
Invasiva pneumokockinfektioner

PETER KLEMETS

Invasiva pneumokockinfektioner orsakar betydande sjuklighet och dödlighet. I Finland, liksom i flera andra länder, har incidensen under de senaste åren ökat. Risken att insjukna är störst bland små barn, hos personer som har fyllt 65 år samt hos alla med nedsatt immunförsvar, kroniska hjärt-lungsjukdomar och maligniteter. Hälften av alla fall förekommer bland den arbetsföra befolkningen och här utgör personer med alkoholrelaterade sjukdomar den största gruppen. Den tilltagande antibiotikaresistensen är problematisk globalt sett. I Finland har framför allt makrolidresistensen ökat. Vapen i kampen mot dessa infektioner är rationell användning av antibiotika samt ett effektivare utnyttjande av såväl pneumokock- som influensavaccin.

Bakgrund

Streptococcus pneumoniae är en grampositiv diplokockbakterie som för första gången isolerades och odlades av Sternberg och Pasteur 1881. Kort därefter konstaterades bakterien vara den viktigaste orsaken till lobär pneumoni. Under början av 1900-talet ökade förståelsen för den skyddande effekten av antiserum och vaccin mot pneumokockinfektioner. Efter de hoppningivande rapporterna om penicillinets effekt mot grampositiva infektioner i början av 1940-talet, introducerades 1946 ett vaccin riktat mot sex av pneumokockens 90 serotyper, men det drogs efter några år bort från marknaden (1). Det dröjde till 1960-talet innan intresset för vaccinutveckling tog fart på nytt sedan Austrian och Gold påvisat att pneumokockinfektioner fortfarande i högsta grad var dödliga trots adekvat antibiotikabehandling (2). Det nu aktuella 23-valenta pneumokockpolysackaridvaccinet (PPV23) togs i bruk 1983. Detta vaccin konstaterades dock ge upphov till ett svagt immunsvär hos barn under två år. Genom att binda kapselpolysackarider till ett protein kunde man på-

tagligt förbättra produktionen av skyddande antikroppar. År 2000 införlivades ett 7-valent pneumokockkonjugatvaccin (PCV7) i det allmänna vaccinationsprogrammet i USA. Inom EU-området fick detta vaccin försäljningstillstånd år 2001 men har p.g.a. höga kostnader omfattats av det allmänna vaccinationsprogrammet i endast ett fåtal länder.

Epidemiologi

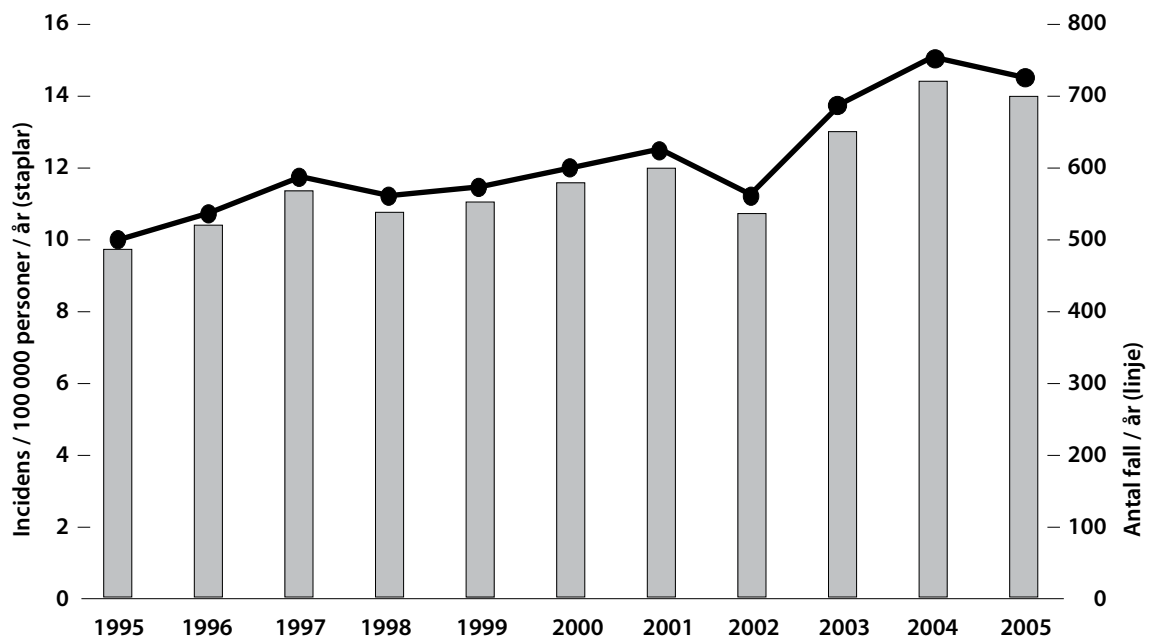
Streptococcus pneumoniae orsakar ett flertal både lindriga och allvarliga infektioner, av vilka de viktigaste är otit, sinuit, pneumoni, meningit och bakteriemi. I denna översikt kommer jag att koncentrera mig på invasiva infektioner, d.v.s. infektioner där bakterien odlats från ett normalt sterilt medium som blod och likvor.

