

ANBEFALING OM INDFØRELSE
AF PNEUMOKOKVACCINATION
I DET DANSKE BØRNE-
VACCINATIONSPROGRAM

2007

Anbefaling om indførelse af pneumokokvaccination i det danske børne- vaccinationsprogram

Anbefaling om indførelse af pneumokokvaccination i det danske børnevaccinationsprogram

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

Kategori: Anbefaling
Emneord: Børnevaccinationsprogram; Meningitisvaccination; Pneumokokvaccination

Sprog: Dansk

URL: <http://www.sst.dk>

Version: 1.0
Versionsdato: 25. juni 2007
Format: pdf

Elektronisk ISBN: 978-87-7676-524-8

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, maj 2007

Copyright: Sundhedsstyrelsen, publikation kan frit refereres med tydelig kildeangivelse

Sammenfatning

Børn vaccineres i dag mod 8 sygdomme i børnevaccinationsprogrammet. Når børnene er 3, 5 og 12 måneder gamle får de en kombinationsvaccine, der beskytter mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og meningitis forårsaget af den såkaldte Hib-bakterie. Senere vaccineres de mod mæslinger, fåresyge og røde hunde.

Efter indførelse af Hib-vaccination i 1993 er den hyppigste årsag til meningitis (hjernehindebetændelse) hos mindre børn meningokokbakterien og pneumokokbakterien. Alvorlig sygdom forårsaget af pneumokokker er kendetegnet ved, at bakterien spredes i blodbanen og giver anledning til blodforgiftning (sepsis) og meningitis. Hos børn er risikoen for alvorlig sygdom størst, når de er under 2 år.

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at der i det danske børnevaccinationsprogram indføres vaccination mod sygdom forårsaget af pneumokokbakterien. Pneumokokvaccinen gives tre gange og kan gives, når børnene er 3, 5 og 12 måneder gamle, dvs. på samme tidspunkter de også i dag vaccineres. De to vacciner skal gives på separate indstikssteder.

Sundhedsstyrelsen forventer, at vaccination kan forebygge omkring 50 tilfælde af alvorlig sygdom forårsaget af pneumokokker samt 1 dødsfald om året hos børn under 5 år.

Endvidere forventes det, at vaccination af børn vil nedsætte smittespredningen af pneumokokker i hele befolkningen. Som følge heraf forventes, at vaccination yderligere kan forebygge omkring 150 tilfælde af alvorlig sygdom og 30 dødsfald, især blandt ældre mennesker. Denne indirekte effekt er dog mere usikker.

Den tilgængelige vaccine til brug for børn under 2 år er meget effektiv mod de 7 typer af pneumokokbakterien, vaccinen dækker. De 7 typer er skyld i op mod 75 % af alvorlige pneumokok-sygdomstilfælde hos børn under 2 år. Der vil således fortsat opstå tilfælde af sygdom forårsaget af pneumokokker, selvom vaccination indføres.

Vaccination forventes at øge især antallet af feberreaktioner og dermed også antallet af feberkrampetilfælde samt lokalreaktioner. Alvorlige bivirkninger til vaccination er kun meget sjældent rapporteret.

Det er vigtigt dels at følge vaccinationens virkning på alvorlig pneumokoksygdom i hele befolkningen dels at sikre, at den nye vaccine ikke indvirker negativt på det eksisterende program. Derfor anbefaler Sundhedsstyrelsen enkelte forbedringer i den eksisterende sygdomsovervågning samt en nøje overvågning af alvorlig sygdom forårsaget både af de pneumokoktyper, vaccinen beskytter imod, og af øvrige typer af pneumokokker, hvis sammensætning vil kunne ændres over tid.

Endelig anbefaler Sundhedsstyrelsen i en overgangsperiode, at der på kortest mulig tid gennemføres opstartsprogram for børn i alderen 4-11 måneder med tre vaccinationer og for børn i alderen 12-17 måneder med to vaccinationer.

Indhold

1	Indledning	6
2	Hidtidige forløb	7
3	Sundhedsfaglig baggrund	9
3.1	Alvorlig sygdom forårsaget af pneumokokker	9
3.2	Forekomst af alvorlig pneumokoksygdom i Danmark	9
3.3	Forventet effekt på alvorlig sygdom af et børnevaccinationsprogram	10
3.4	Er nye pneumokokvacciner til børn under 2 år på vej?	11
3.5	Mindre alvorlig sygdom forårsaget af pneumokokker	12
3.6	Sundhedsøkonomi	12
3.7	Vaccinebivirkninger	13
4	Særlige problemstillinger	14
4.1	Negativ indvirkning på andre vacciner?	14
4.2	Stigning i antal sygdomstilfælde forårsaget af andre pneumokoktyper?	15
4.3	Er et 3-dosisprogram tilstrækkeligt?	16
5	Andre problemstillinger	18
5.1	Opstartsprogram ("catch-up", indhentningsprogram)	18
5.2	Bivirkninger	19
5.3	Vaccinationstilslutning	19
5.4	Fremskaffelse af vaccine	19
6	Anbefaling om indførelse af pneumokokvaccination i det danske børnevaccinationsprogram	21
7	Opgaver	22
7.1	Etablering af lovgrundlag	22
7.2	Ændringer vedrørende sygdomsovervågning	22
7.3	Overvågning af vaccinationstilslutning	22
7.4	Fremskaffelse af vaccine	22
7.5	Aftale om at udføre vaccination	22
7.6	Information	22

1 Indledning

Børn vaccineres i dag mod 8 sygdomme i børnevaccinationsprogrammet. Når børnene er 3, 5 og 12 måneder gamle får de en kombinationsvaccine, der beskytter mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og meningitis forårsaget af den såkaldte Hib-bakterie. Senere vaccineres de mod mæslinger, fåresyge og røde hunde.

