



Kansanterveyslaitoksen asettaman lasten pneumokokkrokotus- työryhmän selvitys

Kansanterveyslaitoksen julkaisuja **B** 12/2008

**KANSANTERVEYSLAITOKSEN ASETTAMAN LASTEN
PNEUMOKOKKIROKOTUSTYÖRYHMÄN SELVITYS
2.5.2008**

Kansanterveyslaitos

KTL-National Public Health Institute, Finland

Helsinki 2008

Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B12 / 2008

Copyright National Public Health Institute

Julkaisija-Utgivare-Publisher

Kansanterveyslaitos (KTL)

Mannerheimintie 166
00300 Helsinki
Puh. vaihde (09) 474 41, telefax (09) 4744 8408

Folkhälsoinstitutet

Mannerheimvägen 166
00300 Helsingfors
Tel. växel (09) 474 41, telefax (09) 4744 8408

National Public Health Institute

Mannerheimintie 166
FIN-00300 Helsinki, Finland
Telephone +358 9 474 41, telefax +358 9 4744 8408

<http://www.ktl.fi>

ISBN 978-951-740-817-2 (pdf)

ISSN 0359-3576

<http://www.ktl.fi/portal/2920>

Kannen kuva - cover graphic: Hanna Nohynek

Lasten pneumokokkirokotustyöryhmä
Kansanterveyslaitoksen asettaman lasten pneumokokkirokotustyöryhmän selvitys
Kansanterveyslaitoksen julkaisuja, B12/2008, 44 sivua
ISBN 978-951-740-817-2(pdf -versio)
ISSN 0359-3576
<http://www.ktl.fi/portal/2920>

TIIVISTELMÄ

Kansanterveyslaitos asetti 22.1.2007 työryhmän, jonka tehtävä oli arvioida, tulisiko pneumokokkikonjugaattirokote antaa kaikille lapsille osana yleistä rokotusohjelmaa.

Työryhmä selvitti pneumokokin aiheuttaman tautitaakan lapsilla ja aikuisilla, kokosi tiedot käytettävissä olevien rokotteiden tehosta ja turvallisuudesta ja teetti kustannus-vaikuttavuusanalyysin.

Pneumokokki aiheuttaa alle 5-vuotiailla lapsilla Suomessa vuosittain noin 100 invasiivista infektiota, joista 4 on vakavia aivokalvotulehduksia. Nämä infektiot vaativat sairaalahoitoa. Lisäksi bakteeri aiheuttaa kymmeniätuhansia välikorvatulehduksia sekä tuhansia poskiontelotulehduksia ja keuhkokuumeita. Aikuisilla ja yli 5-vuotiailla lapsilla pneumokokki aiheuttaa vuosittain 590 invasiivista infektiota, joista 20 on aivokalvontulehduksia. Lisäksi noin 20 000 erikoissairaanhoidon vaativasta keuhkokuumeetapauksesta arvellaan pneumokokin aiheuttavan noin 10 %.

Saatavissa on tällä hetkellä lihakseen pistettävä rokote (PCV7), jossa on edustettuna 7 tavallisinta serotyyppiä pneumokokin 91 serotyypistä. Tällä hetkellä invasiivisia infektioita aiheuttavista pneumokokeista n. 75% on serotyypiltään niitä, joilta PCV7-rokote suojaa.

Rokotteen suojateho on lapsilla kirjallisuuden mukaan invasiivisia tauteja vastaan 89%, radiologisesti varmennettuja keuhkokuumeita vastaan 25 %, ja 6 % kaikkia välikorvatulehduksia vastaan. Yhdysvalloissa rokotteen on todettu vähentävän pneumokokin aiheuttamia infektioita myös rokottamattomien keskuudessa. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että rokotettujen lasten pneumokokin nielukantajuus vähenee ja sen seurauksena heidän kanssaan tekemisissä olevat rokottamattomat lapset ja aikuiset eivät saa pneumokokkitartuntaa. Yhdysvalloissa on havaittu, että lasten rokottaminen on estänyt aikuisväestössä noin kolmasosan kaikista pneumokokin aiheuttamista invasiivista infektioista.

Selvitystyönsä perusteella työryhmä tuli siihen tulokseen, että pneumokokkikonjugaattirokotteen liittäminen yleiseen rokotusohjelmaan on järkevää ja sillä on merkittävä myönteinen vaikutus sekä lasten että aikuisten terveyteen.

Pneumokokkikonjugaattirokotteen liittäminen lasten yleiseen rokotusohjelmaan vähentäisi oleellisesti pneumokokki-infektioista aiheutuvia sairaalahoitoja sekä muiden terveyspalvelujen käyttöä ja vanhempien työstä poissaolopäiviä. Rokoteohjelmalla arvioitiin estettävän vuosittain keskimäärin yhden lapsen kuolema. Aikuisväestössä estettäisiin vuosittain arvion mukaan n. 25 kuolemantapausta. Teho rokottamattomassa aikuisväestössä perustuu rokotteen aikaansaamaan epäsuoraan laumasuojaan. Ainoa rokotteen laajan käytön yhteydessä havaittu haittavaikutus on pienten rokotettujen lasten ohimenevä ahtauttavien keuhkoputkitulehdusten lievä lisääntyminen.

Suurissakaan teho- ja turvallisuustutkimuksissa rokotteen ei ole todettu aiheuttavan merkittäviä haittoja. Käytettävissä olevan tiedon perusteella lasten rokottaminen uudella pneumokokkirokotteella on väestön kannalta järkevää. Oletettavaa on, että koko väestön sairastuminen pneumokokki-infektioihin vähenee.

Rokotteen antaman optimaalisen väestötason suojan kestoa on vaikea arvioida. Ulkomailla on eräillä alueilla todettu, että rokotusten käyttöönoton jälkeen PCV7-rokotteeseen kuulumattomat pneumokokkiserotyypit yleistyvät jonkin verran.

Kansanterveyslaitoksessa tehdyn kustannus-vaikuttavuusanalyysin perusteella rokotamisen kustannusten ja saavutetun hyödyn suhde on terveydenhuollon näkökulmasta kohtuullinen kun laumasuoja otetaan huomioon. Yhteiskunnan näkökulmasta tähän rokotusohjelmaan investoiminen maksaisi itsensä takaisin lähes kokonaan.

Lasten pneumokokkirokotustyöryhmä ehdottaa, että pneumokokkikonjugaattirokote liitetään pienten lasten yleiseen rokotusohjelmaan.

Työryhmän jäsenet

Harri Saxén, Duodecim, puheenjohtaja

Pekka Honkanen, Kemi-Tornion alueen kehittämiskeskus r.y.

Tuula Kannas, Helsingin terveystieteiden keskus

Irma Koivula, KYS, infektioyksikkö

Krista Korhonen, Härkätien tk

Ville Peltola, TYKS, Lastenlinkka

Matti Uhari, Oulun yliopisto, Lastenlinkka

Hanna Nohynek, KTL, sihteeri

Pekka Nuorti, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta U.S.A.

Heini Salo, KTL, terveystaloustieteilijä

Työryhmän kutsumina ulkopuolisina asiantuntijoina

Peter Klemets, KTL

Helena Käyhty, KTL

Jukka Ollgren, KTL

Petri Tiihonen, KTL

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

1 RAPORTIN TAUSTA JA TYÖRYHMÄN TOIMEKSIANTO	7
2 TYÖRYHMÄN TYÖSKENTELY	8
3 PNEUMOKOKKI-INFEKTIOIDEN EPIDEMIOLOGIA SUOMESSA	10
3.1 INVASIIVISET INFEKTIOT	10
3.2 INVASIIVISTEN PNEUMOKOKKIEN SEROTYYPIEN JAKAUMAT	12
3.3 KEUHKOKUUME	14
3.4 AKUUTTI VÄLIKORVATULEHDUS	15
3.5 MIKROBILÄÄKERESISTENSSI	15
3.6 SAIRAALAPERÄISET PNEUMOKOKKI-INFEKTIOT	16
4 SAATAVILLA JA KEHITTEILLÄ OLEVAT PNEUMOKOKKI-KONJUGAATTIROKOTTEET JA NIIDEN OMINAISUUDET	17
4.1 ERI VALMISTEET	17
4.2 PNEUMOKOKKIKONJUGAATTIROKOTTEIDEN IMMUNOGEENISUUS	17
4.3 SUOSITELTU ANNOSTEN MÄÄRÄ	18
4.4 PNEUMOKOKKIKONJUGAATTIROKOTTEIDEN TURVALLISUUS	19
5 PNEUMOKOKKIKONJUGAATTIROKOTTEIDEN SUOJATEHO KLIINISISSÄ ROKOTETUTKIMUKSISSA	20
5.1 PCV:N SUOJATEHO INVASIIVISIA PNEUMOKOKKITAUTEJA KOHTAAN	20
5.2 PCV:N SUOJATEHO KEUHKOKUUMETTA VASTAAN	20
5.3 PCV:N SUOJATEHO ÄKILLISTÄ VÄLIKORVATULEHDUSTA VASTAAN	22
5.4 SUOJATEHO PNEUMOKOKIN NIELUKANTAJUUTTA KOHTAAN	22
5.5 ROKOTTEEN TEHO RISKIRYHMISSÄ	23
6 NÄYTTÖ PNEUMOKOKKIKONJUGAATTIROKOTTEEN VAIKUTUKSESTA OSANA KANSALLISTA ROKOTUSOHJELMAA	24
6.1 SUORA SUOJAVAIKUTUS	24
6.2 LAUMASUOJAVAIKUTUS	25
6.3 SEROTYYPIEN KORVAUTUMISILMIÖ	28
6.4 VAIKUTUS PNEUMOKOKKIEN MIKROBILÄÄKEHERKKYYTTEEN	30
7 ROKOTUSOHJELMAN KUSTANNUSVAIKUTTAUVUUS	31
7.1 TULOKSET	32
7.1.1 Pneumokokin aiheuttama tautitaakka ja kustannukset ilman rokotusohjelmaa	32
7.1.2 Perusanalyysin tulokset	32
7.1.3 Yhteenveto	35
8 TYÖRYHMÄN JOHTOPÄÄTÖKSET JA SUOSITUKSET	36
9 KIRJALLISUUTTA	38
10 LIITTEET	42
LIITE 1. LASTEN PNEUMOKOKKIKONJUGAATTIROKOTUSTYÖRYHMÄN JÄSENTEN TYÖNIMIKKEET JA SIDONNAISUUDET	42
LIITE 2. NÄYTÖN ASTEEN LUOKITUS ROKOTUSSUOSITUKSISSA	43
LIITE 3. MAAT, JOTKA OVAT OTTANEET PCV7:N LASTEN YLEISEEN ROKOTUSOHJELMAAN	44

1 RAPORTIN TAUSTA JA TYÖRYHMÄN TOIMEKSIANTO

Ensimmäinen ja toistaiseksi ainoa pneumokokkikonjugaattirokote (PCV) sai myyntiluvan EU:n alueella vuoden 2001 alussa. Tätä ennakoiden Kansanterveyslaitos (KTL) asetti vuonna 2000 työryhmän, jonka tehtävänä oli saattaa ajan tasalle pneumokokkirokotteiden käyttöä koskeva suositus sekä arvioida, millä edellytyksillä PCV voitaisiin ottaa yleiseen rokotusohjelmaan. Työryhmä totesi loppuraportissaan, että pikkulasten yleinen PCV-rokottaminen olisi kansanterveydellisesti perusteltua (Nuorti ym. 2002). Käytössä oleviin rokotteisiin verrattuna PCV:n hinta oli kuitenkin huomattavan korkea. Työryhmä muistutti, että uuden rokotteen aiheuttamia kustannuksia ei tulisi verrata vain aikaisempiin rokotuskustannuksiin, sillä rokotuksilla on perinteisesti säästetty mittavia terveyshyötyjä ja hoitokulusäästöjä minimaalisin kustannuksin. Oikeampi vertailukohde olisi terveyden edistämiseen tähtäävät interventiot yleensä. Työryhmä piti tärkeänä, että rokotusohjelmia ja muita terveydenhuollon interventioita kohdellaan tasavertaisesti taloudellisia voimavaroja jaettaessa. Kansallinen rokotusasiantuntijaryhmä oli yksimielinen pneumokokkityöryhmän kanssa. Kustannussyistä PCV ei kuitenkaan päätenyt yleiseen rokotusohjelmaan vuonna 2005, jolloin kansallinen rokotusohjelmaa oleellisesti muutettiin.

PCV:n immunogeenisuudesta, tarvittavien annosten määrästä ja käytön vaikutuksista väestötasolla on kertynyt laajalti uutta tietoa. Erityisesti rokotteen epäsuora, ns. laumavaikutus on osoittautunut oletettavaa suuremmaksi (Anonyymi. 2005); tämä on tehnyt aiemman suomalaisen kustannus-vaikuttavuuslaskelman vanhentuneeksi (Salo ym. 2005). Tammikuussa 2007 KTL asetti uuden työryhmän arvioimaan tulisiko PCV antaa kaikille lapsille osana yleistä rokotusohjelmaa. Selvityksen toivottiin antavan perustellut vastaukset kysymyksiin:

- 1) Onko laajamittaisella rokottamisella odotettavissa kansanterveydellisesti merkittävää taudin vähenemistä ottaen huomioon taudin epidemiologia ja vakavuus sekä rokotteen teho?
- 2) Onko rokote yksilötasolla turvallinen?
- 3) Onko rokote kansanterveydellisesti turvallinen? sekä
- 4) Onko rokotteesta saatavan hyödyn ja tarvittavan taloudellisen panostuksen suhde kohtuullinen?