Man känner till 90 olika pneumokockserotyper, av vilka en del ger upphov till infektioner företrädesvis hos barn medan andra orsakar infektioner i alla ålderskategorier. En genomgången pneumokockinfektion ger immunitet bara mot den serotyp som gett upphov till infektionen i fråga.

I Finland konstateras årligen 500–700 invasiva pneumokockinfektioner, av vilka 5–10 procent är meningiter (3). Den genomsnittliga incidensen under de tio senaste åren är 11,8 per 100 000 invånare. Incidensen i många europeiska länder och i USA har varierat mellan 10 och 20 per 100 000 invånare. Några etniska minoriteter, t.ex. navajoindianerna, aboriginerna i Australien och urbefolkningen i Alaska, har dock mångfalt högre incidens.

FÖRFATTAREN

ML **Peter Klemets** är specialist i invärtesmedicin och infektionssjukdomar och verkar för närvarande som forskare i infektionsepidemiologi vid Folkhälsoinstitutet.



Figur 1.
Årlig incidens och antal fall av invasiva pneumokockinfektioner 1995–2005.
Källa: Registret för smittsamma sjukdomar, Folkhälsoinstitutet.

Under de senaste åren har incidensen ökat märkbart i länder som USA, Sverige, Norge och Danmark (4). Även i Finland har incidensen av invasiva pneumokockinfektioner ökat något under de senaste tio åren (Figur 1). Förekomsten av dessa infektioner är störst bland små barn och personer över 65 år (Figur 2). En tredjedel av fallen konstateras i ålderskategorin över 65 år. Värt att notera är att ungefär hälften av alla fall förekommer bland den arbetsföra befolkningen (18–64 år).

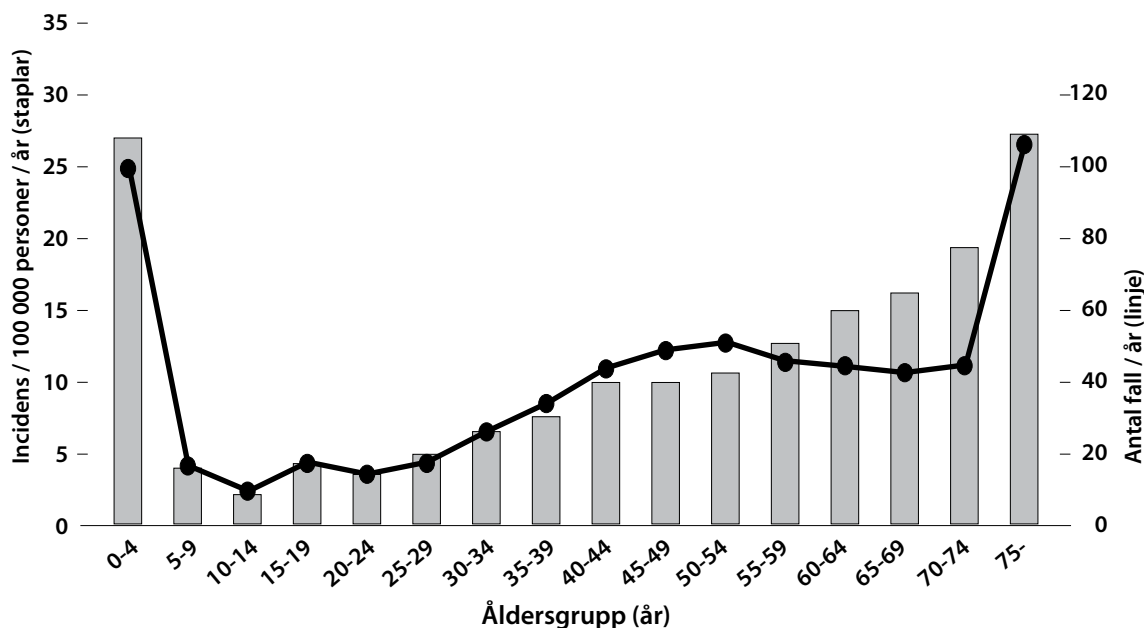
I flera studier har man påvisat en klar årstidsvariation i incidensen av invasiva pneumokockinfektioner. Förekomsten är högst under vintermånaderna, och en förklaring till det här är att virusinfektioner i de övre luftvägarna som predisponerar för bakteriella infektioner är vanligare då, t.ex. influensa och RS-virus (respiratory syncytial virus) (5, 6).

