

ARTO A. PALMU

LT, dosentti, tutkimuspäällikkö
Terveyden ja hyvinvoinnin
laitos, kansanterveyden
arviointi ja ennakointi -yksikkö,
kansanterveysratkaisut-osasto,
Tampere

JUKKA JOKINEN

FT, yksikön päällikkö
Terveyden ja hyvinvoinnin
laitos, kansanterveyden
arviointi ja ennakointi -yksikkö,
kansanterveysratkaisut-osasto,
Helsinki

KIRJALLISUUTTA

- 1 THL, Vakavan pneumokokkitaudin (IPD) ilmaantuvuus Suomessa serotyypin ja ikäryhmittäin, 31.10.2017 <https://www.thl.fi/fi/tutkimus-ja-asiantuntijatyo/hankeet-ja-ohjelmat/pneumokokkikonjugaattirokotteen-vaikutavuuden-arviointi/vakavan-pneumokokkitaudin-ipd-ilmaantuvuus-suomessa-serotyypin-ja-ikaryhmittain>
- 2 Walker CL ym. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet* 2013;381:1405–16. doi:10.1016/S0140-6736-60222-6.
- 3 Palmu AA ym. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHID-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet* 2013;381:214–22.
- 4 Palmu AA ym. FinIP-tutkimus osoitti pneumokokkirokotteen tehokkuuden vakavaa pneumokokkitautia vastaan. *Suom Lääkäril* 2013;68:2273–80.
- 5 Palmu AA ym. Vaccine effectiveness of the pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHID-CV10) against clinically suspected invasive pneumococcal disease: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:717–27.
- 6 Kilpi TM ym. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHID-CV10) against hospital-diagnosed pneumonia in infants – FinIP trial. 31th Annual ESPID Meeting 2013, 28.5.–1.6. 2013 Milan, Italy. www.kenes.com/espид2013
- 7 Palmu AA ym. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against tympanostomy tube placements in a cluster-randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1230–5.

Pneumokokkrokotteiden vaikuttavuus Suomessa

- 10-valentisen pneumokokkikonjugaattirokotteen vaikuttavuus Suomessa on dokumentoitu erityisen tarkasti FinIP-tutkimuksella ja kansallisen ohjelman seurannalla.
- Pikkulasten rokotosohjelma on vähentänyt lasten pneumokokkitauteja tehokkaasti ja laumasuojan ansiosta myös rokottamattoman väestön tautitaakkaa.
- Ikääntyneen väestön pneumokokkrokotusten ottamista kansalliseen rokotosohjelmaan ei nyt valmistella.

Streptococcus pneumoniae (pneumokokki) on kapselillinen gram-positiivinen bakteeri. Polysakkaridikapseli on tärkeä virulenssitekijä, koska se estää fagosytoosia. Vasta-aineet kapselin polysakkaridia vastaan suojaavat pneumokokin aiheuttamilta taudeilta.

Polysakkaridikapselin rakenteessa on tunnistettu yli 90 eri antigeenistä varianttia (serotyyppejä). Vain pieni osa niistä on merkittäviä taudinaiheuttajia. Vuosina 2004–09 Suomessa löydettiin vakavan pneumokokkitaudin taustalta 55 eri serotyyppiä. Niistä kahdeksan yleisintä aiheutti lähes kaksi kolmasosaa kaikista tautitapauksista (1).

Pneumokokki aiheuttaa tauteja kaikissa ikäryhmissä, mutta pienillä lapsilla ja ikääntyneillä se on erityisen merkittävä taudinaiheuttaja. Invasiivinen (vakava) pneumokokkitauti (IPD) on harvinainen mutta vaatii useimmiten sairaalahoitoa. Suomessa lasten kuolleisuus siihen on vähäistä, mutta ikääntyneillä tapauskuolleisuus (kuolleiden osuus taudin saaneista) 30 vuorokauden kuluessa diagnoosista on noin 15 %.

Vakava pneumokokkitauti on perinteisesti määritelty taudiksi, jossa pneumokokki löytyy bakteeriviljelyn avulla verestä, aivoselkäydinnesteestä tai muusta elimistön steriilistä nesteestä. Keuhkokuume on pneumokokin aiheuttamista taudeista merkittävin ja myös lasten yleisin kuolinsyy kehittyvissä maissa (2).

Veriviljelyn tulos on positiivinen vain harvoissa keuhkokuumeetapauksissa. Tällöin ne lasketaan invasiivisiksi. Pääosassa keuhkokuumeista veriviljelyn tulos on kuitenkin negatiivinen. Pneumokokki on myös yleisin pinnallisten limakalvoinfektioiden aiheuttaja. Välikorvatulehdus on yleinen lapsilla ja poskiontelotulehdus aikuisilla.

