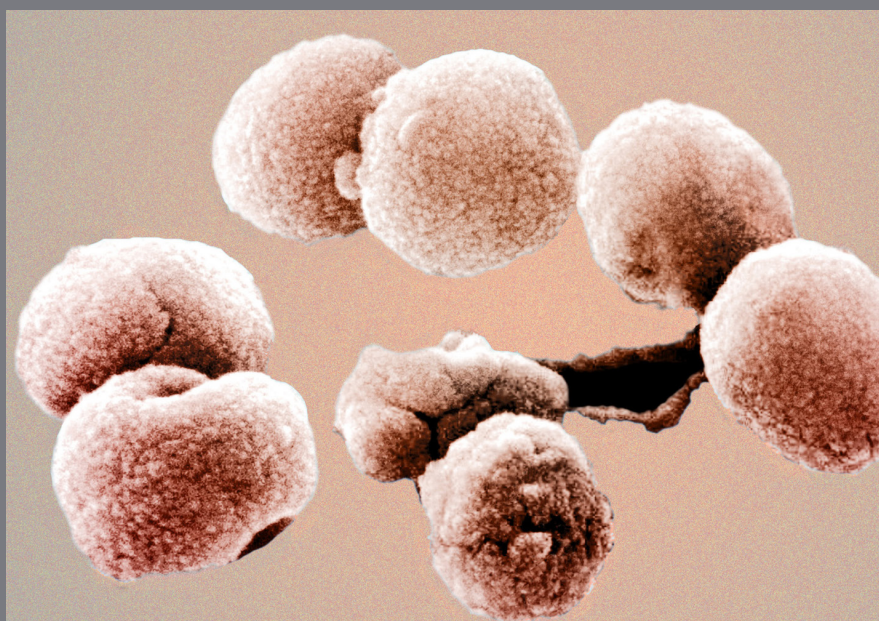


## Anbefalinger for bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogram i Norge



Arbeidsgruppe for vurdering av bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogram i Norge

Rapport 2013:3 revidert november 2015:  
endringer i vaksinasjon til stamcelletransplanterte



# Anbefalinger for bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogram i Norge

Arbeidsgruppe for vurdering av bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogram i Norge

Rapport 2013:3 revidert november 2015:  
endringer i vaksinasjon til stamcelletransplanterte

**Rapport 2015:7** – Revidert 2013:3. Folkehelseinstituttet

**Tittel:**

Anbefalinger for bruk av pneumokokkvaksine  
utenfor barnevaksinasjonsprogram i Norge

Arbeidsgruppe for vurdering av bruk av pneumokokkvaksine  
utenfor barnevaksinasjonsprogram i Norge

**Redaktør:**

*Ellen Furuseth*, lege, Avdeling for vaksine

**Bidragstere:**

*Ellen Furuseth*, lege, Avdeling for vaksine

*Karin Rønning*, avdelingsdirektør/overlege, Avdeling for infeksjonsovervåking

*Anneke Steens*, rådgiver, EPIET (European Programme for Intervention Epidemiology Training)  
fellow, Avdeling for infeksjonsovervåking

*Ingeborg Aaberge*, avdelingsdirektør/overlege, Avdeling for bakteriologi og  
infeksjonsimmunologi

*Didrik Frimann Vestrheim*, overlege, Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi

*Marianne A. Riise Bergsaker*, overlege, Avdeling for vaksine

*Jann Storsæter*, overlege, Avdeling for vaksine

*Berit Sofie Wiklund*, farmasøyt, Avdeling for vaksine

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt

Postboks 4404 Nydalen

0403 Oslo

Mai 2013

Tel: +47-21 07 70 00

E-mail: folkehelseinstituttet@fhi.no

www.fhi.no

**Bestilling:**

E-post: publikasjon@fhi.no

Telefon: +47-21 07 82 00

Telefaks: +47-21 07 81 05

**Design:**

Per Kristian Svendsen

**Layout:**

Grete Søimer

**Foto:**

agephotostock.com

**Trykk:**

wj.no

**Opplag:**

8 000

ISSN: 1503-1403

ISBN: 978-82-8082-554-4 trykt utgave

ISBN: 978-82-8082-693-0 elektronisk utgave

# Innhold

<b>1. Sammendrag</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Innledning</b> .....	<b>10</b>
2.1 Arbeidsgruppens problemstilling	10
2.2 Gruppens sammensetning og arbeidsform	11
2.2.1 Arbeidsgruppen har vurdert bruk av 23-valent PPV og 13-valent PKV	11
<b>3. Pneumokokkinfeksjon</b> .....	<b>12</b>
3.1 Infeksjon og sykdom	12
3.2 Diagnostikk	12
3.3 Behandling	12
3.4 Overvåking og meldingsplikt	13
<b>4. Epidemiologi</b> .....	<b>14</b>
4.1 Invasiv pneumokokksykdom i Norge	14
4.2 Meldingsgrunnlag og sykdomsmanifestasjon	15
4.3 Pneumokokkserotyper som sirkulerer i Norge	15
4.4 Antibiotikaresistens	15
4.5 Effekt av pneumokokkonjugatvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet	16
4.6 Epidemiologiens betydning for anbefalinger om bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogrammet	17
<b>5. Risikogrupper for invasiv pneumokokksykdom</b>	<b>18</b>
5.1 Tidligere definisjoner av risikogrupper for IPD i Norge	18
5.2 Vurdering av risikogrupper	18
5.3 Immunsvikttilstander	19
5.3.1 Anatomisk eller funksjonell miltmangel	19
5.3.2 Hivinfeksjon / AIDS	19
5.3.3 Primære / medfødte immunsvikttilstander	20
5.3.4 Iatrogen immunsuppresjon	20
5.4 Autoimmune sykdommer	22
5.4.1 Cøliaki	22
5.4.2 Diabetes mellitus	22
5.5 Barrieresvikt	22
5.5.1 Cerebrospinalvæskelekkasje	22
5.5.2 Cochleaimplantat	22
5.6 Annen sykdom	23
5.6.1 Hematologisk kreft og andre krefttilstander	23
5.6.2 Kronisk leversykdom	23
5.6.3 Nyresykdom	23
5.6.4 Kronisk lungesykdom	23
5.6.5 Nedsatt ventilasjonskapasitet av andre årsaker	24
5.6.6 Kronisk hjertesykdom	24