Efter indførelse af Hib-vaccination i 1993 er den hyppigste årsag til meningitis (hjernehindebetændelse) hos mindre børn meningokokbakterien og pneumokokbakterien.

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at der i det danske børnevaccinationsprogram indføres vaccination mod sygdom forårsaget af pneumokokbakterien baseret på nedenstående gennemgang af det sundhedsfaglige grundlag, herunder de særlige problemstillinger, der knytter sig til indførelse af pneumokokvaccination i et børnevaccinationsprogram.

2 Hittidige forløb

I 1996 blev en pneumokokvaccine til personer fra 2 år og opefter godkendt. Denne vaccine beskytter mod 23 typer af pneumokokbakterien (dækker omkring 90 % af alvorlige sygdomstilfælde). Vaccinen anbefales til personer, der er i særlig risiko for at få alvorlig sygdom forårsaget af pneumokokker. I en del år forud for godkendelsen blev vaccinen alene anvendt til personer, der havde fået fjernet milten, som er en særlig risikogruppe i forbindelse med pneumokoksygdom. Denne 23-valente vaccine anvendes fortsat, men kan ikke anvendes til børn under 2 år. Anbefalinger om denne vaccines anvendelse har igennem mange år været bragt i EPI-NYT, sidst 46/02.

I 2001 blev godkendt en ny, såkaldt konjugeret pneumokokvaccine, der kan bruges til børn under 2 år. I samme år vurderede Sundhedsstyrelsens vaccinationsudvalg, at denne vaccine, der beskytter mod 7 typer af pneumokokbakterier, mest hensigtsmæssigt blev anvendt til børn med særlig risiko. Dansk Pædiatrisk Selskab har siden detaljeret disse retningslinier, og de har sidst været offentliggjort i EPI-NYT 11/07.

Der blev i 2001 inden for de nærmeste år forventet godkendt en vaccine med en bredere dækning, hvilket ikke er sket. Endvidere blev rejst spørgsmålet, hvorvidt udbredt vaccination kunne ændre fordelingen af de forskellige typer af pneumokokbakterien med en mulig øget sygelighed af de pneumokoktyper, der ikke dækkes af vaccinen, til følge.

Den nye pneumokokvaccine blev indført i børnevaccinationsprogrammet i USA i 2000 og de første rapporter om en reduktion i antallet af sygdomstilfælde ikke alene blandt de vaccinerede (direkte eller individuel effekt), men også blandt de uvaccinerede (indirekte effekt, ”herd immunity”, flokbeskyttelse), kom i 2003. Denne indirekte effekt tilskrives, at den samlede forekomst i samfundet af de pneumokoktyper, der er i vaccinen, reduceres, når børnene vaccineres. Den indirekte effekt er antalmæssigt størst blandt ældre, som har den højeste sygdomsforekomst. Disse iagttagelser er siden blevet konsolideret.

Erfaringsgrundlaget, hvad angår bivirkningsspektrum og samspil med andre vacciner, er også blevet konsolideret.

Endvidere begyndte der at komme dokumentation for, at man kunne opnå god beskyttelse med 3 vaccinationer (mod oprindeligt 4), hvilket ville gøre en evt. indpasning i det danske børnevaccinationsprogram mere enkel.

Endelig har det vist sig, at strategien med at vaccinere særligt udsatte børn ikke har haft en påviselig effekt på den generelle forekomst af alvorlig pneumokoksygdom hos børn, hvilket dels skyldes, at mange i forvejen raske børn også rammes, dels at en risikostrategi ikke er så enkel at gennemføre, bl.a. fordi en del risici først erkendes i løbet af de første leveår.

På ovenstående grundlag anmodede Sundhedsstyrelsen i februar 2006 Statens Serum Institut om et notat med argumenter for og imod indførelse af pneumokokvaccination med henblik på en fornyet drøftelse i Vaccinationsudvalget. Statens Serum Institut valgte i forståelse med Sundhedsstyrelsen at nedsætte en arbejdsgruppe, der har gået beslutningsgrundlaget for indførelse af den 7-valente vaccine igennem og

også har inddraget kommende vacciner, der dækker flere undertyper af pneumokokbakterien (10- og 13-valente vacciner).

Sundhedsstyrelsen modtog et omfattende notat fra Statens Serum Institut, som blev drøftet på møde i Vaccinationsudvalget den 26. september 2006. Drøftelserne førte til anmodning om uddybelse af enkelte problemstillinger fra Statens Serum Institut og oplysninger fra Lægemiddelstyrelsen vedrørende rapporterede bivirkninger.

Næste møde i udvalget var den 1. december 2006, hvor udvalget konkluderede følgende:

”Der forligger nu tilstrækkelig sundhedsfaglig dokumentation for at indføre vaccination i børnevaccinationsprogrammet mod alvorlig sygdom forårsaget af pneumokokker. Hvis det indføres, anbefaler Vaccinationsudvalget, at der ved påbegyndelsen, udover rutinemæssig overvågning, er sikret 1) nøje overvågning af eventuel indvirkning på den i Danmark anvendte vaccine mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og Hib-sygdom samt 2) nøje overvågning af forekomsten af især de pneumokoktyper, der ikke vaccineres imod samt 3) overvågning af, at et 3-dosis program også under danske forhold er tilstrækkeligt.”

Sundhedsstyrelsen besluttede herefter at udarbejde et konkret forslag om indførelse af pneumokokvaccination og anmodede Statens Serum Institut om at forholde sig til en række detaljerede problemstillinger, bl.a. vedrørende overvågning, indpassning i det eksisterende program og fremskaffelse af vaccine samt Lægemiddelstyrelsen om at forholde sig til de to godkendte vacciner, der i givet fald skal gives på samme tidspunkter.