Utifrån en befolkningsbaserad undersökning har man uppskattat att *Streptococcus pneumoniae* årligen orsakar 15 000–25 000 pneumonier bland den vuxna befolkningen i Finland (7). Mortaliteten är betydlig, 10–20 procent, och den är störst i den äldre befolkningen samt bland personer med någon predisponerande underliggande sjukdom (8). På motsvarande sätt har man konstaterat att pneumokocken årligen orsakar uppskatt-

ningsvis 2 500 pneumonier bland barn under fem år, och av dessa vårdas ungefär hälften på sjukhus (9). I Finland är mortaliteten bland barn låg, men globalt sett räknar man med att över en miljon barn årligen dör p.g.a. pneumokockpneumoni (4). Även om dödligheten i invasiva pneumokockinfektioner bland finländska barn är låg, orsakar meningiterna bestående hörselskada hos en tredjedel av fallen trots adekvat behandling (8).

Riskgrupper

Som det redan tidigare har framkommit, är åldern en viktig riskfaktor för invasiva pneumokockinfektioner. Risken att insjukna är störst i åldersgrupperna under två år och över 65 år (4). I många studier har manligt kön konstaterats vara en riskfaktor, troligtvis p.g.a. bakomliggande faktorer som rökning och riklig alkoholkonsumtion. Direkta eller indirekta defekter i försvaret mot kolonisering, aspiration och invasion av *Streptococcus pneumoniae* ökar generellt sett risken att insjukna. Exempel på dessa är nedsatt hostreflex och försämrad funktion av luftvägarnas flimmerhår samt olika former av immunbrist som a- och hypogammaglobulinemi, leukopeni, anatomisk eller funktionell



Figur 2.

Årlig incidens av invasiva pneumokockinfektioner och antalet fall i olika åldersgrupper; medeltal per år av fall som har diagnostiserats med blod- eller likvorodning och anmälts till Folkhälsoinstitutets register för smittsamma sjukdomar 1995–2004.

aspleni, användning av immunsupprimerande läkemedel och hiv-infektion (Tabell I, II). Både aktiv och passiv rökning utgör en självständig riskfaktor enligt en amerikansk fallkontrollstudie (10). Analogt med detta är även kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) en etablerad riskfaktor för invasiva infektioner med *Streptococcus pneumoniae*. Däremot har astma inte betraktats som en riskfaktor, men nya rön verkar ändå tala för att astma skulle innebära en ökad risk för dessa infektioner (11). Alkoholism ökar risken att insjukna i både pneumonier och svåra pneumokockinfektioner. Mekanismen bakom detta är bl.a. en ökad aspirationstendens samtidigt som etanol påverkar immunförsvaret hämmande (12, 13). Majoriteten av dessa patienter är i arbetsför ålder och har påtagligt hög mortalitet, i klass med den vid solid cancer och hjärtsvikt (14, 15). I våra egna, ännu opublicerade studier, har dessa observationer kunnat bekräftas (P. Klemets et al., opublicerade data). En iakttagelse vi har gjort, är att de patientgrupper som har den största incidensen av invasiva pneumokockinfektioner (hematologiska maligniteter, benmärgs- och organtransplantationer samt hiv-infektioner) inte är de med den högsta mortaliteten (solida maligniteter och alkoholrelaterade sjukdomar).

