

Invasiv pneumokockinfektion kan ge meningit hos barn

Osäkert om USA-vaccin skyddar tillräckligt många



MARGARETA ERIKSSON, med dr, överläkare, Margareta.Eriksson@karolinska.se

RUTGER BENNET, med dr, överläkare, rutger.bennet@karolinska.se

DAGMAR FUHRMANN, bitr överläkare; samtliga vid Astrid

Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

CHRISTIAN G GISKE, med dr, ST-läkare

MARGARETA RYLANDER, med dr, överläkare, båda vid Klinisk mikrobiologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Under senare år har flera infektionsförebyggande åtgärder för barn lanserats, t ex vaccin mot rotavirus och pneumokocker samt immunglobulin mot RS-virus. De har rönt stor medial uppmärksamhet. För att avgöra hur de skall prioriteras krävs kunskap om de aktuella sjukdomarnas svårighetsgrad och frekvens i den befolkningsgrupp som kan bli föremål för åtgärden. Dessa förhållanden skiljer sig nämligen väsentligt mellan olika länder och regioner. Sedan början av 1980-talet insamlar vi på Astrid Lindgrens barnsjukhus information om barn med olika infektionssjukdomar. Vi samarbetar därvid med mikrobiologiska laboratoriet, för att kunna inkludera alla för ifrågavärande genomgång aktuella patienter. Arbetet har underlättats av konstanta rutiner på barninfektionsavdelningen, där samma överläkare sedan 30 år kontrollerat all diagnostik.

Astrid Lindgrens barnsjukhus, öppnat 1998, är beläget i norra Stockholm och har en födelsekohort på 10 000–11 000 barn i upptagningsområdet. Till sjukhuset remitteras även barn med vissa kroniska sjukdomar samt sådana som kräver intensivvård. Vid beräkning av risker och frekvenser håller vi isär barnen från vårt eget område och dem som inremitterats från andra upptagningsområden. Vi vill här presentera vår erfarenhet av invasiv pneumokockinfektion samt diskutera aktuella kunskaper om pneumokockvaccination.

METOD

Alla patienter med blododling positiv för pneumokocker 1998–2005 identifierades. För varje patient registrerades risk-

faktorer, förlopp och infektionsfokus. Samtliga patienter med bakteriell meningit 1998–2005 identifierades (allmän vaccination mot Haemophilus influenzae infördes 1993). Barn som tillfrisknade följdes på neurologavdelning. Barn remitterade för intensivvård följdes på sitt hemsjukhus.

RESULTAT

Totalt diagnostiserades 92 vårdkrävande episoder av invasiv pneumokocksjukdom hos 85 individer (Tabell I). I tabellen visas också riskfaktorer, åldersfördelning och sjukdomsmanifestation. Incidensen hos 0–6-åringar blev 15/100 000, hos 0–2-åringar 33/100 000. Vanligaste manifestation var hos de yngre meningit och etmoidit, hos de äldre sepsis och pneumoni. Underliggande riskfaktorer var vanligast vid sepsis hos yngre och vid meningit hos äldre barn.

I Tabell II visas samtliga meningiter. Som synes dominerar pneumokockerna. Incidensen under åttaårsperioden var 5,2/100 000/år i åldersgruppen 0–6 år och 16/100 000/år 0–2 år. Meningokocker och H influenzae förekom hos enstaka barn och varierade från 0–3 per år.

Rutinmässig serotypning av pneumokocker utfördes inte. Sporadisk typning påvisade såväl sådana serotyper som ingår i vaccinet som sådana som inte ingår (speciellt serotyp 7, se diskussion nedan). Ett isolat visade nedsatt penicillinkänslighet, och nio var resistent mot erytromycin.

Som riskfaktorer räknades tillstånd som var kända före insjuknandet. Gruppen »tidigare friska« innehåller sålunda tre barn som efter första pneumokockepisoden visade sig ha en immundefekt. Två av dessa insjuknade igen senare under perioden och räknades då som barn med riskfaktorer.

I Tabell I har de olika barnens riskfaktorer delats in i fyra grupper. Som »immunologisk riskfaktor« räknas malignitet (7 barn), primär immundefekt samt ett fall av nefros respektive systemisk lupus erythematosus, SLE. Barn med neurologiska handikapp utgör också en heterogen grupp med CNS-missbildningar, CNS-shunt, encefalopati med muskelsvaghet och därav följande andningsbesvär samt ett barn med tidigare skalltrauma. Till gruppen med luftvägsbesvär förde vi ett barn med svårt hjärtfel.