Andre lande i Europa har inden for de seneste år også intensiveret overvejelserne vedrørende relevans for børnevaccinationsprogrammet. I løbet af 2006 er indførelse således sket i lande som Frankrig (juni, 4-dosis), Holland (juni, 4-dosis), Norge (juli, 3-dosis), Tyskland (juli, 4-dosis), Italien og Schweiz i de fleste regioner (3-dosis), Storbritannien (september, 3-dosis) samt i 2007 i Belgien (januar 2007, 3-dosis). Stockholms län har i marts 2007 besluttet at indføre vaccination 1. juli 2007 (3-dosis)

Sundhedsstyrelsen har i marts 2007 indhentet oplysninger specielt vedrørende de første norske erfaringer, idet Norge som det første land i Norden indførte vaccination juli 2006.

3 Sundhedsfaglig baggrund

De sundhedsfaglige oplysninger i det følgende baserer sig først og fremmest på de indhentede oplysninger fra Statens Serum Institut.

3.1 Alvorlig sygdom forårsaget af pneumokokker

Pneumokokker er det danske navn for en bakterieart, der på latin hedder *Streptococcus pneumoniae*. Pneumokokker findes i 90 undertyper (serotyper), der kan forekomme med forskellig hyppighed i forskellige lande. Fordelingen af undertyper kan også ændre sig over tid. Nogle undertyper giver oftere sygdom end andre og nogle er hyppigere i bestemte aldersgrupper end andre. Mange raske bærer pneumokokker i næse og svælg i perioder. Bærerhyppigheden er størst hos børn og navnlig hos dem, der passes i daginstitution samt hos voksne og ældre, der opholder sig sammen med mindre børn. Bakterierne kan spredes fra person til person ved nys, hoste eller ved direkte kontakt.

Særlig udsat for at blive syge af pneumokokker er mindre børn og ældre samt personer, hvor den generelle modstandskraft er nedsat grundet sygdom eller immun-supprimerende behandling.

Pneumokokker kan forårsage en række mindre samt mere alvorlige infektioner. Blandt de mindre alvorlige lidelser er akut mellemørebetændelse (akut otitis media), som pneumokokken er en af de hyppigste årsager til samt bihulebetændelse. Mere alvorlig er lungebetændelse, som pneumokokken også er en hyppig årsag til. De mest alvorlige infektioner er kendetegnet ved, at bakterien spredes i blodbanen og giver anledning til blodforgiftning (sepsis) og hjernehindebetændelse (meningitis), hvor pneumokokken er blandt de hyppigste bakterielle årsager. Disse mest alvorlige sygdomme kan også samlet betegnes som invasiv eller systemisk sygdom. I dette dokument bruges dog fortrinsvis betegnelsen alvorlig pneumokoksygdom. Især ved alvorlig pneumokoksygdom er der risiko for varige følger og dødsfald.

I udlandet er forekomsten af resistente pneumokokker stigende. Resistens indebærer, at sygdom kan være vanskelig at behandle med gængse antibiotika. Vaccination forebygger også infektion med resistente pneumokokker.

3.2 Forekomst af alvorlig pneumokoksygdom i Danmark

Den højeste forekomst af alvorlig sygdom forårsaget af pneumokokker er hos børn under 2 år samt hos ældre over 64 år. I aldersgruppen 2-4 år og i aldersgruppen 50-64 år er en vis forhøjet risiko, hvorimod forekomsten i aldersgruppen 5-49 år er meget lav.

Hos børn under 5 år forekommer i gennemsnit pr. år 86 tilfælde (hvoraf 68 er under 2 år) samt 2,2 dødsfald (hvoraf 2 er under 2 år). Ca. 1/3 af tilfældene er meningitis. Omkring 2/3 af små børn, der får alvorlig pneumokoksygdom, var i forvejen raske.

De 7 pneumokoktyper, som den aktuelle vaccine dækker, er i gennemsnit årsag til 64 % af tilfældene, højest i aldersgruppen 6 måneder til 2 år, hvor vaccinen dækker ca. 75 % af tilfældene.

Hos personer fra 5 år og opefter forekommer i gennemsnit pr. år 1.083 tilfælde (hvoraf 798 er 50 år eller derover) samt 199 dødsfald. Heraf skyldes 41 % de 7 pneumokoktyper, som den aktuelle vaccine dækker.

Kun pneumokokmeningitis er i dag anmeldelsespligtigt, hvorfor der forefindes mere detaljerede oplysninger herom end for anden alvorlig pneumokokinfektion, hvor oplysningerne stammer fra et frivilligt system, hvor laboratorier indsender bakterieisolater til Statens Serum Institut.

En opgørelse af anmeldte tilfælde af pneumokokmeningitis over en 5-årig periode fra Statens Serum Institut viser, at 13 % af børn under 5 år får varige følger, herunder høretab og hjerneskader, og at 7 % dør. Dødeligheden ved meningitis er større end for de andre alvorlige sygdomstilstande.

3.3 Forventet effekt på alvorlig sygdom af et børnevaccinationsprogram

Der er fortsat kun én pneumokokvaccine godkendt til brug for børn under 2 år i Danmark. Det drejer sig om Prevenar® fra producenten Wyeth, der beskytter mod 7 pneumokoktyper.

Pneumokokvaccinen til børn beskytter 97 % mod alvorlig sygdom forårsaget af de 7 undertyper, der indgår i vaccinen.

Varigheden af beskyttelsen hos den enkelte kendes ikke, men er mindst 2-3 år. Sundhedsstyrelsen påregner, at vaccination i børnevaccinationsprogrammet mindst beskytter børnene til de er over 4 år.

