

Bör Sverige införa ett sju-valent konjugerat pneumokockvaccin (PCV7) i det allmänna barnvaccinations- programmet?

Rapport från Socialstyrelsens arbetsgrupp

Socialstyrelsen klassificerar sin utgivning i olika dokumenttyper. Detta är *Underlag för rekommendationer*. Det innebär att den innehåller strategidokument från Tillsynsavdelningens smittskydds-enhet som utgör underlag för nationella och regionala handlingsplaner. Socialstyrelsen svarar för innehåll och slutsatser.

Artikelnr 2008-132-1

Publicerad www.socialstyrelsen.se, januari 2008

Förord

Socialstyrelsen följer kontinuerligt utvecklingen av nya vacciner för att kunna ta ställning till om nya vacciner ska ingå i vaccinationsprogrammen. Som en del av detta arbete tillsatte Socialstyrelsen i början av 2007 en expertgrupp för att ta fram ett kunskapsunderlag för myndighetens bedömning av om ett pneumokockvaccin (PNC7) ska ingå i det allmänna barnvaccinationsprogrammet. Socialstyrelsens expertgrupp har utgått från de underlag som Refvac (Referensgruppen för vaccin) har tagit fram för Smittskyddsinstitutets räkning.

Detta dokument är en sammanfattning av den bakgrund och de slutsatserna som arbetsgruppen kom fram till och åsikterna är i första hand gruppens.

I arbetsgruppen har ingått

Anders Lindberg, sakkunnig läkare, Socialstyrelsen

Liselotte Högberg, med. dr., leg. sjuksköterska, Smittskyddsinstitutet

Kristina Persson, med. dr., bitr. smittskyddsläkare, Smittskydd Skåne

Åke Örtqvist, med. dr., docent, smittskyddsläkare, Smittskyddsenheten
Stockholms läns landsting

Anders Tegnell

Enhetschef/

Smittskyddsenheten

Innehåll

Rapport från Socialstyrelsens arbetsgrupp	1
<i>Förord</i>	<i>3</i>
<i>Sammanfattning</i>	<i>7</i>
<i>Bakgrund</i>	<i>8</i>
Rapportens uppbyggnad	9
<i>1. Sjukdomsbörda</i>	<i>11</i>
<i>2. Skyddseffekt</i>	<i>13</i>
<i>3. Biverkningar</i>	<i>15</i>
<i>4. Målgrupp</i>	<i>16</i>
<i>5. Ekologi</i>	<i>17</i>
<i>6. Interaktion</i>	<i>19</i>
<i>7. Logistik</i>	<i>20</i>
<i>8. Ekonomi</i>	<i>21</i>
<i>9. Acceptans</i>	<i>24</i>
<i>10. Uppföljning</i>	<i>25</i>
<i>Referenser</i>	<i>26</i>

Sammanfattning

Arbetsgruppen tillstyrker införandet av ett sju-valent pneumokock-konjugatvaccin i det svenska barnvaccinationsprogrammet.

- Pneumokocker orsakar ett brett spektrum av sjukdomar, varav några är livshotande. Risken för invasiv pneumokocksjukdom (IPS) är högre under de första levnadsåren och efter 65 års ålder.
- Vaccinet är immunogent och ger ett mycket gott skydd mot IPS orsakad av de serotyper som ingår i vaccinet.
- Skyddseffekten mot andra sjukdomar orsakade av pneumokocker (t.ex. pneumoni och otit) är betydligt lägre men får ändå betydelse genom mängden patienter.
- En tydlig indirekt skyddseffekt i övriga befolkningen (så kallad flockeffekt) har dokumenterats i USA.
- Biverkningarna är som regel beskedliga och inte vanligare eller allvarligare än för andra barnvacciner.
- Målgruppen är spädbarn. Vaccinet bör ges tidigt under det första levnadsåret.
- Vaccination minskar förekomsten av IPS orsakad av vaccinserotyper. Det finns en risk att infektioner av andra serotyper i stället blir vanligare, men nettoeffekten av vaccination är under överskådlig tid ändå en total minskning av IPS.
- Vaccinet kan ges samtidigt med andra vacciner. Dokumentation stödjer ett införande enligt det svenska schemat vid 3, 5 och 12 månaders ålder. Förslaget innebär alltså inga ytterligare besök i barnhälsovården, men barnet får två injektioner i stället för en vid dessa besök.
- En svensk ekonomisk analys leder till slutsatsen att införandet av vaccination med PCV7 skulle innebära kostnader per sparad QALY, som i helt andra sammanhang betecknats som låga till måttliga. Alternativa ekonomiska beräkningar, som utförts på uppdrag av vaccinproducenten, har resulterat i en kostnadsbesparande nettoeffekt.
- En ändring av det svenska vaccinationsschemat kräver information till såväl allmänhet som vårdpersonal. Ett viktigt budskap är att PCV7 visserligen reducerar risken för IPS och dödligt förlopp, men inte utesluter en sådan infektion.
- En förutsättning för införandet av PCV7 i det allmänna barnvaccinationsprogrammet är att man registrerar och följer upp vaccinationstäckning, biverkningar, sjukdomsförekomst och inte minst serotypning, eftersom man här kan förvänta sig förändringar.

Bakgrund

Streptococcus pneumoniae (pneumokocker) är bakterier, som är en del av normalfloran i människans övre luftvägar, men de kan också orsaka olika typer av symptomatiska infektioner, bland annat mellanöreinflammation (otit), bihåleinflammation (sinuit), lunginflammation (pneumoni), blodförgiftning (sepsis, bakteriemi) samt hjärnhinneinflammation (meningit). De allvarliga formerna brukar sammanfattande kallas invasiv pneumokocksjukdom (IPS). Högst förekomst av IPS ses hos äldre personer (>65 år) i ökande utsträckning med stigande ålder. Bland barn är risken för IPS förhöjd under de första två levnadsåren, för att från femårsåldern och hos unga vuxna vara liten.