5.7 Andre risikotilstander	24
5.7.1 Gjennomgått pneumokokkpneumoni eller invasiv pneumokokkinfeksjon	
5.7.2 Downs syndrom	25
5.7.3 Røyking	25
5.7.4 Alkoholisme/rusmisbruk/hjemløse	25
5.8 Yrkesrisiko	25
5.8.1 Laboratoriepersonell	26
5.8.2 Sveisere	26
5.9 Alder 65 år og eldre	26
5.10 Konklusjoner risikogrupper	26
<b>6. Vaksinasjon mot pneumokokkinfeksjon</b>	<b>28</b>
6.1 Tidligere anbefalinger om valg av pneumokokkvaksine	28
6.2 Vaksinetyper	28
6.2.1 Pneumokokkpolysakkaridvaksine (PPV)	29
6.2.2 Pneumokokkonjugatvaksine (PKV)	29
6.3 Effekt av pneumokokkvaksine i ulike risikogrupper	30
6.3.1 Immunsvikttilstander	31
6.3.2 Leversykdom	34
6.3.3 Nyresykdom	35
6.3.4 Kronisk lungesykdom	35
6.3.5 Kronisk hjertesykdom	36
6.3.6 Øvrige risikogrupper	36
6.3.7 Eldre	36
6.3.8 Konklusjoner vaksineeffekt hos risikogruppene	37
6.4 Sikkerhet	37
6.4.1 Sikkerhetsdata for PPV	37
6.4.2 Sikkerhetsdata for PKV	38
6.4.3 Bivirkninger av pneumokokkvaksine hos risikogruppene	38
6.5 Vaksinesvikt	38
6.6 Revaksinasjon	39
6.7 Antistoffmåling for å vurdere behov for revaksinasjon	40
<b>7. Estimert bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogrammet i Norge</b>	<b>41</b>
<b>8. Andre lands anbefalinger</b>	<b>42</b>

<b>9. Konklusjon og anbefalinger</b>	<b>44</b>
9.1 Bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogrammet	44
9.2 Anbefaling om hvem som bør tilbys pneumokokkvaksinasjon	44
9.3 Anbefaling om valg av vaksine og vaksinasjonsregime	46
9.4 Anbefaling om revaksinasjon	48
<b>Vedlegg</b>	<b>50</b>
Ordlister og forkortelser	50
Interessekonflikter	50
Bidragsytere utenfor arbeidsgruppen	50
<b>Referanser</b>	<b>51</b>



Pneumokokker (*Streptococcus pneumoniae*) er hyppig årsak til alvorlig infeksjonssykdom. Polysakkaridvaksine mot pneumokokker (PPV) har vært tilgjengelig i Norge siden 1979, og har siden da vært anbefalt til personer som mangler milt. Fra 1996 har PPV også vært anbefalt til eldre og andre risikogrupper. I 2006 ble en pneumokokkonjugatvaksine (PKV) tatt inn i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Etter dette har forekomsten av invasiv pneumokokksykdom (IPD) blant barn blitt betydelig redusert. I tillegg har innføringen av PKV i barnevaksinasjonsprogrammet medført helsegevinst også for eldre og andre risikogrupper som følge av indirekte vaksinasjonseffekt (flokk-effekt). Den 13-valente pneumokokkonjugatvaksinen (PKV13) er nylig blitt godkjent for bruk i alle aldersgrupper fra 6 ukers alder.

En arbeidsgruppe nedsatt av Folkehelseinstituttet har revurdert anbefalinger om bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogrammet. Arbeidsgruppen har vurdert hvilke risikogrupper som bør anbefales vaksinasjon, og hvilke pneumokokkvaksiner som bør brukes til de ulike risikogruppene.

