom geografiske områder/land.

Tabell 3. *Serotype-/ gruppefordeling etter fallende hyppighet av pneumokokkisolater fra systemisk pneumokokksykdom hos 0-4 år gamle pasienter, Norge 1995-2001 [Pedersen et al. 2004]*

Serotype/Serogruppe	Antall isolater	Forekomst%
14*	56	17.2
6B	42	12.9
1	36	11.1
18C	34	10.5
19F	22	6.8
23F	20	6.2
7F	18	5.5
9V	16	4.9
4	13	4.0
6A	13	4.0
19A	10	3.1
3	7	2.2
22F	6	1.8
9N	4	1.2
10A	3	0.9
15C	3	0.9
33F	3	0.9
35F	3	0.9
Andre typer**	16	4.9
Total	325	100

*Uthevede serotyper er de kapseltypene som hadde de mest utbredte multiresistente, internasjonale klonene. Alle disse serotypene inngår i KPV-7.

**Omfatter type 38 og 16 F (2 isolater av hver); 8, 21, 11A, 12F, 15B, 18A, 18B, 23B og 24F (ett isolat av hver), og tre ikke-typbare isolater.

Hvor ofte de forskjellige serotypene forekommer i de ulike aldersgruppene, kan man se av tabell 3 her og tabell I i vedlegg 1. Særlig hyppig hos barn er serotypene 14, 6B, 1, 18C, 19F, 23F, 7F, 9V, 4 og 6A. Hos dem over 65 år er serogruppene 1, 4, 9, 14, 6 og 23 de hyppigste.

I perioden 1995-2001 har de relative andelene av de ulike serotyper i totalmaterialet vært rimelig stabile. Det viktigste unntaket er en sterkt økt forekomst av serogruppe 1 i midten av perioden og en klar økning i andelene av serogruppe 12 fra 1,2% i 1995 til 4,9% i 2001 [Pedersen et al. 2004].

Forekomst av antibiotikaresistens

De siste 25 årene har vi internasjonalt sett en overraskende og svært foruroligende antibiotikaresistensutvikling hos pneumokokkbakterier, som i flere tiår tilsynelatende så nokså stabilt følsomme ut. Dette har vist seg å gjelde både medikamenter som erytromycin, tetracyclin og cotrimoksazol, som ofte brukes til behandling av lokaliserte infeksjoner og, særlig foruroligende, også for det aller viktigste injiserbare og perorale midlet: penicillin. Penicillinresistens innebærer en parallell, men noe langsommere, resistensutvikling også mot cefalosporiner og karbapenemer.

De første observasjonene av nedsatt penicillinfølsomhet ble sett på som noe eksotisk og lite aktuelt idet de gjaldt fjerne land som Ny-Guinea og Sør-Afrika. Men etter hvert er problemet rykket betydelig nærmere. I store deler av Europa, særlig i sør og øst, utgjør penicillinresistente stammer en høy andel (20-50%) av pneumokokkisolatene fra sykdomstilfeller. Penicillinresistente pneumokokker er oftere resistente mot flere andre antibiotika samtidig enn penicillinfølsomme stammer.

Penicillinresistente pneumokokker har foreløpig vært et forholdsvis lite problem i Norden, men trusselen om resistensutvikling er stadig til stede. Island har hatt en epidemi av penicillinresistente pneumokokker, sannsynligvis importert fra Spania. Utbrudd i Sør-Sverige har også vært ressurskrevende. Det mest foruroligende er at det foreligger et antall internasjonale, resistente kloner som persisterer og stadig øker i forekomst innen de rammede landene. I tillegg øker utbredelsen ved at klonene sprer seg og etablerer seg endemisk i flere land, slik Island har opplevd. Vi ser stadig forekomst av disse stammene i Norge [Caugant et al. 2001, Simonsen 2004, ikke publisert], men foreløpig har slike stammer heldigvis ikke fått ordentlig fotfeste her.

De første pneumokokkstammene med nedsatt følsomhet fra lokaliserte infeksjoner, ble påvist i Norge i 1980, mens de første fra systemisk sykdom ble påvist i 1983 [Høiby et al. 1985]. I Norge er det for tiden noen få prosent av systemiske isolater med nedsatt penicillinfølsomhet (PIP og PRP til sammen) [Høiby et al. 1994, Bergan et al. 1998, Holm et al. 2001, Caugant et al. 2001, Leegaard et al. 2001, Pedersen et al. 2004, NORM 2000, NORM 2001, NORM 2002, NORM 2003], men trusselen om at forekomsten skal øke, som den har gjort i de fleste land, er alvorlig.

Det er svært viktig å motarbeide at internasjonale, resistente kloner blir endemisk i Norge. De aller fleste epidemiske, antibiotikaresistente klonene hører til barneserotypene og har derved serotyper som dekkes av den konjugerte 7-valente pneumokokkvaksinen. Bruk av den konjugerte pneumokokkvaksinen gir en mulighet for å bidra til at resistente kloner ikke får etablere seg i Norge, da vaksinen reduserer bæring av pnumokokkbakterier med vaksineserotyper. Ved at bæring hos små barn blir sjeldnere, og fordi disse er smittekilde for andre aldersgrupper, vil den konjugert pneumokokkvaksinen bidra til å minske resistensproblemene for pneumokokker [Whitney et al. 2003, 2004].

3. Risikogrupper for pneumokokkinfeksjon hos barn

Pneumokokker er meget utbredt i befolkningen. Mange personer er kolonisert med denne bakterien i de øvre luftveiene. Overføring skjer fra person til person med dråpesmitte fra luftveiene. Virale luftveisinfeksjoner kan disponere for pneumokokkinfeksjoner og sannsynligvis for økt spredningsfare. Pneumokokkinfeksjonene øker i insidens og alvorlighet hos personer med medfødt eller ervervet immunsvikt, slik som cytostatikabehandling, agammaglobulinemi, HIV-infeksjon, manglende eller nedsatt miltfunksjon, nefrotisk syndrom, kronisk nyresvikt, organtransplantasjon, diabetes mellitus, kronisk lungesykdom og hjertesvikt [American Academy of Pediatrics, Red book 2000, Levine et al. 1999].

