

Jukka Jokinen
Hanna Nohynek
Pekka Nuorti
Arto Palmu
Lotta Siira
Anni Virolainen-Julkunen
Mikko Virtanen

Pneumokokki-konjugaattirokotteen vaikuttavuuden seuranta osana kansallista rokotusohjelmaa

Prosessikuvausasiakirja

RAPORTTI

RAPORTTI 35/2012

Jukka Jokinen, Hanna Nohynek, Pekka Nuorti, Arto Palmu,
Lotta Siira, Anni Virolainen-Julkunen, Mikko Virtanen

Pneumokokkikonjugaattirokotteen vaikuttavuuden seuranta osana kansallista rokotusohjelmaa

Prosessikuvausasiakirja



TERVEYDEN JA
HYVINVOINNIN LAITOS

© Kirjoittajat ja THL

Taitto: Juvenes Print

ISBN 978-952-245-653-3 (verkko)
ISSN 1798-0089

URN:ISBN:978-952-245-653-3
<http://urn.fi/URN:978-952-245-653-3>

Terveystieteiden tutkimuskeskus, Helsinki 2012

Sisällys

1	Johdanto	5
2	Taustaa	6
2.1	Perustelut.....	6
2.2	Pneumokokkirokotteet Suomessa	6
3	Olemassa olevat seurantajärjestelmät ja tietolähteet	8
3.1	Pneumokokkitautia koskevat rekisteritietolähteet.....	8
3.2	Vakava pneumokokkitauti (IPD).....	9
3.3	Kansallisen rokotusohjelman rokotuskattavuus Suomessa	9
4	Tehostettu seuranta ja analyysisuunnitelma	10
4.1	Vakavien pneumokokkitautitapausten seuranta rokotetussa ikäluokassa	10
4.2	Seurattavat väestöryhmät	10
4.3	Pneumokokkitaudin tulosten seuranta	11
4.4	Pneumokokkitaudin tapausmäärien vertailu	11
4.5	Lisätutkimukset	11
5	Raportointi.....	12
	Suomen kansallisen rokotusohjelman pneumokokkikonjugaattirokotteiden vaikuttavuuden arvioinnista vastaava työryhmä.....	12

1 Johdanto

Suomessa 10-valenttinen pneumokokkikonjugaattirokote (pneumococcal conjugate vaccine, PCV10, Synflorix®, GSK) otettiin lasten kansalliseen rokotusohjelmaan syyskuussa 2010. Tämä asiakirja kuvaa Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) toteuttamaa tehostettua seurantaa ja siihen käytettäviä menetelmiä kansallisen rokotusohjelman (national vaccination programme, NVP) väestövaikutusten arvioinnissa. THL on suomalainen tutkimus- ja kehittämislaitos, joka toimii Sosiaali- ja terveysministeriön alaisuudessa. THL perustettiin 1. tammikuuta 2009 Kansanterveyslaitoksen (KTL) ja Sosiaali- ja terveysalan tutkimus- ja kehittämiskeskuksen (STAKES) yhdistymisen myötä.

Vaikuttavuusarvioinnin tausta ja perustelut on esitetty osiossa 2. Osiossa 3 kuvataan olemassa olevia tietolähteitä ja seurantamenetelmiä, joiden avulla seurataan pneumokokin aiheuttamaa tautitaakkaa mukaan lukien vakavan pneumokokkitaudin (invasive pneumococcal disease, IPD) ilmaantuvuus. Neljännessä osiossa käsitellään yksityiskohtaisemmin käyttöönotettuja ja suunniteltuja tehostettuja seurantamenetelmiä, sen jälkeen kun rokote sisällytettiin kansalliseen rokotusohjelmaan. Osio 5 on yhteenveto raportointisuunnitelmista.