Pneumokokkrokotteet

Suomessa on nykyään saatavilla kolme myyntiluvallista pneumokokkrokotetta (taulukko 1). Pneumovax (MSD) on polysakkaridirokote, joka sisältää 23 yleisimmän pneumokokkityypin kapselipolysakkaridia (kuvio 1). Rokote on ollut saatavilla 1980-luvun alkupuolelta lähtien. Se on tarkoitettu yli 2-vuotiaille, sillä tätä nuorempien lasten immuunijärjestelmä reagoi polysakkaridiantigeeneihin heikosti.

Tämän ongelman poistamiseksi 1990-luvulla kehitettiin pneumokokkikonjugaattirokotteet (PCV), joissa polysakkaridiantigeeni yhdistetään kemiallisesti (konjugoidaan) valkuaisainemolekyylisiin. Konjugaation jälkeen immuunivaste polysakkaridiantigeeneille syntyy samalla tavalla kuin valkuaisainiantigeeneille. Tällöin vaste on hyvä myös pienillä lapsilla ja syntyy immunologinen muisti, joka tuottaa pitkäaikaisen suojan.

Seitsemän yleisintä polysakkaridiantigeenia sisältävä konjugaattirokote (PCV7) sai v. 2001 EU:ssa myyntiluvan lasten rokotteeksi (Prevenar, Wyeth, nykyään Pfizer). V. 2009 sen syrjäytti 13 polysakkaridiantigeenia (PCV13) (kuvio 1) sisältävä Prevenar 13 (Pfizer), joka sittemmin on saanut myyntiluvan kaikille ikäryhmille.

Toinen markkinoilla oleva konjugaattirokote on 10 polysakkaridiantigeenia (PCV10) sisältävä Synflorix (GSK). Myyntilupa rajaa sen käytön vain alle 5-vuotiaiden rokottamiseen. Rokote on ollut pikkulasten rokotosohjelmassa Suomessa syyskuusta 2010.

Pneumokokkrokotteiden kehitys jatkuu: uusia laajemman serotyypikattavuuden (15- ja 20-valenttiset) konjugaattirokotteita on kliinisissä tutkimuksissa, ja kehitteillä on myös proteiini- ja kokosolurokotteita. Tavoitteena on edulli-

TAULUKKO 1.

Suomessa saatavilla olevat/olleet pneumokokkrokotteet.

Kauppanimi, lyhenne	Rakenne	Myyntiluvan haltija	Myyntilupa Suomessa	Kantaja-valkuaissaine	Serotyyppeiden lukumäärä	Käyttöaihe iän mukaan	Annostus imeväisille	Annostus aikuisille	Hinta apteekissa (€) ilman toimitusmaksua
Pneumovax, PPV23	Polysakkaridirokote	MSD	1983	-	23	≥ 2-vuotiaat	-	1	42,48
Prevenar ¹ , PCV7	Konjugaattirokote	Pfizer	2001-09	CRM ¹⁹⁷ , kurkkumätätoksiinin myrkytön muunnos	7	6 viikon iästä alkaen alle 5-vuotiaille	3+1/2+1	-	-
Synflorix, PCV10	Konjugaattirokote	GSK	2009	Haemophilus influenzaen proteiini D, T- ja D-toksoidit	10	6 viikon iästä alkaen alle 5-vuotiaille	3+1/2+1	-	-
Prevenar 13, PCV13	Konjugaattirokote	Pfizer	2009	CRM ¹⁹⁷	13	6 viikon iästä alkaen	3+1/2+1	1	86,41

¹Prevenar 13 (PCV13) on korvannut tämän valmisteen, eikä PCV7:ää ole enää saatavilla

- 8 Palmu AA ym. Effect of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) on outpatient antimicrobial purchases: a double-blind, cluster randomised phase 3-4 trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:205-12.
- 9 Jokinen J ym. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children – a population-based study. *PLoS One* 2015;10:e0120290.
- 10 Palmu AA ym. Pneumococcal conjugate vaccine and clinically suspected invasive pneumococcal disease. *Pediatr* 2015;136:e22-7.
- 11 Palmu AA ym. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2017;12:e0172690. doi:10.1371/journal.pone.0172690. eCollection 2017.
- 12 Palmu AA ym. Impact of national ten-valent pneumococcal conjugate vaccine programme on reducing antimicrobial use and tympanostomy tube placements in Finland. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:97-102.
- 13 Obaro SK ym. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. *Lancet* 1996;348:271-2.
- 14 Eskola J ym. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.

nen rokote, jolla saataisiin suojaa kaikkia pneumokokkeja vastaan serotyypistä riippumatta.