TABELL I. Invasiv pneumokockinfektion i eget upptagningsområde under 8 år. Manifestationer i relation till riskfaktorer och ålder.

	Manifestation					
	Totalt	Sepsis	Pneumoni	Meningit	Sinuit	Övriga
Tidigare friska	58	9	14	27	7	1
Riskfaktorer	34	13	12	7	1	1
Neonatala			1			
Neurologiska m m	2	4	4			
Immunologiska	9	4	3			1
Luftvägsrelaterade	2	3			1	
Åldersgrupper						
0–3 månader	6	2		4		
3 mån–2 år	47	10	7	23	7	
>2 år	39	10	19	7	1	2

SAMMANFATTAT

Invasiv pneumokocksjukdom förekommer med en incidens på 15/100 000 förskolebarn och är vanligast under de två första levnadsåren.

Ungefär hälften utgörs av meningit, som ger sequelae hos ca 25 procent av drabbade barn. På vårt sjukhus dog ett av 47 barn med meningit under 8-årsperioden.

Det finns ett vaccin som är ef-

fektivt mot de sju serotyper som är vanligast i USA.

Kunskaperna om vilka serotyper som finns hos svenska barn är ofullständiga, men sannolikt skulle USA-vaccinet inte vara lika effektivt här.

Om man vill erbjuda det amerikanska vaccinet till svenska barn bör man därför nog överväga hur effekten skall utvärderas.

annons

TABELL II. Bakteriell meningit – utfall i relation till etiologi och population.

Etiologi	Eget område			Remitterade		
	Totalt	Friska	Sequelae	Totalt	Friska	Sequelae
Pneumokocker	34	27(79 procent)	3 neurologiska 3 döva 2 hörselskadade	13 ¹	6(46 procent)	4 neurologiska 2 hörselskadade
H influenzae	5 ¹	3	1 döv	2	1	1 neurologiskt
Meningokocker	8 ¹	7		4	4	
Grupp B-streptokocker	6	6		2	1	1 neurologiskt
Övriga	2		2 neurologiska	3	3	

¹ Ett dödsfall

Resttillstånd som neurologisk skada/psykomotorisk retardation var vanligare hos de svårt sjuka barn som remitterats för intensivvård än i den blandade, egna populationen (Tabell II). Troligtvis är skador något vanligare vid pneumokockgenes än vid annan etiologi, men vad gäller mortalitet ses ingen skillnad. Ett barn vardera med pneumokock-, Haemophilus- respektive meningokockmeningit avled. Två av dessa barn inkom döda efter snabbt förlopp i hemmet, det tredje dog under intensivvård.

DISKUSSION

Invasiv pneumokocksjukdom. Internationellt rapporteras frekvenser [1] från 10 till 80/100 000 barn i åldern 0–5 år. Orsaken till denna variation kan vara olika rutiner för när blododling ska tas. I USA har det länge varit rutin att blododla alla barn med feber >39°C även om de inte sjukhusvårdas. Studier av barn som söker för hög feber i öppenvård och visar sig vara positiva i blododling, så kallad ockult bakteriemier, har visat att upp till 80 procent spontanläker utan behandling då etiologin utgörs av pneumokocker [2]. Ytterligare svårigheter uppstår vid försök att jämföra frekvenser från olika länder, då åldersintervallen varierar mellan 0–2 och 0–6 år [1, 3].

När det gäller meningit är internationellt i västvärlden frekvensen likartad, 3–6/100 000 barn per år. I vårt upptagningsområde fann vi en frekvens av 5,2/100 000 0–6 år och hela 16/100 000 0–2 år. Detta talar för att vi fått med majoriteten av barn med allvarlig invasiv pneumokocksjukdom, även om antalet bakteriemier, jämförelsevis ointressanta i sammanhang, är lägre än i rapporter från USA.

Ett barn som inkluderades insjuknade utomlands (Jemen) i meningit och vårdades senare vid Astrid Lindgrens barnsjukhus. Under en tioårsperiod har vi sett ytterligare ett barn som vårdats utomlands (Turkiet) i låg ålder för meningit och som har svåra resttillstånd. Kanske bör små barn som åker till föräldrarnas hemländer vaccineras mot såväl pneumokocker som andra patogener.

Majoriteten av barn med invasiv pneumokocksjukdom är i åldersgruppen 0–2 år. Där förekommer huvuddelen såväl av spontanläkande bakteriemier som av allvarliga meningiter. Riskfaktorer är här inte lika framträdande som hos äldre barn, och man skulle inte nå hela denna låga åldersgrupp med en rikad riskgruppsvaccination.