Pneumokocker kan indelas i mer än 90 olika serotyper, grundat på bakteriekapselns polysackarider. Ungefär 20 serotyper står för 90 procent av IPS, men fördelningen av serotyperna varierar märkbart över tid och mellan olika geografiska områden.

Sedan 1980-talet finns ett polysackaridvaccin riktat mot 23 serotyper av pneumokocker. Vaccinet skyddar inte barn under 2 år, men rekommenderas till äldre personer och till patienter med vissa bakomliggande sjukdomar (se Socialstyrelsens allmänna råd 1994:26).

Det vaccin som vi diskuterar här är ett nyare så kallat konjugerat vaccin innehållande 7 serotyper (PCV7, som innehåller antigener från pneumokocker av typ 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F och 23F). Vaccinets sammansättning bygger på de dominerande serotyperna hos barn i USA. Dessa 7 serotyper är också de som oftast haft en nedsatt känslighet mot penicillin och andra antibiotika.

Detta sju-valenta konjugatvaccin (Prevenar[®], Wyeth), som blev tillgängligt i Sverige 2001, infördes i barnvaccinationsprogrammet i USA redan år 2000. Det är därför främst amerikanska erfarenheter som ligger till grund för kunskapen om vaccinets effekter. Under 2006 och 2007 har flera europeiska länder infört vaccinet i sina allmänna barnvaccinationsprogram, dock med något olika utformning (3- eller 4-dos-schema), däribland Frankrike, Holland, Norge, Tyskland och Storbritannien under 2006, samt Belgien och Danmark under 2007.

I Sverige behandlades frågan om allmän vaccination av spädbarn med pneumokock-konjugatvaccin inom Smittskyddsinstitutets referensgrupp för vaccinationsfrågor (REFVAC) den 29 november 2004 [1]. Den bredd sammansatta expertgruppen ansåg då sammanfattningsvis att det saknades tillräckligt underlag för att rekommendera att det tillgängliga konjugatvaccinet borde tas in i det svenska barnvaccinationsprogrammet.

Med anledning av nya publicerade studier och dokumentation, främst av så kallad flockeffekt ("herd immunity") – alltså den indirekta skyddseffekt som kan uppstå även hos ovaccinerade individer (främst vuxna) när tillräckligt många barn vaccineras – har frågan åter aktualiserats. REFVAC behandlade därför åter konjugatvaccinet vid sitt möte den 21 september 2006

[2]. Man gjorde en samlad genomgång av vetenskapliga data och ansåg nu att underlaget talade för införandet av en allmän spädbarnsvaccination i Sverige. Skyddseffekten mot de serotyper som ingår i vaccinet var god, floceffekt ansågs visad, en viss minskning av totala antalet otiter och pneumonier hade också visats, en minskning av andelen IPS orsakad av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin var visad, nya data stödde vaccination enligt det nordiska schemat med vaccination vid 3, 5 och 12 månaders ålder och en norsk kostnads-effektivitets-studie tydde på en kostnadssparande effekt av att införa vaccinationen. REFVAC konstaterade dock att det alltså saknades ekonomiska studier relevanta för svenska förhållanden. Vidare att incidensen av IPS bland barn under 2 års ålder var lägre i Sverige än i många andra länder och att förekomsten av IPS var klart lägre än motsvarande siffror för infektion med *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) när vaccination mot denna infördes 1993. REFVAC ansåg också att kunskapen om serotypförändringar i Sverige var begränsad och därmed saknades också kunskaper om effekter på längre sikt.

Trots en del oklarheter ansåg alltså REFVAC nu ”att det ur medicinsk synvinkel vore av värde med allmän vaccination av spädbarn med konjugatvaccin”, men poängterade också ”vikten av fortsatt och ökad uppföljning”, inkluderande övervakning av såväl vaccinserotyper som de serotyper som inte representeras i vaccinet. Minnesanteckningarna från detta REFVAC-möte, inklusive 50 referenser, är tillgängliga via Smittskyddsinstitutet webbplats (www.smittskyddsinstitutet.se) [2].

Rapportens uppbyggnad

Den fortsatta diskussionen utgår från den grundliga genomgången av tidigare litteratur vid REFVAC:s möte 2006, och redovisar huvudsakligen de kunskaper som tillkommit sedan dess. Tyngdpunkten i de följande resonemangen ligger på en ekonomisk konsekvensbeskrivning som är relevant för svenska förhållanden, alltså på den punkt som REFVAC främst efterlyste vid sin genomgång.

Sedan diskussionerna i REFVAC har också WHO publicerat bedömningar av vaccinet. WHO:s Department of Immunization, Vaccines and Biologicals arrangerade i november 2006 ett expertmöte i Genève under beteckningen SAGE (Strategic Advisory Group of Experts). Vid mötet redovisades bland annat aktuell kunskap om konjugatvaccin mot pneumokocker. Bakgrundsdokumentet med 90 referenser återfinns i programboken för mötet [3]. Senare sammanfattades mötet i WHO:s tidskrift *Weekly Epidemiological Record* [4]. Erfarenheterna från mötet ligger också till grund för WHO:s aktuella ställningstagande gällande pneumokockvaccin, senare publicerat i samma tidskrift [5].