2 Taustaa

2.1 Perustelut

Pneumokokkikonjugaattirokotteiden (PCV-rokotteet) on osoitettu vähentävän *Streptococcus pneumoniae* – bakteerin aiheuttamaa tautitaakkaa. Rokotteet sekä tuottavat tarvittavan immuunisuojaajan rokotetuille lapsille että suojaavat tartuttavuuden vähenemisen kautta välillisesti myös rokottamattomia lapsia ja aikuisia (laumasuoja). Yhdysvalloissa, jossa pikkulapset on rokotettu vuodesta 2000 lähtien 7-valentilla PCV-rokotteella (PCV7, Prevenar®, Pfizer) ja vuodesta 2010 lähtien PCV13-rokotteella, vakavan pneumokokkitaudin (IPD) esiintyvyys on vähentynyt huomattavasti kaikissa ikäryhmissä. Lisäksi Yhdysvalloissa myös keuhkokuumeesta johtuvien sairaalahoitotapausten määrä on vähentynyt huomattavasti sekä alle 2-vuotiailla lapsilla että 18–39-vuotiailla aikuisilla sen jälkeen, kun PCV7-rokote sisällytettiin pikkulasten rokotusohjelmaan. Rokotteen serotyypeistä johtuvaan IPD:n esiintyvyyden vähenemiseen on kuitenkin joillakin alueilla liittynyt muiden kuin rokoteserotyypin, etenkin serotyypin 19A, aiheuttamien IPD-tapausten lisääntyminen.

Jatkuva seuranta ja rokotusten väestövaikutusten arviointi on olennainen osa kaikkia rokotusohjelmia. Koska lasten PCV-rokote on äskettäin otettu käyttöön Suomessa, THL seuraa ohjelman kansanterveydellisten kokonaisuhyötyjen arvioimiseksi tarkkaan sekä IPD:n epidemiologiaa että keuhkokuumeen ja akuutin välikorvatulehduksen esiintyvyyttä kansallisten terveystietorekisterien avulla.

Suomessa on mahdollista tehdä korkealaatuista vaikuttavuusseurantaa, sillä maassamme on jo vuosikymmeniä käytetty koko maan kattavia terveystietorekistereitä. Lisäksi kansallisen rokotusohjelman kattavuus on ollut perinteisesti korkea ja maassa on tasavertaisesti kaikkien kansalaisten saatavilla oleva julkinen terveydenhuoltojärjestelmä.

2.2 Pneumokokkirokotteet Suomessa

Suomalaisen lääkemyyntitilaston mukaan PCV-rokotteita on ollut saatavilla apteekista vuodesta 2001, mutta niiden myynti on ollut varsin vähäistä, keskimäärin sata annosta kuukaudessa. 23-valenttisen pneumokokki-polysakkaridirokotteiden käyttö aikuis- ja vanhusväestössä on ollut myös vähäistä. PCV10 (Synflorix, GSK) otettiin osaksi Suomen kansallista rokotusohjelmaa syyskuussa 2010, julkisen tarjouspyynnön jälkeen. Kohderyhmään kuuluvat kaikki 1. kesäkuuta 2010 tai sitä myöhemmin syntyneet lapset. Rokotusaikataulu on kaksi perusannosta kolmen ja viiden kuukauden iässä ja tehosterokotus 12 kuukauden iässä. Rokotteet annetaan yhdessä muiden Suomen kansalliseen rokotusohjelmaan kuuluvien rokotteiden kanssa. Lapsille, joilla on pneumokokkitaudin riskitekijöitä, suositellaan annettavaksi yksi annos PCV-rokotteita neljän vuoden ikään saakka sekä polysakkaridirokoteannos kaksivuotiaille ja sitä vanhemmille.