Vi kunde identifiera andra riskfaktorer än låg ålder hos en tredjedel av patienterna. Speciellt hos barn med upprepade episoder var riskfaktorer vanliga. Det gällde framför allt neuro-

»Majoriteten av barn med invasiv pneumokocksjukdom är i åldersgruppen 0–2 år. Där förekommer huvuddelen såväl av spontanläkande bakteriemier som av allvarliga meningiter.«

»Meningit är den allvarligaste formen av invasiv pneumokockinfektion.«

logiska skador/skalldefekter och nedsatt immunförsvar. För tidig födsel har ansetts vara en annan riskfaktor, vilket vi inte kunde verifiera. Barn med lungsjukdom inklusive astma har rapporterats ha en högre frekvens av pneumokockpneumoni, men hos oss var detta inte påtagligt. Då det rör sig om små material måste såväl våra som andras siffror tolkas försiktigt.

Meningit. Meningit är den allvarligaste formen av invasiv pneumokockinfektion. Riskfaktorer för meningit i form av tidigare skallskada och neurologiskt handikapp förekommer framför allt hos äldre barn. Vi har angett prognosen som frekvens av grav neurologisk skada, dövhet samt lindrigare hörselskada. Även barn med bakteriell meningit av annan genes än pneumokocker har inkluderats för att bedöma om pneumokockmeningit, som tidigare hävdats, har en avvikande prognos.

Dödsfall förekom vid såväl pneumokock- som Haemophilus- och meningokockgenes. Svår neurologisk skada och hörselskada fann vi efter Haemophilus- och pneumokockgenes. Få fall av meningokockmeningit förekom. Tidigare ansåg man att pneumokockmeningit hade en sämre prognos än meningit orsakad av H influenzae. Vårt material är dock för begränsat för att avgöra om detta gäller fortfarande eller om vi fått en grupp barn med pneumokockmeningit med bättre prognos.

Höga siffror för såväl mortalitet som bestående skada refereras inte sällan i översiktsartiklar avseende pneumokockvaccinationens betydelse. Dessa högre siffror har sitt ursprung från studier i USA och har en tendens att avrundas uppåt. I den senaste publicerade studien [4] var mortaliteten 7 procent, hörselskador 37 procent, neurologisk skada vid utskrivningen 15 procent, det vill säga närmare 50 procenta sequelae. Det är svårt att veta om man hänvisar till ett populationsbaserat material eller grundar sig på ett material med barn med svårare sjukdom. Det är också möjligt att rutinen att ge vankomycin som tillägg till cefalosporin i själva verket försämrat prognosen [4]. Från flera andra västländer, bl a Storbritannien och Finland, där materialen oftast är bättre populationsbaserade, har rapporterats något lägre mortalitet och något lägre frekvens av neurologisk skada [3].

Hörselskador tycks i alla studier ha ökat [5]. Detta har troligtvis flera förklaringar. I tidigare studier med lägre frekvens förorsakades meningit huvudsakligen av H influenzae medan pneumokocker nu dominerar. Det är troligt att pneumokockgenes leder till hörselskada i större utsträckning än H influenzae och meningokocker. En annan orsak är att »hörselskada« i dag är ett vidare begrepp, som inkluderar även lindrigare, ensidig hörselnedsättning.

Även om prognosen vid pneumokockmeningiter hos barnen

»En av frågorna är nu om allmän pneumokockvaccination i andra länder skulle vara lika framgångsrik som den varit i USA.«

som vårdats vid Astrid Lindgrens barnsjukhus är något bättre än den som generellt rapporteras i översiktsartiklar, utgör pneumokockmeningit ett allvarligt tillstånd med lång vårdtid och oftast lång rehabilitering. Flera uppföljningsstudier har dessutom rapporterat att upp till en tredjedel av barnen har lättare skolproblem, hyperaktivitet och ospecifika symtom som huvudvärk [6, 7].

Vaccination. Pneumokockvaccination har tidigare diskuterats i Läkartidningen [8], och endast en kort översikt kommer här att ges.

Ett vaccin mot pneumokocker började prövas redan under första hälften av 1900-talet, bl a på gruvarbetare i Sydafrika. Ett polysackaridvaccin mot 23 olika serotyper har använts för vaccination av äldre. Effektiviteten har diskuterats, men vaccination rekommenderas för äldre och vissa riskgrupper.