Jos työryhmä päätyisi suosittamaan rokotteen ottamista kaikkien lasten rokotusohjelmaan, sitä pyydettiin antamaan suositus myös ohjelmaan sisällytettävien rokoteannosten määrästä ja rokotusaikataulusta. Työryhmältä pyydettiin lisäksi kannanottoa, tulisiko PCV kaikkien tietynikäisten lasten rokottamisen lisäksi tai sijasta antaa joillekin riskiryhmille osana yleistä rokotusohjelmaa ja mitkä nämä riskiryhmät silloin olisivat.

Työryhmän puheenjohtajaksi kutsuttiin lasteninfektiolääkäri Harri Saxen, sihteeriksi määrättiin akatemiatutkija Hanna Nohynek, jäseniksi määrättiin epidemiologi Pekka Nuorti ja terveystaloustieteilijä Heini Salo. Työryhmän muiksi jäseniksi kutsuttiin yleislääkäri Pekka Honkanen, terveydenhoitaja Tuula Kannas, infektiolääkäri Irma Koivula, terveyskeskuslääkäri Krista Korhonen, lastenlääkäri Ville Peltola, ja lastentautiopin professori, epidemiologi Matti Uhari. Työryhmä kuuli ulkopuolisina asiantuntijoina tutkimusprofessori Helena Käyhtyä ja lääkäritutkija Peter Klemetsiä.

2 TYÖRYHMÄN TYÖSKENTELY

Työryhmä kokoontui 5 kertaa 28.2.2007 ja 1.5.2008 välisenä aikana. Työryhmä perusti sähköisen arkiston, jonne kerättiin ryhmän työskentelyn kannalta oleellista kirjallisuutta, muistiot ja muita dokumentteja.

Työryhmän jäsenet ilmoittivat taloudelliset sidonnaisuutensa. Läpinäkyvyys-periaatteen mukaisesti työryhmän jäseniä pyydettiin ilmoittamaan myös kaikki sellaiset sidonnaisuudet, joilla voisi olla vaikutusta rokotussuosituksen laatimiseen (Liite 1).

Työryhmä käytti aiemman PCV työryhmän kehittämiä rokotussuosituksiin soveltuvia luokittelun näytön asteen määrittelyä (Liite 2).

Edellisen työryhmän raportin jälkeen ilmestyneet PCV:n immunogeenisuutta, turvallisuutta, suojatehoa ja vaikuttavuutta käsittelevät tutkimukset jäljitettiin systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa.

Työryhmä kutsui asiantuntijoikseen KTL:n infektioepidemiologian osaston erikoistutkijan Peter Klemetsin ja KTL:n rokoteimmunologia-laboratorion johtajan professori Helena Käyhdyän. Muita asiantuntijoita ei erikseen kuultu

Työryhmän tarvitsema taloudellinen arviointitutkimus tehtiin KTL:n virkatyönä. Terveystaloustieteilijä Heini Salo apunaan tutkija Petri Tiihonen ja tilastotieteilijä Jukka Ollgren sekä taudin esiintyvyyden ja rokotteen tehon asiantuntijoina rokoteosaston johtaja Terhi Kilpi ja akatemiaturkija Hanna Nohynek laativat kattavan selvityksen, jossa otettiin huomioon PCV:n suorat ja epäsuorat vaikutukset.

Suosittelujen julkaisu

1. Ajantasaistetut yksilötason suositukset antaa KTL:n rokotussuositusryhmä KTL:n www sivuilla (www.ktl.fi/portal/suomi/julkaisut/oppaat_ja_kirjat/rokottajan_kasikirja/muut_rokotteet/pneumokokkirokotteet/) sekä Rokottajan käsikirjassa.

2. Artikkelit lääketieteellisissä julkaisuissa

Työryhmän raportin pohjalta kirjoitettiin pääkirjoitus Aikakauslehti Duodecimiin (Saxen ym. 2008). Valmisteilla on laaja suomenkielinen katsaus pneumokokkitaudin epidemiologiaan, eri PCV rokotteisiin ja niiden käyttöaiheisiin, joka on tarkoitus julkaista Suomen Lääkärilehdessä.

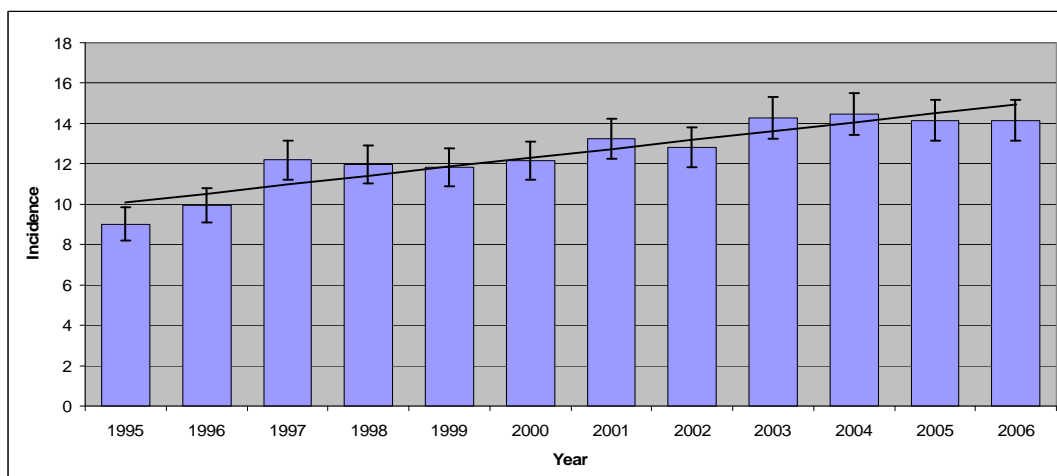
3 PNEUMOKOKKI-INFEKTIOIDEN EPIDEMIOLOGIA SUOMESSA

3.1 Invasiiviset infektiot

Valtakunnalliseen tartuntatautirekisteriin raportoitiin 2001–2007 vuosittain keskimäärin 101 alle 5-vuotiaiden lasten invasiivista pneumokokki-infektiota, joissa bakteeri on osoitettu viljelyllä verestä tai likvorista. Näistä noin kaksi kolmasosaa on ilman havaittua fokusta ilmeneviä bakteremioita, 5–10 % aivokalvotulehduksia ja 15 %:iin liittyy pneumonia (Eskola ym.1992). Taudin ilmaantuvuus on suurin alle 2-vuotiailla lapsilla (Tartuntatautirekisteri vuonna 2007: 67 tapausta/100 000/vuosi) ja vähenee sen jälkeen nopeasti. Lasten pneumokokkibakteremioiden todellinen määrä on todennäköisesti huomattavasti suurempi, koska veriviljelynäytteitä otetaan maassamme suhteellisen harvoin lapsilta korkeakuumeisten tautien yhteydessä ja sairaalaan lähetettäessä lapsi on usein jo saanut antibioottikuurin, jonka seurauksena veriviljely jää negatiiviseksi. Esimerkiksi Yhdysvalloissa invasiivisen taudin raportoitu ilmaantuvuus alle 2-vuotiailla valkoihoisilla ennen yleisten konjugaattirokotusten aloittamista oli yli kolminkertainen Suomeen verrattuna.

Viime vuosikymmenen aikana Suomessa raportoitujen invasiivisten pneumokokki-infektioiden määrä on tasaisesti lisääntynyt. Vuonna 2007 valtakunnalliseen tartuntatautirekisteriin ilmoitettiin jo 790 tapausta (ilmaantuvuus koko väestössä, 15/100 000/vuosi). Alle 5-vuotiailla lapsilla invasiivisten pneumokokki-infektioiden ilmaantuvuus (veri- ja likvorlöydökset) lisääntyi vuosien 1995–2006 välisenä aikana noin 50 % (25,6/100 000–38,4/100 000/vuosi, ilmaantuvuuden trendi $p = 0,004$, Poisson regressio; kuvio1). Yhdysvaltoihin verrattuna Suomen tilanne on kääntynyt päinvastaiseksi: vuoden 2006 ilmaantuvuus Suomessa oli noin kaksinkertainen verrattuna PCV ohjelman aloituksen jälkeiseen tilanteeseen Yhdysvalloissa (kaikki alle 5-vuotiaat).

Kuva 1. Invasiivisen pneumokokkitaudin ilmaantuvuus /100 000 valtakunnallisen tartuntatautirekisterin ilmoitusten perusteella vuosina 1995–2006.



Lapset menehtyvät harvoin pneumokokkitautiin. Suomesta 1980–90 luvuilta raportoitu tapauskuolleisuus on 1,3 % (Eskola ym. 1992). Suomessa menehtyi vuosina 1995–2002 invasiiviseen pneumokokki-infektioon kuusi alle 2-vuotiasta ja kaksi 2–4-vuotiasta lasta (Klemets ym. julkaisematon havainto). Pneumokokkimeningiitti aiheuttaa kuulovaurion noin kolmannekselle potilaista. Menehtyneistä kolmella oli meningiitti ja kaikki olivat alle 2-vuotiata. Tietyillä lapsipotilasryhmillä on voimakkaasti lisääntynyt riski sairastua invasiiviseen pneumokokkitautiin. Nämä ryhmät on lueteltu taulukossa 1.

Taulukko 1. Alle 5-vuotiaat lapset, joilla on sairautensa vuoksi erittäin suuri riski saada pneumokokki-infektio tai siihen liittyvä komplikaatio (Rokottajan käsikirja 2005).

Lapset
- joilta perna puuttuu tai ei toimi (esim. sirppisoluanemiaa sairastavat)
- joilla on HIV-infektio
- joilla on krooninen sydän- tai keuhkosairaus ¹ , diabetes mellitus ² , Likvorfisteli tai kokleaari(simpukka)-implantti, sekä
Muut immuunipuutteiset lapset ³

¹ Ei kuitenkaan pelkkä astma

² Näyttö diabeetikkojen lisääntyneestä pneumokokkitautiriskistä perustuu aikuistutkimuksiin. Lapsidiabeetikkojen rokottamisesta päätettäessä on syytä käyttää yksilöllistä harkintaa.

³ Tähän ryhmään kuuluvat mm. synnynnäiset immuunipuutokset, munuaisen vajaatoiminta, nefroottinen syndrooma sekä taudit joiden hoitoon liittyy solunsalpaajahoito (syöpälääkkeet), sädehoito tai suuriannoksinen kortikosteroidihoito, esim. yleistyneet pahanlaatuiset taudit, leukemiat, lymfoomat, Hodgkinin tauti ja elimensiirtopotilaat.

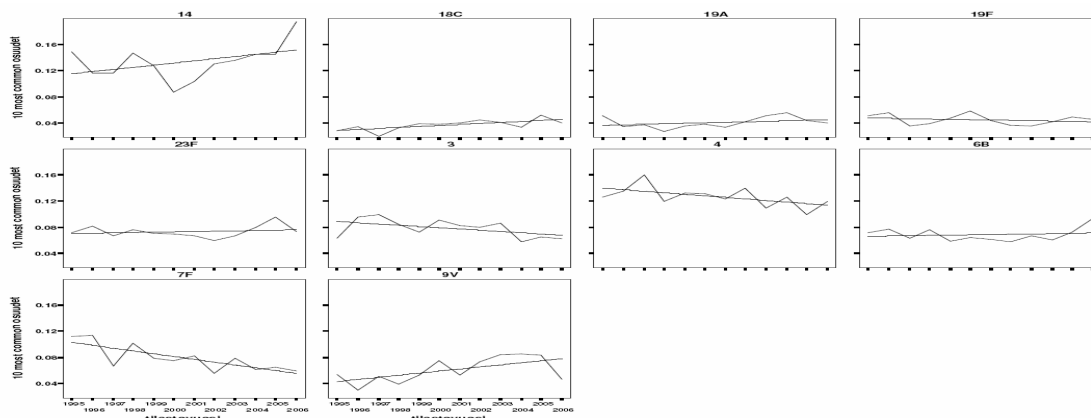
Suomessa vuosina 1995–2002 kliinisen mikrobiologian laboratorioista kerätyistä invasiivisista pneumokokkitapauksista kuitenkin vain 9,4%:lla (52/568) alle 5-vuotiaista lapsista oli jokin tunnettu riskitekijä (alle 2-vuotiailla 6,6% ja 2–4-vuotiailla 14,1%) (Klemets ym. julkaisematon havainto).

Ikäihmisillä ilmaantuvuus lisääntyy jyrkästi, 75 vuotta täyttäneillä se on 29 tapausta/100 000/vuosi (Klemets ym. painossa). Suomessa vuonna 2006 ilmaantuvuus oli 27/100 000 yli 65 vuotiailla ja USA:ssa 41,7/100.000 vuosina 2002–2003. Trendi on ollut Suomessa nouseva koko 2000-luvun (Klemets ym. 2008). Kuolleisuus invasiiviseen pneumokokkitautiin työikäisillä ja iäkkäillä on 10–40% (Fine ym. 1996, Lexau ym. 2005, Tleyjeh ym. 2006). Aikuisilla invasiivinen tauti aiheuttaa merkittävän osan koko pneumokokkitautitaakasta.

3.2 Invasiivisten pneumokokkien serotyyppien jakaumat

Invasiivisten pneumokokkien serotyyppinä on seurattu Suomessa systemaattisesti vuodesta 1995 (Klemets, 2008). Vuoteen 2006 mennessä yhteensä 7193 pneumokokki-kantaa oli tunnistettu ja tyypitetty. Vuonna 2006 yleisimmät serotyypit sairastuneen ikään katsomatta olivat 14, 4, 6B, 23F, 3, 7F, 9V and 19F, jotka yhdessä muodostivat 70 % kaikista kannoista. Alle 5-vuotiailla lapsilla serotyyppinä 3, 4, 7F, ja 9V esiintyi harvoin. Vuodesta 1995 vuoteen 2006 serotyyppien 14 and 9V osuudet olivat merkittävästi kasvaneet, serotyyppien 4 ja 7F vähentyneet, kun taas muiden serotyyppien osuudet olivat pysyneet samanlaisina, kuten myös alle 5-vuotiaiden lasten yleisimpien serotyyppien osuudet (6B, 14, 19F, 23F, 18C, 19A) (Nohynek ym. 2008; kuva 2).