### **Anbefaling om hvilke risikogrupper som anbefales vaksinasjon**

Visse sykdommer/tilstander antas å medføre en betydelig økning i risiko for IPD hos alle i samme risikogruppe. Arbeidsgruppen anbefaler derfor pneumokokkvaksinasjon til alle personer med følgende sykdommer/tilstander:

- anatomisk eller funksjonell miltmangel
- cerebrospinalvæskelekkasje
- hivinfeksjon / AIDS
- B-cellesvikt, inkludert a- og hypogammaglobulinemi
- stamcelletransplantasjon
- hematologisk kreft (leukemi, lymfom og myelomatose)
- organtransplantasjon
- cochleaimplantat
- alder  $\geq$  65 år

Ved sykdommer/tilstander der det kan være stor grad av variasjon i risikoen for IPD innenfor samme risikogruppe anbefaler arbeidsgruppen en individuell vurdering av behovet for pneumokokkvaksinasjon. Dette gjelder personer med følgende sykdommer/tilstander:

- kronisk leversykdom
- primær eller medfødt immunsviktilstand (unntatt B-cellesvikt)
- kreft (unntatt hematologisk)
- kronisk nyresykdom
- hjemløse og rusmisbrukere
- latrogen immunsuppresjon (unntatt ved organtransplantasjon)
- diabetes mellitus
- cøliaki
- nedsatt ventilasjonskapasitet
- kronisk lungesykdom
- kronisk hjertesykdom



- tidligere gjennomgått pneumokokkpneumoni eller IPD
- alkoholisme
- røyking
- yrkesutøvelse med økt risiko (laboratoriepersonell og sveisere)

### **Anbefaling om valg av vaksine**

De to pneumokokkvaksinene som har vært vurdert er 23-valent polysakkaridvaksine (PPV23) og 13-valent konjugatvaksine (PKV13). Disse to vaksinene forventes å ha ulik beskyttende effekt mot IPD. PPV23 dekker om lag 80 % av pneumokokkserotypene som var årsak til IPD i Norge i 2012. Det er lang erfaring med bruk av denne vaksinen til risikogrupperne, men for flere av risikogrupperne er det likevel usikkert hvor stor klinisk effekt PPV23 gir. PKV13 dekker om lag 50 % av pneumokokkserotypene som var årsak til IPD i Norge i 2012. Det er forventet at konjugatvaksine vil ha fordeler framfor polysakkaridvaksine ved å indusere en T-cellemediert immunrespons og immunologisk hukommelse. Datagrunnlaget er i dag imidlertid ikke tilstrekkelig til å kunne slå fast om dette er riktig for alle risikogrupper eller for enkelte risikogrupper, og den beskyttende effekten hos voksne er hittil ikke godt undersøkt eller dokumentert.

På grunn av serotypedekningen opprettholder arbeidsgruppen anbefalingene om å bruke PPV23 til personer over 2 år med behov for pneumokokkvaksine. PKV13 dekker for få serotyper til at denne anbefales som eneste vaksine. Eventuell bruk av PKV13 bør være i kombinasjon med PPV23. Bruk av PPV23 og PKV13 i kombinasjon kan være aktuelt for å gi optimal serotypedekning og en mulig immunologisk tilleggseffekt til personer med høy risiko for IPD. Arbeidsgruppens anbefalinger om valg av pneumokokkvaksine ved førstegangsvaksinasjon av personer over 2 år i risikogrupperne er oppsummert nedenfor.

#### **Anbefalt bruk av PPV23:**

- PPV23 bør gis til alle personer over 2 år i risikogrupperne som vurderes å ha behov for pneumokokkvaksine

#### **Anbefalt bruk av PKV13 i kombinasjon med PPV23:**

- Dersom en velger å gi både PKV13 og PPV23 bør PKV 13 gis først for å gi optimal immunrespons. Det bør gå minst 8 uker fra vaksinasjon med PKV13 til vaksinasjon med PPV23.
- PKV13 *bør* gis i kombinasjon med PPV23 til personer med anatomisk eller funksjonell miltmangel og som tidligere er uvaksinert med PKV13
- PKV13 *bør* gis i kombinasjon med PPV23 til personer med hivinfeksjon og som tidligere er uvaksinert med PKV13
- Blant stamcelletransplanterte bør det gis *minst tre doser* PKV (3, 4 og 5 måneder etter transplantasjon). En fjerde dose PKV13 kan gis 12 måneder etter transplantasjon. PPV23 gir en bredere beskyttelse og kan gis 12-14 måneder etter transplantasjon
- PKV13 *kan* gis i kombinasjon med PPV23 til personer med høy risiko for IPD, etter en *samlet vurdering* av risikotilstanden
- Det er ikke grunnlag for å gi PKV13 i kombinasjon med PPV23 til personer over 65 år uten andre risikofaktorer enn alder. Til denne gruppen bør det gis PPV23.

For personer som tidligere er pneumokokkvaksinert med PPV23 og hvor det vurderes å være behov for PKV13, bør intervallet mellom PPV og PKV være 3 år eller mer. Disse pasientene kan da vaksineres med PKV etter samme prinsipp som ved førstegangsvaksinasjon.

### **Anbefalinger om revaksinasjon**

For PKV13 er det foreløpig ikke grunnlag for å anbefale revaksinasjon etter fullført grunnvaksinasjon. Det kan vurderes å gi PKV13 til personer med høy risiko for IPD og som tidligere er vaksinert med PKV7.

Revaksinasjon med PPV23:

- For personer med funksjonell eller anatomisk miltmangel anbefales det å vurdere revaksinasjon med PPV23 etter 5 år på grunnlag av antistoffnivå i serum
- For eldre personer anbefales revaksinasjon etter ca. 10 år. Antistoffmåling før revaksinasjon er ikke nødvendig.
- Hos andre personer med indikasjon for PPV, kan det som hovedregel også vurderes revaksinasjon etter ca. 10 år uten forutgående antistoffmåling, men individuelle vurderinger må gjøres ut fra pasientens grunnsykdom og alvorlighetsgrad av denne.