Som mall i det aktuella bedömningsarbetet har vi använt ett principschema som utarbetats inom Socialstyrelsen. Mallen innehåller tio frågeställningar som bör belysas när man tar ställning till ett generellt vaccinationsprogram:

1. Sjukdomsbörda
 - Hur vanlig och hur allvarlig är infektionen?
 - Hur vanliga och allvarliga är komplikationerna?
2. Skyddseffekt
 - Hur effektivt är vaccinet?
 - Vad skyddar vaccinet mot?
 - Hur varaktigt är skyddet?
 - Behövs ytterligare doser?
3. Biverkningar
 - Hur vanliga och hur allvarliga är biverkningarna?
 - Finns det några sena effekter?
4. Målgrupp
 - Vilken är den primära målgruppen (direkt skydd)?
 - Finns någon sekundär målgrupp (indirekt skydd)?
5. Ekologi
 - Hur förändras sjukdomspanoramata?
 - Finns det risk för ökning av andra typer av smittämnet ("replacement")?
 - Förekommer direkt och indirekt påverkan på resistens?
6. Interaktion
 - Påverkas effekten av andra vaccinationer?
 - i. samtidigt men separat givna
 - ii. samtidigt givna (blandbarhet)
7. Logistik
 - Hur ska vaccinet administreras?
 - Hur många doser behövs?
 - Vilket dosintervall ska användas?
 - Vilken anpassning till aktuellt vaccinationsschema behövs?
 - Hur ska vaccinet förvaras och beredas?
8. Ekonomi
 - Vad kostar vaccinet?
 - Vad kostar införandet av vaccinationen?
 - Vilka blir de samlade ekonomiska konsekvenserna?
9. Acceptans
 - Vilken acceptans finns hos målgruppen/föräldrar?
 - Vilken acceptans finns hos vårdpersonal?
10. Uppföljning
 - Hur förändras sjukdomsförekomsten?
 - Hur stor andel av målgruppen vaccineras?
 - Vilka biverkningar rapporteras?
 - Hur utvecklas spektrum och resistens hos aktuella mikroorganismer?

1. Sjukdomsbörda

Som tidigare nämnts kan infektioner med pneumokocker ge upphov till en mängd olika sjukdomstillstånd. För flera av dessa saknas goda data. De allvarliga former som betecknas som invasiv pneumokockinfektion (IPS, i praktiken definierat som meningit respektive septikemi) är dock anmälningspliktiga enligt Smittskyddslagen sedan 1 juli 2004. Dessutom har det sedan 1988 funnits en frivillig rapportering till Smittskyddsinstitutet (SMI) från landets mikrobiologiska laboratorier för pneumokockisolat från blod och likvor (ryggmärgsvätska).

Under år 2006 anmäldes enligt SMI:s årsrapport 1 334 fall av invasiva infektioner, jämfört med 1 420 fall under 2005. I åldersgruppen under 5 år fanns 98 barn (7 procent), jämfört med 85 barn (6 procent) under 2005. Bland barnen konstaterades under 2006 totalt fem dödsfall inom fem dagar från insjuknandet. Ett av dessa barn var 2 månader gammalt, tre var i åldern 15–20 månader och ett i femårsåldern [6].

I Socialstyrelsens dödsorsaksregister är talen för död orsakad av IPS anmärkningsvärt låga i förhållande till det kända antalet fall av IPS och tidigare publicerade svenska data för dödlighet vid dessa tillstånd. För diskussion och referenser till dessa arbeten hänvisas till punkten 4.1.1. i redovisningen av grunddata för den ekonomiska analys som Institutet för hälsoekonomi (IHE) gjort på uppdrag av Socialstyrelsen [7]. Sammantaget kan antalet dödsfall i IPS i åldersgruppen under 5 år uppskattas till 3–4 fall per år. Se även bedömningar från REFVAC-protokoll 29 nov 2004 respektive 21 sept 2006 [1,2].

*Tabellen visar SMI:s data för påvisade pneumokocker i **blododlingar** hos barn, under åren 2000–2005.*

<1 år	72 fall, i medeltal	12 fall per år (0-22)	
1 år	121 fall, i medeltal	20 fall per år (12-25)	
2 år	62 fall, i medeltal	10 fall per år (8-13)	
3 år	32 fall, i medeltal	5 fall per år (2-9)	
4 år	20 fall, i medeltal	3 fall per år (1-5)	
Totalt	<5 år	307 fall, i medeltal	51 fall per år

*Tabellen visar SMI:s data för pneumokocker i **likvorodlingar** hos barn, under åren 2000–2005.*

<1 år	23 fall, i medeltal	4 fall per år (0-22)	
1 år	49 fall, i medeltal	8 fall per år (12-25)	
2 år	7 fall, i medeltal	1 fall per år (8-13)	
3 år	5 fall, i medeltal	1 fall per år (2-9)	
4 år	5 fall, i medeltal	1 fall per år (1-5)	
Totalt	<5 år	89 fall, i medeltal	15 fall per år

IPS under de fem första levnadsåren förekom alltså enligt verifierade odlingar genomsnittligt hos 66 barn per år ($307+89 = 396$ på 6 år).

För en närmare diskussion om sjukdomsördan, de olika former av komplikationer som pneumokockinfektioner kan medföra samt antalet dödsfall i IPS, hänvisas till data och utförligare resonemang i den ekonomiska analysen som Institutet för hälsoekonomi (IHE) utfört på uppdrag av Socialstyrelsen [7].

Pneumokocker är globalt en dominerande orsak till pneumoni, meningit och sepsis, ofta med sjuklighet och dödlighet som vida överstiger den man ser i Sverige. WHO uppskattar att infektionen orsakar 1,6 miljoner dödsfall årligen, varav minst 700 000 drabbar barn under 5 år [3].

2. Skyddseffekt

REFVAC konstaterade 2006 att ”det sedan 2004 tillkommit ett flertal studier som bekräftar god skyddseffekt mot svår pneumokocksjukdom orsakad av i vaccinet ingående serotyper och som dessutom tydligt visar på indirekt skyddseffekt (”herd immunity” eller flockeffekt), särskilt bland medelålders vuxna, men också bland äldre och yngre vuxna samt bland spädbarn som inte hunnit uppnå den ålder då vaccination påbörjas”.

Sedan REFVAC:s sammanfattning av litteraturen har några studier publicerats som ger ytterligare upplysningar om vaccinets effektivitet (effectiveness). I WHO:s sammanfattning framgår att skyddseffekten mot IPS orsakad av de serotyper som ingår i vaccinet varit minst 70 procent i alla populationer där vaccinet testats [3]. I en färsk översiktsartikel anges motsvarande skyddseffekt till 82–97 procent [8].