Kuva 2. Yleisimpien invasiivisia tauteja aiheuttavien pneumokokkien serotyyppien muutokset Suomessa vuosina 1995–2006. Paneelissa ylärivillä vasemmalta oikealle serotyypit 14, 18C, 19A, 19F, keskirivillä serotyypit 23F, 3, 4, 6B, ja alarivillä 7F ja 9V.



Taulukko 2. Eri pneumokokkiserotyyppien osuus eri ikäryhmissä 7-, 10- ja 13-valenttien* PCV:n mukaan ositettuna valtakunnalliseen tartuntatautirekisteriin vuosien 1995-2006 aikana ilmoitetuista invasiivisista pneumokokki-infektioista.

Ikäryhmä (vuotta)	7-valenttinen PCV Vaihteluväli % Keskimääräinen %	10-valenttinen PCV	13-valenttinen PCV
<2	47–82 70	55–84 75	78–96 91
Muutoksen tilastollinen merkittävyys	NS	NS	NS
≥ 2	47–59 53	57–66 62	73–80 77
Muutoksen tilastollinen merkittävyys	.000	.03	NS

*eri PCV tuotteiden serotyyppikoostumus kuvattu tarkemmin luvun 4.1 taulukossa 3

NS = ei tilastollisesti merkittävä

3.3 Keuhkokuume

Keuhkokuumeepotilaiden veriviljely on harvoin positiivinen. Pneumokokin aiheuttaman, mutta veriviljelynegatiivisen keuhkokuumeen ilmaantuvuuden tarkkaa määrittämistä vaikeuttaa herkkien ja spesifisten diagnoosimenetelmien puuttuminen. Väestöpohjaisessa suomalaisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin myös vasta-ainemäärittämiä ja antigeeninosoitusta, pneumokokin arvioitiin aiheuttaneen 28 % lasten pneumonioista (Heiskanen-Kosma ym. 1998). Koska tässä tutkimuksessa pneumokokkipneumonian vuosittainen ilmaantuvuus alle 5-vuotiailla oli 8,6 tapausta 1 000 lasta kohden, pneumokokki aiheuttaisi tässä ikäryhmässä maassamme arviolta 2 500 keuhkokuumetta vuosittain. Potilaista puolet joutuisi sairaalahoitoon. Vaikeammissa keuhkokuumeissa pneumokokin osuus on ilmeisesti suurempi. Suomalaisessa lasten keuhkokuumeen sairaala-aineistossa pneumokokin osuudeksi arvioitiin 37% (Juven ym. 2000). Toisessa aineistossa keuhkoröntgenkuvalla todennetusta alveolaarisesta infiltraatista otetusta punktionäytteestä todettiin pneumokokki noin joka toisella lapsella (Vuori-Holopainen ym. 2002). Keuhkokuumeen aiheuttama tautitaakka kasvaa myös elämänkaaren loppupäässä: keuhkokuumeen ilmaantuvuus on 14,8 tapausta 1000 60 vuotta täyttäneitä kohti vuodessa (Koivula ym. 1994).

On arvioitu, että aikuisillakin vain 20%:ssa pneumokokin aiheuttamista keuhkokuumeista bakteeri saadaan viljeltyä verestä. Toisaalta invasiiviseen pneumokokkitautiin liittyy aikuisilla pneumonia 70–90%:ssa.

Keuhkokuumeen komplikaatioita ovat keuhkopussin empyeema ja keuhkoabsessi. Lasten empyeema ja muut komplisoituneet keuhkokuumeet ovat yleistyneet Yhdysvalloissa, Englannissa ja Espanjassa 1990-luvulta alkaen (Hardie ym. 1996, Byington ym. 2002, Eastham ym. 2004, Obando ym. 2006). Empyeeman yleisin aiheuttaja on pneumokokki, ulkomaisissa aineistoissa erityisesti serotyypit 1 ja 3. TYKS:n lastenkliniikalla empyeeman esiintyvyys keuhkokuumeepotilailla lisääntyi 0,5 %:sta 3,3 %:iin ajanjaksolla 1991–2006 (Lahti ym. 2007). Komplisoitumattoman keuhkokuumeen sairaalahoitojaksojen vuosittainen määrä ei muuttunut tänä aikana. Pneumokokki todettiin pleuranesteestä 46 % empyeemapotilaista.

Terveyskeskuksessa hoidettujen keuhkokuumetapausten ilmaantuvuuden arviointi on hankalaa, koska Suomesta puuttuu valtakunnallinen terveyskeskusrekisteri, jossa ter-

veyskeskuskäynnit olisi koodattu käyntisyittäin. Lisäksi keuhkokuumeen tarkka diagnostiointi on vaikeaa. Tuusulan ja Kangasalan terveystieteiden keskuksista kerätyn aineiston mukaan alle 5-vuotiaiden terveystieteiden keskuksessa hoidettujen keuhkokuumeetapausten ilmaantuvuus 1000 lasta kohden vaihteli Tuusulan 8,2 tapauksesta Kangasalan 10,1 tapaukseen. Näistä tapauksista osan voidaan olettaa päätyvän erikoissairaanhoidon.

3.4 Akuutti välikorvatulehdus

Kahden ensimmäisen elinvuotensa aikana noin 70 % lapsista sairastaa ainakin yhden välikorvatulehduksen, ja noin 20 % lapsista sairastaa neljä tai useampia välikorvatulehduksia (Alho ym. 1991) joista 25–50 % on pneumokokin aiheuttamia. FinOM-tutkimuksen perusteella alle 2-vuotiaat lapset sairastavat Suomessa noin 130 000 välikorvatulehdusta vuodessa (Eskola ym. 2001). Tämän satunnaistetun kaksoissokkotutkimuksen verrokkiryhmässä akuutin välikorvatulehduksen ilmaantuvuus oli 1,24 episodina henkilövuotta kohti. Koska pneumokokki aiheutti 31 % todetuista välikorvatulehdusepisodeista, aineiston perusteella pneumokokin aiheuttamia otiteja on alle 2-vuotiailla lapsilla maassamme noin 40 000 vuodessa.

MIKSTRA-tutkimuksessa välikorvatulehduksen osuus kaikista infektiosta aiheutuneista terveystieteiden keskuksikäynneistä oli noin 15 % eikä se juuri muuttunut vuosina 1998–2002 (Rautakorpi ym. 2006). Kitarisan poistojen määrä on vähentynyt viime vuosina, mutta se johtuu muuttuneista hoitokäytännöistä eikä otiteiden esiintyvyyden muutoksista. Syksyllä 2007 yleiseen rokotusohjelmaan otetun 6–35 kk ikäisten lasten influenssarokotuksen yleistyessä influenssaan liittyvien otiteiden määrän voidaan odottaa vähenevän (Salo ym. 2006, Heikkinen ym. 1991).

3.5 Mikrobitiläkeresistenssi

Yhdysvalloissa ja Euroopassa pneumokokki-infektioiden, etenkin aivokalvotulehduksen hoito on vaikeutunut lisääntyvän mikrobitiläkeresistenssin vuoksi. Tietyillä alueilla jopa 25–40 % invasiivisista pneumokokkikannoista on penisilliiniherkkyydeltään heikentyneitä.

Suomessa pneumokokin penisilliiniresistenssitilanne on tähän mennessä säilynyt suhteellisen hyvänä. Vuonna 2007 valtakunnalliseen tartuntatautirekisteriin ilmoitetuista invasiivisista tauteista aiheuttaneista tutkituista 794 pneumokokkikannasta 1,5 % oli pe-

nisilliiniherkkyydeltään resistenttejä (MIC > 2ug/ml) (PRP) ja 13% ns. intermediate (MIC 0.125 – <2 ug/ml) (PIP) kantoja. Likvoriviljelystä on viime vuosina todettu ainoastaan yksittäisiä penisilliiniherkkyydeltään alentuneita pneumokokkikantoja.

Pneumokokin resistenssi makrolideille on viime vuosina lisääntynyt huomattavasti. Tällä hetkellä jo noin 30% invasiivisista pneumokokkikannoista on makrolidille vastustuskykyisiä. Makrolidiresistenssillä on suurempi kliininen merkitys kuin penisilliiniresistenssillä: hoidon epäonnistumisia on kuvattu runsaasti eikä annoksen suurentamisesta ole ollut hyötyä (Rantala ym. 2004; Koivula ym. 2004; Kelley ym. 2000; Lonks ym. 2002).

3.6 Sairaalaperäiset pneumokokki-infektiot

Vastikään julkaistussa tutkimuksessa todettiin, että Suomessa vuosina 1995–2002 raportoiduista 3 973:sta pneumokokin aiheuttamasta bakteremiasta huomattava osa, lähes 10 % oli sairaalasyntyisiä (Lyytikäinen ym. 2007). Sairaalasyntyiseen pneumokokkibakteremiaan sairastuneiden todettiin olevan iäkkäämpiä kuin kotona tartunnan saaneiden ja heidän havaittiin kärsivän useammin ainakin yhdestä muusta riskitekijästä, johon pneumokokkipolysakkaridirokotetta (PPV23) suositellaan annettavaksi. Kotona alkaneisiin infektioihin verrattuna sairaalasyntyiseen pneumokokkibakteremiaan liittyi yli kaksi kertaa suurempi kuolleisuus (23,8% vs. 10,8%).

4 SAATAVILLA JA KEHITTEILLÄ OLEVAT PNEUMOKOKKI-KONJUGAATTIROKOTTEET JA NIIDEN OMINAISUUDET

4.1 Eri valmisteet

Tällä hetkellä markkinoilla on saatavilla vain yksi kaupallinen konjugoitu pneumokokkrokote: PCV-7, jossa kantajaproteiinina on mutantin difterian CRM197 toksiini (PrevenarR, Wyeth). Se rekisteröitiin EU:ssa vuonna 2001. Pitkälle kehitteillä on samaan kantajaproteiinin konjugoitu 13-valenttinen PCV (Wyeth) sekä *Haemophilus influenzae* bakteerin D-pintaproteiiniin konjugoitu 10-valenttinen PCV (GlaxoSmithKline). Markkinoille toivotaan tulevan myös uusien rokotevalmistajien tuotteita, mutta näiden osalta serotyypin koostumuksen ja kantajaproteiinin valinta on vielä arvailujen varassa.

Taulukko 3. Saatavilla sekä lisensoimisajankohtaa lähestyvät, kehitteillä olevat PCV rokotteet.

Kauppanimi	Pneumokokin serotyypit	Kantajaproteiini	Saatavuus	Valmistaja
Prevenar ^R	7-valenttinen: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Mutantit difterian CRM ₁₉₇ toksiini	Suomen markkinoilla	Wyeth
Synflorix ^R	10-valenttinen: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	<i>Haemophilus influenzae</i> bakteerin D-pintaproteiini	Raportin ilmestyessä EU:n lääkelaitoksessa EMEA:ssa rekisteröintikäsitellyssä	GlaxoSmithKline
<i>ei vielä tiedossa</i>	13-valenttinen: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	Mutantit difterian CRM ₁₉₇ toksiini	Kliiniset tutkimukset vielä kesken	Wyeth

4.2 Pneumokokkikonjugaattirokotteiden immunogeenisuus

Ainoa tällä hetkellä rekisteröity rokote (Prevnar, Prevenar) on todettu hyvin immunogeeniseksi lukuisissa eri puolilla maailmaa tehdyissä tutkimuksissa. Ei ole mitään syytä olettaa, että saman rokotevalmistajan, Wyethin, kliinisissä tutkimuksissa olevan 13-valenttisen rokotteen immunogeenisuus olisi erilainen. GSK:n rekisteröitävänä olevan 10-valenttisen rokotteen immunogeenisuudesta ei ole julkaistua tietoa. Vastavaan 11-valenttisen rokotteen, jota käytettiin ns. POET-tutkimuksessa akuutin välikorvatulehduksen ehkäisyyn (Prymula ym. 2005), immunogeenisuus oli samanlainen

tsekkiläisillä (Prymula ym. 2005), suomalaisilla (Nurkka ym. 2004) ja filippiiniläisillä (Gatchalian ym. 2001) lapsilla. Suomalaisilla lapsilla Prevenar ja 11- valenttinen rokote saavat aikaan samantyyppisen immuunivasteen, joskin 11PCV:lla vaste muutamille serotyypeille (6B ja 23F) on jäänyt jonkin verran matalammaksi.

Rokotteella saatavan suojan kesto rokotetuilla lienee riippuvainen immunologisen muistin kehittämisestä ja vasta-aineiden säilyvyydestä. Immunologisen muistin kehittymistä voidaan arvioida joko antamalla tehosterokote polysakkaridivalmisteella, joka aktivoi muistisolut tuottamaan vasta-aineita tai mittaamalla vasta-aineiden aviditeetin nousu (Goldblatt D ym. 2006). Vasta-aineiden pitkäaikaista säilyvyyttä on mitattu ainakin kahdessa tutkimuksessa (Schuerman ym. 2007; Åhman ym. 2002). Niiden mukaan vielä 3–5 -vuotiaillakin rokotetuilla lapsilla on kohonneita vasta-ainetasoja verrattuna rokottamattomaan kontrolliryhmään. Erot ovat selvimmät yleisimmillä serotyypeillä (6B, 14, 19F ja 23F), mikä puhuu sen puolesta, että nielukantajuus saa aikaan ns. luonnollisen tehostevasteen. Väestötasolla rokotesuojan keston vaikuttavat myös laumasuoja sekä serotyyppien korvautumisilmiö.