Toukokuussa 2009, ennen kuin PCV-rokote otettiin käyttöön kansallisessa rokotusohjelmassa, THL käynnisti yhteistyössä Suomen terveystietokeskusten (80 %) ja GSK:n kanssa FinIP-rokotetutkimuksen (Finnish Invasive Pneumococcal disease trial) arvioidakseen PCV10-rokotteiden yleistä vaikuttavuutta väestössä. FinIP-tutkimus on aluesatunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jonka avulla arvioidaan PCV10:n kokonaisvaikuttavuutta IPD:n torjunnassa arvioimalla vaikutuksia sekä rokotettujen lasten (suorat ja epäsuorat vaikutukset eli kokonaisvaikutukset) että rokottamattomien lasten ja aikuisten (epäsuorat vaikutukset eli laumavaikutukset) keskuudessa. Kahdessa kolmanneksessa tutkimusalueista käytetään PCV10-rokotteita. Yksi kolmannes alueista on kontrollialueita, joilla lapset saavat joko B-hepatiittirokotteita (lapset, joiden ikä vaihtelee 1. rokoteannoksen kohdalla kuudesta viikosta 11 kuukauteen) tai A-hepatiittirokotteita (lapset, joiden ikä vaihtelee 1. rokoteannoksen kohdalla 12 kuukaudesta 18 kuukauteen). Lisäksi satunnaistetussa tutkimusasetelmassa arvioidaan erikseen 2+1- ja 3+1- rokotusaikataulujen vaikuttavuutta <7 kuukauden ikäisinä 1. rokoteannoksen saaneilla lapsilla. IPD:n lisäksi tutkimuksessa arvioidaan rokotteiden kokonaisvaikutusta ja epäsuoraa vaikutusta sairaalassa alkaneeseen

keuhkokuumeeseen, tärykalvon putkituksiin sekä mikrobilääkemääräyksiin. Kaikki FinIP-tutkimuksen seurantatiedot kerätään kansallisista registreistä.

Koska FinIP-tutkimukseen osallistuu ja sen puitteissa rokotetaan noin 50 000 lasta, tämä on otettava huomioon arvioitaessa kansallisen rokotusohjelman kokonaisvaikutusta. Lisätietoja on osiossa 4.

3 Olemassa olevat seurantajärjestelmät ja tietolähteet

3.1 Pneumokokkitautia koskevat rekisteritietolähteet

PCV-rokotteen käyttöä kansallisessa rokotusohjelmassa arvioidaan seuraavien kansallisten rekisterien avulla:

- KTL:n/THL:n vuodesta 1995 lähtien ylläpitämä valtakunnallinen tartuntatautirekisteri
 - o vakava pneumokokkitauti (ml. serotyypitys ja mikrobilääkeherkkyys)
- STAKESin/THL:n vuodesta 1994 ylläpitämä valtakunnallinen hoitoilmoitusrekisteri
 - o sairaalassa todettu keuhkokuume (ICD-10 tautiluokitus)
 - o tärykalvoputken asettaminen (julkisen terveydenhuollon puitteissa)
- Kelan etuusrekisteri
 - o tärykalvoputken asettaminen (yksityisen terveydenhuollon puitteissa) (vuodesta 1964 lähtien)
 - o mikrobilääkemääräykset (vuodesta 1995 lähtien ja nykyisessä muodossa vuodesta 2006 lähtien).