Pasienter med lekkasje av spinalvæske pga. medfødt misdannelse eller etter komplisert hodeskade eller nevrokirurgisk inngrep, kan få residiverende pneumokokkmeningitt.

I en stor, prospektiv amerikansk undersøkelse om systemisk pneumokokkinfeksjon hos barn, fant man en underliggende sykdom hos 27%. De forskjellige disponerende tilstandene var sykdom i sentralnervesystemet, hjertesykdom, nyresykdom, leukemi og andre kreftsykdommer, HIV-infeksjon, hemoglobinopati (oftest sigdcelleanemi), genetisk sykdom, aspleni og cystisk fibrose. [Kaplan et al. 1998]. Tilsvarende tall er også funnet i Norge [Jenssen et al. 2000]. Det betyr at ca. 3 av 4 barn som får systemisk pneumokokkinfeksjon, er tidligere friske og uten underliggende, disponerende sykdom.

Spesiell omtale av enkelte tilstander

Nedsatt miltfunksjon, kirurgisk miltekstirpasjon, medfødt aspleni og sigdcelleanemi

Barn som har fjernet milten eller har dårlig miltfunksjon, er særlig utsatt for alvorlige pneumokokkinfeksjoner ved at de rammes hyppigere, ofte har rask utvikling av septikemi og har svært mye høyere dødelighet enn ellers sammenlignbare individer [Aavitsland et al. 1994 a,b,c, Abrahamsen et al. 1997]. Mens dødeligheten ved systemisk pneumokokksykdom i Norge gjennomsnittlig er ca 17%, er dødeligheten for de med miltmangel 75% [Aavitsland et al. 1994 a,b,c, Holm et al. 2002].

Hos barn med sigdcelleanemi ble det observert høye forekomster av systemisk pneumokokksykdom før man tok i bruk profylaktisk antibiotika og vaksinering. Barn med thalassemi har også høyere forekomst enn friske barn; funksjonell aspleni er ansett å være en viktig predisponerende faktor her [Finn et al. 2002].

Barn med HIV-infeksjon

Insidensen av penumokokkinfeksjon er beregnet til å ligge 3-41 ganger høyere hos HIV-positive barn enn hos HIV-negative barn. Selv om HIV-infeksjon gir polyklonal B-celleaktivering, har de i tillegg dårlig spesifikk antistoffproduksjon [Finn et al. 2002].

Barn som får immunsuppressiv behandling eller strålebehandling, og barn som er organtransplantert

Disse barna er antatt å ha økt risiko for pneumokokksykdom, men det er ukjent hvor høy denne risikoen er. Nedsatt antistoffproduksjon og nøytropeni bidrar trolig til risikoøkningen [Finn et al. 2002].

Barn med medfødt immunsvikt

Barn med primær antistoffmangel, for eksempel X-bundet agammaglobulinemi, vanlig variabel hypogammaglobulinemi, IgG-subklassedefekt, og barn med medfødte nøytropenier, løper størst risiko [Finn et al. 2002].

Systemiske sykdommer

Barn med kronisk hjertesykdom, lungesykdom inkludert astma på høye steroiddoser, nyresykdom inkludert nefrotisk syndrom, leversykdom og diabetes mellitus, er antatt å ha moderat til høy risiko for pneumokokksykdom. Det finnes imidlertid ikke gode data for flere av kategoriene på dette. Hos noen grupper mener man at dette skyldes en generelt økt tendens til pneumoni, for eksempel pga. bronkial obstruksjon hos astmatikere. Hos andre kan det foreligge en defekt i immunforsvaret mot bakteriell infeksjon med pneumokokker, slik som defekt fagocytosefunksjon ved diabetes og hypogammaglubulinemien ved nefrotisk syndrom. Barn med slike tilstander vil trolig tåle en alvorlig infeksjon dårligere enn ellers friske barn [Finn et al. 2002].

Premature barn

I en amerikansk undersøkelse ble det funnet at premature barn hadde om lag dobbelt så høy risiko som fullbårne for å få invasiv pneumokokkinfeksjon [Shinefield et al. 2002].

Barn i barnehage

I studier fra Finland og USA er det funnet økt risiko for invasiv pneumokokksykdom hos barnehagebarn sammenlignet med andre barn [Takala et al. 1995, Levine et al. 1999].

4. Tilgjengelig vaksine

Polysakkaridvaksiner

I Norge har vaksine mot pneumokokksykdom vært tilgjengelig siden 1979. Den første vaksinen var en 14-valent ren polysakkaridvaksine som i 1984 ble erstattet med en 23-valent ren polysakkaridvaksine. Den 23-valente vaksinen består av renset polysakkarid fra pneumokokkenes kapsel og inneholder kapselpolysakkarider fra serotypene 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F og 33F.

For vaksinen har man valgt ut de serotypene som internasjonalt hyppigst forårsaker systemisk sykdom. Den 23-valente vaksinen dekker også godt de serotypene som er vanlige hos oss. Den dekker over 90% av de serotypene som er årsak til alvorlig pneumokokksykdom i Norge [Høiby et al. 1996, Pedersen et al. 2004]. Polysakkaridvaksinen gir 50-70% beskyttelse mot systemisk sykdom hos voksne [Butler et al. 1993, Shapiro et al. 1991, Christenson et al. 2001]. Effekten mot pneumoni er imidlertid usikker [Koivula et al. 1997, Örtqvist et al. 1998].

For anbefalt bruk av den 23-valente rene polysakkaridvaksinen [Høyby et al. 1996, Aaberge et al. 1986, Aaberge et al. 1994, Aaberge in press], viser vi til vedlegg 2.