4.3 Suositeltu annosten määrä

Alun perin PCV7 rekisteröitiin Yhdysvaltain lasten yleistä rokoteohjelmaa ajatellen. Perussarja koostui kolmesta pistoksesta kahden kuukauden välein annettuna, jota seurasi yksi tehosteannos noin vuoden iässä (3+1). Sittemmin kokemusta on kertynyt myös 2+1 annosmäärän immunogeenisuudesta kliinisissä tutkimuksissa (Sigurdardottir ym. 2005; Goldblatt ym. 2006; Käyhty ym. 2005; Dagan ym. 2007). Molempia aikatauluja on pidetty immunogeenisinä, mutta vallankin serotyypeille 6B ja 23F vasta-ainetasot jäävät matalammiksi 2 annoksen primaarisarjan jälkeen. Tehosteannoksen jälkeen tasot ovat kuitenkin olleet samanlaiset 2+1 ja 3+1 aikatauluilla rokotetuilla.

EU:n lääkelaitoksen EMEAn helmikuussa 2008 hyväksymän lääkevalmisteyhteenvedon mukaan PCV7:n ollessa osana pikkulasten yleistä rokotosohjelmaa kolmen perusannoksen sijasta voidaan vaihtoehtoisesti harkita kahden annoksen perusrokotussarjaa. Valmistajan mukaan ensimmäinen annos voidaan antaa 2 kuukauden ikäisille, toinen vähintään 2 kuukauden kuluttua ensimmäisestä ja kolmas (tehoste)annos 11–15 kk iässä.

Huhtikuuhun 2008 mennessä 12 niistä 23 maasta, jotka olivat ottaneet 7-valenttisen PCV:n kansalliseen rokotusohjelmaansa noudatti 3 annoksen (2+1) aikataulua (rokotteen valmistaja, julkaisematon tiedonanto; Liite 3).

4.4 Pneumokokkikonjugaattirokotteiden turvallisuus

WHO:n toimeksiannosta vuonna 2006 valmistui laaja meta-analyysiin pohjautuva katsaus PCVn turvallisuudesta (DeStefano ym. 2008). Siinä tarkasteltiin 44 eri PCV tutkimusta, joista osa oli tehty ennen lisensoimista (sekä immunogeenisuus- että tehotutkimuksia) ja osa ns. vaikuttavuustutkimuksena rokotteen ollessa jo laajalti käytössä kansallisissa rokotusohjelmissa. PCV aiheutti jonkin verran enemmän lieviä kuumereaktioita ja paikallisoireita kuten punoitusta, turvotusta ja kipua kuin vertailurokotteet. Näiden esiintyvyys oli sitä tavallisempaa mitä useampi PCV annos lapselle oli annettu. Kolmen PCV annoksen perussarjan jälkeen tehosteannoksena annettu polysakkaridirokote aiheutti enemmän paikallisreaktioita ja kuumetta kuin PCV. Muita oireita kuten oksentelua ja ripulia, punoitusta ja nokkosrokkoa esiintyi harvoin. Sen sijaan kahdessa laajassa tehotutkimuksessa ennen lisensoimista ja lisensoimisen jälkeen tehdyssä seurantatutkimuksessa todettiin rokotteen aiheuttavan ohimenevää alahengitysteiden obstruktion viittaavaa oireilua. Raportin yhteenvedossa todettiin, että PCV on riittävän turvallinen rokote ja sopiva laajamittaiseen väestötason käyttöön niin rikkaissa kuin köyhissäkin maissa. Heikko alahengitysteiden ohimenevään obstruktion viittaava signaali ei asiantuntijatyöryhmän mielestä antanut aihetta lisätutkimuksiin. Ryhmä suositteli, kuten minkä tahansa uuden rokotteen käyttöönoton yhteydessä, että kun PCV otetaan rokotusohjelmiin, olemassa olevien seurantajärjestelmien avulla tulee kartoittaa rokotteen väestötason vaikutuksia niin tehon kuin turvallisuudenkin suhteen.

5 PNEUMOKOKKIKONJUGAATTIROKOTTEIDEN SUOJATEHO KLIINISISSÄ ROKOTETUTKIMUKSISSA

Usean eri valmistajan erilaisia PCV valmisteita on testattu kliinisissä kokeissa niin rikkaissa kuin köyhissä maissa lähes 200 000 lapsella. Suomessa tehtiin KTL:n johdolla vuosina 1995-97 osana PCV7:n lisensoimistutkimuksia tehotutkimus, jonka päävastemuuttujana oli äkillinen välikorvan tulehdus.

5.1 PCV:n suojaeho invasiivisia pneumokokkitauteja kohtaan

PCV7:n tehoa invasiivista pneumokokkitautia vastaan on tutkittu 37 868 terveen lapsen (ei immuunipuutosta tai kroonisia tauteja) yksilö-satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa Pohjois-Kaliforniassa 90-luvun lopulla (Black ym. 2000) sekä 8 292 terveen lapsen ryväs-satunnaistetussa tutkimuksessa Amerikan Navajo- ja Apache -intiaanien alueilla (O'Brien ym. 2003). Lisäksi PCV7:n serotyypit sekä serotyypit 1 ja 5 sisältävän PCV9:n tehoa on tutkittu Etelä-Afrikassa sekä terveillä että HIV-infektioituneilla lapsilla (Klugman ym. 2003) ja Gambiassa terveillä lapsilla (Cutts ym. 2005) (ks. Taulukko 4 luvussa 5.2.).

5.2 PCV:n suojaeho keuhkokuumetta vastaan

Kliinisiä tutkimuksia lasten keuhkokuumeen ehkäisemiseksi on tehty PCV7:lla Yhdysvalloissa, PCV9:lla Etelä-Afrikassa ja Gambiassa (Black ym. 2002, Hansen ym. 2006, Klugman ym. 2003, Cutts ym. 2005) ja lisäksi KTL:n johdolla PCV11:lla Filippiineillä (Lucero ym. 2006). Riippuen keuhkokuumeen määritelmästä, IPD:n ja vakavan keuhkokuumeen ilmaantuvuudesta, pneumokokin suhteellisesta osuudesta kaikkien keuhkokuumetta aiheuttavien patogeenien kirjossa, käytetystä PCV-valmisteesta ja hoitoon hakeutumistavoista rokotteen tehoestimaatit ovat vaihdelleet 6 ja 37 %:n välillä.

Taulukko 4. PCV tehotutkimusten tuloksia invasiivisten pneumokokkitautien ja keuhkokuumeen osalta. Tehoestimaatit esitetty sekä prosentteina (ensimmäinen rivi) että 95 % luottamusväleinä (arvot sulkeiden sisällä).

Vastemuuttuja	Pohjois- Kalifornian Kaiser Permanente teho % (95% CI)	Navajo ja Valkovuorten Apache alueet teho % (95% CI)	Etelä-Afrikka^(a) teho % (95% CI)	Gambia teho % (95% CI)
Invasiivinen tauti				
Kaikki pneumokokin aiheuttamat IPD	89 (75–95)	Ei saatavilla	35 (-31–68)	45 (19–62)
Rokoteserotyyppin aiheuttama IPD				
Intent-to-treat -analyysi		82.6 (21.4 - 96.1)		
Protokollan mukainen analyysi	97.4 (82.7–99.9)	76.8 (-9.4–95.1)	85 (32–98)	77 (51–90)
Radiologisesti varmennettu keuhkokuume				
Intention-to-treat – analyysi	Alkuperäinen ^(b) 17.7 (4.8–28.9) WHOstandardoitu ^(c) 25.5 (6.5–40.7)	Ei saatavilla	25 (4–41)	35 (26–43)
Protokollan mukainen	Alkuperäinen ^(b) 20.5 (4.4–34) WHOstandardoitu ^(c) 30.3 (10.7–45.7)	Ei saatavilla	20 (2–35)	37 (27–45)
Kliinisesti määritelty keuhkokuume				
Intention-to-treat – analyysi	6.0 (-1.5–11)	Ei saatavilla	7 (-1–14)	7 (1–12)
Protokollan mukainen analyysi	4.3 (-3.5–11.5)	Ei saatavilla	Ei saatavilla	Ei saatavilla
Pneumonian ilmaantuvuus	55.9 per 1000	Ei saatavilla ^(d)	491 per 100,000	4090 per 100,000

^a Niillä lapsilla, joilla ei ollut HIV-infektiota

^b Alkuperäisen raportin mukaan (Black ym, 2000)

^c WHO:n työryhmän standardoiman röntgenkuvan tulkintaa käyttäen saatu tulos (Hansen ym. 2006)

^d Tietoa ei ole saatavilla tästä tutkimuksesta. Aiemmin O'Brien ym ovat raportoineet korkeita ilmaantuvuuslukemia: vuosien 1983 ja 1990 välillä, IPD:n ilmaantuvuus Valkovuorten alle 2-vuotiailla Apache-lapsilla oli 1820 per 100,000. Vuosien 1989 ja 1996 välillä IPD:n ilmaantuvuus Navajo-lapsilla oli 537 per 100,000.

5.3 PCV:n suojateho äkillistä välikorvatulehdusta vastaan

Kahta PCV-valmistetta, PCV7 ja PCV11, on testattu äkillisen välikorvatulehduksen ehkäisyssä. Tampereella tehdyssä 1 662 lapsen FinOM -tutkimuksessa rokoteserotyyppiä olevien pneumokokkien aiheuttamia välikorvatulehduksia oli PCV7-rokotetuilla lapsilla 57 % (95 %:n luottamusväli, 44–67) ja kaikkia pneumokokkikorvatulehduksia 34 % (95 % CI 21–45) vähemmän kuin rokottamattomilla (Eskola ym. 2001). Muiden kuin rokotteeseen kuuluvien pneumokokkiserotyyppien aiheuttamien korvatulehdusten määrä lisääntyi PCV7-rokotetta saaneilla 33 % (-1–80). Korvatulehdusten kokonaismäärä rokotetuilla väheni tutkimuksessa vain 6 % (-4–16). Kalifornialaisessa tutkimuksessa akuuttien välikorvatulehdusten kokonaismäärä väheni rokotetuilla tilastollisesti merkitsevästi 7 % (4–10) (Black ym. 2000). Lisäksi havaittiin 20 %:n (4–34) vähenemä tärykalvon ilmastointiputken asennusten määrässä.

Osa FINOM tutkimuksessa mukana olleista lapsista seurattiin 4–5 vuoden ikään saakka. Seurannan aikana rokotteen teho oli 18 % (95%CI 1–32) usein toistuviin välikorvatulehduksiin, joka määriteltiin vähintään kolmeksi tulehdukseksi puolen vuoden aikana, 50 % (95 %CI 15–71) krooniseen välikorvatulehdukseen, johon liittyi märkävuotoa, ja 39 % (95 %CI 4–61) korvien putkitustarpeeseen (Palmu, julkaisematon).

5.4 Suojateho pneumokokin nielukantajuutta kohtaan

Kaikki kliinisissä tutkimuksissa olleet PCV valmisteet estävät pneumokokin rokoteserotyyppien nielukantajuutta (Taulukko 5). Tämän ilmiön arvellaan olevan selitys laumasuojan syntymiselle, s.o. kun pneumokokin rokoteserotyyppien nielukantajuus vähenee, pneumokokin transmissio ihmiseltä toiselle vähenee ja sairastumiselle alttiit yksilöt välttyvät infektoitumiselta.

Taulukko 5. PCV:n vaikutus nenänielun pneumokokkikantajuuteen.

Tutkimus	Rokote	Maa	Aikataulu	VT	R-Pnc	
	NVT					
Dagan	PnOMP7	Israel	12-18	+	+	-
Dagan	PnD4, PnT4	Israel	2, 4, 6	+	+	-/+
Obaro	PnCRM7	Gambia	2, 3, 4	+	ND	+
Kristinsson	PnD8, PnT8	Islanti	3, 4, 6	+	ND	+
Mbelle	PnCRM9	E-Afrikka	1.5, 2.5, 3.5	+	+	+
Edwards	PnCRM9	Yhdysvallat	2, 4, 6, 12	+	ND	+
Dagan	PnD/T11	Israel	2, 4, 6, 12	+	+	-
Dagan	PnCRM9	Israel	12-35 (DCC)+	+	+	+
O'Brien	PnCRM7	Yhdysvallat	2, 4, 6, 12	+	ND	+
Kilpi	PnCRM7	Suomi	2, 4, 6, 12	+	ND	+

Aikataulu ilmoitettu kuukausissa

VT = pneumokokin rokoteserotyyppi

R-Pnc = penisilliinille resistentti pneumokokki

NVT = pneumokokin muu kuin rokotteessa oleva serotyyppi

+ = ehkäisyteho osoitettu

NVT:n osalta - = NVT tyypit eivät lisäänty, + = NVT tyypit lisääntyvät rokottamisen seurauksena

ND = ei ole tutkittu

5.5 Rokotteen teho riskiryhmissä

Lapsilla, joilla immuunivaste on alentunut joko immuunisuppressiivisen hoidon, synnynnäisen immuunivajavuuden, HIV-infektion tai muiden syiden takia, vasta-ainevaste rokotteelle saattaa olla vähentynyt. PCV:n immunogeenisuutta on tutkittu riskiryhmien lapsilla niin Yhdysvalloissa kuin kehitysmaissakin.