FinIP-tutkimus

Terveystieteiden tutkimuskeskus (THL) toteutti vuosina 2009–12 FinIP-rokotetutkimuksen (Finnish Invasive Pneumococcal disease vaccine trial), joka pyrki osoittamaan uuden PCV10-rokotteen vaikuttavuuden eri pneumokokkitautia vastaan (3,4).

Kyseessä oli kontrolloitu, alueellisesti satunaistettu ja sokkoutettu pneumokokkrokotetutkimus alle 19 kk:n ikäisille lapsille. Suomi jaet-

tiin kunnittain ja neuvolapiireittäin 78 alueeseen, joiden neuvoloissa lapsille annettiin joko pneumokokki- tai vertailurokotetta. Alle 7 kk:iässä rokotettaville käytettiin kahta annostusvaihtoehtoa (2 + 1 tai 3 + 1), joilla arvioitiin rokoteannosten optimaalisinta lukumäärää.

Tutkimuksessa oli mukana yli 47 000 lasta. Rokotusten vaikutustiedot kerättiin kansallisesta terveysrekistereistä: THL:n tartuntatautirekisteristä (vakava pneumokokkitauti) ja hoitoilmoitusrekisteristä (vakavan pneumokokkitaudin epäily, keuhkokuume, tärykalvoputkitukset) sekä Kelan etuusrekisteristä (tärykalvoputkitukset ja mikrobilääkkeiden ostot). Pitkäaikaisseuranta jatkuu vuoteen 2018.

Tutkimuksen päävastemuuttuja oli rokoteserotyyppeiden aiheuttama, viljelyllä varmistettu vakava pneumokokkitauti. Sekä 3 + 1- että 2 + 1-rokotusannostus ehkäisivät sitä erittäin hyvin (3,4) (taulukko 2). PCV10-rokote ehkäisi myös muita pneumokokkitauteja (5–8).

Ensimmäistä kertaa saatiin näyttöä siitä, että rokote vähentää myös kliinisesti invasiiviseksi epäiltyä pneumokokkitautia (lääkäri oli kirjannut vakavaan pneumokokkitautiin tai verenmyrkytykseen sopivan ICD10-diagnosikoodin, mutta pneumokokkibakteerin veriviljely osoittautui negatiiviseksi) (5). Tutkimus osoittaa, että pneumokokin aiheuttama vakava tauti on aiemmin oletettua huomattavasti yleisempi.

KUVIO 1.

Suomessa nyt saatavilla olevien pneumokokkrokotteiden serotyypikoostumus.

Synflorix, PCV10 (GSK)

1^a 4 5 6B 7F 9V 14 18C 19F 23F

Prevenar 13, PCV13 (Pfizer)

1^a 4 5 6B 7F 9V 14 18C 19F 23F 3 6A 19A

Pneumovax, PPV23 (MSD)

1 4 5 6B 7F 9V 14 18C 19F 23F 3 19A
2 8 9N 10A 11A 12F 15B 17F 20 22F 33F

¹serotyypit 1, 5 ja 7F lisätty PCV7-rokotteen serotyyppeiden lisäksi

TAULUKKO 2.

FinIP-rokotetutkimuksessa osoitettu pneumokokin aiheuttama tautitaakka ja rokotteella ehkäistävä ilmaantuvuus.

Tauti tai seuraus	Teho 3+1/ 2+1 (95 %:n LV)	Ilmaantuvuus/100 000 henkilövuotta ilman rokotetta	Rokotteella ehkäistävä ilmaantuvuus/100 000 henkilövuotta
10 rokotetyypin aiheuttama vakava pneumokokkitauti (3,4)	96 % (79–100)	56	54
Vakava pneumokokkitauti, mikä serotyyppi tahansa (3,4)	94 % (77–99)	80	75
Epäilty vakava pneumokokkitauti tai verenmyrkytys (5)	50 % (32–63)	422	207
Keuhkokuume, sairaalassa todettu (6)	27 % (14–38)	1 330	340
Tärykalvoputkitus (7)	13 % (-2–26)	7 900	1 100
Mikrobilääkkeen ostos (8)	8 % (1–14)	155 000	12 000