Antibiotikaresistens

Under de senaste 20 åren har antibiotikaresistensen hos *Streptococcus pneumoniae* ökat dramatiskt globalt. Med början från ett mindre antal penicillinresistenta stammar under sent 1970-tal i Sydafrika och Spanien har resistensen ökat märkbart även i andra antibiotikaklasser, framför allt bland makroliderna. För tillfället är 20–30 procent av såväl noninvasiva som invasiva pneumokocker i världen multiresistenta (resistenta mot fler än tre antibiotikaklasser), och sex internationella klonala serotyper utgör majoriteten av dessa stammar (16).

I Finland har andelen invasiva pneumokockstammar med nedsatt penicillinkänslighet (I + R) ökat från noll till 12,7 procent mellan åren 1998 och 2003; år 2004 var andelen 9,6 procent. De multiresistenta stammarnas andel var noll procent 1999 och 3,7 procent 2004. Den mest oroväckande utvecklingen har skett i fråga om makrolidresistens som har ökat från 3,6 till 20,5 procent under perioden 1998–2004. Finland hade den sämsta situationen i Norden samt i förhållande till Nederländerna, men bättre än den i Central- och Sydeuropa (17). I december 2003 konstaterades en klar ökning i antalet fall av

Tabell I

Fem år fyllda personer med normalt immunförsvar för vilka pneumokockpolysackaridvaccin rekommenderas (23)

Personer med:

- hjärtsvikt
- kronisk lungsjukdom (kronisk obstruktiv lungsjukdom, emfysem men inte astma)
- diabetes
- leversvikt
- njursvikt
- likvorfistel
- cochleaimplantat

Över 65 år

Alkoholister

Personer i permanent institutionsvård

Tabell II

Fem år fyllda personer med immunbrist för vilka pneumokockpolysackaridvaccin rekommenderas (23)

Personer som saknar mjälte eller vars mjälte inte fungerar

Personer med hiv-infektion

Personer med:

- lymfom
- multipla lymfom
- nefrotiskt syndrom
- medfödd eller förvärvad immunbrist (dock inte agammaglobulinemi)

Patienter som genomgått benmärgs- eller organtransplantation

Patienter som står på permanent systemisk kortisonbehandling eller behandling med andra immunsuppressiva läkemedel

invasiva pneumokockinfektioner i Finland. Detta sammanföll med en kraftig epidemi av influensa A. Av dessa pneumokockstammar var 31 procent resistenta mot makrolider (18). Användningen av makrolider har ökat under de senaste åren, och man kan notera en klar årstidsvariation, förbrukningen är störst under årets första eller sista kvartal (19).

Resistens mot andra antibiotikaklasser som makrolider, tetracyklin, sulfa och klindamycin är vanligare bland penicillinresistenta stammar. Däremot är kinolonerna i de flesta fall verksamma även mot penicillinresistenta stammar. Ett utbrett bruk av kinoloner kan ändå leda till resistens även mot denna kategori av antibiotika.

Penicillin och amoxicillin är effektiva mot pneumokocker med måttligt nedsatt känslighet (MIC 0,1–1,0 µg/l) för penicillin om doseringen och intervallen mellan doserna är adekvata. Orala cefalosporiner är däremot mindre effektiva än penicillin (4). Den kliniska betydelsen av antibiotikaresistens är inte helt entydig. Terapisvikt kan även reflektera faktorer hos individen som hög ålder,

immunsupprimerande tillstånd och svåra underliggande sjukdomar. Även virulensfaktorer hos pneumokocken kan påverka det kliniska förloppet (16).