Konjugatvaksiner (konjugerte polysakkaridvaksiner)

Pneumokokkpolysakkaridvaksinen har flere svakheter, bl.a. at den ikke er immunogen hos barn under 2 år og at den ikke gir immunologisk hukommelse. Etter hvert er nye, forbedrede pneumokokkvaksiner utviklet, og flere slike vaksiner er under klinisk utprøving. De vaksinene som er mest utprøvd, er proteinkonjugerte pneumokokkvaksiner der polysakkaridantigenene er koplet kovalent (konjugert) til ulike bærermolekyler som er proteiner. Man må lage ett konjugat for hver serotype, og ved å kombinere flere slike konjugater, får man en multivalent konjugatvaksine. Generelt induserer konjugatvaksiner god immunrespons hos spedbarn, immunologisk hukommelse og antistoffer på slimhinnene.

Den første godkjente og tilgjengelige konjugerte protein-polysakkaridvaksinen er 7-valent (KPV-7), men 9- og 11-valente vaksiner er under eksperimentell utprøving [Klugman et al. 2003, Capending et al. 2003, Puumalainen et al. 2003]. Den 7-valente vaksinen inneholder serotypene 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23 F. Vaksinen er beregnet på barn. Den inneholder derfor de serotypene som er hyppigst hos barn, men primært hos barn i produsentlandet (USA). Dekningsprosenten er naturligvis betydelig lavere enn for den 23-valente polysakkaridvaksinen. Den 7-valente vaksinen dekker også de hyppigst forekommende, internasjonale, epidemiske multiresistente pneumokokklonene [Dowson og Trzcinski 2001].

Både den 9- og 11-valente vaksinens dekningsgrad øker treffprosenten for stammer som rammer norske barn, selv om de også inneholder serotyper/-grupper som nesten ikke forårsaker alvorlig sykdom hos oss. Utvalget av serotyper til disse vaksinene viser derfor at de ikke er skreddersydd for det norske behovet. (Den 9-valente vaksinen inneholder i tillegg til serotypene i den 7-valente, serotypene 1 og 5, mens den 11-valente vaksinen inneholder ytterligere serotypene 3 og 7F.)

Multivalente konjugatvaksiner er svært ressurskrevende å utvikle og produsere. På tross av at relativt få land har innført 7-valent konjugatvaksine i det allmenne programmet sitt, har produsenten ikke klart å holde tritt med etterspørselen i to perioder. I tillegg er det tydelig at produsenter som har satset på multivalente konjugatvaksiner som inkluderer mer enn 7 serotyper, har relativt langt igjen til å være på markedet da produsentene ønsker å produsere en vaksine som inkluderer flest mulig serotyper. En 11-valent vaksine er til og med skrinlagt, til tross for svært lovende resultater fra klinisk utprøving [Poolman 2004]. Det er grunn til å anta at alternativ til den 7-valente konjugerte vaksinen, som nå er tilgjengelig, vil drøye i flere år.

Tabell 4. *Serotypedekningsgrad (%) av ulike pneumokokkvaksiner overfor systemiske pneumokokktilfeller i ulike aldersgrupper i Norge 1995-2001*

	Serotypedekning i prosent*				
	< 2 år	< 15 år	15-64 år	≥ 65 år	Totalt
23-valent polysakkaridvaksine	97	95,7	96,6	95,3	95,8
7-valent konjugert vaksine	72,7	59,5	43,3	58,7	52,2
Antall isolater undersøkt	N=234	N=442	N=1984	N=2211	N=4617

*For isolater fra pasienter >15 år ble ikke faktortyping utført; vaksinedekning er derfor beregnet ut fra at isolatene hører til samme gruppe som en vaksineserotype. Dekningsprosentene omfatter altså alle typer innenfor hver gruppe. For 7 pasienter var alderen ikke kjent.

5. Vaksinebeskyttelse

Den 7-valente vaksinen Prevenar® ble godkjent av legemiddelmyndighetene i USA våren 2000. Samme høst vedtok American Academy of Pediatrics retningslinjer for bruk av vaksinen [Committee on Infectious Diseases, 2000, Overturf GD and the Committee on Infectious Diseases, 2000]. Disse var vesentlig basert på utprøvingsresultater fra Northern California Kaiser Permanente, en stor amerikansk pasientbehandlingsorganisasjon. Her hadde man prøvd ut vaksinen gjennom flere år og hadde høstet erfaring fra en dobbeltblindet, placebokontrollert studie hvor rundt 38 000 barn var med [Overturf GD and the Committee on Infectious Diseases, 2000, Black et al. 2000]. Ca. 19 000 barn fikk vaksinen (KPV-7), mens en like stor kontrollgruppe fikk en annen konjugatvaksine (MenCRM) mot meningokokksykdom. Vaksineringen ble utført ved 2, 4, 6 og 12 til 15 måneders alder.

Det viste seg at denne pneumokokkvaksinen som dekker 7 serotyper, de vanligste i USA, hadde en betydelig beskyttende effekt mot systemisk pneumokokkinfeksjon som meningitt og bakteriemi. Blant barna som var fullvaksinert med KPV-7, var det bare ett tilfelle av systemisk pneumokokkinfeksjon, mens det i kontrollgruppen var 39 tilfeller. Det gir en vaksinebeskyttelse på 97%. Hos barn med klinisk pneumoni og samtidig positive røntgenologiske funn, var det en reduksjon på 20% blant de vaksinerte i forhold til kontrollgruppen, og effekten var størst hos dem som var < 1 år [Black et al. 2000, Black et al. 2002].