- 15 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.
- 16 Palmu AA ym. Direct and indirect effectiveness of the ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against carriage in a cluster-randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:1193–200.
- 17 Bruce MG ym. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (pcv13) on invasive pneumococcal disease and carriage in Alaska. *Vaccine* 2015;33:4813–9.
- 18 Nuorti P ym. Evidence of herd protection and serotype replacement in adults after universal 10-valent pneumococcal conjugate vaccination of infants in Finland. *The International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD)*. Glasgow, Scotland 26–30.6.2016.
- 19 Okasha O ym. Population-level impact of infant 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on adult pneumonia hospitalizations in Finland. *Thorax* 2017. pii:thoraxjnl-2017-210440. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210440.
- 20 Tartuntatautirekisterin tilastotietokanta. <https://www.thl.fi/tr/gen/rpt/tilastot.html>
- 21 Pilišvili T ym. Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:32–41. doi:10.1086/648593.

Pikkulasten PCV-rokotusten ansiosta tautitapaukset ovat siten vähentyneet jopa neljä kertaa niin paljon kuin aiemmin on arvioitu (5).

Rokotteen teho keuhkokuumetta vastaan oli merkittävä (6). Rokotteen 27 %:n teho on itse asiassa erittäin suuri, kun otetaan huomioon, että keuhkokuumetta aiheuttavat monet muutkin bakteerit sekä virukset. Tulos viittaa myös siihen, että rokotteessa olevat 10 serotyyppiä aiheuttivat merkittävän osan suomalaislasten keuhkokuumeista ennen rokotusohjelmaa.

Vaikutus välikorvatulehduksia vastaan arvioitiin tärykalvoputkitusten (toistuvat ja/tai komplisoituvat välikorvatulehdukset) ja mikrobilääkke-ostojen (äkilliset välikorvatulehdukset) vähene- misen avulla (7,8).

Suhteellinen vähenemä oli odotetusti vähäi- sempi, mutta välikorvatulehdusten yleisyyden vuoksi tautitapaukset vähenivät absoluuttisesti varsin paljon (taulukko 2). Erityisen merkittävää on mikrobilääkkeiden käytön väheneminen. Välikorvatulehdukset ovat mikrobilääkehoidon yleisin käyttöaihe suomalaislapsilla, ja käytön väheneminen auttaa ehkäisemään mikrobilää- keresistenssiä.

Lisäksi tutkimus osoitti, että rokotusannostus 2 + 1 ehkäisee pneumokokkitauteja yhtä tehok- kaasti kuin annostus 3 + 1.

Pikkulasten rokotusohjelman vaikuttavuus

Pikkulasten pneumokokkrokote otettiin Suo- men kansalliseen rokotusohjelmaan syyskuus-

sa 2010. Kesäkuussa 2010 ja sen jälkeen synty- neet ovat oikeutettuja rokotusohjelmaan, jossa rokote annetaan 3 annoksen sarjana 3:n, 5:n ja 12 kuukauden ikäisille (ns. 2 + 1 -ohjelma).

Kilpailutuksen perusteella valittiin Synflorix- rokote (PCV10), joka on ohjelmassa yhä. Roko- tuskattavuutta on arvioitu rokotusrekisterin tie- tojen pohjalta. Arviolta 92–93 % lapsista on saa- nut vähintään yhden annoksen rokotetta.

THL seuraa kansallisen rokotusohjelman vai- kuttavuutta arvioimalla pneumokokkitautitaa- kan muutoksia rekistereistä. Seurantatiedot va- kavan pneumokokkitaudin ilmaantuvuudesta julkaistaan verkossa (1). Ennen-jälkeen-tutki- musasetelmassa verrataan tautitaakkaa ennen rokotusohjelmaa havaittuun tautitaakkaan. Täl- löin on otettava huomioon diagnoosi- ja hoito- käytännön muutokset, muut interventiot sekä pitkän aikavälin trendit, jotka voivat aiheuttaa tuloksiin harhaa.

Seurannassa on havaittu rokotusohjelman erinomainen vaikutus vakavaan pneumokokki- tautiin. Se on vähentynyt noin 80 % (9). Mui- den vastemuuttujien muutokset ovat olleet sa- mankaltaisia kuin FinIP-tutkimuksessa. Väes- töaineiston laajuuden vuoksi satunnaisvaihtelu on ollut vähäistä ja myös tärykalvoputkitukset ja mikrobilääkkeiden ostot ovat vähentyneet tilas- tollisesti merkittävästi (10–12).