Direkte effekt hos de vaccinerede børn

Statens Serum Instituts opgørelser over pneumokoktyper og forekomsten af alvorlig pneumokoksygdom har vist, at vaccination med den 7-valente vaccine i børnevaccinationsprogrammet med en tilslutning på 90 % i gennemsnit hos børn under 5 år kan forebygge **48 tilfælde** (56 % af alle tilfælde) af alvorlig pneumokoksygdom pr. år og **1,2 dødsfald**. Dette er stort set samstemmende med analysen i 2001.

Indirekte effekt hos ikke-vaccinerede

Den effekt, der skyldes, at vaccination af børn nedsætter den samlede forekomst i samfundet af de pneumokoktyper, der findes i vaccinen har Statens Serum Institut beregnet til at omfatte **144 tilfælde** (13 % af alle tilfælde) og omkring 30 dødsfald. I beregningerne er den indirekte beskyttelseeffekt, baseret på udenlandske studier, som et forsigtigt skøn sat til 40 % (af sygdom forårsaget af de 7 pneumokoktyper). Hovedparten af de forebyggede tilfælde er blandt personer over 64 år.

En afgørende forudsætning for denne indirekte beskyttelseeffekt er, at der ikke over årene sker en udskiftning af de pneumokobakterier, der vaccineres mod, med andre pneumokobakterier, der er ligeså sygdomsfremkaldende.

I det hele taget skal man være lidt varsom med at overføre erfaringer fra andre lande vedrørende den indirekte effekt, herunder hvor hurtigt den indtræder, og omfanget af den på kortere og længere sigt.

Det er vigtigt, at de to effekter - den direkte effekt på de vaccinerede børn og den indirekte effekt på den øvrige befolkning - holdes adskilt. Det er et vigtigt princip, at vaccination i forhold til eventuelle ulemper skal være til gavn for dem, der vaccineres. I øvrigt har i mange år eksisteret den 23-valente vaccine til personer over 2 år (der dækker omkring 90 % af alvorlige sygdomstilfælde).

3.4 Er nye pneumokokvacciner til børn under 2 år på vej?

Sundhedsstyrelsen er bekendt med, at der er en 10-valent vaccine på vej fra producenten GlaxoSmithKline og en 13-valent fra producenten Wyeth (der også er producent af den aktuelle 7-valente vaccine). Wyeth har oplyst til Sundhedsstyrelsen, at den 13-valente vaccine tidligst kan forventes registreret i 2009.

Statens Serum Institut har ud fra de to vacciners bakterietypedækning beregnet effekten på tilsvarende måde som for den 7-valente vaccine. For overskuelighedens skyld bringes resultaterne af de tre sæt beregninger for henholdsvis direkte og indirekte beskyttelseseffekt samlet i det følgende:

Direkte forebyggelseseffekt pr. år hos de vaccinerede (børn under 5 år).

- 7-valent pneumokokvaccine: **48 alvorlige tilfælde** og **1,2 dødsfald**
- 10-valent pneumokokvaccine: **61 alvorlige tilfælde** og **1,5 dødsfald**
- 13-valent pneumokokvaccine: **68 alvorlige tilfælde** og **1,7 dødsfald**

Uden vaccination forekommer **86 alvorlige tilfælde** og **2,4 dødsfald**.

Indirekte forebyggelseseffekt pr. år hos de ikke-vaccinerede (personer over 4 år, flest ældre).

- 7-valent pneumokokvaccine: **144 alvorlige tilfælde** og **30 dødsfald**
- 13-valent pneumokokvaccine: **235 alvorlige tilfælde** og **46 dødsfald**
- 13-valent pneumokokvaccine: **277 alvorlige tilfælde** og **55 dødsfald**

Uden vaccination forekommer **1.083 alvorlige tilfælde** og **199 dødsfald**.

Når en vaccine med bredere dækning godkendes vil den sandsynligvis kunne erstatte den 7-valente. Det kan dog ikke på forhånd helt udelukkes, at der vil skulle særlige undersøgelser til for at teste samspillet med de øvrige vacciner, der gives på samme tidspunkt.

3.5 Mindre alvorlig sygdom forårsaget af pneumokokker

Pneumokokker kan hos mindre børn hyppigt forårsage mindre alvorlige sygdomsforløb som mellemørebetændelse og lungebetændelse. Mellemørebetændelse kan bl.a. medføre, at børn må have indlagt dræn og kan i sjældne tilfælde føre til permanent nedsat hørelse.

Hos ældre er det især lungebetændelse, der er hyppigt forekommende.

Både mellemørebetændelse og lungebetændelse er meget hyppigt forekommende og kan fremkaldes af mange slags bakterier (og virus). Monitorering af, hvor mange af disse tilfælde, der i Danmark kan tilskrives pneumokokker og specielt af de bakteriertyper, der dækkes af vaccinen, er ikke tilgængelige, men baseret på diverse studier anslås det, at vaccinen hos børn kan forebygge over 10 % af lungebetændelser og 6-7 % mellemørebetændelser samt 20 % af drænindlæggelser i ørerne.

Den indirekte effekt på tilsvarende sygdomme (især pneumoni) i de ældre aldersklasser kan ikke belyses.

3.6 Sundhedsøkonomi

I Danmark er ikke foretaget en sundhedsøkonomisk analyse, men hvis en sådan blev gennemført ville resultaterne formentlig være meget lig resultaterne af en norsk, der blev offentliggjort i 2006: "Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program" (Vaccine 24 (2006) 5690-5699). Fødselskohorten i Norge er 55.000 (65.000 i Danmark).