PCV7 indusoi kohtuullisen immuunivasteen sirppisoluanemiaa sairastavilla imeväisikäisillä. Näillä lapsilla rokotteen turvallisuusprofiili on samankaltainen kuin riskiryhmään kuulumattomilla. Turvallisuus- ja immunogeenisuustietoa ei ole käytettävissä PCV7:n käytöstä sellaisilla lapsilla, jotka jonkin muun syyn takia ovat erityisen alttiita sairastumaan invasiiviseen pneumokokkisairauteen (esim. lapset, joilla on muu synnynnäinen tai hankittu pernan vajaatoiminta, HIV-infektio, maligniteetti, nefrootinen oireyhtymä).

6 NÄYTTÖ PNEUMOKOKKIKONJUGAATTIROKOTTEEN VAIKUTUKSESTA OSANA KANSALLISTA ROKOTUSOHJELMAA

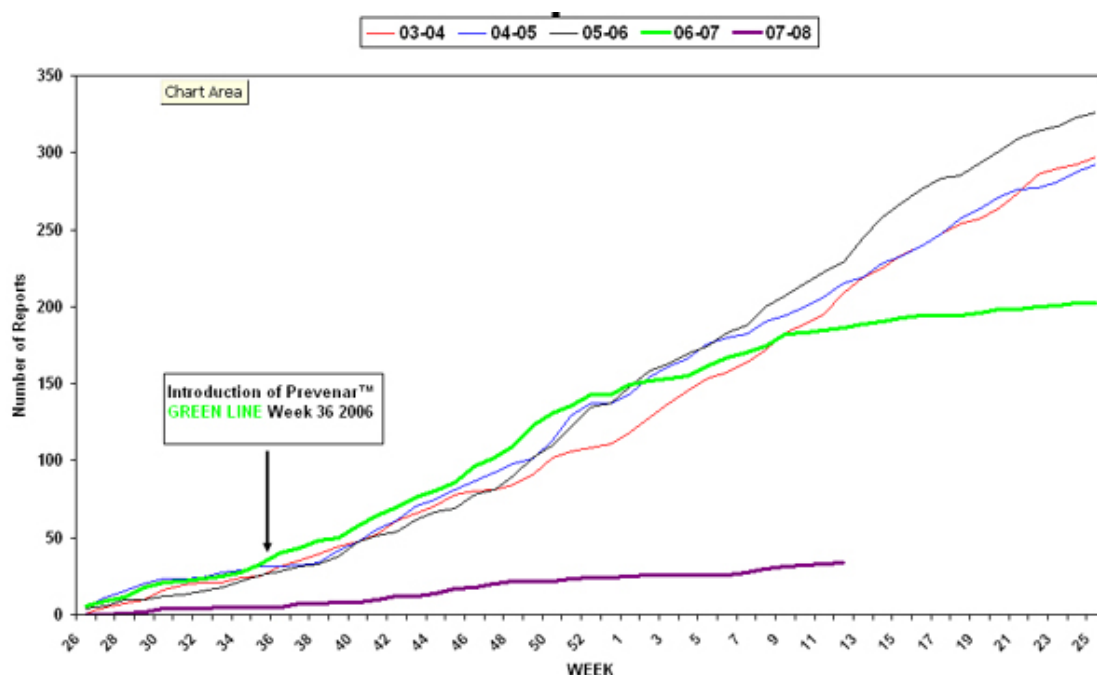
Huhtikuuhun 2008 mennessä yhteensä 24 maata oli ottanut tai päättänyt ottaa PCV7:n kansalliseen rokotusohjelmaansa (Liite 3). Ensimmäinen näistä oli Yhdysvallat, jossa rokotetta ryhdyttiin antamaan eri osavaltioissa ja eri rahoitusjärjestelmien puitteissa jo vuonna 2000. Eurooppalaisia maita oli 14. Lisäksi 3 maata (Arabiemiraatit, Espanja, Ruotsi) antaa rokotetta yleisessä rokotusohjelmassa osassa maata. Laajamittaisen ohjelman vaikuttavuudesta on parhaiten tietoa saatavilla Yhdysvalloista, Kanadasta, Australiasta, Iso-Britanniasta sekä Norjasta.

PCV vaikuttaa yleiseen rokotusohjelmaan otettuna sekä suorasti rokotettuja suojaamalla että epäsuorasti kahteen suuntaan: a) vähentämällä infektoitumisen riskiä ei-rokotetuissa (ns. laumasuoja); ja b) lisäämällä ei-rokoteserotyyppien yleisyyttä (ns. korvautumisilmiö).

6.1 Suora suojavaikutus

Kaikissa niissä maissa, joissa PCV on otettu kansalliseen rokotusohjelmaan, pikkulasten invasiiviset pneumokokkitaudit ovat vähentyneet nopeasti. Tämä on tapahtunut siitä huolimatta, että rokotuskattavuus ei ole ollut täydellinen eikä täyttä rokotussarjaa ole aina voitu antaa saantivaikeuksien tai muiden syiden vuoksi (Whitney ym. 2006). Euroopassa Iso-Britannia otti rokotteen ohjelmaan kolmella annoksella syyskuussa 2006. Pikkulasten pneumokokkitautitapauksien nopeasti vähentynyttä kertymää voi seurata lähes reaaliajassa maan kansanterveyslaitoksen Health Protection Agencyn (HPA) verkkosivuilta.

Kuva 3. Iso-Britannian invasiivisten pneumokokkitautien tilanne alle 2-vuotiailla lapsilla heinäkuusta 2003 – 10. huhtikuuhun 2008 mennessä. Rokottaminen aloitettiin viikolla 36.



Lähde:

www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1207821645727?p=1203409671876
29.4.2008

Norjassa PCV otettiin myös kolmella annoksella ohjelmaan heinäkuussa 2006. Lisäksi 3–6 kuukauden ikäiset lapset saivat myös ns. catch-up rokotuksen. Ensimmäisiä tuloksia alle 2-vuotiaiden nopeasti vähenevistä invasiivisista pneumokokkitautitapauksista on juuri julkaistu (Vestereim ym. 2008). Ilmoitetut invasiiviset pneumokokkitaudit serotyypistä riippumatta vähenivät aiemmasta rokotuksia edeltävästä ilmaantuvuudesta 47,1/100 000 noin 1,5 vuoden seuranta-aikana ilmaantuvuuteen 13,7/100 000, eikä viitteitä serotyypin korvautumisesta nähty. Tutkijat laskevat rokotusohjelman tehokkuuden olevan 74 % (95%CI 57-85%).

6.2 Laumasuojavaikutus

Rokotteen epäsuoralla suojavaikutuksella eli ns. laumasuojalla tarkoitetaan taudin ilmaantuvuuden vähenemistä rokottamattomassa väestöryhmässä. Yhdysvalloista on kertynyt runsaasti näyttöä merkittävästä väestötason vaikutuksesta, joka on todennäköisesti seurausta vähentyneestä pneumokokin rokoteserotyypin nielukantajuudesta pikkulapsilla ja siten vähentyneestä pneumokokkitartunnoista rokottamattomiin aikuisiin ja muihin lapsiin. Laumasuojan kehittymisestä kertoo se, että rokottamattomien

aikuisten invasiivisten pneumokokkitautien kokonaisilmaantuvuus oli vuoteen 2004 mennessä vähentynyt kaikilla aikuisilla 28 %, 18–49-vuotiailla 43 %, 50–64-vuotiailla 20 % ja 65 vuotta täyttäneillä 36 % verrattuna konjugaattirokotuksia edeltävään aikaan (1998-99)(Lexau ym. 2005). Konjugaattirokoteserotyyppien aiheuttamat infektiot olivat aikuisilla vähentyneet 55% ja ikäihmisillä 75 %. Koska työikäisillä ja ikäihmisillä kuolleisuus näihin tauteihin on noin 10–20 %, havainto on kansanterveydellisesti erittäin merkittävä. Valtaosaan työikäisten ja ikäihmisten invasiivisista pneumokokki-infektioista liittyy keuhkokuume: 50 vuotta täyttäneillä veriviljelypositiivinen keuhkokuume vähentyi viidesosalla (Lexau ym. 2005).

Laumasuojan kehittyminen on kansanterveydellisesti erittäin merkittävää, koska ikäihmisten pneumokokkitautitaakka on suuri ja kuolleisuus tautiin korkea. Merkittävä osa työikäisten ja etenkin ikäihmisten keuhkokuumeista vaatii sairaalahoitoa. 1980-luvulla tehdyn Varkauden rokotustutkimuksen mukaan 40 % aikuisista keuhkokuumepotilaista hoidettiin sairaalassa ja yli 65 vuotiaista peräti 75 % (Jokinen 1991). Mikstratutkimuksen aineiston mukaan keuhkokuumepotilaista ohjattiin vuosina 1998–2002 ensi käynnin yhteydessä 26 % sairaalaan (Ulla-Maija Rautakorpi, julkaisematon havainto). Pneumokokkitaudin jälkivaikutuksena moni kotona aikaisemmin pärjännyt vanhus joutuu pysyvästi laitoshoitoon tai tarvitsee jatkuvaa ulkopuolista apua.

Atlantassa selvitettiin invasiivisen pneumokokkitaudin ja makrolidiresistenttien pneumokokkien aiheuttaman taudin ilmaantuvuutta ennen ja jälkeen PCV7:n käyttöönoton. Invasiivisen pneumokokkitaudin ilmaantuvuus laski lähes kolmannekseen tasolta 30/100.000 (1994–1999) tasolle 13.1/100.000 vuonna 2002. Ilmaantuvuus väheni eniten alle 2-vuotiailla lapsilla (82 %) sekä 2–4 vuotiailla (71 %). Merkittävät alenemat todettiin myös ikäryhmissä 20–39 vuotta (54%), 40–64 vuotta (25 %) sekä 65 vuotta täyttäneillä (39 %). Makrolidiresistenttien pneumokokkien aiheuttama invasiivinen tauti väheni tasolle 2.9/100.000 vuonna 2002 oltuaan sitä ennen tasaisessa nousussa vuoteen 1999 saakka (9.3/100.000). Väheneminen oli jo käynnissä rokotusten alkaessa vuonna 2000 (Stephens ym. 2005). Makrolidiresistenttien kantojen huomattava väheneminen selittyy sillä, että ne sisältyvät rokotteeseen

PCV7:n väestövaikutuksia selvitettiin myös vuonna 2006 julkaistussa väestöpohjaisessa tutkimuksessa, jossa todettiin penisilliiniherkkyydeltään alentuneiden pneumo-

kokkien aiheuttamien invasiivisten infektioiden vähentyneen kaikissa ikäryhmissä 57 % verrattuna rokotuksia edeltävään aikaan. Yli 65-vuotiailla vähenemä oli 49 % ja rokoteterotyyppien osalta peräti 79 %. Selityksenä lienee, että suurin osa penisilliiniherkkyydeltään alentuneiden pneumokokkien aiheuttamista infektioista oli viiden sellaisen serotyypin aiheuttamia, jotka sisältyvät PCV7:een. Rokotteeseen kuulumattomien serotyyppien, etenkin serotyyppi 19A:n aiheuttamat infektiot lisääntyivät samaan aikaan suhteellisesti mitattuna selvästi (208 %). Näiden infektioiden alkuihmailtavuus ja absoluuttinen määrä oli kuitenkin niin pieni, että ne vaikuttivat kokonaistautitaakaan vain vähän. Tässäkin tutkimuksessa todettiin, että tautitaakan vähenemä alkoi jo vuonna 1999 ennen rokotteen käyttöönottoa (Kyaw ym, 2006).

Aikuisille tarkoitettu 23-valenttinen pneumokokkipolysakkaridirokote on ollut käytössä kohta 30 vuotta. Yhdysvalloissa 65 vuotta täyttäneiden polysakkaridi-rokotekattavuus nousi vuosina 1997–2002 45 %:sta 56 %:iin, mutta ei ole sen jälkeen kohonnut merkittävästi. Vuonna 2006 57 % 65 vuotta täyttäneistä ilmoitti saaneensa rokotuksen (National Health Interview Survey, 2006). Iäkkäiden tautitaakan pientyminen näyttäisi olevan riippumaton polysakkaridirokotteesta. Infektiot, joiden aiheuttajana olivat ne 16 serotyyppiä, jotka sisältyvät ainoastaan polysakkaridirokotteeseen eivät ole vähentyneet lainkaan 2000-luvulla (Lexau ym. 2005, Kyaw ym. 2006). Polysakkaridirokote on todettu kohtalaisen tehokkaaksi invasiivisen taudin ehkäisyssä, mutta näyttöä iäkkäiden keuhkokuumeen ehkäisystä ei ole (Moberley ym, 2008).

Pikkulasten PCV rokottaminen siis vähentää aikuisten pneumokokkitauteja väestössä huomattavasti tehokkaammin kuin polysakkaridirokote, jonka käyttö Suomessa on erittäin vähäistä – riskiryhmien rokotuskattavuus on ollut vain n. 3 %. Tietoa laumasuojasta on saatu ensimmäisenä Yhdysvalloista. Lisätietoa on pian luvassa Kanadasta, Australiasta ja Englannista.

PCV:n epäsuorat vaikutukset, kuten laumasuojan kehittyminen, ovat niin merkittäviä, että ne on otettava huomioon terveystaloudellisissa laskelmissa ja päätöksenteossa, kuten viime aikoina on tehtykin esimerkiksi Iso-Britanniassa, Belgiassa, Norjassa ja Saksassa (Melegaro ym. 2004, Beutels ym. 2006, Wiselöff 2006, Claes ym. 2008).