Kantajuus, korvautuminen ja epäsuora vaikutus

Pneumokokki esiintyy yleisesti oireettomana nenänielussa – etenkin pikkulapsilla – ja pääsee sitä kautta elimistöön. Kantajuus on siten tau- din välttämätön edellytys mutta etenee taudiksi vain harvoin. Oireeton kantajuus on pneumo- kokin yleisin leviämistapa yhteisöissä, ja pikku- lapsilla on merkittävä rooli pneumokokki-infek- tioiden epidemiologiassa.

Kantajuutta on helppo tutkia nenänielunäyt- teistä. Jo ensimmäiset kantajuustutkimukset rokotetuille osoittivat, että konjugaattirokotteet vähentävät rokotteessa olevien pneumokokkise- rotyyppien tarttumista ja rokotetuissa oli vä- hemmän näiden serotyyppien kantajia (13).

Samalla kuitenkin havaittiin, että muut pneu- mokokkityypit korvasivat rokotteen serotyyppi- en vähenemisen eikä pneumokokin kantajien kokonaismäärä muuttunut. Korvautuminen ha- vaittiin myös kliinisessä taudissa (14,15). Tämä on pneumokokkrokotusten erityinen ongelma:

- 22 Miller E ym. Herd immunity and serotype replacement four years after pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:760–8.
- 23 Naucleer P ym. Comparison of the impact of PCV10 or PCV13 on invasive pneumococcal disease in equivalent populations. *Clin Infect Dis* 2017. doi:10.1093/cid/cix685.
- 24 Berglund A ym. All-cause pneumonia hospitalizations in children <2 years old in Sweden, 1998 to 2012: impact of pneumococcal conjugate vaccine introduction. *PLoS One* 2014;9:e112211. doi:10.1371/journal.pone.0112211. eCollection 2014.
- 25 Gisselsson-Solen M. Trends in otitis media incidence after conjugate pneumococcal vaccination: a national observational study. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:1027–31. doi: 10.1097/INF.0000000000001654.
- 26 Koivula I ym. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997;103:281–90.
- 27 Honkanen PO ym. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999;17:2493–500.
- 28 Moberley S ym. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD000422. doi:10.1002/14651858.CD000422.pub3.
- 29 <https://blogi.thl.fi/blogin-nayttosivu/-/blogs/pulinat-pois-koe-on-puhunut-satunnaistettu-koe-on-paras-tapa-selvittaa-hoidon-teho>
- 30 Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M ym. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114–25. doi:10.1056/NEJMoa1408544.
- 31 Salo H. Ikääntyneiden pneumokokkrokotusten kustannusvaikutavuuteen vaikuttavia tekijöitä. Sairaanhoidopiiriin tartuntatauti-seurannan neuvottelupäivä 25.9.2017. <https://www.thl.fi/fi/web/infektioaudit/ajankohtaista/tapahtumat/shp-siro-fire-paivat>
- 32 Blommaert A ym. The cost-effectiveness of pneumococcal vaccination in healthy adults over 50: An exploration of influential factors for Belgium. *Vaccine* 2016;34:2106–12.
- 33 Dirmesropian S ym. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in older Australians. *Vaccine* 2017;35:4307–14.
- 34 Salo H, Kilpi T. Kansallinen rokotusohjelma – kansanterveyden ja talouden menestystarina. *Duodecim* 2017;133: 977–83.

koska rokote suojaa vain osalta taudinaiheuttamiskykyisistä bakteerikannoista, rokotteessa olevien kantojen aiheuttamien tautitapausten vähentyessä tilalle tulee muita pneumokokkiserotyyppijä.

Toisin kuin kantajuudessa, korvautuminen ei ole taudissa välitöntä ja täydellistä, vaan kunkin serotyypin kyky aiheuttaa tautia on erilainen. Rokotteisiin on valittu yleisimmät vakavaa pneumokokkitautia aiheuttavat serotyypit. Tällöin korvaavat tyypit aiheuttavat keskimäärin vähemmän tautia ja vähenemää nähdään kaikissa tautimuodoissa.

Konjugaattirokotteiden vaikutus kantajuuteen selittää myös toisen tärkeän ilmiön: tartuntojen vähetessä rokotteiden käyttö saa aikaan epäsuoran vaikutuksen eli laumasuojan (15). Kun rokotukset vähentävät rokotteiden sisältämien serotyyppien kantajuutta lapsilla, samojen serotyyppien kantajuus vähenee myös rokottamattomilla (16).

Ajan mittaan laaja rokotteiden käyttö rokotusohjelmissa vähentää rokoteserotyyppien kantajuutta ja niiden aiheuttamia tauteja väestössä. Yhdysvalloissa konjugaattirokotteita on käytetty yli 15 vuotta. Niiden serotyypit ovat hävinneet pikkulapsilta lähes täysin ja vähentyneet merkittävästi muulta väestöltä (17).