Arbeidsgruppen mener at det ut fra eksisterende kunnskap ikke er grunnlag for å sette et øvre tak for antall vaksinasjoner med PPV23 en person kan motta i løpet av sitt liv.

Invasiv pneumokokksykdom (IPD) rammer særlig de yngste og de eldste aldersgruppene og personer med spesiell disposisjon på grunn av grunnsykdom [1]. Dette er bakgrunnen for at pneumokokkvaksine tilbys spedbarn gjennom barnevaksinasjonsprogrammet og også anbefales til personer  $\geq 65$  år og andre personer med ulike sykdommer og tilstander som antas å gi økt risiko for IPD. To prinsipielt ulike pneumokokkvaksiner er tilgjengelige i Norge, en 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine (PPV23) og en 13-valent konjugert pneumokokkvaksine (PKV13). Tidligere har også 7-valent og 10-valent PKV vært tilgjengelig. PPV og PKV har hovedsakelig vært brukt i ulike aldersgrupper. PKV13 inngår i det norske barnevaksinasjonsprogrammet hvor den gis til barn i første leveår, mens PPV23 ikke er effektiv hos barn under 2 år og derfor er godkjent fra 2 år og oppover. Pneumokokkonjugatvaksine (PKV) ble utviklet med tanke på å kunne gi effekt hos små barn. Den har tidligere hatt godkjenning for bruk til barn fra 6 ukers alder og opp til 5 år. PKV13 hadde fått utvidet sitt indikasjonsområde (fra 2012) med godkjenning for bruk også hos personer eldre enn 50 år og barn opp til 17 år.

Nyere publikasjoner hevder at PKV også hos store barn og voksne kan ha fordeler framfor PPV23 i form av bedre immunrespons og evne til å gi immunologisk minne. Det kan få betydning for rådene om valg av pneumokokkvaksine til risikogrupper i Norge. En rekke land har revurdert og endret sine anbefalinger i løpet av 2012 selv om kunnskapsgrunnlaget foreløpig er begrenset.

Med bakgrunn i disse forholdene, satte sykdomsprogrammet for invasive sykdommer ved Nasjonalt folkehelseinstitutt ned en arbeidsgruppe i 2012 for å revurdere de norske anbefalingene for pneumokokkvaksinasjon av risikogrupper. Internasjonalt pågikk det stor forskningsinnsats på området, og det var forventet at man ville få mer kunnskap de nærmeste årene, med behov for å revidere anbefalingene i denne rapporten.

Anbefalingene oppdateres i 2015 på grunn av at PKV13 har blitt godkjent for alle aldersgrupper fra 6 ukers alder siden 2013 og fordi anbefalte doseringen av PK13 til stamcelletransplanterte har blitt forandret av EMA i 2014 [2].

## 2.1 Arbeidsgruppens problemstilling

Arbeidsgruppen skulle revurdere anbefalingene for bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogrammet i Norge og foreslå eventuelle endringer. Gruppen ble bedt om å besvare følgende spørsmål:

- Er dagens definisjon av grupper med økt risiko for morbiditet og mortalitet som følge av pneumokokkinfeksjon dekkende? Er det andre grupper som også burde omfattes av anbefalingene?
- Hva slags pneumokokkvaksine bør brukes til hvilke grupper? Hvilke anbefalinger bør gjelde for eventuell kombinasjon av pneumokokkonjugatvaksine og pneumokokk polysakkaridvaksine?
- Er anbefalingene for revaksinasjon tilfredsstillende?

Gruppen skulle også vurdere andre faktorer av betydning for beslutningene.

Arbeidsgruppen skulle *ikke* vurdere:

- Gjeldende bruk av pneumokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet.
- Økonomisk kost/nytte ved pneumokokkvaksinasjon utenfor barnevaksinasjonsprogrammet.

## 2.2 Gruppens sammensetning og arbeidsform

Arbeidsgruppen har bestått av medlemmer fra Folkehelseinstituttet med kompetanse innenfor feltene vaksinasjon, mikrobiologi og infeksjonsovervåking:

- Karin Rønning, avdelingsdirektør/overlege, Avdeling for infeksjonsovervåking
- Anneke Steens, rådgiver, EPIET fellow (European Programme for Intervention Epidemiology Training), Avdeling for infeksjonsovervåking
- Ingeborg Aaberge, avdelingsdirektør/overlege, Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi
- Didrik Frimann Vestrheim, overlege, Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi
- Marianne A. Riise Bergsaker, overlege, Avdeling for vaksine
- Jann Storsæter, overlege, Avdeling for vaksine
- Berit Sofie Wiklund, farmasøyt, Avdeling for vaksine
- Ellen Furuseth, lege, Avdeling for vaksine (Arbeidsgruppens leder)

Det har vært avholdt åtte møter, fem i løpet av høsten 2012 og tre i januar/februar 2013. I tillegg har det vært drøftinger per e-post. Vurderingene i rapporten er i hovedsak basert på:

- Tilgjengelig informasjon om pneumokokkepidemiologi og serotypfordeling i Norge, basert på data fra Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) og referanselaboratoriet for pneumokokker.
- Ikke-systematisk litteratursøk i blant annet PubMed og Medline om risikogrupper for pneumokokksykdom og om sikkerhet og effekt av PKV13 og PPV23 hos ulike risikogrupper og aldersgrupper. Det ble foretatt et skjønnsmessig utvalg av artikler, se kapittel 5.2.
- Tilgjengelig produktinformasjon om vaksinene, godkjent av Statens legemiddelverk, europeiske og amerikanske legemiddelmyndigheter.
- Andre vestlige lands anbefalinger og begrunnelsen for disse.