Kansallisen rokotusohjelman PCV-arvioinnin pääasiallisena tietolähteenä on valtakunnallinen tartuntatautirekisteri. Se on väestöpohjainen laboratorioseurantajärjestelmä. Se sisältää kaikki Suomen klinisen mikrobiologian laboratorioiden raportoimat IPD-tapaukset ja niiden eristetyt kannat (isolaatit). IPD-tapaus, joka määritetään verestä tai aivo-selkäydinnesteestä viljelyllä, kirjataan tavallisesti valtakunnalliseen tartuntatautirekisteriin n. viikon kuluessa näytteenottopäivämäärästä. Eri ilmoitukset samasta tapauksesta kolmen kuukauden aikajakson kuluessa lasketaan yhdeksi IPD-episodiksi THL:n rekisterissä. Pneumokokki-isolaattien serotyypitys ja mikrobilääkeherkkyuden määrittäminen toteutetaan THL:n referenssilaboratorioissa. Vuoteen 2009 saakka serotyypitys suoritettiin THL:n laboratoriossa Oulussa, jossa käytettiin lateksiagglutinaatiota ja kaksisuuntaista immunoelektroforeesia sekä (tarvittaessa) kapselinturpoamisreaktiota (quellung). Vuodesta 2010 lähtien serotyypitys on suoritettu THL:n laboratoriossa Helsingissä, jossa käytetään PCR-pohjaista serotyypitystä ja (tarvittaessa) kapselinturpoamisreaktiota. Kaikkien IPD-isolaattien tilalle mikrobilääkeherkkyuden määrittäminen penisilliinille, erytromysiinille, tetrasykliinille, levofloksasiinille, klindamysiinille ja keftriaksonille suoritetaan THL:n laboratoriossa Turussa maljalaimennusmenetelmällä. Tämä tehdään yleensä 2–6 kuukauden kuluessa isolaatin vastaanottamisesta. Lisäksi THL:n koordinoima FiRe-hanke (Suomalainen mikrobilääkeresistenssin tutkimusryhmä l. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance) kerää vuosittain klinisten laboratorioiden tekemät mikrobilääkeherkkyystulokset. Lisätietoja on saatavilla osoitteesta <http://www.finres.fi/index.php?id=12>. FiRe-tiedot sisältävät myös muita kuin IPD-isolaatteja koskevia tietoja, esim. keskikorvan eritenäytteitä akuuttia välikorvatulehdusta sairastavilta lapsilta. Näiden tietojen käytettävyyttä ja hyödyllisyyttä PCV-ohjelman arvioinnissa tutkitaan.

Muita pneumokokkien mahdollisesti aiheuttamia kliinisiä oireyhtymiä ovat muun muassa keuhkokuume ja välikorvatulehdus. Valtakunnallinen hoitoilmoitusrekisteri (HILMO) sisältää kaikki suomalaisten sairaaloiden tekemät avohoito- ja sairaalapotilaiden diagnoosit (ICD10). HILMO on ollut käytössä vuodesta 1994 lähtien, ja siihen on kirjattu avohoitokäynnit sairaaloissa vuodesta 1999 lähtien. Nykykäytännön mukaan tiedot kerätään HILMOon vuosittaisina erinä. Tiedot ovat täydellisesti saatavilla noin yhdeksän kuukauden kuluttua vuoden vaihteesta.

Kela ylläpitää etuusrekisteriä, joka on ollut käytössä vuodesta 1964 lähtien. Rekisterin tietosisältö on vaihdellut vuosien varrella Suomen lakimuutosten myötä. Vuodesta 1995 on kerätty laajemmin tietoja kansallisista vakuutuskorvauksista, lääkemääräykset mukaan lukien. Vuodesta 2006 lähtien tähän rekisteriin on sisällytetty kaikki apteekeista ostetut lääkemääräyksellä saatavat lääkkeet. Tietojenkeruun aiheuttama viive on vähintään kuusi viikkoa.

3.2 Vakava pneumokokkitauti (IPD)

Muihin Euroopan maihin verrattuna IPD:n esiintyvyys on Suomessa verrattain korkea, mutta kuitenkin huomattavasti alhaisempi kuin Yhdysvalloissa ennen PCV-rokotteen käyttöönottoa. Taulukossa 1 kuvataan viimeaikaisia IPD:n lukumääriä Suomessa ikäryhmittäin ja kalenterivuosittain. Keskimääräinen esiintyvyys 0–1-vuotiaiden, 3–64-vuotiaiden ja yli 65-vuotiaiden ikäryhmissä oli vuosina 2004–2010 60, 11 ja 32 tapausta 100 000 henkilövuotta kohti.