On syytä huomata, että rokotusten vaikutukset rokottamattomaan väestöön ovat pelkästään epäsuoria (laumasuoja), mutta epäsuoria vaikutuksia kohdistuu myös rokotettuihin. Kun rokoteserotyyppien kierto väestössä eliminoituu, myös niiden aiheuttamat taudit vähitellen häviävät (IPD, pneumonia, välikorvatulehdus) sekä rokotetuilla että rokottamattomilla. Tästä vähenemästä kuitenkin aina korvautuu osa, ja nettohyöty jää vähäisemmäksi.

Epäsuora vaikuttavuus

Pikkulasten rokotusohjelman epäsuora vaikutus rokottamattomaan väestöön on havaittu myös Suomessa. Rokoteserotyyppien aiheuttama vakava pneumokokkitauti on vähentynyt rokotettuja vanhemmilla rokottamattomilla lapsilla yli 50 % ja minkä tahansa serotyypin aiheuttama vakava pneumokokkitauti lähes 50 % (9). Rokottamattomien lasten keuhkokuume on vähentynyt lähes 20 % toisen rokotusvuoden jälkeen (11).

Vakava pneumokokkitauti (18) ja keuhkokuume (19) ovat vähentyneet aikuisillakin, mutta

korvautuminen on ollut merkittävää etenkin ikääntyneillä. Siten tautitaakka kokonaisuudessaan on vähentynyt vain niukasti.

Arviointia vaikeuttaa myös tautitaakan jatkuva kasvu vuodesta 1995 lähtien (20). Tämä on otettava huomioon, jottei vertailuun aiheutuisi harhaa. Kun tautitaakan oletetaan kasvavan samalla tavalla kuin ennen rokotusohjelmaa, vakavan pneumokokkitaudin on arvioitu vähentyneen 65 vuotta täyttäneillä lähes 20 % ja keuhkokuumeeseen 7 % (19).

Vaikutukset muualla

Pneumokokkrokotteet (PCV13 ja PCV10) ovat käytössä lähes kaikissa Euroopan, Pohjois- ja Etelä-Amerikan maissa sekä useissa Afrikan ja Aasian maissa. Vaikuttavuustietoa on kertynyt runsaasti länsimaista. Varsinkin ensimmäisenä käyttöön otetun PCV7-rokotteen vaikutukset vakavaan pneumokokkitautiin on dokumentoitu hyvin (21,22): serotyyppi 19A oli erityisen merkittävä korvautumisen aiheuttaja ja yleistyi huomattavasti PCV7:n tulua laajaan käyttöön. Tämän kokemuksen pohjalta kehitettiin PCV13, jossa serotyyppi 19A on mukana.

19A:n aiheuttama tauti on alkanut vähentyä PCV13-rokotetta käyttävissä maissa, mutta korvautumista aiheuttavat lukuisat muut serotyypit. 19A ei ole mukana PCV10-rokotteessa, mutta sen aiheuttama tauti ei ole Suomessa lisääntynyt lapsilla siinä määrin kuin PCV7-rokotetta käyttäneet maat ovat raportoineet.

Suomessa 19A:n aiheuttama tauti on harvinaisen pikkulapsilla. Rokotusohjelman alussa se väheni rokotetuilla (9), mutta ilmaantuvuus on palannut lähes ennalleen (1). Ikääntyneillä tauti on yleistynyt huomattavasti, kuten korvautumisen vuoksi oli odotettavissakin.

Eri maiden rokotusohjelmien tuloksia on vaikeaa verrata erilaisten lähtökohtien, menetelmien ja määritelmien vuoksi. Ruotsissa – toisin kuin muissa maissa – maakunnat valitsevat rokotusohjelmansa rokotteet itsenäisesti, myös PCV10- ja PCV13-rokotteet. Ruotsiin onkin syntynyt luonnollinen koasetelma, jossa eri valmisteita voidaan vertailla samaan aikaan. Vakava pneumokokkitauti, keuhkokuume ja välikorvatulehdus ovat vähentyneet samansuuntaisesti PCV10- ja PCV13-maakunnissa (23–25).

SIDONNAISUUDET

Arto Palmu: Apuraha (rokotevalmistaja GSK, maksettu laitokselle, FinIP-rokotetutkimuksen rahoitus).
Jukka Jokinen: Apuraha (rokotevalmistaja GSK, maksettu laitokselle, FinIP-rokotetutkimuksen rahoitus), riippumattoman aineistomonitorointikomitean jäsen Sanofi Pasteurin sponsoroimassa Dengue-rokotetutkimuksessa.