I Kaiser Permanente-studien var effekten på forekomsten av mellomørebetennelse av alle årsaker mye dårligere (7% forskjell i insidens) [Black et al. 2000]. Effekten på forekomsten av mellomørebetennelse er senere blitt bekreftet i en studie fra Finland [Eskola et al. 2001] der man vaksinerte 1662 småbarn med KPV-7 ved 2, 4, 6 og 12 måneders alder. Man oppnådde en total reduksjon i otittforekomsten på 6%. Vurdert ut fra de bakteriologiske resultatene av paracentesematerialet, var det 34% reduksjon av otitter forårsaket av pneumokokker, 57% reduksjon av otitter forårsaket av serotyper som finnes i vaksinen og 51% reduksjon av otitter forårsaket av kryssreagerende serotyper. De fant en overraskende 33% økning av forekomsten av otitter forårsaket av andre pneumokokkserotyper. En slik økning ble derimot ikke funnet i en nyere amerikansk studie [Barton et al. 2003].

En nederlandsk studie [Veenhoven et al. 2003] undersøkte mulighetene for å få effekt av vaksinasjon hos barn som allerede hadde hatt minst to episoder med otitt i løpet av det siste året. I denne studien ble barna stratifisert etter alder og antall episoder med otitt. Studiegruppen fikk KPV-7 i en eller to doser (avhengig av alder), og etter 6 måneder fikk de den konvensjonelle 23-valente pneumokokkpolysakkaridvaksinen. Kontrollgruppen fikk hepatitt A- eller B-vaksine. Man fant ikke lavere forekomst av otitt i studiegruppen. Det var en reduksjon i bærerforekomst i nasofarynks av serotyper som finnes i vaksinen, men disse ble nærmest umiddelbart erstattet med andre pneumokokkserotyper.

En stor statusrapport (tabell 5) om forekomsten av systemisk pneumokokkinfeksjon ble publisert av Center

Tabell 5. *Invasiv pneumokokksykdom definert utfra funn av pneumokokkisolater fra normalt sterile områder (CDC-tall fra USA)*

Tilfeller per 100.000:	1998/99	2001	Reduksjon i forekomst (alle serotyper)
Generelt	24,3	17,3	
< 2år	188,0	59,0	69%
20-39år	11,2	7,6	32%
40-64år	21,5	19,7	8%
>65år	60,1	49,5	18%
Resistente pneumokokker	6,3	4	35%

Illustrasjonsfoto: Michele Constantini/Photo Alto

for Disease Control and Prevention (CDC) i mai 2003 [Whitney et al. 2003]. Den viste situasjonen i USA ved utgangen av 2001 basert på populasjonsbaserte data fra utvalgte områder (tabell 5).

Etter innføringen av KPV-7 i USA har man sett en klar nedgang av systemisk pneumokokksykdom for småbarn under to år når det gjelder infeksjoner med alle vaksinens serotyper, mens det har vært en ikke-signifikant nedgang for kryssreagerende serotyper. Dessuten ble det funnet betydelig lavere forekomst også hos eldre aldersgrupper, spesielt i "besteforeldre"-generasjonen, av infeksjoner med de samme serotypene (bortsett fra 6B og 19F). Småbarn er reservoar for pneumokokker for andre aldersgrupper. Når småbarna har lavere forekomst av bærertilstand, vil det være færre muligheter for smitte (flokkeffekt). Reduksjonen av systemisk pneumokokksykdom omfatter også en betydelig reduksjon i forekomsten av antibiotikaresistente pneumokokkisolater fra syke i USA og bekrefter betydningen av KPV-7 som bidrag til å minske resistensproblemene for pneumokokker [Whitney et al. 2003, 2004].

Alle effektstudiene som er gjort med vaksinen, har benyttet et 4-doseregime. Vaksinen ble gitt samtidig med andre vaksiner som inngår i barnevaksinasjonsprogrammet (difteri-tetanus-kikhoste(helcelle) (DTwP)- eller difteri-tetanus-kikhoste(acellulær) (DTaP)-vaksine, oral poliovaksine (OPV) eller inaktivert poliovaksine (IPV) og Haemophilus influenzae type b (Hib)-vaksine).

6. Vaksinasjonsregime

Godkjent regime

I 2001 ble KPV-7 godkjent i Norge (Prevenar®). Primært ble vaksinen av Legemiddelverket godkjent for vaksinering av spedbarn og småbarn fra 2 måneders alder til 2 års alder mot invasiv pneumokokksykdom (inkludert bakteriemi, sepsis, meningitt, bakteriell pneumoni) forårsaket av de serotypene som er inkludert i vaksinen (serotypene 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F). Fra høsten 2004 er vaksinen også godkjent til bruk hos tidligere uvaksinerte barn mellom 2 og 5 år.

Godkjent vaksinasjonsregime er et såkalt 4-doseregime:

- Spedbarn under 6 måneder skal ha 3 doser med minst én måneds intervall mellom dosene. En fjerde dose anbefales i barnets annet leveår.
- Spedbarn i alderen 7-11 måneder skal ha 2 doser med minst én måneds intervall mellom dosene. En tredje dose anbefales i annet leveår.
- Barn i alderen 12-23 måneder skal ha 2 doser med minst 2 måneders intervall mellom dosene.
- Barn i alderen 2-5 år skal ha 1 enkelt dose.

Det er foreløpig ikke kartlagt om det vil være behov for en boosterdose senere etter å ha fulgt dette vaksinasjonsregimet.

Andre regimer

Etter at vaksinen ble innført i det amerikanske barnevaksinasjonsprogrammet, har produsenten hatt problemer med å levere nok vaksine. Det førte til at de amerikanske helsemyndighetene fra februar 2004 midlertidig anbefalte ikke å gi den 4. dosen ved vaksinasjon av friske barn. I mars 2004 ble det også midlertidig anbefalt å kutte ut den 3. dosen når man vaksinerte friske barn. Et 4-doseregime er midlertidig kun anbefalt til barn som har økt risiko for alvorlig sykdom [CDC, 2004 a, b]. Til tross for at man på langt nær har hatt full vaksinasjonsdekning etter at vaksinen ble innført i vaksinasjonsprogrammet, har man sett et betydelig fall i antall tilfeller av systemisk pneumokokksykdom, spesielt hos barn < 2 år [Whitney et al. 2003, 2004].