### 2.2.1 Arbeidsgruppen har vurdert bruk av 23-valent PPV og 13-valent PKV

Arbeidsgruppen har vurdert de pneumokokkvaksinene som er tilgjengelige i Norge og godkjent for bruk til store barn, voksne og eldre i risikogruppene. Den eneste tilgjengelige polysakkaridvaksinen mot pneumokokker er 23-valent (PPV23). Siden det har vært utviklet flere ulike pneumokokkonjugatvaksiner har arbeidsgruppen måtte ta stilling til om disse skulle ses på som likeverdige eller ikke. Det er 13-valent PKV (PKV13) arbeidsgruppen har valgt å vurdere. Begrunnelsen for dette er:

- PKV7 er ikke lenger tilgjengelig på markedet
- PKV10 distribueres ikke lenger på det norske markedet
- PKV10 beskytter ikke mot pneumokokkserotype 19A, som har vært økende i Norge (se kapittel 4)
- PKV13 dekker pneumokokkserotype 19A og i tillegg to ekstra serotyper sammenliknet med PKV10
- PKV13 er godkjent til flere aldersgrupper enn PKV10 (PKV10 er godkjent opp til 5 år, mens PKV13 er godkjent til alle aldersgrupper fra 6 ukers alder).

# 3

## Pneumokokkinfeksjon

### 3.1 Infeksjon og sykdom

Pneumokokker (*Streptococcus pneumoniae*) kan forårsake sykdom av ulik alvorlighetsgrad. Pneumokokkbakterien er en hovedårsak til bakteriell øvre luftveisinfeksjon (otitt, sinusitt) hos barn og til lungebetennelse (pneumoni) hos eldre, men kan ramme i alle aldre [3]. Alvorlig pneumokokksykdom er pneumoni, sepsis (blodforgiftning) og meningitt (hjernehinnebetennelse). Invasiv pneumokokksykdom (IPD) betegner alvorlig infeksjon der bakterien kan gjenfinnes i normalt sterile prøvematerialer, for eksempel i blodbanen (bakteremi). IPD har en letalitet på ca. 20 % [4,5]. Forekomsten av IPD i Norge omtales i kapittel 4.

Pneumokokker kan også være en del av normalfloraen i nese/svelg. Dette kalles kolonisering eller asymptomatisk bæring, og er særlig vanlig hos barn [6,7]. Bærertilstanden har begrenset varighet, fra dager til måneder, men kan etterfølges av nye episoder med kolonisering [8]. Friske bærere utgjør det viktigste smittereservoaret for pneumokokker.

Flere virulensfaktorer er kjent; av disse er polysakkaridkapselen viktigst. De aller fleste pneumokokkisolater fra sykdomstilfeller er kapsulære. Kapselens antigenstruktur varierer, og gir grunnlaget for minst 94 ulike immunologiske serotyper, se kapittel 4. Antistoff mot kapsel er beskyttende mot systemisk sykdom.

### 3.2 Diagnostikk

Ved øvre og nedre luftveisinfeksjoner kan pneumokokker påvises ved dyrkning. Påvisning av pneumokokkantigen i urin kan også være til hjelp ved diagnostikk av nedre luftveisinfeksjoner.

Ved IPD kan pneumokokker påvises i normalt sterilt prøvemateriale. Påvisning gjøres ved dyrkning av blod (blodkultur), spinalvæske, leddvæske, ascites eller lignende. Pneumokokkantigen kan påvises i spinalvæske. Nukleinsyreamplifiseringstest (PCR) med påvisning av pneumokokk-DNA i sterilt prøvemateriale (særlig spinalvæske) kan gi bedre sensitivitet, men spesifisiteten kan være noe lavere. Undersøkelse av antibiotikaresistens kan utføres på pneumokokker isolert ved dyrkning.

Folkehelseinstituttet har nasjonal medisinsk-mikrobiologisk referansefunksjon for pneumokokker. Referanselaboratoriet utfører serotyping og resistensbestemmelse av alle innsendte isolater, og molekylærepidemiologisk karakterisering ved behov. Alle innsendte isolat oppbevares i en stammebank [3,9].

### 3.3 Behandling

Behandling av pneumokokksykdom påbegynnes som regel før resultat fra laboratorieundersøkelser foreligger. Valg av antibiotika baseres på sannsynlig årsak til infeksjon samt vurdering av resistensforhold. Pneumokokker er en av de vanligste årsakene til bakteriell pneumoni. I Norge er penicillinresistente pneumokokker svært sjelden (se kapittel 4.4 Antibiotikaresistens), og penicillin er anbefalt som førstevalg ved behandling av bakteriell pneumoni i primærehelsetjenesten [10].