Ett stort framsteg gjordes när man lyckades framställa ett konjugerat polysackaridvaccin, användbart från tidig ålder. Vaccinet är aktivt mot de sju serotyper som var vanligast vid allvarlig sjukdom i USA [8]. Allmän vaccination infördes där 2000 och blev en framgång, med en minskning av invasiv sjukdom inte bara hos vaccinerade, utan också bland ovaccinerade jämnåriga, äldre barn och vuxna, så kallad flockeffekt. Denna effekt har kvarstått i minst fem år. I diskussionen framkommer dock en oro för hur långvarig flockeffekten är och risken för att i vaccinet icke ingående serotyper ska ge upphov till invasiv sjukdom. Steg i denna riktning har observerats hos både barn, riskindivider och äldre, men förändringen är betydligt mindre än den vinst som vaccinationen hittills inneburit. Förutom skydd mot invasiv pneumokocksjukdom fann man ett 20-procentigt skydd mot pneumoni, ett 6-procentigt skydd mot otit samt en minskad förekomst av penicillinresistenta stammar som ingick i vaccinet.

En av frågorna är nu om allmän pneumokockvaccination i andra länder skulle vara lika framgångsrik som den varit i USA. Introduktionen har gått långsammare i Europa, även om många länder rekommenderar vaccination av bl a riskgrupper. Flera länder överväger generell vaccination, t ex Frankrike och Spanien, där nedsatt penicillinkänslighet är ett stort problem. I Sverige har vi ännu en låg frekvens av nedsatt penicillinkänslighet. Det finns dock regionala skillnader med högre förekomst i södra och lägre i norra Sverige. Detta skulle kunna utgöra en grund för olika vaccinationspolicyer i olika delar av landet.

En anledning till den långsamma introduktionen i Europa kan vara att en lägre andel av här vanligt förekommande serotyper täcks av det sjuvalenta vaccin som används i USA och att man avvaktar introduktion av nya vacciner, som skulle vara effektivare. I vårt land har gjorts begränsade studier för att titta på distributionen av olika serotyper. En studie av 166 stammar från 1998 till 2001 från 19 laboratorier visade på en potentiell täckning på 53–68 procent, dock med bättre täckning hos barn yngre än 2 år (74 procent). I en studie från samma period från

»Trots ett framgångsrikt vaccinationsprogram ser vi fortfarande fall av Haemophilus-meningit som leder till neurologisk skada respektive dövheter.«

»Om man överväger att införa ett vaccin som skulle fördubbla kostnaden för barnvaccinationsprogrammet, är det särskilt angeläget att ta reda på vilka serotyper som förekommer hos förskolebarn.«

sydvästra Sverige, omfattande 836 stammar, varav 58 från barn, fann man en 46-procentig täckning för det sjuvalenta, godkända vaccinet medan det 10–11-valenta vaccin som befinner sig i slutfasen för godkännande skulle ge en 93-procentig täckning. Vid vår typning av enstaka stammar från blod och likvor fann vi flera av typ 7, som inte ingår i det sjuvalenta men väl i det ovan nämnda 10–11-valenta vaccinet [9, 10]. Det är svårt att förutsäga vilken flockeffekt vi i Sverige kan vänta oss vid användning av sjuvalent vaccin med denna jämförelsevis låga täckningsgrad.

Trots ett framgångsrikt vaccinationsprogram ser vi fortfarande fall av Haemophilus-meningit som leder till neurologisk skada respektive dövhet. Samtliga barn med Haemophilus-meningit i vårt material hade erhållit två men inte sin tredje vaccindos. Det är viktigt att vara medveten om att man trots ett allmänt vaccinationsprogram ser fall av meningit, vilket troligtvis för oss är naturligt men inte alltid för föräldrarna. Det pneumokockvaccin som i dag finns tillgängligt kommer att ha en sämre täckning, och troligtvis kommer vi att se fler fall som riskerar att av lekmän uppfattas som vaccinationsmisslyckanden.

Den bästa effekten av ett pneumokockvaccin skulle uppnås i låginkomstländer. Invasiv bakterieinfektion inkluderande meningit är där minst tio gånger vanligare än i västländer. Två stora studier med niovalent vaccin har genomförts i Gambia och Sydafrika. I Gambia kunde man visa en sänkning av all sjuklighet med 15 procent och en lika stor sänkning vad gällde behov av sjukhusvård. Behovet av sjukhusvård för pneumoni minskade med 37 procent. I Sydafrika kunde man visa effektivitet bland såväl HIV-positiva som HIV-negativa barn och en minskning av luftvägsinfektioner speciellt hos HIV-positiva

barn [11]. En internationell ekonomisk analys avseende 72 av världens fattigaste länder har helt nyligen publicerats i Lancet [12]. Man fann en hög kostnadseffektivitet i de 68 länder där barnadödligheten överstiger 100/1 000, varav 7 skulle förhindras. Kostnadseffektiviteten beräknades för det niovalenta vaccin som använts i Gambia, med en täckningsgrad på 65 procent och en kostnad inte överstigande 10 US-dollar per dos.