De vigtigste resultater af den norske analyse er:

- omkostninger ved vaccination med 3 doser af en fødselskohorte er € 11.1 mio.
- omkostninger ved pneumokoksygdom i en fødselskohorte af ikke-vaccinerede børn er € 2,7 mio. (ikke diskonteret). Såvel alvorlige som mindre alvorlige sygdomme er medtaget.
- ekstra omkostninger ved "et vundet leveår" gennem et 3-dosisprogram er € 184.000 uden at tage "herd immunity" effekt på alvorlig pneumokoksygdom i ældre aldersklasser i betragtning. Med denne effekt indregnet er de ekstra omkostninger ved "et vundet leveår" € 90.000.

Endelig gælder, at hvis produktionstab indregnes er indførelse af vaccination omkostningsbesparende.

De økonomiske omkostninger ved at indføre vaccination i det danske børnevaccinationsprogram bliver omtalt i et senere afsnit.

3.7 Vaccinebivirkninger

Givet samtidig med den 5-valente vaccine forventes bivirkninger i form af feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ hos knap halvdelen og $\geq 39^{\circ}\text{C}$ hos 3 % af de vaccinerede, hvorfor antallet af børn, der får feberkrampe forventes at øges. Endvidere er døsighed, irritabilitet, urolig søvn, opkastning, diaré og nedsat appetit almindeligt forekommende som ved de fleste andre vaccinationer.

Lokalreaktioner i form af ømhed og hævelse forventes hos 35 %-40 % (måske flest hos de 1-2-årige).

Overfølsomhedsreaktioner er sjældent rapporteret.

Lægemiddelstyrelsen har oplyst, at der i sjældne tilfælde har været observeret tilfælde af respirationspause i > 20 sekunder (apnø), sædvanligvis ledsaget af langsom puls (bradycardi) i tæt tidsmæssig relation til vaccination, især hos for tidligt fødte børn. Apnøtilfælde er ikke et helt ukendt fænomen også i forbindelse med andre vaccinationer. Pneumokokvaccination har ikke været registreret som årsag til dødsfald

I Norge, der påbegyndte vaccination juli 2006 har ikke (pr. 9. marts 2007) været rapporteret om alvorlige bivirkninger.

Wyeth har i marts 2007 oplyst til Sundhedsstyrelsen, at der i alt på verdensplan er givet 150 millioner doser Prevenar® uden der har været påvist uventede alvorlige bivirkninger.

WHO har i januar 2007 efter gennemgang af bivirkningsrapporter siden vaccinen er blevet markedsført i 2000, offentliggjort, at der ikke er identificeret større problemer vedrørende vaccinen sikkerhed, men at overvågning fortsat er vigtig.

4 Særlige problemstillinger

Hvis pneumokokvaccination inkluderes i det danske børnevaccinationsprogram, er det hensigtsmæssigt at give vaccinen samtidig med den vaccine, der gives, når børnene er 3, 5 og 12 måneder gamle, og som beskytter mod de 5 sygdomme: difteri, stivkrampe, kighoste, polio og meningitis forårsaget af den såkaldte Hib-bakterie, (*Hæmophilus influenzae* type B). Til det brug anvendes i dag den godkendte vaccine, DiTeKiPol/Act-Hib Statens Serum Institut, Komb, der i så fald skal gives sammen med den pneumokokvaccine, der i Danmark er godkendt til børn, Prevenar® Wyeth.

Ud over de ”almindelige” problemstillinger, der skal løses, når der skal indføres vaccination mod en ny sygdom i børnevaccinationsprogrammet (fx overvågning af virkning og bivirkninger og sikring af vaccineforsyning, se senere), er der nogle særlige problemstillinger i forbindelse med vaccination mod pneumokoksygdom.

Disse skyldes, at mange undertyper af pneumokokbakterien kan forårsage sygdom, samt at vaccinen, der i sig selv indeholder 7 aktive vaccinekomponenter skal gives på samme tidspunkt, hvor der i dag vaccineres mod 5 andre sygdomme samt endelig, at vaccinen anbefales givet i form af et 3-dosis-program (og ikke 4-dosis, som vaccinen oprindeligt er indregistreret til).

Sundhedsstyrelsen har indhentet kommentarer fra Statens Serum Institut og Lægemiddelstyrelsen til belysning af problemstillingerne.

4.1 Negativ indvirkning på andre vacciner?

I mange af de studier, der er udført siden Prevenar® fik markedsføringstilladelse, er vaccinen givet som en del af de pågældende landes vaccinationsprogrammer. Der er ikke påvist klinisk betydende negativ indflydelse hverken af pneumokokvaccinen på virkningen af de øvrige vacciner eller af de øvrige vacciner på virkningen af pneumokokvaccinen.

Laboratorieundersøgelser har imidlertid vist, at der kan være en vis interaktion mellem pneumokokvaccinen og kombinerede børnevacciner, der kan resultere i at antistofniveauer over for de enkelte vaccinekomponenter kan påvirkes. De vaccinekomponenter, der især er relevante, er

- Hib-vaccinen, der i et studie i Sverige har udvist lavere antistofniveauer end forventet efter 2. vaccination, men tilfredsstillende respons efter 3. vaccination.
- Kighostevaccinen, hvor der har været observeret varierende og inkonsistent mindre reduktion af antistoffer rettet mod især kighostevaccinekomponenter, der ikke er relevante for den kighostevaccine, der anvendes i Danmark. Et lavere antistofrespons på den komponent, der er aktiv i den kighostevaccine, der bruges i Danmark, kan dog ikke fuldstændig udelukkes.

Størst udfald har der været med hensyn til hepatitis B vaccine, men denne indgår ikke i det danske vaccinationsprogram.