Taulukko 1: IPD:n esiintyvyys ikäryhmittäin ja kalenterivuosittain

Kalenterivuosi	0-1 -vuotiaat	2-64 vuotiaat	Yli 65-vuotiaat	Yhteensä
2004	70	440	239	749
2005	73	435	230	738
2006	82	394	271	747
2007	78	418	295	791
2008	65	533	328	926
2009	62	498	295	855
2010	61	471	304	836

3.3 Kansallisen rokotusohjelman rokotuskattavuus Suomessa

Rokotusten ja immuunisuojan osaston joka toinen vuosi suorittamien kattavuustutkimusten mukaan rokotuskattavuus kansallisessa rokotusohjelmassa on yli 95 %. Pikkulasten ja lasten rokotteet annetaan kunnallisissa lastenneuvoloissa, joissa lapset käyvät tarkastuksessa kahdeksan kertaa ensimmäisten 12 elinkuukautensa aikana. Suomen koko väestömäärä on 5,4 miljoonaa, ja vuotuinen syntymäkohortti on noin 60 000.

Joka toinen vuosi suoritettavien kattavuustutkimusten lisäksi THL työstää parhaillaan Suomeen valtakunnallista rokotusrekisteriä, joka muissa Pohjoismaissa on jo pääosin toiminnassa. Rekisteriä on tarkoitus käyttää mm. PCV-rokotuskattavuuden seurantaan.

4 Tehostettu seuranta ja analyysisuunnitelma

4.1 Vakavien pneumokokkitautitapausten seuranta rokotetussa ikäluokassa

Kaikkien kansallisen PCV-rokotusohjelman piiriin kuuluvien lasten osalta (syntyneet 1.6.2010 tai sen jälkeen) sovelletaan tehostettua seuranta: tartuntatautirekisteriin ilmeneviä IPD-tapauksia koskeva ilmoitus lähetetään sähköisesti rokotusten ja immuunisuojan osastolle. Tämän jälkeen rokotustiedot tarkistetaan perusterveydenhuollon potilastiedoista. Lisäksi lasten IPD-isolaattien serotyypitys on THL:n referenssilaboratoriossa asetettu etusijalle viiveen lyhentämiseksi.