I Sverige har en sett på immunogenisitet ved et 3-doseregime (vaksinasjon ved 3, 5 og 12 måneders alder). Vaksinen ble gitt samtidig med vaksinen DTaP, IPV og Hib. Resultatene viste at vaksinen er immunogen når et 3-doseregime benyttes. Ved 6 måneder, 1 måned etter 2. dose, hadde geometrisk middelverdi for antistoffkonsentrasjonen (= geomertic mean concentration = GMC) økt for alle serotyper. Antistoffkonsentrasjonen var høyest for 4 og 19F, lavest for 6B og 23F. Resultatet var sammenlignbart med responsen etter 3. dose gitt ved 6 måneder i et 4-doseregime (med unntak for serotype 6B og 23F). Ved 12 måneder, 6 måneder etter 2. dose hadde GMC falt, men var fortsatt høyere enn før vaksinasjonen (med unntak for serotype 6B og 23F). Mer enn 80% hadde antistoffkonsentrasjoner mot vaksineantigenene som var ≥ 0,2µg/ml (med unntak av anti-6B (57%) og anti-23F (49%)). Ved 13 måneders alder, 1 måned etter 3. dose, fikk man god antistoffrespons for alle serotyper, også for 6B og 23F. Resultatet var sammenlignbart med responsen etter 4. dose i et 4-doseregime [Käthy et al. 2003].

I England har man gjort tilsvarende studier med en 9-valent konjugatvaksine. Her fant man at vaksinasjon satt ved 2 og 4 måneders alder, ga like god immunrespons som vaksinasjon gitt ved 2, 3 og 4 måneders alder. En 3. dose gitt ved 12 måneders alder ga god boostereffekt [Goldblatt et al. 2004].

De vaksinene som i dag er inkludert i det norske barnevaksinasjonsprogrammet og som gis i 1. leveår, gis alle som 3 doser (vaksinasjon ved 3, 5 og 12 måneders alder). I følge produsenten for Prevenar® vil det i løpet av høsten 2004 bli søkt om endring av preparatomtalen som inkluderer data fra den svenske studien [Käthy et al. 2003].

7. Anbefalt bruk av vaksinen i andre land

Til nå er det bare USA som har tatt vaksinen i bruk i sitt generelle barnevaksinasjonsprogram.

I Europa er det foreløpig bare Østerrike som prinsipielt har innført KPV-7 i barnevaksinasjonprogrammet. Refusjon for bruk av vaksinen i barnevaksinasjonprogrammet er ennå ikke gitt. Det er derfor til nå bare barn i risikogrupper som blir vaksinert.

I enkelte land, som Frankrike, er risikogruppene definert så vide at de fleste barn vil inngå i en av disse. I tillegg til medisinske risikogrupper defineres blant annet alle barn < 2 år som er i barnehage sammen med flere enn 2 andre barn i mer enn 4 timer pr. uke, som en risikogruppe, og svært mange barn blir vaksinert. I Frankrike, Spania, Portugal og Italia blir kostnadene til vaksinen dekket hovedsakelig via private forsikringer. Både Nederland og Belgia har medisinske anbefalinger for vaksinasjon av friske spedbarn, men det er ikke bevilget penger til innføring av vaksinen i programmet.

I Finland sier man at alle barn i alderen 2-23 måneder kan bli vaksinert med vaksinen. Vaksinen er anbefalt til barn som tilhører definerte risikogrupper. På bakgrunn av kost-/nyttestudier har en imidlertid ikke innført vaksinen i det generelle barnevaksinasjonsprogrammet. I Danmark er vaksinen anbefalt til definerte risikogrupper. I Sverige har man foreløpig ingen offisielle anbefalinger, men bruken av vaksinen vil bli drøftet høsten 2004.

Illustrasjonsfoto: Michele Constantini/Photo Alto

8. Anbefaling for bruk av vaksinen

I Norge har hovedindikasjonen for innføring av en vaksine i det generelle vaksinasjonsprogrammet til nå vært å forhindre alvorlig sykdom og død. I våre anbefalinger for bruk av vaksinen har arbeidsgruppen ikke studert helseøkonomiske eller samfunnsøkonomiske konsekvenser ved bruk av vaksinen. Den oppgaven ligger utenfor gruppens mandat.

Hos barn under 2 år

I. Absolutt medisinsk indikasjon

Det er spesielt viktig at barn med disponerende faktorer for pneumokokksykdom, aktivt tilbys vaksinen. Arbeidsgruppen vil sterkt anbefale at vaksinen konsekvent brukes til medisinske risikogrupper definert som:

- Barn som har nedsatt immunforsvar:
  - anatomisk eller funksjonell miltmangel
  - medfødt immunsvikt
  - HIV-infeksjon
  - sykdommer hvor det blir gitt immunsuppressiv behandling eller strålebehandling (for eksempel generalisert malign sykdom, leukemi, lymfom og Hodgkins sykdom og barn som er organtransplantert)
- Barn med kroniske hjerte- og karsykdommer
- Barn med kroniske lungesykdommer (med unntak av astma som enkeltsykdom)
- Barn med kronisk nyresvikt eller nefrotisk syndrom
- Barn med diabetes mellitus
- Barn med cerebrospinalvæskefistel
- Barn som har gjennomgått pneumokokkpneumoni eller annen alvorlig pneumokokkinfeksjon.

Illustrasjonsfoto: Michele Constantini/Photo Alto

Illustrasjonsfoto: Imagesource

II: Indikasjoner som gir grunnlag for individuell vurdering

Dette er andre barn som også antas å være særlig utsatt for pneumokokksykdom:

- Premature spedbarn og spedbarn med lav fødselsvekt
- Barn med residiverende akutte otitter
- Barnehagebarn < 12 måneder.

Arbeidsgruppen anbefaler at også disse barna tilbys vaksine.