I en studie från USA jämfördes 782 barn, 3–59 månader gamla, med invasiv pneumokocksjukdom (fall) med 2 512 matchade kontroller [9]. Skyddseffekten hos de barn som fått en eller flera doser av konjugatvaccinet var 96 procent bland tidigare friska barn (95% konfidensintervall, KI, 39–98), 81 procent hos barn med underliggande kronisk sjukdom (95% KI 57–92). Skyddseffekten var 76 procent för infektioner som var orsakade av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (95% KI 63–85). Vaccinet skyddade mot alla de sju serotyper som ingår i vaccinet plus typ 6A. Generellt sett var effekten bättre hos dem som fått mer än en dos och hos spädbarn var effekten bättre om barnet hade fått en påfyllnadsdos (booster) under andra levnadsåret. Skyddseffekten mot vaccinserotyper var lika god hos de spädbarn som fått två grunddosor (priming) (98 procent, 95% KI 75–100) och sedan en booster under andra levnadsåret (3-doschema), som hos dem som fått tre priming-doser (100 procent, 95% KI 94–100) följt av en booster (4-doschema).

Två studier har gett kompletterande kunskap kring effekten mot pneumoni. I den första har alla (n=2 446) röntgenbilder från den stora Kaiser-Permanente-studien i Kalifornien [10] granskats blint av två radiologer utifrån en standardiserad bedömningsmodell framtagen av WHO [11]. När de två radiologerna inte var överens om bedömningen gjordes en ny bedömning tillsammans med två ytterligare radiologer för att nå konsensus. Totalt bedömdes 361 lungröntgenbilder vara positiva för pneumoni. Baserat på WHO-metoden bedömdes den sanna skyddseffekten av vaccinet mot pneumoni vara 25,5 procent (95 % KI 6,5–40,7) i den så kallade intention-to-treat-gruppen i stället för 17,7 procent (95 procent KI 4,8–28,9) som var resultatet i den ursprungliga beräkningen.

Alldeles nya data talar för att vaccinet också verkligen skyddar mot pneumoni i de barngrupper som blivit vaccinerade efter introduktionen av vaccinet i barnvaccinationsprogrammet i USA år 2000 [12]. Man har i en så kallat ekologisk studie undersökt hur många barn i olika åldersgrupper som behövt sjukhusvård för pneumoni före (1997–1999) respektive efter (2001–

2004) införandet av pneumokockvaccination till barn. Studien visar att incidensen av sjukhusvård för pneumoni (oavsett orsak) vid slutet av 2004 hade minskat med 39 procent (95 %KI 22–52) för barn under 2 år. Som kontroll visade man att behovet av sjukhusvård för dehydrering inte hade förändrats under samma period. I samma åldersgrupp hade också sjukhusvård för pneumokockpneumoni minskat med 65 procent (95% KI 47–77). I åldersgruppen 2–4 år sågs ingen signifikant minskning av pneumoni totalt, men väl av pneumokockpneumoni med 73 procent (95%KI 53–85). Vidare sågs en minskning av av sjukhusvård för pneumoni totalt och för pneumokockpneumoni även hos ”föräldragenerationen”, 18–39 år, med 26 procent (95% KI 4–43) respektive 30 procent (95%KI 9–47).

Kunskapen om skyddets varaktighet är av naturliga skäl begränsad och de data som publicerats sträcker sig sällan över mer än 3–4 år. Den kunskap som finns tyder dock på att vaccinet sannolikt ger upphov till ett skydd som varar längre än så, och att ett immunologiskt minne etableras på samma sätt som man sett hos andra konjugatvacciner [3]. Frågan om behovet av förnyelsedoser kan inte klart besvaras i dagens läge, men incidensen av invasiv pneumokocksjukdom hos barn är efter femårsåldern låg. Individer över två års ålder med förhöjd risk för allvarlig pneumokockinfektion rekommenderas i dag det 23-valenta polysackaridvaccinet (se Socialstyrelsens allmänna råd 1994:26).

3. Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av vaccinet är lokala reaktioner vid injektionsstället och feber. Vaccinet ges vanligen samtidigt med ett kombinationsvaccin mot difteri, stelkramp, kikhosta, polio och Hib-infektion (Hib = *Haemophilus influenzae* typ b). Biverkningsmönstret för dessa vacciner är likartat. I bedömningen i september 2006 noterade REFVAC en studie som visat högre förekomst av lokalreaktioner, trötthet och feber hos barn som fått bägge vaccinerna än enbart 5-kombinationen. Sällsynta fall av feberkramper, anafylaktiska (allergiska) reaktioner respektive trombocytopeni (nedsatt andel blodplättar och medföljande blödningsbenägenhet) redovisades också [2]. I FASS-texten betecknas följande biverkningar som mycket vanliga ($\geq 1/10$): reaktioner vid injektionsstället, feber över 38 °C, irritabilitet, sömnhet, orolig sömn, kräkningar, diarré och minskad aptit. Som vanliga (1/10 – 1/100) betecknas svullnad och induration (förhårdnad) vid injektionsstället och erytem (rodnad) större än 2,4 cm, ömhet som påverkar rörelser, feber över 39 °C. Ovanliga (1/100 – 1/1000) är urtikaria (nässelutslag). Sällsynta (1/1000 – 1/10 000) är överkänslighetsreaktioner, kramper, hypotonhyporesponsiva episoder, överkänslighetsreaktioner vid injektionsstället (t.ex. dermatit, klåda, urtikaria). Som mycket sällsynta ($< 1/10 000$) räknas lymfadenopati (förstorade lymfkörtlar) vid injektionsstället respektive erythema multiforme (en typ av hudutslag).

Sedan översikten i REFVAC av vaccinets säkerhet har det inte kommit fram några nya data som givit anledning till ökad oro. WHO:s Global Advisory Committee on Vaccine Safety presenterade vid ett möte den 29–30 november 2006 en översikt i frågan. Där ingick data från 62 studier, inkluderande randomiserade kontrollerade prövningar och så kallade post-marketing-studier. Sammanfattningsvis bedömde kommittén att säkerheten är betryggande ("have not identified any major safety concerns") [13]. Införandet av vaccinet i allmänt program i USA, Canada och en del europeiska stater har hittills inte ändrat den bilden.