6.3 Serotyypin korvautumisilmiö

Serotyypin korvautumisilmiöllä (engl. serotype replacement) tarkoitetaan laajamittaisen rokottamisen seurauksena tapahtuvaa rokotteeseen kuulumattomien pneumokokkiserotyyppien lisääntymistä. Samankaltainen ilmiö on bakteereilla havaittu vastustuskyvyn ilmaantuminen mikrobilääkkeitä vastaan, jolloin puhutaan mikrobilääke-resistanttiydestä. Serotyypin korvautuminen voi tapahtua rokotteeseen kuulumattomien serotyyppikloonien yleistymisen tai rokoteserotyyppien kapselipolysakkaridien vaihtumisen kautta, joista ensin mainittu on ollut vallitseva mekanismi (Singleton ym. 2007). Laajamittaisen rokottamisen on arveltu tekevän tilaa rokotteeseen kuulumattomien serotyyppien kantajuuden lisääntymiselle. Toisaalta rokotuksista riippumatonta pneumokokkiserotyyppien jakauman muuttumista ajan ja paikan suhteen on dokumentoitu useissa tutkimuksissa, kuten myös Suomessa (Nohynek ym. 2008, kuva 1). Serotyypin korvautumiseen voi liittyä myös taudinkuvan muuttuminen.

Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että PCV-rokotettujen lasten rokoteserotyyppien nielukantajuus vähenee merkitsevästi. Koska rokotteeseen kuulumattomien serotyyppien kantajuus kuitenkin samanaikaisesti lisääntyy, nettovaikutuksena pneumokokkin kokonaiskantajuus pysyy samalla tasolla kuin ennen rokotuksia (Taulukko 5 kappaleessa 5.4).

FinOM tutkimuksissa todettiin muiden kuin rokotteeseen kuuluvien pneumokokkiserotyyppien nielukantajuuden lisääntyminen ja niiden aiheuttamien välikorvatulehdusten lisääntyminen (Eskola ym 2001). Invasiivisten pneumokokki-infektioiden osalta korvautumisilmiöstä on saatu tietoa maista, joissa näiden infektioiden esiintyvyyttä on seurattu PCV:n laajamittaisen käytön aikana. Yhdysvalloissa PCV7 otettiin laajaan käyttöön vuonna 2000. Vuoteen 2004 mennessä alle 5-vuotiaiden lasten rokoteserotyyppien aiheuttamat invasiiviset infektiot vähenivät 97 %. Rokotteeseen kuulumattomien serotyyppien aiheuttamat invasiiviset infektiot lisääntyivät samaan aikaan, mutta suhteellisesta yleistymisestä huolimatta rokotteeseen kuulumattomien serotyyppien aiheuttamien invasiivisten infektioiden absoluuttinen määrä pysyi pienenä ja kaikkien serotyyppien aiheuttamat taudit vähenivät 77 % . Eniten yleistyi serotyyppi 19A. Vuoden 2005 seurantatulokset ovat vastaavia kuin edellisenä vuonna (Anonymi 2008, Hicks ym. 2007).

Rokoteserotyypin korvautumisen voimakkuus on vaihdellut eri väestöryhmissä. Korvautuminen on tapahtunut voimakkaasti Alaskan alkuperäisväestössä, jossa pneumokokkitauti on ollut hyvin yleinen. Alle 2-vuotiailla invasiivisen pneumokokkitaudin vuotuinen ilmaantuvuus väheni rokotusten aloittamisen jälkeen 67 %:lla, mutta lisääntyi sitten vuosiin 2004–2006 mennessä 82 %:lla (Singleton ym. 2007). Vaikka nämä havainnot perustuvat pieniin tapausmääriin, trendi oli tilastollisesti merkitsevä. Tällöin invasiivisen pneumokokkitaudin insidenssi oli 39 % pienempi kuin ennen rokotuksia ja yleisimmät serotyypit olivat rokotteeseen kuulumattomat 19A, 6A ja 7F. Samassa tutkimuksessa alkuperäisväestöön kuulumattomilla pneumokokkitaudin ilmaantuvuus oli pienempi ennen rokotuksia, väheni rokotusten aloittamisen jälkeen eikä vastaavaa serotyyppikorvautumista tapahtunut. Selvä korvautumisilmiö on raportoitu myös Teksasista Dallasin alueen lasten invasiivisissa pneumokokki-infektioissa ja sielläkin yleisin korvaava serotyyppi on ollut 19A (Messina ym. 2007). Tiettyjen väestöjen muita voimakkaamman serotyyppikorvautumisen syytä ei tiedetä, mutta väestön suurta alttiutta pneumokokki-infektioille on epäilty yhdeksi syyksi. Voimakasta invasiivisen pneumokokkitaudin korvautumisilmiötä ei ole kuitenkaan nähty muissa erityisen suuren ilmaantuvuuden väestöryhmissä kuin Alaskan alkuperäisväestössä (O'Brien, julkaisematon).

Yhdysvalloista raportoidun noin 5 vuoden seuranta-ajan kuluessa on siis ilmennyt, että serotyyppien korvautumista tapahtuu ja se voi vähentää PCV7:n vaikutusta invasiivisiin pneumokokki-infektioihin (Anonyymi 2008, Hicks ym. 2007).

Korvautumisen vaikutus rokotteen väestövaikutuksiin on toistaiseksi ollut pieni lähes kaikissa väestöryhmissä, mutta eri ryhmien välillä esiintyy vaihtelua korvautumisen voimakkuudessa. Kanadassa selvää korvautumisilmiötä ei havaittu neljän vuoden seuranta-aikana (Kellner ym. 2005). Muissa konjugaattirokotuksia käyttävissä maissa seuranta-aika on ollut lyhyt tai rokotuskattavuus pieni. Viitteitä invasiivisten infektioiden korvautumisilmiöstä on kuitenkin raportoitu Espanjasta (Barricarte ym. 2007), mutta tämän työn oleelliset metodiset heikkoudet vaikeuttavat tulosten tulkintaa.

Korvautumisilmiön vuoksi pneumokokkiserotyyppien esiintyvyyden muutosten seuranta on hyvin tärkeää väestöissä, joissa yleiset rokotukset otetaan käyttöön. Useampia serotyyppisiä sisältävä rokote tai rokotteen päivittäminen epidemiologisia muutok-

sia vastaavasti voivat olla ratkaisuja, jos serotyypin korvautumista tapahtuu merkittävästi. Serotyyppi 19A sisältyykin kehitteillä olevaan PCV13:een.

6.4 Vaikutus pneumokokkien mikrobilääkeherkkyyteen

Yhdysvalloissa PCV7:n serotyypit kattoivat noin 80 % invasiivisia tauteja aiheuttavista sekä penisilliinierkkyydeltään heikentyneistä pneumokokkikannoista ennen rokotuksia. Vuosina 2000–2006 aiheuttivat PCV7-rokotteen sisältämät serotyypit Suomessa 71 % alle 2-vuotiaiden lasten bakteremioista ja meningiiteistä sekä 60 % pneumokokin aiheuttamista välikorvatulehduksista. Invasiivisista infektioista, joita vuonna 2005 oli 735 ja vuonna 2006 730, oli penisilliinierkkyydeltään alentuneiden (PRP + PIP) kantojen aiheuttamia 9,6 % ja 16,4 %. Molempina vuosina kaikki serotyyppitetyt resistentit kannat olivat PCV7-rokotteen olevia serotyyppejä. Nykyinen rokote siis kattaa erinomaisesti penisilliinierkkyydeltään alentuneet kannat (Klemets, henkilökohtainen tiedonanto).

PCV7-rokotteen käyttöönoton jälkeen USA:ssa on PRP-kantojen absoluuttinen ja suhteellinen osuus vähentynyt merkittävästi. Jonkin verran on havaittu myös ns. korvautumisilmiötä eli aiemmin harvinaisempi 19A-kanta on yleistynyt, suurimmillaan nelinkertaistunut (Hicks ym. 2007).

PCV7-rokotteella saadaan siis vähennettyä rokotteen sisältämien - penisilliinierkkien ja penisilliiniresistenttien - serotyyppien aiheuttamia infektioita. Jonkin verran on merkkejä siitä, että korvautumisilmiön ansiosta ei-rokotetyypin aiheuttamat infektiot lisääntyvät ja mikrobilääkkeiden selektiopaineen alla näiden tyyppien lääkeresistenssi todennäköisesti myös lisääntyy.

7 ROKOTUSOHJELMAN KUSTANNUSVAIKUTTAUVUUS

PCV:n taloudellisessa arviointitutkimuksessa verrattiin PCV:n sisältävää rokotusohjelmaa nykyiseen tilanteeseen, jossa rokote ei ole yleisessä rokotusohjelmassa. Tutkimuksessa arvioitiin lasten rokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta ottaen huomioon myös rokotusohjelman väestötason vaikutukset. Arvioitavia terveysvaikutuksia olivat vältetyt enneaikaiset kuolemat sekä vältetyt aivokalvotulehdus-, bakteremia-, pneumonia- ja välikorvatulehdustapaukset. Kustannusanalyysissä arvioitiin pneumokokkitautien aiheuttamat todelliset yhteiskunnalliset kustannukset.

Tutkimuksessa mallinnettiin kohorttimallin avulla pneumokokkitautien kustannukset ja vaikuttavuus ilman rokotusohjelmaa ja rokotusohjelman kanssa. Rokotusohjelman vaikuttavuutta arvioitiin laatupainotettujen elinvuosien (QALY, Quality-Adjusted Life Years) muutoksella ja rokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta lisäkustannuksina rokotteella saavutettavaa laatupainotettua lisäelinvuotta (lisä-QALY) kohti (kustannusten muutos / QALYjen muutos).

Rokotusohjelman epäsuoraa vaikutusta kustannus-vaikuttavuuteen tutkittiin kahden skenaarion avulla. Ensimmäisessä skenaariossa (skenaario A) rokotteella oletettiin olevan epäsuora vaikutus vain invasiiviseen pneumokokkitautiin. Toisessa skenaariossa (skenaario B) oletettiin rokotusohjelmalla olevan epäsuora vaikutus myös keuhkokuumeen erikoisairaanhoidoepisodeihin. Skenaariossa A oletettiin pikkulasten rokottamisen vähentävän ≥ 5 -vuotiaiden invasiivisia tautitapauksia 20 %. Skenaariossa B oletettiin lisäksi ≥ 5 -vuotiaiden erikoisairanhoidossa hoidettavien keuhkokuume-tapausten vähenevän 4 %.

Eri parametrien aiheuttaman yhtäaikaisen epävarmuuden selvittämiseksi tehtiin probabilistinen herkkyyshanalyysi terveydenhuollon kustannusten näkökulmasta. Inkrementaalisen kustannus-vaikuttavuussuhteen (kustannukset / lisä-QALY) uskottavuusvälit määriteltiin 95 %:n uskottavuustasolla ja esitettiin hyväksyttävyyssäyrän avulla.

7.1 Tulokset

7.1.1 *Pneumokokin aiheuttama tautitaakka ja kustannukset ilman rokotusohjelmaa*

Pneumokokki aiheuttaa Suomessa vuosittain melkein 700 invasiivista tautitapausta, joista vain pieni osa (noin 4%) on aivokalvotulehduksia. Vuosittain noin 90 invasiivista tautitapausta päättyy kuolemaan. Potentiaalisia pneumokokin aiheuttamia keuhkokuumetapauksia (ICD10-koodit: J13, J159, J181, J188 tai J189) arvioitiin olevan yli 23 000, joista 125 tapauksen arvioitiin kuolevan.

Alle 5-vuotiailla lapsilla arvioitiin olevan noin 100 invasiivista tautitapausta, joista keskimäärin 1,4 tapausta päätyi kuolemaan. Potentiaalisia pneumokokin aiheuttamia keuhkokuumetapauksia (ICD10-koodit: J13, J159, J181, J188 tai J189) arvioitiin olevan noin 3 000. Alle 5-vuotiailla arvioitiin olevan vuosittain 250 000 välikorvatulehdusepisodia. Näistä osa on pneumokokin aiheuttamia.

Kaikkien ikäryhmien hoitokustannuksista (yhteensä 123,9 milj. euroa) yli 70 % oli keuhkokuumeen hoitokustannuksia. Alle 5-vuotiaiden kustannuksista (yhteensä 33,3 milj. euroa) yli 90 % oli välikorvatulehduksen kustannuksia. Näistä välikorvatulehdustapauksista vain osa on pneumokokin aiheuttamia.

7.1.2 *Perusanalyysin tulokset*

PCV-rokotusohjelmalla arvioitiin voitavan välttää alle 5-vuotiaiden tautitapauksista (rokotteen suorat vaikutukset) 3 aivokalvotulehdustapausta, 80 bakteremiatapausta, 190 keuhkokuumetapausta, 9 600 välikorvatulehdustapausta ja 2 000 kirurgista korva-toimenpidettä sekä 1,2 kuolemantapausta (89 säästettyä diskontaamatonta elinvuotta).

Skenariossa A, jossa rokotusohjelma vähensi aikuisten ja yli 5-vuotiaiden lasten invasiivisia pneumokokkitapauksia 20 %, estettiin lisäksi yli 100 invasiivista pneumokokki-infektiota sekä 19 kuolemantapausta (≥ 5 -vuotiailla). Skenariossa B, jossa rokotusohjelman oletettiin lisäksi vähentävän aikuisten ja yli viisivuotiaiden lasten erikoissairaanhoidossa hoidettavia keuhkokuumetapauksia 4 %:lla, estettiin vielä yli 800 keuhkokuumetapausta ja 5 keuhkokuumekuolemaa (≥ 5 -vuotiailla).