III: Generell vaksinasjon

Ca 75% av barn som rammes av alvorlig pneumokokksykdom er tidligere friske barn uten kjente disponerende faktorer. Det er også god dokumentasjon for at vaksinasjon med KPV-7 har en positiv effekt for å motvirke forekomsten av antibiotikaresistente pneumokokker som årsak til alvorlig pneumokokksykdom i alle aldre. I tillegg er det studier som tyder på at generell vaksinasjon av barn fører til færre tilfeller av alvorlig pneumokokkinfeksjon hos voksne og eldre (flokkeffekt). Derfor anbefaler arbeidsgruppen ut fra en medisinsk-faglig vurdering at vaksinen bør tas i bruk i barnevaksinasjonsprogrammet slik at alle barn kan få vaksinen.

Hos barn 2-5 år

Vaksinen er godkjent brukt opp til 5 års alder, men effektstudier i aldersgruppen 2-5 år er ikke utført. Man bør i hvert enkelt tilfelle vurdere om vaksinen skal benyttes hos barn med disponerende faktorer helt opp til skolealder. Barn som tidligere er vaksinert med KPV-7 og tilhører risikogruppene, bør etter 2 års alder tilbys vaksinasjon med den 23-valente polysakkaridvaksinen.

Hos større barn og voksne

Hos større barn og voksne personer med vaksineindikasjon anbefales fortsatt den 23-valente pneumokokkpolysakkaridvaksinen, som gir den beste dekningsgraden (konf. tabell 4). Hos de mest immunsupprimerte pasientene, for eksempel HIV-pasienter med CD4-tall < 200 celler/mm^3, eller pasienter med alvorlig immunsuppresjon grunnet malign hematologisk sykdom, er det imidlertid svekket antistoffrespons etter polysakkaridvaksinen [Breiman et al. 2000, Hartkamp et al. 2001]. En forbedret vaksinerespons hos HIV-infiserte er rapportert etter primærvaksinasjon med konjugatvaksine etterfulgt av revaksinasjon med polyvalent polysakkaridvaksine [Kroon et al. 2001]. Ulike vaksinestudier pågår, men de er foreløpig ikke konklusive med hensyn til det optimale vaksinasjonsregimet for denne pasientgruppen. Det er imidlertid grunn til å tro at pasientgrupper som HIV-positive og benmargstransplanterte, vil ha nytte av vaksinasjon med KPV-7.

Refusjon ved bruk av vaksinen

Til nå er det kun personer med HIV-infeksjon og personer uten miltfunksjon som har fått utgiftene til vaksinen refundert. Hvis den konjugerte pneumokokkvaksinen ikke blir innført som en del av barnevaksinasjonsprogrammet, bør også barn som tilhører andre risikogrupper tilbys gratis vaksine for å sikre best mulig oppslutning og dekningsgrad blant dem som er særlig utsatt for alvorlig pneumokokksykdom.

9. Referanser

Abrahamsen AF. Høiby EA, Holte H, Kvaløy S, Jørgensen A , Høst H. Systemic pneumococcal disease after staging splenectomy for Hodgkin's disease 1969-1980: a follow-up study 1994. Eur J Haematol 1997; 58: 73-7.

Amercan Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. I: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases., 25th ed Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.

Barton T, et al. Impact of pneumococcal vaccine (PCV7) on serotype distribution in invasive pneumococcal disease (IPD) in infants and children [abstract 907]. 41th IDSA Abstracts. Infectious Disease Society of America Meeting, 2003.

Bergan T, Gaustad P, Høiby EA, Berdal P, Furuberg G, Baann J, Tønjum T. Antibiotic resistance of pneumococci in Norway. Int J Antimicr Agents 1998; 10: 77-81.

Black S, Shinefeld H, Fireman B, et al. The North California Kaiser Permanente Vaccine Study Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis 2000; 19: 187-95.

Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B. 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.

Block ST, Causative pathogens, antibiotic resistance and therapeutic considerations in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 1997; 16: 449-456, April.

Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, Sniadack DH, Stephens DS, Rimland D, Farley MM, Schuchat A, Reingold AL. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. Arch Intern Med 2000; 160: 2633-8.

Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. JAMA 1993; 270: 1826-31.

Capending MZR, Puumalainen T, Gepanayo C, Käyhty H, Lucero MC, Nohynek H. Safety and immunogenicity of three doses of an eleven-valent diptheria toxoid and tetanus protein-conjugated pneumococcal vaccine in Filipino infants. BMC Infect Dis 2003; 3: 17.

Caugant DA, Hasseltvedt V, Høiby EA. Clonal analysis of penicillin-resistant pneumococci isolated in Norway 1995-99. 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Illinois. Dec, 2001. [Abstract 700]. Washington DC: American Society for Microbiology Press, 2001.

CDC. Notice to readers: limited supply of pneumococcal conjugate vaccine: suspension of recommendation for fourth dose. MMWR, 2004; 53: 108-9.

CDC. Notice to readers: updated recommendations on the use of pneumococcal conjugate vaccine: suspension of recommendation for third and fourth dose. MMWR, 2004; 53: 177-178.

Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Ørtqvist Å. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. Lancet 2001; 357: 1008-11.

Committee on Infectious Diseases. Policy Statement: Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccaride vaccine, and antibiotic prophylaxis. Pediatrics 2000; 106: 362-6.

Dowson GC, Trzcinski K. Evolution and epidemiology of antibiotic-resistant pneumococci. I: Lewis K, Salyers AA, Taber HW, Wax RG, red. Bacterial resistance to antimicrobials. New York, Basel: Marcel Dekker Inc, 2001: 265-91.

El Bashir R, Coen PG, Viner RM, Christie D, Knox K, Legood R, Patel B, Booy R. Intelligence quotients (IQ) and learning difficulties in survivors of pneumococcal meningitis in the UK. Pneumococcal outcomes in the long term: psychological and other complications in children and teenagers (POLPOT): case-control study [abstract EPI-25]. 4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, May 9-13, 2004, Helsinki, Finland.