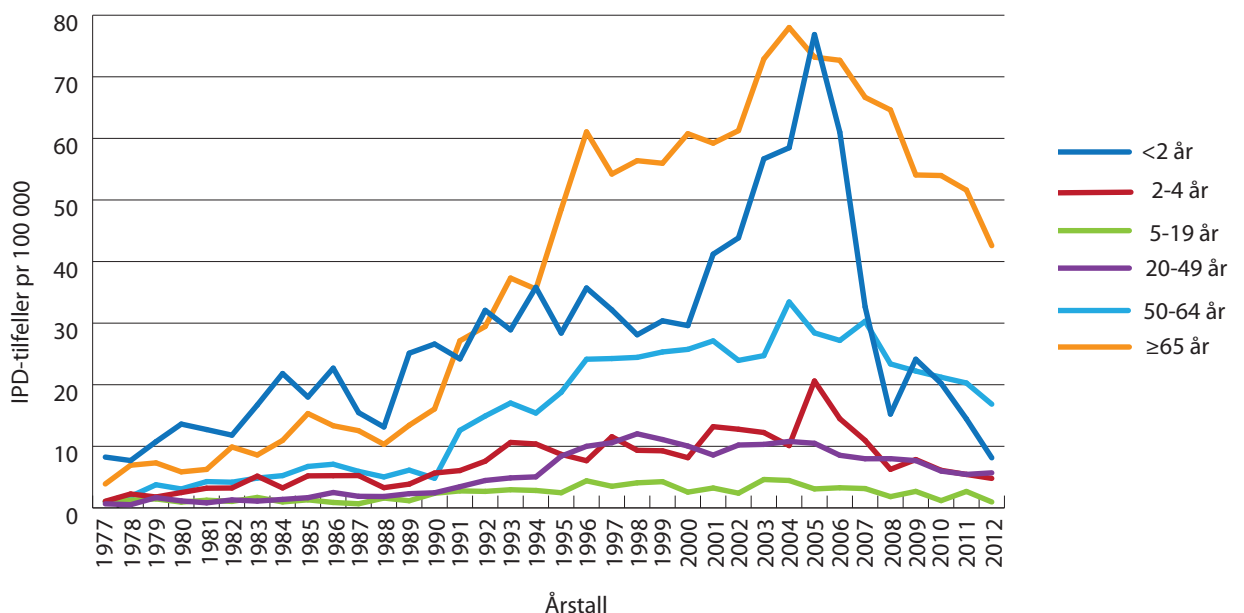
Alvorlig pneumokokksykdom behandles som regel i sykehus. Parenteral antibiotikabehandling vil påbegynnes etter sykehusets retningslinjer [9].

### 3.4 Overvåking og meldingsplikt

Siden 1977 har IPD vært meldingspliktig til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) [11]. Frem til 1992 ble kun meningitt og sepsis meldt, men fra 1993 har meldingsplikten omfattet alle sykdomstilfeller der pneumokokker er påvist i normalt sterilt område [3]. Melding til MSIS sendes både av behandlende lege og av laboratoriet som har påvist tilfellet. Laboratoriet skal også sende pneumokokkisolater til referanselaboratoriet på Folkehelseinstituttet.

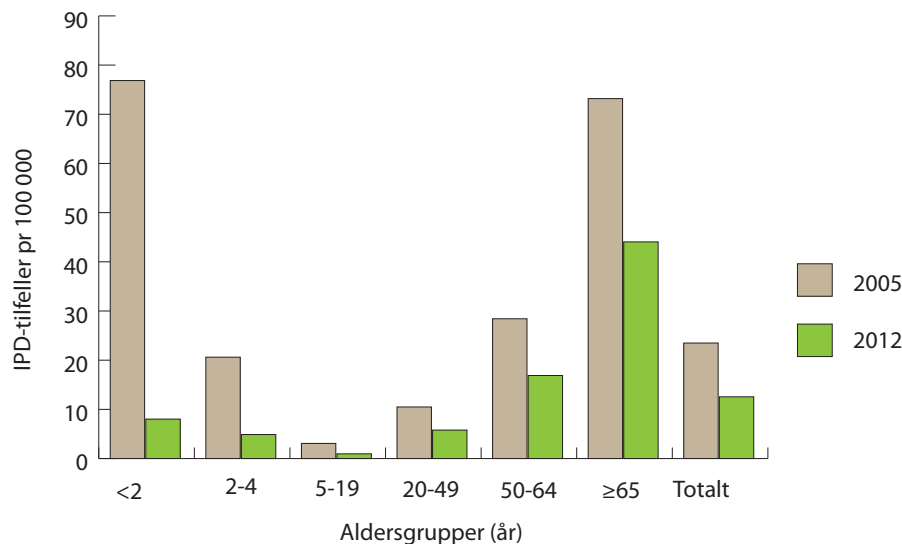
#### 4.1 Invasiv pneumokokksykdom i Norge

Etter at overvåkingen av IPD startet i 1977 økte det årlige antallet meldte tilfeller frem til 2004. På 1990-tallet ble det observert en kraftig økning av IPD i de eldste aldersgruppene, og fra begynnelsen av 2000-tallet også en markant økning blant de aller yngste (Figur 4.1). Endringen av meldingskriteriene i 1993 forklarer trolig bare en del av økningen på 1990-tallet, mens en del av økningen forklares med fremvekst av enkelte pneumokokserotyper og kloner. I 2004 ble det meldt 1125 tilfeller av IPD til MSIS, og før introduksjon av PKV i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006 var pneumokokker blant de hyppigste årsakene til bakteremi i Norge.



**Figur 4.1.** Insidens av IPD i Norge siden 1977 fordelt på ulike aldersgrupper. PKV7 ble introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006.