Alle 5-vuotiaiden pneumokokkitautien hoitokustannuksista (rokotusohjelman suorat vaikutukset) arvioitiin voitavan säästää 2,8 milj. euroa. Rokotusohjelmalla saavutettavat säästöt hoitokustannuksissa olivat skenariossa A 3,7 milj euroa ja skenariossa B 7,1 milj. euroa.

Rokotusohjelman kustannuksiksi arvioitiin 8,9 milj euroa (48 € / annos). Täten rokotusohjelman kustannukset ylittävät terveydenhuollon kustannuksista rokottamisella saavutettavat säästöt. Kun otettiin huomioon vain rokotusohjelman suorat vaikutukset, rokotusohjelmasta aiheutuvien diskontattujen terveydenhuoltokustannusten (rokotusohjelman kustannukset -rokotusohjelmalla saavutettavat säästöt) arvioitiin olevan alle 5-vuotiailla 6,1 milj. euroa ja lisäkustannukset yhtä lisä-QALYä kohden 76 717 euroa. Kun otettiin huomioon rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi odotetut epäsuorat vaikutukset invasiivisiin pneumokokkitauteihin (skenaario A), rokotusohjelmasta aiheutuvien diskontattujen terveydenhuoltokustannusten arvioitiin vähenevän 5,2 milj. euroon ja lisäkustannukset yhtä lisä-QALYä kohden 18 820 euroon. Skenariossa B rokotusohjelmasta aiheutuvien diskontattujen terveydenhuoltokustannusten arvioitiin vähenevän 1,8 milj. euroon ja lisäkustannukset yhtä lisä-QALYä kohden 5 442 euroon.

Rokotusohjelman odotetut kustannukset yhteiskunnalle olivat skenaariossa A 4,3 milj. euroa, jolloin lisäkustannukset yhtä lisä-QALYä kohden olivat 15 506 euroa. Skenariossa B rokotusohjelman odotetut kustannukset yhteiskunnalle olivat enää 0,55 milj. euroa, jolloin lisäkustannukset yhtä lisä-QALYä kohden olivat 1 699 euroa.

Taulukko 6. Taloudellisen arviointitutkimuksen tulokset

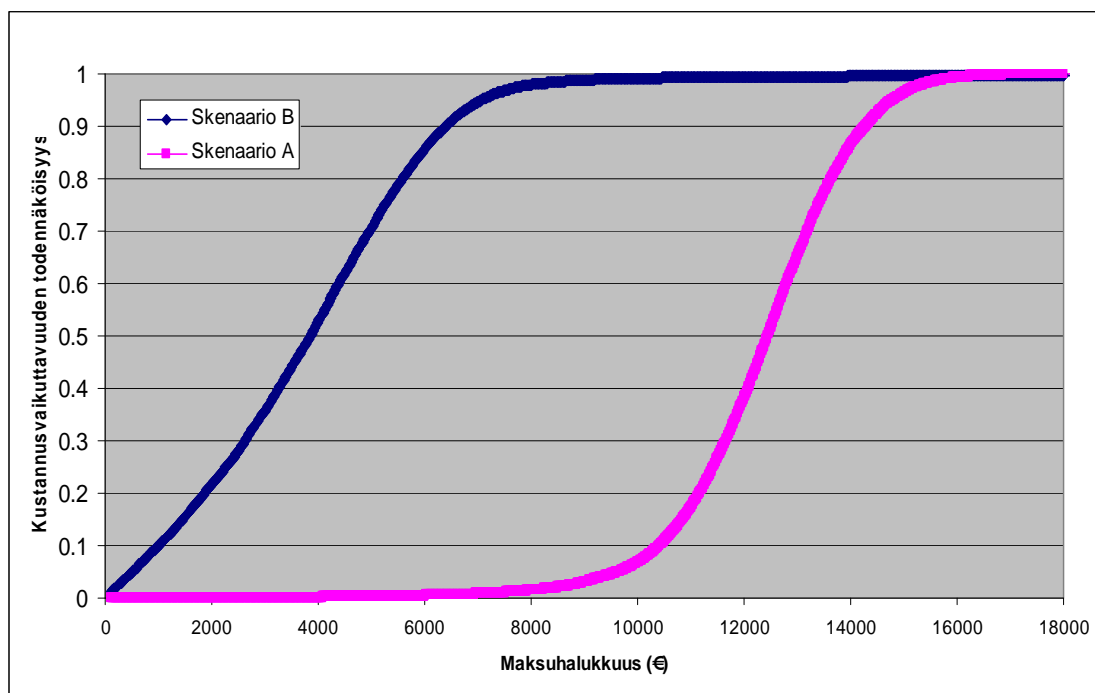
	< 5 v (suorat vaikutukset)	Skenaario A*	Skenaario B**
Terveydenhuollon näkökulma			
Rokotusohjelman kustannukset terveydenhuol- lolle	6 058 877	5 199 259	1 761 905
Kustannukset (€) / lisä-QALY	76 717	18 820	5 442
Kustannukset (€) / lisäelinvuosi (LYG)	255 995	23 656	6 695
Yhteiskunnan näkökulma***			
Rokotusohjelman kustannukset yhteiskunnalle	5 242 395	4 283 634	549 999
Kustannukset (€) / lisä-QALY	66 378	15 506	1 699
Kustannukset (€) / lisäelinvuosi (LYG)	221 497	19 490	2 090
Estetyt kuolemantapaukset			
IPD	1.2	19.6	19.6
Pneumonia	0	0	5.0
Säästetyt elinvuodet (diskonttaamattomat)			
IPD	89.6	396.4	396.4
Pneumonia	0	0	62.2

*Skenariossa A rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi arvioitu rokotusohjelman epäsuorat vaikutukset invasiivisiin tautitapauksiin.

**Skenariossa B rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi arvioitu rokotusohjelman epäsuorat vaikutukset sekä invasiivisiin tautitapauksiin että keuhkokuumeeseen.

***Sisältää matka- ja tuottavuuskustannukset

Kuva 4. Rokotusohjelman kustannusvaikuttavuuden (kustannus/lisä-QALY) hyväksyttävyyssäyrät (ei rokoteta vs. rokotetaan) skenaariolla A ja skenaariolla B terveydenhuollon näkökulmasta.



7.1.3 Yhteenveto

Kun otettiin huomioon rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi odotetut epäsuorat vaikutukset invasiivisiin pneumokokkitauteihin (skenario A), terveydenhuollon näkökulmasta yhden lisä-QALYn kustannusten arvioitiin olevan perusanalyysissä 18 820 euroa (95 %:n uskottavuusväli probabilistisessä herkkyyssanalyysissä 8 804 euroa – 15 230 euroa). Kun otettiin huomioon rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi odotetut epäsuorat vaikutukset invasiivisiin pneumokokkitauteihin ja pneumoniaan (skenario B), terveydenhuollon näkökulmasta yhden lisä-QALYn kustannusten arvioitiin vähenevän 5 442 euroon (95 %:n luottamusväli 249 euroa – 7 765 euroa). Nämä yhden lisä-QALYn kustannukset perustuvat konservatiivisiin arvioihin mallin parametreista.

Suomessa päätöksentekijät eivät ole etukäteen määritelleet yhteiskunnan maksuhalukkuutta yhdestä rokotusohjelmalla saavutetusta lisäelinvuodesta tai lisä-QALYsta. Iso-Britanniassa yhden lisä-QALYn kustannus on liian kallis, jos se on yli 35 000–50 000 euroa. Helsingin- ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä tehdyn tutkimuksen (julkaisematon) mukaan yhden lisä-QALYn kustannus oli ohitusleikkauksella noin 20 000 euroa ja kotidialyysillä 45 800 euroa.

Maaliskuussa 2007 rotavirusrokote päätettiin liittää lasten rokotusohjelmaan. Kansanterveyslaitoksella tehdyn kustannus-vaikuttavuusanalyysissä rotavirusrokotusohjelman arvioitiin olevan kustannusvaikuttavuudeltaan kohtuullinen. Tutkimuksessa lisäkustannus yhtä lisä-QALYä kohti oli 25 218 euroa (Salo ym. 2007). Terveydenhuollon näkökulmasta PCV-rokotusohjelma on kustannusvaikuttavampi kuin rotavirusrokotusohjelma. Jos maksuhalukkuus lisä-QALY:sta on vähintään 18 000 euroa, mallinnuksen perusteella lasten PCV-rokotusohjelma, kun otetaan huomioon rokotusohjelman suorat vaikutukset sekä epäsuorat vaikutukset vain invasiiviseen pneumokokkitauteihin, on terveydenhuollon näkökulmasta lähes 100 %:n todennäköisyydellä (posterioritodennäköisyys) kustannusvaikuttava. Yhteiskunnan näkökulmasta tähän rokotusohjelmaan investoiminen maksaisi itsensä takaisin lähes kokonaan.

Yksityiskohtainen kustannus-vaikuttavuusanalyysin kuvaus julkaistaan erikseen.

8 TYÖRYHMÄN JOHTOPÄÄTÖKSET JA SUOSITUKSET

Työryhmä on perehdyttyään pneumokokin tautitaakkaan, konjugoidun rokotteen immunogeenisuuteen, turvallisuuteen, tehoon, väestötason vaikutuksiin ja kustannusvaikeuteen päättänyt seuraaviin johtopäätöksiin ja suosituksiin:

1) Onko laajamittaisella rokottamisella odotettavissa kansanterveydellisesti merkittävää taudin vähenemistä ottaen huomioon taudin epidemiologia ja vakavuus sekä rokotteen teho?

Kyllä. Pneumokokki aiheuttaa sekä vakavia että lievempiä infektioita kaikissa ikäryhmissä. Lasten rokottamisella voidaan nykytiedon perusteella ehkäistä näitä infektioita niin rokotetuissa kuin rokottamattomissakin yksilöissä. Rokotusohjelma estäisi todennäköisesti yli 80 alle 5-vuotiaiden lasten ja 120 yli 5-vuotiaiden lasten ja aikuisten invasiivista pneumokokkitautitapausta vuodessa.

2) Onko rokote yksilötasolla turvallinen?

Kyllä. Nykytiedon perusteella ei ole viitteitä siitä, että PCV-rokotus aiheuttaisi lyhyellä tai pitkällä aikavälillä rokotetuille merkittäviä haittavaikutuksia.

3) Onko rokote kansanterveydellisesti turvallinen?

Kyllä. Väestötasolla rokotteeseen kuulumattomat pneumokokkiserotyypit saattavat jonkin verran lisääntyä rokotteen käyttöönoton jälkeen. Tämä ilmiö ei kuitenkaan kumoakaan rokottamisen tällä hetkellä arvioitua nettohyötyä.

4) Onko rokotteesta saatavan hyödyn ja tarvittavan taloudellisen panostuksen suhde kohtuullinen?

Kyllä. Ehdotettu rokotteen käyttöönotto maksaa nykyarvion mukaan n. 8,9 mE vuodessa. Rokotusohjelmalla saavutettavat säästöt alle 5-vuotiaiden hoitokustannuksissa (rokoteohjelman suorat vaikutukset) olisivat vuodessa n. 2,8 mE. Rokotusohjelman säästöt koko väestön hoitokustannuksissa (rokotteen suorat ja epäsuorat vaikutukset yhteensä) olisivat noin 7,1 mE vuodessa.

Kun otettiin huomioon vain rokotusohjelman suorat vaikutukset (< 5-vuotiaat lapset), lisäkustannukset yhtä laatupainotettua lisäelinvuotta kohti olivat 76 717e terveyden-

huollon näkökulmasta. Kun otettiin huomioon rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi odotetut epäsuorat vaikutukset invasiivisiin pneumokokkitauteihin ja pneumoniiaan, lisäkustannukset yhtä laatupainotettua lisäelinvuotta kohti olivat enää 5 442 euroa.

Työryhmän mielestä saatavan hyödyn ja tarvittavan taloudellisen panostuksen suhde on kiistatta kohtuullinen.

Työryhmä suosittelee pneumokokkikonjugaattirokotteen liittämistä lasten yleiseen rokotusohjelmaan kolmen annoksen sarjana, jotka annetaan 3 kk, 5 kk ja 12 kk iässä. Lisäksi työryhmä suosittelee rokotteen antoa kaikille alle 5-vuotiaille lääketieteellisiin riskiryhmiin* (ks. erillinen liite) kuuluville lapsille yhteiskunnan korvaamana. Työryhmä ei suosittele vanhempien 2-4 vuotiaiden lasten, ns. catch-up -rokottamista.

9 KIRJALLISUUTTA

Alho OP, Koivu M, Sorri M, Rantakallio P. The occurrence of acute otitis media in infants: a life-table analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1991;21:7–14.

Anonymi. Direct and indirect effects of routine vaccine vaccination in children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998–2003. *MMWR* 2005;54:893–7.

Anonymi. Invasive Pneumococcal Disease in Children 5 Years After Conjugate Vaccine Introduction - Eight States, 1998—2005. *MMWR* 2008;57:144–8.

Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, Torroba L, Navarro-Alonso JA, Irisarri F, Arriazu M. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;44:1436-41.

Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Effecten en kosten van de vavccinatie van Begische kinderen met geconjugieerd pneumokokkenvaccin. Health Technology Assessments (HTA). Brussels: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE):2006. KCE reports 33A (D/2006(10.273/21).

Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 810–5.

Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002;34:434–440.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:893–7.

Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core surveillance. Streptococcus pneumoniae surveillance reports [Web page]. <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports.htm> .

Claes C, Reinert RR, von der Schulenburg JM. Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects. *Eur J Health Econ*. 2008 Apr 1. [Epub ahead of print].