I USA har mer än 20 miljoner barn nu vaccinerats, utan rapporter om allvarliga biverkningar. Rodnad, svullnad och ömhet vid injektionsstället dominerar, liksom övergående feber över 39°C i upp till 4,7 procent av fallen [5].

I en nyligen publicerad översiktsartikel redovisas liknande erfarenheter, där de lokala biverkningarna anses förekomma i samma, eller lägre, grad som de man ser efter andra barnvaccinationer som ges samtidigt till samma individer [8].

4. Målgrupp

Den primära målgruppen för PCV7 är spädbarn, främst med avsikt att minska risken för invasiv pneumokockinfektion under de första levnadsåren. Vaccinationen bör påbörjas tidigt under det första levnadsåret, eftersom risken för IPS hos barn är störst under de två första levnadsåren.

Som en sekundär målgrupp kan man se den övriga (ovaccinerade) befolkningen – främst äldre – eftersom risken för infektioner hos dem minskar om man minskar cirkulationen av de vanliga pneumokocktyper som ingår i vaccinet, alltså en så kallad flockeffekt.

Angiven indikation för konjugatvaccinet i Sverige är enligt FASS-text ”aktiv immunisering mot invasiv sjukdom (såsom sepsis, meningit, bakteriemisk pneumoni, bakteriemi) orsakade av *Streptococcus pneumoniae*, serotyperna 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F och 23F bland spädbarn och småbarn i åldern 2 månader till 2 år och tidigare ovaccinerade barn i åldern 2 till 5 år”.

Att påbörja vaccination efter 2 års ålder kommer dock att ha betydligt mindre effekt på sjukdomsincidensen, som i den åldern redan är mycket låg. Nyttan av så kallad catch-up-vaccination blir alltså snabbt avtagande.

5. Ekologi

Avsikten med ett vaccinationsprogram är naturligtvis att göra den aktuella sjukdomen ovanligare. En möjlig effekt av framgångsrik vaccination skulle dock kunna vara att infektioner med de specifika serotyper som ingår i det aktuella vaccinet ersätts av en ökning orsakade av andra serotyper, i engelskspråkig litteratur kallas denna mekanism ”serotype replacement”. Fenomenet har tidigare rapporterats, men har hittills ansetts ha begränsad betydelse, särskilt i jämförelse med den påtagliga nedgången i IPS bland vaccinerade och ökade tecken på flockeffekt.

Sedan REFVAC:s sammanställning 2006 har dock publicerats en illustrativ studie av infödda barn i Alaska, en grupp som har haft en mycket hög förekomst av IPS [14]. De första tre åren efter introduktionen av spädbarnsvaccination med det sju-valenta vaccinet sågs en markant nedgång av IPS bland barn under 2 år, från mycket höga 403/100 000 till 134/100 000. Men de följande tre åren ökade IPS igen, nu till 245/100 000. Vaccinationen har således alltså en god skyddseffekt och minskar antalet allvarliga infektioner signifikant, men andelen IPS orsakad av andra serotyper än dem som ingår i vaccinet ökade med hela 140 procent. I en redaktionell kommentar till denna artikel drar man slutsatsen att ”serotype replacement” troligen kommer att minska den samlade effektiviteten av det sju-valenta vaccinet, att vacciner med ytterligare serotyper därför är önskvärda och att ett yttersta mål naturligtvis är ett pneumokockvaccin som skyddar mot alla serotyper [15].

Problemet med antibiotikaresistens hos pneumokocker har hittills främst gällt bakterier med nedsatt känslighet för penicillin. Hittills publicerade data talar för att en allmän spädbarnsvaccination med PCV7 minskar antalet behandlingskrävande infektioner orsakade av såväl känsliga som resistenta bakterier. Det finns dock också rapporter om att införandet av vaccinet i USA medfört att andelen resistenta bakterier har ökat bland de serotyper som inte ingår i vaccinet, framför allt serotyp 19A [16]. Spridningen av antibiotikaresistenta kloner drivs dock till stor del av en hög antibiotikaförbrukning, och en ökning av antibiotikaresistenta bakterier typ 19A har även observerats i länder där vaccination med PCV7 ännu inte införts. Även om antalet icke-vaccintyper med resistenta bakterier ökar genom serotype replacement kan detta knappast äventyra den positiva effekten av en allmänt minskad antibiotikaförbrukning, som blir följden av ett minskat antal behandlingskrävande infektioner.

Sedan man på 1930-talet lärde sig att identifiera olika serotyper har det skett ständiga förändringar i vilka typer som varit mest frekventa i olika åldersgrupper, beroende på olika selektionsmekanismer som social struktur och antibiotikabehandling. Andelen IPS orsakade av de serotyper som ingår i PCV7 växlar således över tid och mellan länder. I en undersökning på Smittskyddsinstitutet av 58 invasiva isolat (från blod och likvor) från hela Sverige år 2006 var den potentiella täckningen av PCV7 för barn under 2 års

ålder 74,5 procent och för barn mellan 3 och 4 år 63,6 procent [17]. En tidigare svensk studie har visat mellan 50 och 79 procents täckning åren 1998–2001 för barn under 2 år [18]. För beräkning av skyddseffekten hänvisas till modellen i den ekonomiska analysen av IHE [7].

6. Interaktion

PCV-7 kan ges samtidigt med andra barnvaccinationer, men genom skilda injektionsställen. Vaccinet ska således inte blandas med andra i samma spruta. Fabrikanten hänvisar i FASS-texten till sju kontrollerande kliniska studier av immunologiskt svar på andra samtidigt givna vacciner. REFVAC-protokollet från hösten 2006 innehåller också motsvarande genomgång, som bland annat redovisar en studie som visat ett något sämre svar på Hib-vaccin efter de två första doserna, men däremot inte efter tre givna doser [2]. Sammanfattningsvis finns det inget som tyder på att effekten av de vacciner som för närvarande ingår i det svenska schemat på ett kliniskt relevant sätt skulle äventyras av tillägget av PCV-7 vid 3, 5 och 12 månaders ålder.