Forekomsten av IPD har vært høyest blant barn under 2 år og hos eldre (Figur 4.1). Figur 4.2 viser insidens av IPD fordelt på aldersgrupper i 2005 og 2012, før og etter introduksjon av PKV i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006. Den totale insidensen i 2005 var 23 tilfeller per 100 000 innbyggere, mens insidensen blant barn under to år og hos eldre  $\geq 65$  år var henholdsvis 77 og 73 tilfeller per 100 000 innbyggere. I 2012 var den totale insidensen redusert til 9 tilfeller per 100 000 innbyggere i aldersgruppen  $< 2$  år ( $n=10$ ) og 13 per 100 000, med 48 tilfeller per 100 000 innbyggere i aldersgruppen  $\geq 65$  år ( $n=327$ ). Av totalt 626 meldte tilfeller i 2012 var 52 % i aldersgruppen  $\geq 65$  år og 1,6 % hos barn  $< 2$  år.



**Figur 4.2.** Invasiv pneumokokksykdom i 2005 og 2012 fordelt på aldersgrupper.

## 4.2 Meldingsgrunnlag og sykdomsmanifestasjon

Størsteparten av sykdomstilfellene meldes på grunnlag av oppvekst av *S. pneumoniae* i blodkultur (94 % i 2012). For de øvrige tilfellene er isolasjon eller identifikasjon av bakterien i spinalvæske det hyppigste meldingsgrunnlaget.

For tilfeller der sykdomsmanifestasjon er opplyst til MSIS er pneumoni hyppigst, etterfulgt av sepsis og meningitt.

## 4.3 Pneumokokkserotyper som sirkulerer i Norge

Forekomsten av ulike pneumokokkserotyper varierer over tid, med geografi, og i ulike aldersgrupper. Enkelte serotyper finnes hyppig som årsak til IPD, men sjelden blant friske bærere [12]. Andre serotyper er sjeldnere årsak til alvorlig sykdom. Dette er faktorer som har betydning i valget av hvilke serotyper som er inkludert i de ulike pneumokokkvaksinene. Serotypene som inngår i en vaksine omtales ofte som vaksineserotyper, mens øvrige serotyper kalles ikke-vaksineserotyper.

De siste årene har serotypene 7F, 22F, 19A, 3 og 1 vært hyppigste årsak til IPD i Norge. I 2012 tilhørte halvparten av isolatene disse fem serotypene. Samtlige serotyper er inkludert i PPV23 og med unntak av serotype 22F er disse serotypene også inkludert i PKV13.

## 4.4 Antibiotikaresistens

Pneumokokker som sirkulerer i Norge er stort sett følsomme for antibiotika. Over 95 % av systemiske pneumokokkisolater er følsomme for penicillin [13]. Resistensutvikling hos pneumokokker er relatert til antibiotikabruk og er et økende problem globalt [14]. Antibiotikaresistens er først og fremst knyttet til pneumokokkserotyper som finnes hyppig blant friske bærere og som er årsak til systemisk sykdom hos barn. Dette gjelder spesielt serotypene 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F og 23F. Med unntak av serotypene 6A og 19A inngår disse serotypene i PKV7, og samtlige inngår i PKV13.

I 2011 påviste referanselaboratoriet nedsatt følsomhet for penicillin hos 4 % av pneumokokkisolatene i Norge. Av disse tilhørte 68 % serotyper som inngår i PKV13.