Kiitokset

Pneumokokkirokotusohjelman vaikuttavuuden arvioinnin työryhmään 2010–17 osallistuneille THL:n työntekijöille: Hanna Nohynek, Pekka Nuorti, Hanna Rinta-Kokko, Lotta Siira, Maija Toropainen, Anni Virolainen-Julkunen, Mikko Virtanen. Heini Salolle kustannusvaikuttavuusarvioinnin laskelmista. FinIP-tutkimusryhmän jäsenille: Terhi Kilpi, Heta Nieminen, Taneli Puumalainen, Hanna Rinta-Kokko, Esa Ruokokoski. Kaikille tutkimuksen toteutukseen osallistuneille rokotevalmistajan edustajille, tuhansille terveydenhuollon ammattilaisille terveyskeskuksissa ja lastenneuvoloissa ympäri maan sekä erityisesti kaikille tutkimukseen osallistuneille perheille ja lapsille. THL:n tartuntatautirekisterin, THL:n hoitorekisterin, Kelan etuusrekisterin ja Väestörekisterin ylläpitäjille.

English summary

www.laakarilehti.fi
in english
Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Finland

Aikuisten rokotukset

Pneumokokkirokotusten vaikuttavuudesta aikuisilla ei ole Suomessa samantyyppistä näyttöä kuin pikkulasten rokotuksista. Polysakkaridirokotteella on tehty kaksi kontrolloitua tutkimusta (26,27), joissa pneumokokkietiologia pyrittiin osoittamaan serologisesti. Tällaisen osoituksen luotettavuus on kuitenkin kyseenalainen. Tutkimuksilla ei pystytty osoittamaan rokotteen vaikutusta pneumokokin aiheuttamaan keuhkokuumeeseen eikä radiologisesti varmistettuun keuhkokuumeeseen sen aiheuttajasta riippumatta. Laajojen meta-analyyysien perusteella vallitseva käsitys on, että polysakkaridirokote suojaa vakavalta pneumokokkitaudilta lyhytaikaisesti mutta ei suojaa ikääntyneitä keuhkokuumeelta (28).

Minkä tahansa intervention vaikutuksesta saadaan paras näyttö satunnaistetusta ja sokkoutetusta kokeesta (29). Hollantilainen CAPITA-tutkimus on toistaiseksi ainoa tällainen tutkimus aikuisten konjugaattirokotuksista (30). Siinä selvitettiin PCV13-rokotteen tehoa rokoteserotyyppien aiheuttamaa keuhkokuumetta vastaan ikääntyneillä.

CAPITA osoitti yhden PCV13-annoksen suojaavan rokoteserotyyppien aiheuttamalta keuhkokuumeelta (rokotetehto 46 %, 95 %:n LV 22–63 %). Tällainen keuhkokuume on kuitenkin vain murto-osa keuhkokuumeen kokonaistauti-taakasta: radiologisesti varmistettua avohoitopotilaiden keuhkokuumetta (aiheuttajasta riippumatta) rokote vähensi vain 5 %, eikä vähene-mä ollut tilastollisesti merkitsevä. Rokote ei myöskään vähentänyt kokonaiskuolleisuutta, vaikka pneumokokin aiheuttama keuhkokuume on merkittävä kuolleisuuden aiheuttaja ikääntyneillä. Tutkimukseen osallistuneista 85 000 potilaasta kuoli neljänä seurantavuonna 3 005 potilasta vertailuryhmässä ja 3 006 potilasta PCV13-ryhmässä.

Koska PCV13-rokote vähentää vakavan pneumokokkitaudin lisäksi myös keuhkokuumetta, se voisi nykyisen tutkimusnäytön mukaan vähentää tautitapauksia ikääntyneillä tehokkaammin kuin PPV23. Useampia serotyyppisiä kattava PPV23-rokote taas saattaisi vähentää vakavia pneumokokkitautitapauksia hieman enemmän, mutta hyödyn voi viedä suojan lyhyempi kesto. Ikääntyneillä esiintyy Suomessa vielä PCV13-serotyyppien aiheuttamaa tautia, sillä serotyyppit 19A ja 3 ovat yleisiä PCV10-serotyyppien korvautumisen aiheuttajia (1).