Dagan et al. Immunogenicity of CRM-Conjugated 7-Valent Pneumococcal Vaccine (PCV7) Administered at a Licensed 3-dose Primary Schedule (3 + 1) Compared to a Reduced 2-Dose Primary Schedule (2 + 1) – A Randomized Study. 45th IDSA. San Diego, Ca. Oct 4–7, 2007. abstr 189.

Dear KB, Andrews RR, Holden J, Tatham DP. Vaccines preventing pneumococcal infection in adults. The Cochrane collaboration. Wiley publishers 2007.

DeStefano F, Pfeifer D, Nohynek H. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: Systematic review of pre-licensure and post-licensure data. *WHO Bull* 2008;86:373-380.

Eastham KM, Freeman R and Kearns AM, et al. Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax*. 2004;59:522-525.

Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kalliokoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA*. 1992;268:3323-7.

Eskola J, Kilpi T, Palmu A, ym. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403–9.

Fine P, Smith MA, Carson CA. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134–41.

Gatchalian SR et al. A randomized, placebo-controlled study to evaluate the immunogenicity of an 11-valent pneumococcal protein D conjugate vaccine administered as primary vaccination to infants at 6, 10 and 14 weeks of age. In: *Proceedings of the nineteenth annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Istanbul, Turkey*. Geneva, European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2001:18.

Goldblatt D et al. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:312–319

Grijalva CG, Nuorti P, 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;369:1179–86.

Hansen J, Black S, Shinefield H, et al. Effectiveness of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children Younger Than 5 Years of Age for Prevention of Pneumonia: Updated Analysis Using WHO Standard Interpretation of Chest Radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:779–81.

Hardie W, Bokulic R, Garcia VF, Reising SF and Christie CD. Pneumococcal pleural empyemas in children. *Clin Infect Dis*. 1996;22:1057–1063.

Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998–2004. *J Infect Dis*. 2007 Nov 1;196(9):1346–54.

Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991;145:445–8.

Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986–91.

Jokinen C. Incidence and microbial etiology of pneumonia in the population of four municipalities in Eastern Finland. Doctoral dissertation, University of Kuopio, Finland 1991.

Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, Eskola J, Saikku P, Ruuskanen O. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293–8.

Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis* 2000;31:1008–11. Epub 2000 Oct 13.

Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tyrrell GJ, Scheifele D. Progress in the prevention of pneumococcal infection. *CMAJ*. 2005;173:1149–51.

Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Nuorti JP. Trends and geographical variation in invasive pneumococcal infections in Finland. *Scand J Infect Dis* 2008 (painossa).

Klugman KP, Cutts F, Adegbola RA, Black S, Madhi SA, O'Brien KL, Santosham M, Shinefield H, Sterne JAC. Meta-analysis of the efficacy of conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease. Kirjassa *Pneumococcal vaccines: The Impact of Conjugate Vaccine*. Siber GR, Klugman KP ja Mäkelä HP (toim). Luku 21, s. 317–326. ASM Press, Washington, DC.

Koivula I, Sten M, Mäkelä PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994;96:313–320.

Koivula I, Korppi M, Kärkkäinen U, Perola O, Lahti E, Ruuskanen O, Rantala M, Hakanen A, Jalava J, Huovinen P. Vakavat pneumokokki-infektioita epäonnistunut makrolidihoito. *Suom Lääkäril* 2004;59:2262–4.

- Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *New Engl J Med* 2006;354:1455–63.
- Käyhty H et al. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24:108–114.
- Käyhty et al. Immunogenicity and reactogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in infants and children. In: Siber et al., eds. *Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine*. Washington, DC. ASM Press, 2008
- Lahti E, Peltola V, Virkki R, Alanen M, Ruuskanen O. Development of parapneumonic empyema in children. *Acta Paediatr* 2007;96:1686–1692
- Lexau CA, Lynfield R, Danila R et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005;294:2043
- Lonks JR, Garau J, Gomez L, Xercavins M, Ochoa de Echagüen A, Gareen IF, Reiss PT, Medeiros AA. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002;35:556–64. Epub 2002 Aug 9.
- Lucero MG ja ARIVAC consortium. Effectiveness of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine for preventing radiologically confirmed pneumonia in children under 2 years of age: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the Philippines (ARIVAC). 12th International Conference on Infectious Diseases, Lisbon, Portugal, June 2006.
- Lyytikäinen O, Klemets P, Ruutu P, Kaijalainen T, Rantala M, Ollgren J, Nuorti JP. Defining the population-based burden of nosocomial pneumococcal bacteremia. *Arch Int Med* 2007; 167(15): 1635–40.
- Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2004;22:4203–14.
- Messina AF, Katz-Gaynor K, Barton T, Ahmad N, Ghaffar F, Rasko D, McCracken GH Jr. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, TX, Children from 1999 through 2005. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:461–7.
- Nohynek H, Strömberg N, Rapola S, Pekkanen E, Kilpi T. *Rokottajan käsikirja*. Duodecim 2005.
- Nohynek H, Kaijalainen T, Ollgren J, ym. Trends in incidence of and serotypes causing invasive pneumococcal disease in Finland during years 1995-2007; implications for introduction of conjugate vaccine. 25 European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Espanja, huhtikuu 2008.
- Nuorti P, Heikkinen T, Honkanen P, ym. *Pneumokokkirokotustyöryhmän raportti*. KTL 2002.
- Nuorti P. *Pneumokokkikonjugaattirokotukset ja pneumokokin muuttuva epidemiologia*. *Suom Lääkäril* 2006;45:4697–700.
- Nurkka A et al. Immunogenicity and safety of the eleven valent pneumococcal polysaccharide-protein D conjugate vaccine in infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 23:1008–1014.
- Obando I, Arroyo LA, Sanchez-Tatay D, Moreno D, Hausdorff WP and Brueggemann AB. Molecular typing of pneumococci causing parapneumonic empyema in spanish children using multilocus sequence typing directly on pleural fluid samples. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:962–963.
- Rantala M, Hakanen A, Jalava J, Huovinen P, Paakkari P, Lyytikäinen O, Klemets P, Ruutu P. *Pneumokokkien makrolidiresistenssi lisääntyy nopeasti*. *Suom Lääkäril* 2004;59:2265–7.
- Rautakorpi UM, Huikko S, Honkanen P, Klaukka T, Makela M, Palva E, Roine R, Sarkkinen H,

- Varonen H, Huovinen P; MIKSTRA Collaborative Study Group. The Antimicrobial Treatment Strategies (MIKSTRA) program: a 5-year follow-up of infection-specific antibiotic use in primary health care and the effect of implementation of treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2006;42:1221–30.
- Salo H, Kilpi T, Sintonen H, Linna M, Peltola V, Heikkinen T. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine* 2006;24:4934–41. Epub 2006 Apr 7.
- Salo H, Ollgren J, Linna M, Sintonen H, Kilpi T. Economic evaluation of rotavirus vaccination in Finland [poster]. 15th European Conference on Public health. Helsinki, Finland; 11–13th October 2007.
- Saxen H, lasten pneumokokkirokotustyöryhmä. Uusi pneumokokkirokote kannattaa liittää lasten rokotosohjelmaan. *Duodecim* 2008 (painossa).
- Schuerman L et al. Kinetics of the immune response following pneumococcal PD conjugate vaccination. *Vaccine* 2007;25:1953–1961
- Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, Butler JC, 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;297:1784–92.
- Sigurdardottir ST et al. Safety and immunogenicity of CRM197 conjugated 9-valent pneumococcal and meningococcal C combination vaccine (9vPncMnCC) administered in two or three primary doses in infancy. In: *Proceedings of the twenty-third annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Valencia, Spain*. Geneva, The European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2005:202.
- Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet* 2005;365:855–
- Tleyjeh IM, Tlaygeh HM, Hejal R, Montori VM and Baddour LM. The impact of penicillin resistance on short-term mortality in hospitalized adults with pneumococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CID* 2006;42: 778–97.
- Vuori-Holopainen E, Salo E, Saxen H ym. Etiologic diagnosis of childhood pneumonia by use of transthoracic needle aspiration and modern microbiological methods. *Clin Infect Dis* 2002;34:583-90.
- Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006;368:1495–502.
- Wiselöf T, Abrahamsen TG, Bergsaker MAR, Lövoll Ö, Möller P, Pedersen MK, Kristiansen IS. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. *Vaccine* 2006;24:5690–9.
- World Health Organization. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group, Switzerland: World Health Organization, 2001.
- Åhman H et al. Persistence of anti-pneumococcal antibodies 3 to 4 years after immunization with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine PncCRM in infancy. In: *Proceedings of the third international symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD)*. 2002:70.

10 LIITTEET

Liite 1. Lasten pneumokokkikonjugaattirokotustyöryhmän jäsenten työnimikkeet ja sidonnaisuudet

Lasten pneumokokkirokotustyöryhmän jäsenet

Nimi	Arvo	Työnimike	Sidonnaisuudet ja niiden ilmoittamispäivämäärä
Harri Saxen	Dos	Päätoimittaja	On; 25.3.2008
Pekka Honkanen	LT	Projektipäällikkö	Ei ole; 11.4.2008
Tuula Kannas	TH	Terveystenhoitaja	Puuttuu
Irma Koivula	LT	Apulaisylilääkäri	On; 26.3.2008 On; 7.6.2007 ja 27.3.2008
Krista Korhonen		Terveyskeskuslääkäri Lääketieteellinen epi- demiologi	Ei ole; 11.4.2008
Pekka Nuorti	Dos	Lasten infektio- lääkäri	On; 27.3.2008
Ville Peltola	Dos	Professori	On; 15.4.2008
Matti Uhari	Prof		
Hanna Nohynek	LT	Akatemiatutkija	On; 23.11.2007
Heini Salo	VM	Tutkija	Ei ole; 23.1.2008

Liite 2. Näytön asteen luokitus rokotussuosituksissa *

A= Vahva tutkimusnäyttö. Rokotteen teho ja turvallisuus kohderyhmässä osoitettu useissa menetelmällisesti tasokkaissa tutkimuksissa, joiden tulokset ovat samansuuntaisia. Ainakin yksi tarpeeksi suuri tehotutkimus (satunnaistettu, kontrolloitu koe), jossa harhan mahdollisuus on vähäinen.

B= Kohtalainen tutkimusnäyttö. Ainakin yksi menetelmällisesti tasokas tutkimus tai useita kelvollisia tutkimuksia, mukaan lukien immunogeenisuustutkimuksia.

C= Niukka tutkimusnäyttö. Ainakin yksi kelvollinen tieteellinen tutkimus tai tutkimusten tulokset ristiriitaisia.

D= Ei tutkimusnäyttöä. Immunogeenisuus- tai tehotutkimuksia ei ole tehty. Asiantuntijoiden tulkinta tiedosta, joka ei täytä tieteelliseen tutkimukseen perustuvan näytön vaatimuksia. Rokotteella otaksutaan olevan suojatehoa muista ryhmistä saadun tutkimustiedon perusteella.

Luokituksen taustalla oleva näyttö on arvioitu kokonaisuudessaan. Arvio yksittäistä kohderyhmää koskevaa rokotussuositusta tukevasta näytöstä perustuu kaikkien aineiston laatuun vaikuttavien tekijöiden arviointiin.

* Mukailtu rokotussuositukseen soveltuvaksi Duodecimin Käypä hoito -suositusten luokittelusta: Näytön asteen määrittely. Ks. <http://duodecim.fi/kh/>

Liite 3. Maat, jotka ovat ottaneet PCV7:n lasten yleiseen rokotusohjelmaan

	Maa	Indikaatio	Annostus	Aloitusaikajankohta	Kommentti
1	Alankomaat	ID, OM, P	3+1	kesä.06	
2	Australia	ID, OM, P	3+0	tammi.05	
3	Bahrain	ID	3+1	2008	
4	Belgia	ID, OM, P	2+1	tammi.07	
5	Bermuda	ID	3+1	loka.04	
6	Italia	ID, OM, P	2+1	joulu.06	15/20 aluetta (regions), >75% syntymäkohortista
7	Iso-Britannia	ID, OM, P	2+1	syys.06	
8	Kanada	ID, OM, P	3+1, 2+1	tammi.05	Quebec ja British Columbia 2+1
9	Kreikka	ID, OM, P	3+1	tammi.06	75% korvattuna kaikille lapsille
10	Kuwait	ID	3+1	loka.06	
11	Liechtenstein	ID, OM, P	2+1		
12	Luxemburg	ID, OM, P	3+1	helmi.03	
13	Meksiko	ID, OM, P	2+1	heinä.06	Köyhien alueiden riskilapsille suunnattu ohjelma, 13% syntymäkohortista
14	Norja	ID, OM, P	2+1	heinä.06	
15	Qatar	ID	3+1	helmi.04	
16	Ranska	ID, OM, P	3+1	maalis.03	
17	Saksa	ID, OM, P	3+1	heinä.06	
18	Slovakia		2+1	08	97% korvattuna kaikille <2-vuotiaille
19	Sveitsi	ID, OM, P	2+1	heinä.06	
20	Tanska	ID, OM, P	2+1	4Q 2007	
21	Yhdysvallat	ID, OM	3+1	heinä.00	
22	Uruguay	ID	2+1	maalis.08	
23	Venetsuela	ID, OM, P	2+1	08	
24	Irlanti	ID, OM, P	2+1	syys.08	

ID = invasiivinen pneumokokkitauti

OM = äkillinen välikorvantulehdus

*Espanjassa ja Arabiemiraateissa on alueellisia ohjelmia (molemmassa 3+1). Madridissa rokotetaan noin 60 000 lasta, Dubaissa ja Abu Dhabissa 42 000 lasta (syntymäkohortti 66 000) aikataululla 3+1.