Eskola J, Kilpi H, Palmu A, et al.: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. New Engl J Med 2001: 344; 403-9.

Finn A, Booy R, Moxon R, Sharland M, Heath P. Should the new pneumococcal vaccine be used in high-risk children? Arch Dis Child 2002; 87: 18-21.

Goldblatt D, Ashton L, Southern J, Burbidge P, Burrage M, Morrise R, Borrow R, Cartwright K, Miller E. Immunogenicity and boostring following a reduced number of doses of pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers [abstract NEW-06]. 4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, May 9-13, 2004, Helsinki, Finland.

Hartkamp A, Mulder AHL, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, Biesma DH. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Vaccine 2001;19:1671-7.

Holm AM, Berild D, Ringertz SH, Håheim LL. Høiby EA. Systemic pneumococcal infections: occurrence and clinical presentation in an unselected population in Oslo, Norway 1993-1997. Eur J Med Microbiol Inf Dis 2002; 21: 465-7.

Høiby EA, Jenum P, Sandven P. Antibiotikaresistens hos pneumokokker. MSIS-rapport 1985; 13: 19-20.

Høiby EA, Hasseltvedt V, Lystad A. Pneumokokksykdom og antibiotikafølsomhet. MSIS-rapport 1994; 22: 38.

Høiby EA, Aaberge IS, Frøholm LO, Hareide B, Lystad A, Nøkleby H. Utvidet bruk av pneumokokkvaksine i Norge. Rapport til Sosial - og helsedepartementet. 1996.

Jenssen KT, Selnes LD, Hæreid PE, Brennsæter B, Flægstad T. Invasive pneumokokkinfeksjoner hos barn fra Troms, Nordland og Sør - Trøndelag 1980-95. Tidsskr Nor Laegeforen. 2000; 120: 308-11.

Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, Eskola J, Saikku P, Ruuskanen O.

Etiology of community - aquired pneumonia in 254 hospitilized children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 293-8.

Kaplan SL, Mason EO, Barson WJ, Wald ER, Arditi M, Tan TQ, et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. Pediatrics 1998; 102, 538-45.

Käyhty H, Åhman H, Eriksson K, Sörberg M, Nilsson L Pneumococcal conjugate vaccine (PncCRM) is immunogenic when administres at 3, 5, and 12 months of age [abstract]. ESPID, 2003.

Klugman KP, Mahdi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N, Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. N Engl J Med 2003; 349: 1341-8.

Koivula I, Sten M, Leinonen M, Mäkelä PH. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based trial. Am J Med 1997: 103: 281-90.

Kroon FP, van Dissel JT, Ravensbergen E, Nibbering PH, van Furth R. Enhanced antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine after prior immunization with conjugate pneumococcal vaccine in HIV-infected adults. Vaccine 2001; 19: 886-94.

Leegaard T, Bevanger L, Jureen R, Lier T, Melby KK, Caugant DA, Frøholm LO, Høiby EA. Antibiotic sensitivity still prevails in Norwegian blood culture isolates. Int J Antimicr Agents 2001; 18: 99-106.

Levine OS, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Schwartz B. Risk Factors for Invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in north America. Pediatrics 1999; 103: e28.

Lund E, Henrichsen J. Laboratory diagnosis, serology and epidemiology of Streptococcus pneumoniae. Bergan T, Norris JR, red. Methods in microbiology. Volume 12. London, New York, San Francisco: Academic Press, 1978: 241-61.

NORM/NORM-VET 2000. Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antibiotic resistance in Norway. Tromsø/Oslo: 2000.

NORM/NORM-VET 2001. Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antibiotic resistance in Norway. Tromsø/Oslo: 2001.

NORM/NORM-VET 2002. Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antibiotic resistance in Norway. Tromsø/Oslo: 2002.

NORM/NORM-VET 2003. Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antibiotic resistance in Norway. Tromsø/Oslo: 2003.

Overturf GD and the Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. Pediatrics 2000: 106; 367-76.

Pedersen MK, Høiby EA, Frøholm LO, Hasseltvedt V, Lermark G, Caugant DA. Systemic pneumococcal disease in Norway 1995-2001: capsular serotypes and antimicrobial resistance. Epidemiol Infect 2004; 132: 167-75.

Pedersen MK, Sørdal JO, Aaberge IS, Høiby EA, Frøholm LO, Caugant DA. Pneumococcal carriage in healthy Norwegian children attending day care centers [abstract COL-17]. 4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, May 9-13, 2004, Helsinki, Finland.

Poolman J. Pneumococcal vaccine developement including genomically derived proteins [abstract GEN-03]. 4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, May 9-13, 2004, Helsinki, Finland

Puumalainen T, Ekstrom N, Zeta-Capending R, Ollgren J, Jousimies I, Lucero M, Nohynek H, Kayhty H. Functional antibodies elicited by an 11-valent diphtheria-tetanus toxoid-cojugated pneumococcal vaccine. J Infect Dis 2003; 187: 1704-8.

Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, Damaske B,

Stefonek K, Barnes B, Patterson J, Zell ER, Schuchat A, Whitney CG. Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in the United States, 1995-1998. JAMA 2001; 285: 1729-35.

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.

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

Tilgham RC, Finland M. Clinical significance of bacteremia in pneumococcic pneumonia. Arch Intern Med 1937; 59: 602-19.

Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, IJzerman E, Hermans P, de Groot R, Zegers B, Kuis W, Rijkers G, Schilder A, Sanders E. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acure otitis media: a randomised study. Lancet 2003; 361: 2189-95.

Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. New Engl J Med 2003; 348; 1737-46.

Whitney C. Effect of pneumococcal conjugate vaccine in invasive disease in the US [abstract PSV1-02]. 4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, May 9-13, 2004, Helsinki, Finland.