Behandling och förebyggande åtgärder

Eftersom både pneumokockpneumoni och -meningit är livshotande infektioner, bör dessa alltid behandlas med antibiotika. Om man bedömer att pneumonipatienten behöver sjukhusvård, kan man i första hand välja G-penicillin eller cefuroxim som parenteral behandling och vid behov kombinera denna med en makrolid eller hos vuxna med doxycyklin. En möjlighet att snabbt kontakta vårdinrättningen om allmäntillståndet försämras bör ordnas om patienten behandlas i hemmet. V-penicillin absorberas relativt dåligt i mag-tarmkanalen och därför rekommenderas amoxicillin, gärna i hög dos 750–1 000 mg x 3 (vuxna), vid en pneumokockpneumoni som sköts i öppenvården. Om man har skäl att misstänka klamydia eller mykoplasma

bör en makrolid eller hos vuxna doximycin kombineras med ovannämnda perorala behandling (20, 21). Meningitpatienter behöver alltid sjukhusvård, och vid säkerställd pneumokockmeningit behandlas patienten med G-penicillin (2–4 miljoner IE x 6 i.v.), vid penicillinallergi med ceftriaxon 4 g x 1 i.v. Om pneumokockstammen har nedsatt penicillinkänslighet kan man använda en kombination av ceftriaxon och vankomycin. Samma kombination kan också användas om patienten har insjuknat i samband med en resa till ett land med hög förekomst av penicillinresistenta pneumokocker, t.ex. Spanien eller Ungern (22).

Risken både att insjukna och att dö i samband med invasiva pneumokockinfektioner ökar med stigande ålder, och därför rekommenderas pneumokockpolysackaridvaccin (PPV23) till alla personer som fyllt 65 år (Tabellerna I och II) (23). Detsamma gäller vid många kroniska underliggande sjukdomar hos alla över fem år. En viktig målgrupp för vaccinet är de patienter vars mjälte avlägsnats. Till de barn under fem år som hör till någon av riskgrupperna rekommenderas pneumokockkonjugatvaccin (PCV7) som även kan ges alla barn under två år. Varken PPV23 eller PCV7 hör till det allmänna vaccinationsprogrammet, och därför bekostas dessa vaccin av den behandlande enheten eller av den som blir vaccinerad. I en representativ finländsk studie av den vuxna befolkningen (Hälsa 2000) (24) framkom att endast tre procent av befolkningen har vaccinerats med PPV23. Efter att PCV7 introducerades i det allmänna vaccinationsprogrammet i USA år 2000, har man förutom ett utmärkt skydd mot invasiva pneumokockinfektioner hos barn individuellt kunnat notera omfattande indirekta effekter på befolkningsnivå. På några år har vaccination av småbarn med PCV7 avsevärt minskat förekomsten av pneumokockinfektioner hos den vuxna ovaccinerade befolkningen (25, 26). Effekten har varit större än den man kunnat konstatera efter 20 års användning av PPV23 (27). Konjugatvaccinet minskar förekomsten av resistenta pneumokockstammar på två sätt: direkt genom minskat svalgbararskap bland befolkningen och indirekt genom minskad användning av antibiotika (28).

Som redan nämnts, ökar förekomsten av respiratoriska virusinfektioner risken för bakteriella luftvägsinfektioner. Därför är den årliga influensavaccineringen ett effektivt sätt att minska följderna av influensaepidemier. Sedan hösten 2002 är influensavaccin

kostnadsfritt för alla personer över 65 år. Redan tidigare har vaccinet varit en del av det allmänna vaccinationsprogrammet och därmed erbjudits alla som hör till definierade riskgrupper (29), vilka för övrigt i stort sett motsvarar målgrupperna för PPV23.

Vapen i kampen mot ett ökande antal invasiva pneumokockinfektioner och tilltagande antibiotikaresistens är rationell användning av antibiotika samt effektivare utnyttjande av såväl pneumokockpolysackarid- som influensavaccin. Genom att införliva pneumokockkonjugatvaccinet med det allmänna vaccinationsprogrammet av barn skulle man troligen signifikant kunna påverka den negativa trenden.