Suomessa pikkulasten rokotusohjelma on epäsuorasti vähentänyt PCV13-serotyyppien aiheuttaman IPD:n ilmaantuvuutta vain vähän ja PPV23-serotyyppien aiheuttamaa ilmaantuvuutta tuskin lainkaan. 65–74-vuotiaita tulisi rokottaa PCV13-rokotteella arviolta 273, jotta vältettäisiin yksi vakava pneumokokkitauti tai sairaalassa hoidettu keuhkokuume viidessä vuodessa (31). Polysakkaridirokotteelle olisi vastaavasti rokotettava 589 henkilöä, jotta vältettäisiin yksi vakava pneumokokkitauti viidessä vuodessa.

Kumpikaan aikuisten rokote ei kuitenkaan vaikuta kustannusvaikuttavalta (32,33). Rokotusten kustannukset ylittävät säästöt hoitokustannuksissa, eivätkä lisäkustannukset ole kohtuulliset terveyshyötyihin nähden. Rokotteiden korkea hinta, ehkäistävien tautitapausten suhteellinen harvinaisuus sekä erityisesti näytön puute kuolleisuuden vähenemisestä vaikuttavat nostavan rokotuksilla savutetun yhden laatupainotetun lisäelinvuoden (QALY) hintalapun merkittävästi yleisesti hyväksytyjen kriteerien yläpuolelle (31).

Lisäksi korvautuminen vähentää rokottamisesta saatavia hyötyjä. Maailmanlaajuinen näyttö PCV-rokotusohjelmista yli 10 viime vuoden aikana on osoittanut, että korvautuminen on erityisen yleistä pneumokokkitaudille altteimmilla, kuten taudin riskiryhmillä ja ikääntyneillä. Siksi Suomessa ei nyt harkita pneumokokki-rokotteiden ottamista yleiseen rokotusohjelmaan aikuisille tai ikääntyneille. Muunkaan julkisen rahoituksen käyttö ei ole perusteltua ilman kustannusvaikuttavuusanalyysin myönteisiä tuloksia (34).

Lopuksi

Pikkulasten PCV-rokotusten vaikuttavuus on Suomessa dokumentoitu poikkeuksellisen perusteellisesti, mutta näyttö rokotusten vaikuttavuudesta aikuisilla puuttuu. Monimutkaisten mekanismien kautta pikkulasten rokotusohjelmat vaikuttavat merkittävästi jopa yli 90 pneumokokkiserotyyppien ekologiaan. Jatkuva seuranta on siksi tarpeen tautitaakan, muiden taudinaiheuttajien aikaansaaman korvautumisen ja antimikrobiresistenssin arvioimiseksi. Uusia rokotteita on kehitteillä, ja mahdollisimman kustannusvaikuttavan ohjelman ylläpitäminen on kaikkien etu. ●

ARTO A. PALMU

M.D., Ph.D., Docent, Research
Manager
National Institute for Health and
Welfare, Public Health Evaluation
and Projection Unit, Department of
Public Health Solutions

JUKKA JOKINEN

Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Finland

Streptococcus pneumoniae causes severe invasive pneumococcal disease (IPD, e.g. meningitis and sepsis) and pneumonia, but also mild, yet common, upper respiratory tract infections such as otitis media in children and sinusitis in adults. Pneumococcal vaccines have been developed to reduce these diseases. The polysaccharide vaccine (Pneumovax, MSD) with 23 serotypes is poorly immunogenic in infants. Therefore, pneumococcal conjugate vaccines (PCV) were developed, and currently there are two vaccines available, a 10-valent vaccine (PCV10, Synflorix, GSK) and a 13-valent vaccine (PCV13, Prevenar 13, Pfizer) which is a successor of the first-developed 7-valent PCV.

PCV10 was investigated in the Finnish Invasive Pneumococcal disease (FinIP) vaccine effectiveness trial prior to introduction into the National Vaccination Programme (NVP) in 2010 using a 2+1 schedule. PCV10 effectiveness and impact have been thoroughly documented against a variety of disease outcomes. In addition to a remarkable reduction in infant IPD, a reduction in pneumonia, tympanostomy placement and antimicrobial consumption has also been shown both in the FinIP trial setting and after NVP introduction on the basis of the nation-wide health registers. Additionally, for the first time globally, the effectiveness of the PCV was documented against clinically suspected IPD, a disease syndrome similar to laboratory-confirmed IPD, but with the laboratory evidence missing. On the basis of hospital discharge register data on clinical ICD-10 diagnoses compatible with IPD or unspecified sepsis, the pneumococcal severe disease burden was estimated to be many times that of laboratory-confirmed IPD only.

Since introduction of the NVP, an indirect impact (i.e. herd effect) has been observed in unvaccinated children, adults and the elderly. Introduction of pneumococcal vaccines into the NVP for the elderly is not considered cost-effective on the basis of the current evidence.