7. Logistik

Vaccinet är avsett att ges som intramuskulär injektion. De flesta studier bygger på fyra injektioner, men flera publikationer har visat på en jämförbar effekt efter tre injektioner [19–21]. Detta skulle passa väl in i det nuvarande svenska BVC-schemat med vaccinationstillfällen vid 3, 5 och 12 månaders ålder, vilket också var den modell som förespråkades i REFVAC hösten 2006. Det innebär med nuvarande preparat att barnet vid dessa tre tillfällen utsätts för två stick istället för som i dag ett stick, eftersom PCV7 inte ska blandas med andra vacciner, men väl kan ges samtidigt med sådana. Enligt det aktuella schemat ges alltså kombinationsvaccinet mot difteri, stelkramp, polio, kikhosta och Hib-infektion i det ena låret och PCV7 i det andra. Några nya besök hos barnhälsovården behövs alltså inte, däremot måste man räkna med att ytterligare en vaccination kräver något längre tid – för information och genomförande.

Vaccinet ska förvaras i kylskåp, men får inte frysas. Hållbarheten anges av producenten till 3 år.

8. Ekonomi

Trots att REFVAC hösten 2006 ansåg det befogat att rekommendera PCV7 i det allmänna vaccinationsprogrammet påpekade man att det saknades en ekonomisk analys som var relevant för svenska förhållanden [2].

Institutet för Hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) har därefter på Socialstyrelsens uppdrag utfört en analys av kostnadseffektiviteten inför ett eventuellt införande av sju-valent konjugatvaccin mot pneumokockinfektion i det allmänna barnvaccinationsprogrammet. Rapporten är skriven på engelska och omfattar inklusive bilagor 66 sidor [7].

Här följer en svensk översättning av den inledande sammanfattningen:

Bakgrund

Streptococcus pneumoniae är en vanlig orsak till bakteriell meningit, septikemi, pneumoni och akut otitis media. Dessa sjukdomar leder till avsevärd dödlighet, sjuklighet och kostnader. Det finns utvecklat ett 7-valent pneumokock-konjugatvaccin (PCV7) som har visats vara mycket effektivt mot invasiv sjukdom, men som också ger signifikant skydd mot pneumoni och akut otitis media.

Mål

Syftet med denna studie var att värdera de beräknade hälsovinster, kostnader och kostnads-effektivitet av vaccination med det 7-valenta konjugerade pneumokockvaccinet av alla spädbarn i Sverige, jämfört med ingen vaccination.

Metoder

En ekonomisk modell (Markov-modell) användes för att göra en kostnadsnyttoanalys och en kostnads-effektivitetsanalys vid jämförelse mellan allmän vaccination och ingen vaccination. De viktigaste utfallen mättes som minskning av sjukdomsburda, kostnader och nettokostnader av vaccination (per individ och hel födelsekohort), kostnaden per intjänat kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) och vunnit levnadsår (LY).

Resultat

I en kohort på 95 000 friska spädbarn kan vaccination potentiellt förhindra 9 fall av pneumokockmeningit, 22 fall av pneumokockseptikemi, 509 fall av pneumoni, 7 812 fall av akut otitis media och 2,7 dödsfall hos barn i åldern 0–4 år. Som resultat av flockimmunitet kan totalt 6 fall av pneumokockmeningit och 167 fall av pneumokockseptikemi hos vuxna potentiellt förhindras. Modellen beräknade kostnaden för vaccination av en födelsekohort till 195,7 miljoner kronor (diskonterat). Den potentiella kostnadsbesparingen som ett resultat av minskad sjukdomsburda uppskattades till 158 miljoner kronor (87,4 miljoner i direkta kostnader och 70,3 miljoner i indirekta kostnader), d v s en nettokostnad på 38 miljoner kronor per kohort, eller en nettokostnad på 19 miljoner kronor om man inkluderar effekten av flockimmunitet. Kostnaden per intjänat QALY och LY uppskattades till 274 000 kronor respektive 482 000 kronor. Om effekten av flockimmunitet räknades in blev kostnaden per QALY och LY 51 500 kronor respektive 61 500 kronor.

Slutsats

Resultaten av den aktuella hälsoekonomiska analysen indikerar att ett allmänt pneumokock-vaccinationsprogram i Sverige skulle kunna förhindra ett avsevärt antal infektioner – huvudsakligen akut otitis media – och minska pneumokockrelaterad sjuklighet och dödlighet. Resultaten från kostnadseffektivitetsanalysen tyder på att de positiva hälsoeffekterna av vaccination kan uppnås inom begreppen ”måttliga” eller ”låga” kostnader per QALY eller LY, enligt Socialstyrelsens tidigare bedömning. Känslighetsanalyserna tyder på att denna konklusion är stabil för rimliga förändringar av de ingående förutsättningar som analysen baseras på.

Ytterligare en ekonomisk analys för svenska förhållanden har nyligen utförts av det brittiska konsultbolaget Forth Hurdle Consulting Limited (4H) i samverkan med vaccintillverkaren Wyeth, som marknadsför det aktuella vaccinet Prevenar® (PCV7 model for Sweden. Report number 21_32, submitted 29 July 2007).

Jämförelser

Bägge studierna bygger på matematisk modellering och har utgått från ett 3-doschema med vaccination vid 3, 5 respektive 12 månaders ålder. I brist på publicerade svenska data för samtliga ingående parametrar har beräkningarna i de båda studierna baserats på skilda data från ett flertal olika källor.

Den brittiska studien har beräknat effekterna av vaccination av barn under en tioårsperiod och dessutom för effekten av flockimmunitet i övriga åldersgrupper. I analysen menar författarna att kostnaden för att vaccinera alla barn enligt ovanstående schema kan uppskattas ge upphov till en årlig kostnad av 157 miljoner kronor, under det att effekten av vaccinationen skulle medföra en reduktion av kostnaderna för pneumokockinfektioner som motsvarar 185 miljoner kronor, alltså en nettobesparing på 28 miljoner kronor. Om den flokkeffekt som setts i USA också gäller i Sverige skulle enligt beräkningarna vaccinationen årligen rädda livet på fyra barn under 10 år och genom indirekt effekt på 39 vuxna.