ML Peter Klemets
Folkhälsoinstitutet
Mannerheimvägen 166
00300 Helsingfors
peter.klemets@ktl.fi

Referenser

1. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2005 s. 529–588.
2. Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med.* 1964;60:759–776.
3. Nuorti P. Tarvitaanko pneumokokkikonjugaatirokotetta? *Duodecim.* 2002;118(1):77–79.
4. Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26(6):563–574.
5. Madhi SA, Klugman KP. A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia. *Nat Med.* 2004;10(8):81–83.
6. O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, Quinlisk P, Regnery H, Schwartz B, et al. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis.* 2000;30(5):784–789.
7. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol.* 1993;137(9):977–988.
8. Kilpi T, Nuorti P. Polysakkaridia aikuisille, uusi konjugaatirokote pikkulapsille. *Duodecim.* 2001;117(13):1293–5.
9. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(11):986–991.
10. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *New England Journal of Medicine.* 2000;342(10):681–689.
11. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med.* 2005;352(20):2082–90.
12. Jareo PW, Preheim LC, Gentry MJ. Ethanol ingestion impairs neutrophil bactericidal mechanisms against Streptococcus pneumoniae. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20(9):1646–52.
13. Perlino CA, Rimland D. Alcoholism, leukopenia, and pneumococcal sepsis. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(4):757–760.

-
14. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998 - Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2001;285(13):1729-35.
 15. Kyaw MH, Christie P, Clarke SC, Mooney JD, Ahmed S, Jones IG, et al. Invasive Pneumococcal Disease in Scotland, 1999-2001: Use of Record Linkage to Explore Associations between Patients and Disease in Relation to Future Vaccination Policy. *Clin Infect Dis*. 2003;37(10):1283-91.
 16. Lynch JP, 3rd, Zhanel GG. Escalation of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for therapy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(6):575-616.
 17. Smittsamma sjukdomar i Finland 1995-2004.; 2005. Report No.: KTL B14/2005.
 18. Lyytikäinen O, Rantala M, Huovinen P, Jalava J, Klemets P, Pekkanen E, et al. Rokotukset-työkaluja resistenssin torjuntaan. *Suom Lääkäril*. 2004;59(48):4719-21.
 19. Rantala M, Hakanen A, Jalava J, Huovinen P, Paakkari P, Lyytikäinen O, et al. Pneumokokkien makrolidiresistenssi lisääntyy nopeasti. *Suom Lääkäril*. 2004;59(21-22):2265-7.
 20. Korppi M, Koivula I, Jokinen C. Alahengitystieinfektiot. In: Huovinen P, Meri S, Peltola H, Valtonen V, editors. *Mikrobiologia ja infektiosairaudet II*: Kustannus Oy Duodecim; 2003 s. 376-388.
 21. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005;26(6):1138-80.
 22. Valtonen V. Aivokalvotulehduksen hoito. In: Elonen E, Mäkitjärvi M, Vuoristo M, editors. *Akuuttihoito-opas*. 10 ed: Kustannus Oy Duodecim; 2005.
 23. Nuorti P. Vacciner mot pneumokockinfektioner. *Vaccinatörens handbok 2005* [cited; Available from: http://www.ktl.fi/portal/svenska/osiot/for_halsofarmjare/vaccination/vaccinatorens_handbok/]
 24. Ruutu P, Kuusi M, Nuorti PJ, Koskinen S. Communicable diseases. In: Aromaa A, Koskinen S, editors. *Health and functional capacity in Finland Baseline results of the Health 2000 examination survey*. Helsinki: National Public Health Institute; 2004 s. 67-69.
 25. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348(18):1737-46.
 26. Metlay JP, Fishman NO, Joffe M, Edelstein PH. Impact of pediatric vaccination with pneumococcal conjugate vaccine on the risk of bacteremic pneumococcal pneumonia in adults. *Vaccine*. 2006;24(4):468-475.
 27. Nuorti P. Pneumokokkikonjugaattirokotukset-hyviä uutisia Amerikasta. *Kansanterveyslehti*. 2004;7:13-14.
 28. Klugman KP. Vaccination: a novel approach to reduce antibiotic resistance. *Clin Infect Dis*. 2004;39(5):649-651.
 29. Rapola S, Kuronen T. Vacciner mot influensa. *Vaccinatörens handbok 2005* [cited; Available from: http://www.ktl.fi/portal/svenska/publikationer/guider_och_handbocker/vaccinatorens_handbok/vaccinerna_i_det_allmanna_vaccinationsprogrammet/vacciner_mot_influensa]