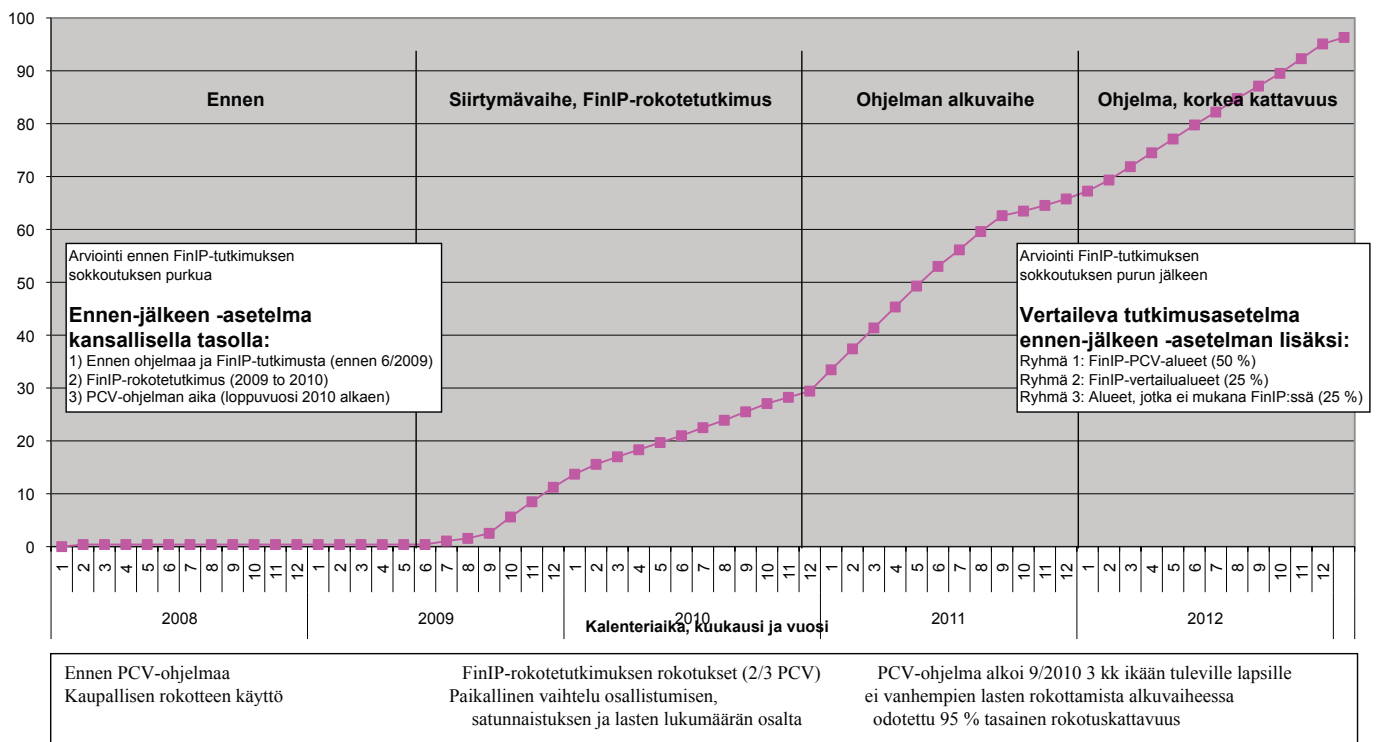
4.2 Seurattavat väestöryhmät

Kansallisen rokotusohjelman kokonaisvaikuttavuutta (eli suoran ja epäsuoran vaikutuksen yhteisvaikutusta) arvioidaan 1. kesäkuun 2010 jälkeen syntyneillä lapsilla. Epäsuoraa vaikuttavuutta arvioidaan ennen 1. kesäkuuta 2007 syntyneillä lapsilla ikäryhmittäin tarkasteltuna. Kesäkuun 2007 ja kesäkuun 2010 välisenä aikana syntyneet lapset ovat suurelta osin täyttäneet FinIP-tutkimuksen kelpoisuusvaatimukset, ja heitä arvioidaan pääasiassa tutkimusasetelman sisällä.

Myöhemmin kerättävän tiedon perusteella suoritetaan tarkempi jako riskiryhmiin, esimerkiksi alhaisen syntymäpainon perusteella. Koska Suomen syntymäkohortti on suhteellisen pieni, on odotettavissa, että alaryhmäanalyysien voima on riittävä vasta monivuotisen seurannan jälkeen (katso myös taulukko 1).

Kuvassa 1 kuvataan alle kaksivuotiaiden lasten rokotuskattavuuden oletettua lisääntymistä.

Kuva 1. Kansallisen ohjelman pneumokokkirokotteen (PCV) arviointimenetelmät ja arvioitu rokotuskattavuus alle 2-vuotiailla eri aikajaksossa.



4.3 Pneumokokkitaudin tulosten seuranta

Vaikuttavuuden seurannassa väestötasolla käytetään seuraavia vastemuuttujia:

- vakava pneumokokkitauti (IPD)
- sairaalassa todettu keuhkokuume
- tärykalvoputkitustoimenpide
- avohoitopotilaan mikrobilääkehoito.

Pääasiallisena painopistealueena vaikuttavuusarviossa on IPD. IPD-tapausten määrä jaetaan edelleen kansallisen rokotusohjelman PCV-rokotteen kattamien serotyypin ja seroryhmien (tällä hetkellä näihin kuuluvat PCV10-tyypit, PCV10:een liittyvät tyypit ja muut kuin PCV10-tyypit) sekä mikrobilääkeresistenssin mukaan. Tiedon keruu ja vaikuttavuusarvio muiden vastemuuttujien osalta edellyttää asianmukaisia tutkimuslupia.