IHE-studien använder en s.k. Markov-modell för ekonomisk beräkning av ”cost-utility” och ”cost-effectiveness” . I brist på data som visar långvarigt skydd har man här beräknat den direkta skyddseffekten hos barn under 5 års ålder, men dessutom gjort beräkningar för en flokkeffekt hos vuxna. Med dessa förutsättningar drar man slutsatsen att vaccinationen skulle kosta 196 miljoner kronor per födelsekohort och att den potentiella besparingen som ett resultat av vaccination beräknas till 158 miljoner kronor (87,4 miljoner kronor i direkta och 70,3 miljoner kronor i indirekta kostnader), alltså en nettokostnad på 38 miljoner kronor om man inte inkluderar någon flokkeffekt. Om flokkeffekten inkluderas blir nettokostnaden istället 19 miljoner kronor. I åldersgruppen under 5 år beräknas vaccinationen årligen kunna spara 2,7 människoliv. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) uppskattas till 274 000 kronor utan flokkeffekt och 51 500 med flokkeffekt. Kostnaden per sparad levnadsår (LY) blir på motsvarande sätt 482 000 respektive 61 500 kronor. Dessa kostnader motsvarar vad som har betecknats som ”måttliga” respektive ”låga” i andra hälsoekonomiska bedömningar nyligen från Socialstyrelsen. Bedömningarna har dock då gällt vissa cancersjukdomar, där man betecknat kostnaden per QALY som låg om den är under 100 000 kronor, måttlig mellan 100 000 och 500 000 kronor, hög mellan 500 000 och 1 miljon kronor, samt mycket hög om den överstiger 1 miljon kronor [22].

De två ekonomiska analyserna för svenska förhållanden kommer alltså till något skilda resultat. Några tänkbara förklaringar till skillnaderna i utfall är:

- Olika tidsperspektiv (5 eller 10 år). IHE-analysen räknar endast med en kvarstående skyddseffekt under de fyra första levnadsåren, eftersom det saknas publicerade resultat av en längre tids studier. Det finns dock god

anledning att förmoda en längre duration av skyddet efter vaccination med ett konjugatvaccin – se kommentar under punkt 2 ”skyddseffekt”.

- Olika vaccinpris (i den brittiska studien 504,17 kronor/dos mot IHE-studiens 518,95 kronor/dos). Det förra priset motsvarar apotekens inköpspris (AIP), det senare priset enligt FASS. Det pris som är aktuellt vid en eventuell allmän spädbarnvaccination i Sverige är svårt att förutsäga då vaccinet kommer att upphandlas av landstingen om det ingår i programmet.
- Data för otitincidens (förekomsten av öroninflammation). IHE-studien använder såväl finska data som en mindre lokal svensk studie (från Kalmar), som visar en lägre incidens av otit än den som använts i den brittiska studien. Detta har betydelse eftersom otitförekomsten, och den därigenom beräknade vaccineffekten, är den faktor som är känsligast i sensitivitetsanalysen.
- Vaccineffektiviteten har satts något högre i den brittiska studien (som använt effekten ”per protocol”) än i IHE-studien (som räknar med resultat enligt ”intention-to-treat”).

Ingen av analyserna har försökt beräkna effekten av att ett allmänt vaccinationsprogram – åtminstone initialt – bör leda till att också antibiotikaresistenta pneumokockstammar kan förväntas minska (såväl bärarskap som kliniska infektioner). Detta skulle kunna innebära dels en minskad antibiotikaförbrukning, dels minskade samhällskostnader för t.ex. avstängning av barn inom barnomsorgen. Otillräckliga data gör dock att det är svårt att kostnadsberäkna sådana effekter. Ytterligare en osäkerhet är om antibiotikaresistenta stammar av icke-vaccintyp istället blir vanligare (se under punkt 5 ekologi).

9. Acceptans

När man överväger att utvidga ett allmänt vaccinationsprogram måste man beakta att det kan finnas en misstro mot ett nytt vaccin och att denna misstro skulle kunna minska anslutningen till det redan existerande programmet. Pneumokocker ingår i normalfloran hos små barn, men kan också ge upphov till flera olika sjukdomstillstånd, från mellanöreinflammation till livshotande tillstånd som hjärnhinneinflammation. Till skillnad från distinkta sjukdomar som till exempel kikhosta eller stelkramp är begreppet invasiva infektioner med pneumokocker troligen svårt för allmänheten att konkretisera. De senaste åren har det dock förts en öppen och omfattande debatt i samhället kring möjligheten att vaccinera mot IPS. Tyngdpunkten har legat på saklig information, även om det också har förekommit inslag av marknadsföring.

Under andra hälften av 1990-talet fanns hos många en skepsis mot vaccinationer (främst grundat på oro för autism hos barn som fått mässlingsvaccination). Under de senaste åren har denna skepsis snarast ersatts av en debatt där tyngdpunkten legat på önskemål om att utvidga det existerande vaccinationsprogrammet med ytterligare vacciner (för närvarande främst mot pneumokocker, tuberkulos och humant papillomvirus).

Att Smittskyddsinstitutets expertgrupp REFVAC hösten 2006 förordade införandet av sju-valent konjugatvaccin mot pneumokocker i det allmänna barnvaccinationsprogrammet har rimligen ökat acceptansen hos såväl allmänheten som vårdpersonalen. Inställningen är dock inte given. Även om många inom barnläkarkåren varit pådrivande och önskat ett snabbt införande av PCV7 i barnvaccinationsprogrammet finns det tongivande svenska barnläkare som ställt sig mer tveksamma [23].