Örtqvist Å, Hedlund J, Burman L-Å, Elbel E, Höfer M, Leinonen M, Lindblad B, Sundelof B, Kalin M. Randomized trial of 23-valent pneumococcal vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Lancet 1998; 351: 399-403.

Aaberge IS, Closs O, Frøholm LO, Heier HE, Høiby EA. Pneumokokkvaksine. Tidsskr Nor Lægeforen 1986; 106: 52-4.

Aaberge IS, Nøkleby H, Frøholm LO. Alle uten milt må få pneumokokkvaksine. Tidsskr Nor Lægeforen 1994; 114: 2732-33.

Aaberge IS. Pneumokokkvaksine til eldre. Tidsskr Nor Lægeforen .Under trykking, 2005

Aavitsland P, Høiby EA, Lystad A. Epidemiology of systemic pneumococcal disease in childhood and adolescence in Norway from 1977 to 1991. I: Einhorn J, Nord CE, Norrby SR, red. Recent advances in chemotherapy. Proceedings of the 18th International Congress of Chemotherapy. Stockholm June 27- July 2, 1993. Washington DC: American Society for Microbiology Press, 1994: 667-8.

Aavitsland P, Frøholm LO, Høiby EA, Lystad A. Høy insidens og dødelighet av systemisk pneumokokksykdom hos personer uten milt. Tidsskr Nor Lægeforen 1994; 114: 2711-4.

Aavitsland P, Frøholm LO, Høiby EA, Lystad A. Risk of pneumococcal disease in individuals without a spleen [letter]. Lancet 1994; 344: 1504.

Vedlegg

Vedlegg 1

Tabell I. *Seroguppefordeling av systemske pneumokokkisolater hos de aldersgruppene som har høyest forekomst; små barn og eldre over 65 år, i Norge 1995 - 2001. Serogruppeforekomst som er klart høyere i den ene aldersgruppen enn i den andre, er markert med uthevet skrift for den hyppigst forekommende.*

Serotype/ Serogruppe	Antall isolater (relativ forekomst%)					
	Alle		Alder 0 – 5		Alder > 65	
1	846	(18,3)	36	(11,1)	224	(10,5)
4	525	(11,4)	13	(4,0)	242	**(11,3)**
9	470	(10,2)	20	(6,2)	228	**(10,7)**
14	469	(10,1)	56	**(17,2)**	269	(12,6)
7	342	(7,4)	18	(5,5)	111	(5,2)
6	330	(7,1)	55	**(16,9)**	173	(8,1)
23	276	(6,0)	21	(6,5)	174	(8,1)
3	244	(5,3)	7	(2,2)	153	**(7,1)**
19	206	(4,5)	32	**(9,8)**	111	(5,2)
18	150	(3,2)	36	**(11,1)**	57	(2,7)
22	142	(3,1)	6	(1,8)	85	**(4,0)**
12	108	(2,3)	1	(0,3)	43	**(2,0)**
8	62	(1,3)	1	(0,3)	23	**(1,1)**
33	60	(1,3)	3	(0,9)	32	(1,5)
10	54	(1,2)	3	(0,9)	30	(1,4)
16	47	(1,0)	2	(0,6)	18	(0,8)
15	44	(1,0)	4	(1,2)	25	(1,2)
35	43	(0,9)	3	(0,9)	27	(1,3)
11	41	(0,9)	1	(0,3)	31	(1,4)
Andre	165	(3,6)	7	(2,1)	84	(3,7)
Totalt	4624	(100)	325	(7,0)	2140	(46,3)

Vedlegg 2

Risikogrupper for pneumokokkinfeksjon hos voksne

Pneumokokkinfeksjoner finner vi i alle aldersgrupper, også hos ellers friske individer. Når vi i denne sammenheng snakker om risikogrupper, snakker vi dels om grupper som får hyppigere pneumokokkinfeksjoner (økt insidens), dels om grupper der vi kan forvente et alvorligere forløp av pneumokokkinfeksjon (økt morbiditet og/eller dødelighet) sammenlignet med befolkningen for øvrig.

I "Utvidet bruk av pneumokokkvaksine i Norge", Statens institutt for folkehelse 1996, ble det anbefalt vaksinasjon av følgende grupper [Høiby et al.1996]:

- Personer som har nedsatt immunforsvar pga anatomisk eller funksjonell miltmangel
- Personer med nedsatt immunforsvar blant annet på grunn av HIV-infeksjon, lymfom og Hodgkins sykdom
- Personer med kroniske hjerte- og karsykdommer og kroniske lungesykdommer
- Personer med cerebrospinalvæskefistel
- Personer som har hatt pneumokokkpneumoni og andre alvorlige pneumokokkinfeksjoner
- Personer eldre enn 65 år.

Disse gruppene har økt risiko for alvorlig pneumokokksykdom, og kombinasjon av flere disponerende faktorer, øker vaksineindikasjonen.

Nedsatt miltfunksjon kan igjen ha en rekke medisinske årsaker, som homozygot sigdcelleanemi, hematologisk malign sykdom, miltbestråling, sarkoidose, autoimmunsykdom etc. Senere arbeider tyder på at ikke-hematologisk malignitet har minst like høy risiko for alvorlig forløp av systemisk pneumokokksykdom som lymfom og Hodgkins sykdom [Robinson et al. 2001]. I denne studien, som inkluderte 3423 pasienter med systemisk pneumokokksykdom i alderen 2-64 år, var dødeligheten (case-fatality rate) hos pasienter med ikke-hematologisk malignitet 22% versus 8,9% hos pasienter med hematologisk, malign sykdom. Høy dødelighet ble også observert hos pasienter med dialysekrevende nyresvikt og kronisk alkoholisme. Her var dødeligheten på henholdsvis 20% og 18%. Det er derfor nå riktig å supplere ovenstående liste med følgende punkter:

- Pasienter med malign sykdom
- Pasienter med dialysekrevende, kronisk nyresvikt
- Pasienter med kronisk alkoholisme.