I studierne, som ikke er gennemført i Danmark, har man ikke anvendt den 5-valente vaccine, som anvendes i det danske program, men vaccineprodukter, der beskytter mod de samme sygdomme. Vaccinationsudvalgets eksperter samt Statens Serum Institut og Lægemiddelstyrelsen er enige om, at der ikke er grund til at formode, at situationen skulle være en anden for den 5-valente vaccine, der bruges i Danmark.

På ovenstående grundlag finder Sundhedsstyrelsen ikke, der er behov for at gennemføre studier i Danmark af de to godkendte vacciner, men finder, at overvågningen af især sygdom forårsaget af Hib-bakterien og kighoste skal være så finmasket, at hvis der, mod al forventning, skulle vise sig et problem, vil dette blive opdaget hurtigst muligt. Det samme ville i øvrigt også gælde, hvis Prevenar® skulle kombineres med andre vacciner indeholdende kighoste- og Hib-vaccine.

Intensiveret overvågning af Hib-sygdom og kighoste

I dag er meningitis forårsaget af Hib-bakterien samt kighoste for børn op til 2 år individuel anmeldelsespligtig. Endvidere fungerer en frivillig ordning, hvor de klinisk mikrobiologiske afdelinger indsender laboratoriedata fra positive tilfælde til Statens Serum Institut.

Overvågning af Hib-sygdom kan forbedres ved at indføre pligt for laboratorier til at indberette påvisning og indsende isolater af Hib-bakterien til Statens Serum Institut fra patienter med meningitis – eller anden invasiv Hib-sygdom. Skønsmæssigt vil dette pr. år dreje sig om under 20 isolater pr. år. Dette vil betyde, at overvågningen af alvorlig sygdom forårsaget af Hib-bakterien vil blive mere fuldstændig samt at bakterieisolaterne kan undertypes.

Overvågning af kighoste kan forbedres ved at indføre pligt for laboratorier til at indberette laboratoriedata til Statens Serum Institut fra patienter med kighoste. Indberetningerne vil medføre, at der kan rykkes for manglende anmeldelser på børn med kighoste under 2 år samt, at der kan fremstilles pålidelige opgørelse af forekomsten af kighoste også hos større børn og voksne.

4.2 Stigning i antal sygdomstilfælde forårsaget af andre pneumokoktyper?

Det er velkendt at pneumokokvaccination kan medføre en ændret fordeling af pneumokoktyper, så nye typer kommer til at dominere på bekostning af de typer, som der vaccineres mod. Hidtil har et sådant typeskift ikke haft større klinisk betydning, men det kan ikke udelukkes, at det kan få det.

Det anbefales derfor, at det løbende overvåges, om der sker et typeskift blandt isolater fra patienter med invasiv pneumokoksygdom efter indførelse af vaccination.

Intensiveret overvågning af pneumokoksygdom

I dag er det kun purulent pneumokok-meningitis, der er anmeldelsespligtig, og der er ingen formelle krav om indsendelse og typning af pneumokokisolater fra patienter med invasiv pneumokoksygdom. Der fungerer en frivillig ordning, hvor de klinisk mikrobiologiske afdelinger indsender pneumokokisolater med oplysning om type af prøvematerialets art til Statens Serum Institut, hvor bakteriestammen types og undersøges for antibiotikaresistens.

Overvågningen af alvorlig pneumokoksygdom kan forbedres ved at der indføres pligt for laboratorier til at indberette påvisning og indsende isolater af pneumokokbakterien fra patienter med invasiv pneumokoksygdom til Statens Serum Institut. Dette vil medføre, at vaccinationseffekten kan følges i alle aldersgrupper, herunder også om der sker skift i de pneumokoktyper, der forårsager invasiv pneumokoksygdom eller i disses antibiotikaresistens.

I øvrigt har der i Ugeskrift for Læger 169/6, 5.februar 2007 været offentliggjort en undersøgelse vedrørende bakteriel meningitis i Danmark 2002 og 2003. Undersøgelse viste, at ikke alle tilfælde af pneumokokmeningitis og Hib-meningitis bliver anmeldt, som de burde. Dette understøtter, at der indføres pligt til at indsende isolater.

I Norge var i forvejen individuel meldepligt for systemisk pneumokok- og Hib-sygdom samt pligt til indsendelse af isolater. Overvågningen af alvorlig pneumokoksygdom hos børn under 5 år er blevet intensiveret i Norge efter indførelse af vaccinationsprogrammet, idet der i tillæg til den almindelige meldeblanket nu benyttes et særligt spørgeskema, bl.a. indgår detaljerede oplysninger om underliggende sygdom og kontakt til daginstitutioner. Alle kontaktes, dels for at validere et ny-etableret vaccinationsregister (SYSVAK), dels for at få valide data for forekomsten af systemisk pneumokoksygdom med henblik på at følge effekten af vaccinationsprogrammet på sygdom forårsaget både af pneumokokker, der dækkes/ikke dækkes af vaccinen.

4.3 Er et 3-dosisprogram tilstrækkeligt?

I USA, hvor vaccinen har været mest anvendt er den givet i et 4-dosisprogram. I bl.a. Norge, England og Belgien er valgt et 3-dosisprogram.

Prevenar® er godkendt til aktiv immunisering mod invasiv sygdom forårsaget af 7 pneumokoktyper (*Streptococcus pneumoniae* serotype 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F) af spædbørn og mindre børn i alderen fra 2 måneder til 2 år samt til ikke-vaccinerede børn i alderen 2 til 5 år. M.h.t. førstnævnte gruppe gives 3 doser på hver 0,5 ml, første dosis gives normalt i alderen 2 måneder og med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. En fjerde dosis anbefales i det andet leveår.