Ett införande av vaccinet i det allmänna programmet enligt svensk modell skulle innebära att barn i åldrarna 3, 5 och 12 månader utsätts för dubbla stick vid besök hos barnhälsovården; eftersom det nuvarande kombinationsvaccinet och det nya vaccinet kan ges samtidigt men inte får blandas. De barnläkare och sjuksköterskor som representerar barnhälsovården i REFVAC hade inga invändningar mot detta.

Om det nya vaccinet införs i det allmänna vaccinationsprogrammet finns det ändå anledning att utarbeta ett särskilt informationsmaterial för såväl vårdpersonal (BVC) som föräldrar, med fokus på vad vaccinet kan skydda mot och i vilken utsträckning. Det är viktigt att pedagogiskt förmedla pneumokockinfektionernas breda spektrum och det varierande skyddet av vaccinationen. Inte minst måste man förmedla det faktum att även vaccinerade barn kan komma att drabbas av livshotande IPS (orsakad av serotyper som inte ingår i vaccinet).

10. Uppföljning

Invasiv pneumokockinfektion är redan i dag anmälningspliktig enligt smittskyddslagen, under beteckningen ”anmälningspliktiga sjukdomar utöver allmänfarliga sjukdomar”. Sjukdomen är däremot inte formellt smittspårningspliktig.

Det är av yttersta vikt att kontinuerligt följa utvecklingen av vilka serotyper som orsakar IPS, dels för att kunna ta ställning till framtida vacciner med bredare spektrum, dels för att upptäcka det skifte av serotyper som ovan betecknats som ”replacement” alltså en risk för ökning av infektioner som orsakas av icke-vaccintyper. Replacement kan bli ett resultat av allmän vaccination. Det är också viktigt att följa en allmän vaccinations effekter på pneumokockers antibiotikakänslighet. Dessa två senare uppgifter torde ligga på Smittskyddsinstitutet (SMI).

Uppföljning av IPS i alla åldrar blir också ett viktigt instrument för att bedöma hur stor flockeffekten kan visa sig vara i Sverige. Det behövs också riktade studier för bedömningen av de betydligt vanligare pneumokockorsakade infektionerna, främst otiter och pneumonier.

SMI övervakar vaccinationstäckningen för de i vacciner som ingår i barnvaccinationsprogrammet. Motsvarande övervakning finns inte för de vaccinationer som ges utanför de allmänna programmen, alltså dagens situation för PCV7.

Biverkningar av vaccination ska anmälas till Läkemedelsverket på sedvanligt sätt.

Referenser

1. Smittskyddsinstitutet. REFVAC minnesanteckning 29 nov 2004: [www.smittskyddsinstitutet.se/upload/4576/refvac\(041120\)-version-0503.pdf](http://www.smittskyddsinstitutet.se/upload/4576/refvac(041120)-version-0503.pdf)
2. Smittskyddsinstitutet. REFVAC minnesanteckning 21 sept 2006: www.smittskyddsinstitutet.se/upload/4576/minnesatnt-REFVAC-060921.pdf
3. Reingold A, Cutts F, Kamau T, Levine O, O'Brien K, Ignacio J, Schrag S. SAGE Pneumococcal Conjugate Vaccine Draft Position Paper Statement, version 3 November 2006 (pp260-332) In: WHO. SAGE Strategic Advisory Group of Experts 20-22 November 2006, Geneva.
4. WHO. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, November 2006 – conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82(1/2):1-16.
5. WHO. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82(12):93-104.
6. Smittskyddsinstitutet. Epidemiologisk årsrapport 2006. www.smittskyddsinstitutet.se/upload/Publikationer/SMI-epidemiologisk-arsrapport-1.pdf
7. Bergman A, Hjelmgren J, Wisløff T, Sanbø Kristiansen I, Persson U. A cost-effectiveness analysis of a universal vaccination program with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) in Sweden (Report June 29th, 2007).
8. Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine* 2007;25:2194-2212.
9. [Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, Nyquist AC, Gershman KA, Vazquez M, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Glode MP, Zell ER, Jorgensen JH, Beall B, Schuchat A](#). Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006;368(9546):1495-502.
10. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohnberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(3):187-195.
11. Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, Lewis E, Ray P, Lee J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(9):779-781.

12. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007;369:1179-1186.
13. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 29-30 November 2006. *Wkly Epid Rec* 2007;82(3):18-24.
14. Singleton R, Hennessy T, Bulkow L, Hammitt L, Zulz T, Hurlburt D, Butler J, Rudolph K, Parkinson A. Invasive Pneumococcal Disease Caused by Nonvaccine Serotypes Among Alaska Native Children With High Levels of 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Coverage. *JAMA* 2007;297:1784-1792.
15. Peters T, Poehling K. Invasive pneumococcal diseases. The target is moving. *JAMA* 2007;297:1825-1826.
16. Farrell DJ, Klugman KP, Pichichera M. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:123-128.
17. Birgitta Henriques-Normark, Smittskyddsinstitutet, personligt meddelande
18. Hedlund J, Sorberg M, Henriques Normark B, Kronvall. Capsular types and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* among children in Sweden. *Scand J Inf Dis*, 2003;35(8):452-458.
19. Esposito S, Pagni L, Bosis S, Proto A, Cesati L, Bianchi C, Cimino C, Mosca F, Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. *Vaccine* 2005;23(14):1703-1708.
20. Käyhty H, Ahman H, Eriksson K, Sörberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(2):108-114.
21. Goldblatt D, Southern J, Ashton L, Richmond P, Burbidge P, Tasevska J, Crowley Luke A, Andrews N, Morris R, Borrow R, Cartright K, Miller E. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(4):312-319.
22. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröst-, kolorektal- och prostatacancersjukvård. Medicinskt och hälsoekonomiskt faktadokument. Socialstyrelsen, april 2007.
23. Eriksson M, Bennet R, Fuhrmann D, Giske C, Rylander M. Invasiv pneumokockinfektion kan ge meningit hos barn. Osäkert om USA-vaccin skyddar tillräckligt många. *Läkartidningen* 2007;104 (24-25):1906-1910.