Vaccination också mot andra bakteriella infektioner skulle vara av stor betydelse för låginkomstländer. Vaccination mot H influenzae typ b, som också har visat sig kunna förebygga en stor del av invasiva sjukdomsfall, anses trots en kostnad på bara 2 US-dollar för dyr [13]. Pneumokockvaccinet är i dag i västvärlden betydligt dyrare än vaccin mot H influenzae typ b. Det är inget tvivel om att låginkomstländerna behöver stöd för att så snabbt som möjligt kunna förebygga bakteriella infektioner. Sedan 1999 har GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunity) arbetat med finansiellt stöd för vaccination mot H influenzae och planerar hjälpinsatser även för pneumokock- och rotavirusvaccin.

Riktad vaccination av riskgrupper har inletts på många barnkliniker i vårt land och rekommenderas i flera västeuropeiska länder [8, 14]. För en bedömning av värdet av allmän pneumokockvaccination krävs ytterligare information. För närvarande finns ingen statistik avseende invasiv pneumokocksjukdom hos barn, delvis beroende på att råd och vårdprogram vad gäller blododling varierar.

Allvarigare är kanske att det inte sker någon rutinmässig serotypning av invasiva stammar i Sverige. Om man överväger att införa ett vaccin som skulle fördubbla kostnaden för barnvaccinationsprogrammet, är det särskilt angeläget att ta reda på vilka serotyper som förekommer hos förskolebarn. Beräkningar har påvisat en tiofaldig variation av kostnadseffektiviteten beroende på förutsättningarna härvidlag [15]. Om man tänker införa allmän vaccination bör man därför ange dels på vilka data man grundar sitt beslut, dels hur effekten av insatsen skall utvärderas.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet*. 2001;357:950-2.
- Kuppermann N. Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46:1073-109.
- Reinert RR. Pneumococcal conjugate vaccines - An European perspective. *Int J Med Microbiol*. 2004;294:277-94.
- Buckingham SC, McCullers JA, Luján-Zilbermann J, Knapp KM, Orman KL, English BK. Early vancomycin therapy and adverse outcomes in children with pneumococcal meningitis. *Pediatrics*. 2006;117:1688-94.
- Koomen I, Grobbee DE, Roord JJ, Donders R, Jennekens-Schinkel A, van Furth AM. Hearing loss at school age in survivors of bacterial meningitis: Assessment, incidence, and prediction. *Pediatrics*. 2003;112:1049-53.
- Koomen I, Grobbee DE, Jennekens-Schinkel A, Roord JJ, van Furth AM. Parental perception of educational, behavioural and general health problems in school-age survivors of bacterial meningitis. *Acta Paediatr*. 2003;92:177-85.
- Berg S, Trollfors B, Hugosson S, Fernell E, Svensson E. Long-term follow-up of children with bacterial meningitis with emphasis on behavioural characteristics. *Eur J Pediatr*. 2002;161:330-6.
- Silfverdal SA, Gothefors L. Dags att vaccinera späda och små barn mot pneumokocker. *Läkartidningen*. 2006;103:477-8.
- Hedlund J, Sörberg M, Henriques Normark B, Kronvall G. Capsular types and antibiotic susceptibility of invasive Streptococcus pneumoniae among children in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:452-8.
- Berg S, Trollfors B, Persson E, Backhaus E, Larsson P, Ek E, et al. Serotypes of Streptococcus pneumoniae isolated from blood and cerebrospinal fluid related to vaccine serotypes and to clinical characteristics. *Scand J Infect Dis*. 2006;38:427-32.
- Levine OS, O'Brien KL, Knoll M, Adegbola RA, Black S, Cherian T, et al. Pneumococcal vaccination in developing countries. *Lancet*. 2006;367:1880-2.
- Sinha A, Levine O, Knoll M, Muhib F, Lieu T. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: An international economic analysis. *Lancet*. 2007;368:389-96.
- Clemens J, Jodar L. Hib vaccines for all the world's children? *Lancet*. 2005;366:101-3.
- Finn A, Booy R, Moxon R, Sharland M, Heath P. Should the new pneumococcal vaccine be used in high-risk children? *Arch Dis Child*. 2002;87:18-21.
- McIntosh ED. Cost-effectiveness studies of pneumococcal conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2004;3:433-42.