I 2004 foretog man en evaluering af et 3-dosis regime med henblik på harmonisering med det svenske vaccinationsprogram, som indebærer vaccination af børn i alderen 3, 5 og 12 måneder – altså helt svarende til det danske program. Data blev indhentet i et åbent, ukontrolleret studie inkluderende 83 børn. I 13 måneders alderen, 1 måned efter 3. dosis, var koncentrationen af serotype-specifikke antistoffer væsentlig forhøjet og for alle serotypernes vedkommende svarende til de koncentrationer, der ses efter en serie på 4 doser. I 6 måneders alderen, altså 1 måned efter 2. dosis, var koncentrationerne af antistoffer mod serotyperne 6B og 23F dog noget lavere, end hvad der ses efter 3. dosis i 4-dosis regimet. Data blev analyseret og man indførte i produktresuméet disse resultater – idet man tilføjede at den kliniske relevans af disse observationer ikke er kendt.

Lægemiddelstyrelsen er ikke bekendt med, at der siden skulle være indrapporteret observationer af hyppigere forekomst af infektioner forårsaget af serotype 6B og 23F i lande, hvor Prevenar® indgår i børnevaccinationsprogrammet. Dette er heller ikke sket i Norge, men data er endnu meget sparsomme.

Ud over, at virkningen af et 3-dosis program således er sammenlignelig med virkningen af et 4-dosis program, er Sundhedsstyrelsen af den opfattelse, at et 3-dosis program må formodes at have mindre (negativ) indvirkning på det øvrige program og vil endvidere være mere cost-effektivt.

Dog bør virkningen følges nøje, hvilket kan ske via det system, der etableres for at følge fordelingen af pneumokoktyper, som beskrevet i det foregående afsnit.

Vaccinationsregister

Statens Serum Institut har inden for de senere år etableret et Vaccinationsregister, hvorefter fremgår de givne vacciner og vaccinationstidspunkter. Samkøring med sygdomsregisteret er grundlaget for, at der kan indhentes nærmere oplysninger om sygdomstilfælde hos personer, der er blevet syge på trods af vaccination ("vaccine-failures"). Der skal dog etableres hjemmel til, at Statens Serum Institut for vaccine-rede børn, der på trods af vaccination har fået invasiv pneumokoksygdom eller Hib-sygdom kan indhente relevante supplerende oplysninger vedrørende sygdomsforløb og vaccination fra den læge, der har indsendt prøven og fra den læge, der har vaccineret patienten. I dag er der alene hjemmel, hvis sygdomstilfældet har været meningitis. Sundhedsstyrelsen forudsætter, at Statens Serum Institut fra Datatilsynet indhenter godkendelse til, at data fra sygdomsovervågningssystemet kan samkøres med dette.

5 Andre problemstillinger

5.1 Opstartsprogram ("catch-up", indhentningsprogram)

Hvis programmet iværksættes, vil kommende børn og børn, der er under 3 måneder på pågældende tidspunkt, blive tilbudt vaccination planmæssigt, hvorimod dette ikke gælder lidt ældre børn, der allerede er påbegyndt børnevaccinationsprogrammet. Der skal således tages stilling til, hvorvidt og givet fald børn i aldersgruppen 4 måneder - 2 år i en overgangsperiode skal tilbydes vaccination.

Den største risiko for alvorlig pneumokoksygdom er hos børn i alderen under 2 år og vaccination påregnes at beskytte i hvert fald op til 5-årsalder, hvorefter sygdomsrisikoen i mange år frem er lille.

Statens Serum Institut har estimeret den direkte beskyttende effekt af et opstartsprogram baseret på et studie (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(9546):1495-1502)), hvor et 3-dosis program, som foreslået anvendt i det danske børnevaccinationsprogram og en opstartsstrategi er blevet vurderet.

Det opstartsprogram, der er blevet vurderet er:

Alder 4-11 måneder: Der gives i alt tre vaccinationer, minimumsintervallet mellem 1. og 2. dosis skal være 1 måned og 3. dosis gives, når barnet er 12 måneder, dog skal der mindst være 2 måneder mellem 2. og 3. dosis. Fx kan vaccinerne gives, når barnet er 4, 5 og 12 måneder eller 5, 6 og 12 måneder eller 11, 12 og 15 måneder.

Alder 12-23 måneder: Der gives i alt to vaccinationer med minimum to måneders interval.

Pneumokokvaccinen kan gives på samme tidspunkt som både DiteKiPol/Hib-vaccinen eller MFR-vaccinen, men gives separat.

Et sådant opstartsprogram har Statens Serum Institut ved en tilslutning på 100 % estimeret vil forebygge i alt 40 tilfælde af alvorlig pneumokoksygdom hos børn under 5 år, herunder ét dødsfald.

Kohorte	Kohorte str.	4-11 mdr.	12-23 mdr.	2-4 år	I alt
4-11 mdr.	8/12 kohorte	6	8	6	20
12-23 mdr.	1/1 kohorte	-	12	8	20
I alt					40

Ved 90 % tilslutning vil det således dreje sig om 36 tilfælde.

Hertil kan påregnes en vis indirekte beskyttelse af blandt andet uvaccinerede børn under tre måneder.

Sundhedsstyrelsen kan tilføje, at risikoen for alvorlig pneumokoksygdom stort set er uændret høj for hele aldersgruppen 6-17 måneder, mens den reduceres med lidt over 50 % for aldersgruppen 18-24 måneder. Dette indebærer, at et opstartspro-

gram for aldersgruppen op til 17 måneder vil forebygge omkring 35 tilfælde (sammenlignet med 40 tilfælde) og ved 90 % tilslutning 32 tilfælde (sammenlignet med 36 tilfælde).

For børn over 2 år anbefales som hidtil vaccination med den 23-valente polysakkaridvaccine af børn tilhørende definerede risikogrupper.