4.4 Pneumokokkitaudin tapausmäärien vertailu

Eri vastemuuttujatapausten ilmaantuvuutta vertaillaan sekä eri ajanjaksojen välillä että niiden sisällä (esim. ennen tai jälkeen ja rinnakkaisina aikoina, katso myös kuva 1). Kalenteriaikojen arviointi suoritetaan kolmessa vaiheessa:

- 1) ennen FinIP-tutkimuksen alkua
- 2) FinIP-tutkimusvaiheessa
- 3) kansallisen rokotusohjelman PCV-rokotteen käyttöönoton jälkeen

FinIP-tutkimuksen sokkoutuksen purkamisen jälkeen vuonna 2012 rinnakkaisvertailussa Suomessa voidaan myös tunnistaa kolme erillistä aluetta:

- 1) FinIP-tutkimuksen alue, jolla PCV10-rokotetta annettiin (50 % väestöstä)
- 2) FinIP-tutkimuksen alue, jolla annettiin vertailurokotetta (~25 % väestöstä)
- 3) alue, joka ei kuulunut FinIP-tutkimuksen piiriin (~25 % väestöstä)

4.5 Lisätutkimukset

Lisätutkimuksia, jotka koskevat i) IPD-isolaatteja (kuten genotyypitystä) tai ii) kliinisissä käytännöissä samanaikaisesti tapahtuvien muutosten seuranta ennen ohjelman täytäntöönpanoa ja sen aikana (kuten veriviljelytoiminnassa tapahtuvia muutoksia) suunnitellaan seurannan edetessä.

5 Raportointi

Vuotuinen raportti kansallisen PCV-rokotusohjelman vaikuttavuudesta väestötasolla julkaistaan THL:n julkisilla verkkosivuilla suomeksi ja englanniksi kunkin vuoden touko- kesäkuuhun mennessä vuodesta 2012 alkaen. Raportti sisältää valtakunnallisesta tartuntatautirekisteristä ja KELAn rekistereistä saatuja tietoja, jotka koskevat raportointivuotta edeltävää vuotta, ja HILMOsta saatuja tietoja, jotka koskevat raportointivuotta kaksi vuotta vanhempia tietoja. Pääasiallisena painopisteenä on IPD:n esiintyvyydessä tapahtuneiden muutosten tutkiminen. Erityisesti kiinnostuksen kohteena on kokonaisvaikuttavuus ja epäsuora vaikuttavuus.

Suomen kansallisen rokotusohjelman pneumokokkikonjugaattirokotteen vaikuttavuuden arvioinnista vastaava työryhmä

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Suomi

Jukka Jokinen (puheenjohtaja)

Rokotetutkimusyksikön päällikkö
Rokotusten ja immuunisuojan osasto

Hanna Nohynek

Erikoistutkija, Rokotusohjelmayksikön päällikkö
Rokotusten ja immuunisuojan osasto

Pekka Nuorti

Ylilääkäri, Tartuntatautien torjuntayksikkö
Tartuntatautiseurannan ja -torjunnan osasto

Arto Palmu

Kliinisten tutkimusten yksikön päällikkö
Rokotusten ja immuunisuojan osasto

Lotta Siira

Tutkija, Bakteriologian yksikkö
Tartuntatautiseurannan ja -torjunnan osasto

Anni Virolainen-Julkunen

Ylilääkäri, Bakteriologian yksikkö
Tartuntatautiseurannan ja -torjunnan osasto

Mikko Virtanen

Tilastotutkija, Tartuntatautien torjuntayksikkö
Tartuntatautiseurannan ja -torjunnan osasto

Yhteystiedot:

Jukka Jokinen

Rokotetutkimusyksikön päällikkö
Rokotusten ja immuunisuojan osasto
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (THL)
Mannerheimintie 166 00300 Helsinki
Puh: +358 20 6108683
Faksi: +358 20 6108675
Sähköposti: etunimi.sukunimi(at)thl.fi