Et opfølgningsprogram bør tilstræbes færdiggjort inden for den kortest mulige tidsramme og skal tilpasses i forhold til kapacitet hos praktiserende læger samt vaccineleverance.

Endelig kan nævnes, at det norske program, der startede 1. juli 2006, kom til at omfatte børn født efter 1. januar 2006, dvs. der ikke var indhentningsprogram for børn over 6 måneder. Årsagen var, at der politisk ikke kunne vedtages den tilstrækkelige økonomi til dette. Sundhedsfagligt har det været vanskeligt at forklare de norske forældre (og sundhedspersonale), at vaccination alene blev tilbudt ”nye” børn samt børn op til 6. måneders alder.

5.2 Bivirkninger

Lægemiddelstyrelsen har oplyst, at man ikke har planer om at iværksætte en særlig form for overvågning af bivirkninger i forbindelse med pneumokokvaccination. Der anvendes det samme skema i forbindelse med indberetning af bivirkninger for alle lægemidler.

Statens Serum Institut har gjort opmærksom på, at der ved inkludering af en ny vaccine i børnevaccinationsprogrammet må forventes en øget indberetning af systemiske og lokale bivirkninger.

I Norge er indført skærpet overvågning af bivirkninger ved brug af særligt ”Prevenar” skema, der udfyldes i alle tilfælde, hvor forældre henvender sig, hvor barnet er vaccineret (helsecenter) eller ved anden kontakt med sundhedsvæsenet.

5.3 Vaccinationstilslutning

I Danmark overvåges vaccinationstilslutningen til børnevaccinationsprogrammet via praktiserende lægers afreportering til Sygesikringen. Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut, anvender disse personidentificerbare data i det tidligere omtalte vaccinationsregister til overvågning af vaccinationstilslutningen. Pneumokokvaccination skal inkluderes i dette overvågningssystem med en unik kode.

5.4 Fremskaffelse af vaccine

Der er i dag kun en registreret vaccine på markedet, og der vil derfor som udgangspunkt ikke skulle afholdes et EU-udbud for indkøbet af vaccinen.

Statens Serum Institut har oplyst, at leverandøren har oplyst, at der vil gå ca. fire måneder efter en ordre er afgivet indtil levering af nok pneumokokvaccine til at

opstarte programmet. Det årlige behov er omkring 180.000 doser og det anslås, at der før start skal indkøbes omkring 100.000 doser for at starte udrulningen af programmet. Herefter skal der indkøbes ca. 50.000 doser pr. kvartal. Dertil kommer vaccine til et evt. opstartsprogram, der som foreslået i alderen 4-17 måneder. ved 90 % tilslutning vil kræve også omkring 180.000 doser.

Statens Serum Institut har forespurgt andre lande om de har haft leveringsproblemer, herunder Norge. Der har til dato ikke været sådanne problemer.

6 Anbefaling om indførelse af pneumokokvaccination i det danske børnevaccinationsprogram

På ovennævnte sundhedsfaglige grundlag anbefaler Sundhedsstyrelsen, at der indføres vaccination mod pneumokoksygdom i det danske børnevaccinationsprogram. Pneumokokvaccinen gives tre gange på samme alderstrin (3, 5 og 12 måneder), som der i dag gives en kombinationsvaccine mod 5 øvrige sygdomme. De to vacciner skal gives på separate indstikssteder.

I en overgangsperiode anbefaler Sundhedsstyrelsen endvidere, at der på kortest mulig tid gennemføres opstartsprogram for børn i alderen 4 - 11 måneder med tre vaccinationer og for børn i alderen 12 - 17 måneder med to vaccinationer.

Endelig anbefaler Sundhedsstyrelsen, at der indføres pligt for laboratorier til at indberette påvisning og indsende isolater af pneumokokbakterien og af Hib-bakterien fra patienter med alvorlig sygdom samt indberette påvisning af kighoste. Isolater og data indsendes til Statens Serum Institut, der endvidere skal kunne indhente supplerende oplysninger vedrørende vaccination og sygdomsforløb hos den læge, der har indsendt prøven og hos den læge, der har vaccineret patienten.

7 Opgaver

Af det følgende fremgår en oversigt over de enkelte opgaver, der skal udføres, hvis det beslutes at indføre pneumokokvaccination baseret på Sundhedsstyrelsens anbefalinger.

7.1 Etablering af lovgrundlag

Lovforberedelse og ændring i Bekendtgørelse nr. 1171 af 7. december 2005 om gratis vaccination mod visse smitsomme sygdomme mv.

7.2 Ændringer vedrørende sygdomsovervågning

- Gennemførelse af ændringer i bekendtgørelse og vejledning om anmeldelse (udvidelse af laboratoriemeldepligt) med udarbejdelse af ”case” definitioner for de forskellige sygdomstilstande, herunder vaccinesvigt
- Gennemførelse af ændrede procedurer mv. på Statens Serum Institut og i regionale laboratorier
- Etablering af hjemmel samt udarbejdelse af særlig meldeblanket til brug for indhentning af supplerende oplysninger for patienter under 5 år med invasiv pneumokoksygdom og Hib-sygdom

7.3 Overvågning af vaccinationstilslutning

I samarbejde med Praktiserende Lægers Organisation og Danske Regioner (Løn- og Takstnævnet), indføres en unik kode for pneumokokvaccination, som angives i forbindelse med lægens afregning til Sygesikringen.

7.4 Fremskaffelse af vaccine

Indgåelse af kontrakt med vaccineproducenten.

7.5 Aftale om at udføre vaccination

Indgåelse af aftale mellem Praktiserende Lægers Organisation og Danske Regioner.

7.6 Information

- Til sundhedsvæsen, herunder læger, der skal vaccinere og til laboratorier.
- Til befolkning, først og fremmest forældre.