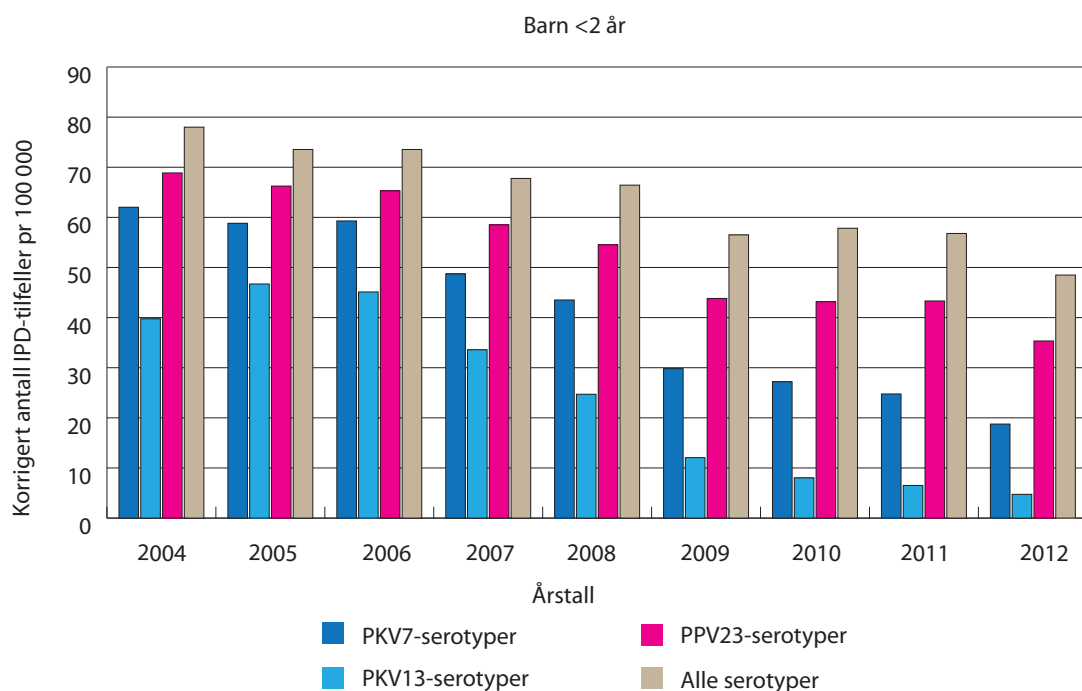


## 4.5 Effekt av pneumokokkonjugatvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet

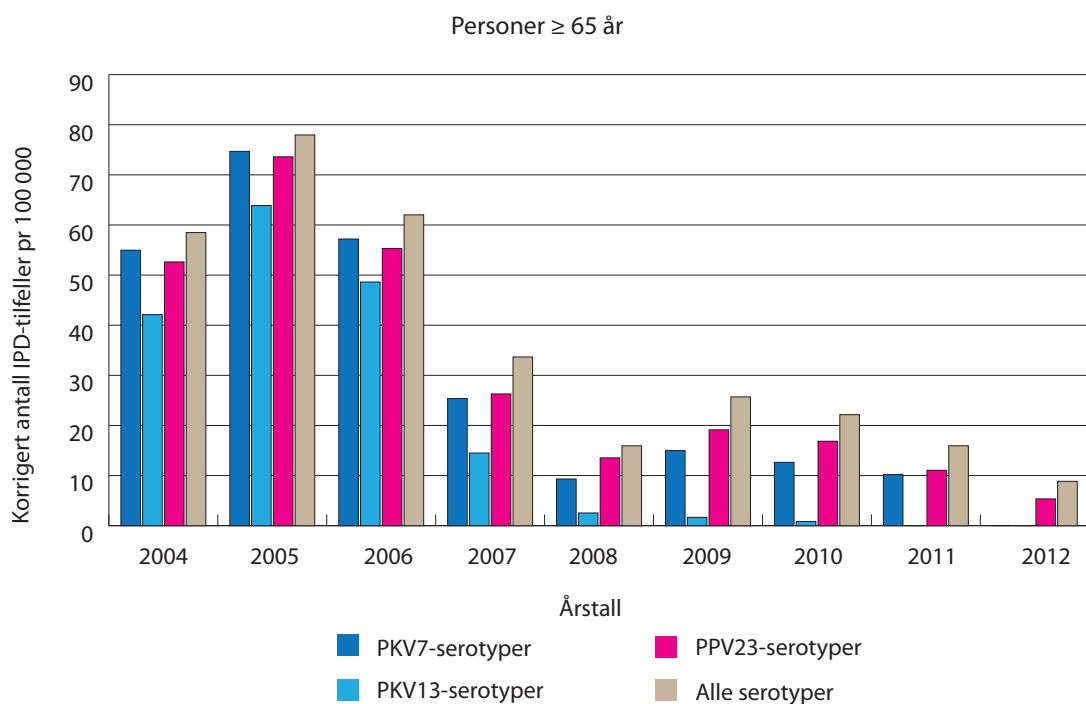
Overvåkingsdata fra Folkehelseinstituttet viser svært god effekt av PKV i barnevaksinasjonsprogrammet. Allerede ett år etter vaksineintroduksjon var sykdomsinsidensen blant barn redusert betydelig [15]. Ved utgangen av 2012 var det kun registrert to tilfeller av vaksinesvikt (utvikling av pneumokokksykdom til tross for vaksinasjon).

Vaksinasjon med PKV hos barn gir en viss slimhinneimmunitet. Dette fører til redusert kolonisering med vaksineserotyper, og til en påfølgende redusert sirkulasjon av disse bakteriene i samfunnet forøvrig [16]. Slik reduseres smittereservoaret, og resultatet er en indirekte vaksinasjonseffekt (flokk-effekt) med redusert sykdomsinsidens i alle aldersgrupper (Figur 4.2). De fleste sykdomstilfeller som forebygges gjennom barnevaksinasjonsprogrammet skyldes den indirekte vaksinasjonseffekten. Den helseøkonomiske nytten av vaksinasjonsprogrammet er et resultat av både helsegevinst (inkludert flokk-effekt), og reduksjon av indirekte kostnader, for eksempel knyttet til foreldres fravær ved omsorg for syke barn [17].

Når kolonisering og sirkulasjon av vaksineserotypene reduseres, kan det gi grunnlag for en økt kolonisering og sirkulasjon av ikke-vaksineserotyper [16]. Som konsekvens kan man se økt forekomst av pneumokokksykdom forårsaket av ikke-vaksineserotyper. Dette omtales som serotypeerstatning. I Norge har serotypeerstatning ved IPD vært begrenset blant barn, men betydelig blant eldre. Overvåking av IPD etter bruk av PKV7 i ulike deler av verden har vist at det er enkelte serotyper som dominerer ved serotypeerstatning. Blant disse peker serotype 19A seg ut, ettersom insidensen av denne serotypen har økt betydelig og fordi denne serotypen hyppig er assosiert med antibiotikaresistens. Serotype 19A inngår i PKV13 som nå brukes, og det forventes at insidensen av 19A vil gå ned i hele befolkningen etter introduksjon av PKV13 i barnevaksinasjonsprogrammet. Figur 4.3. viser insidensen av IPD blant barn (4.3a) og eldre (4.3b) fordelt på serotyper som inngår i PKV7, PKV13 og PPV23, samt for alle pneumokokksertotyper. I 2012 var totalt 46 % av alle IPD-tilfeller i Norge forårsaket av pneumokokksertotyper som dekkes av PKV13 og 79 % med serotyper som dekkes av PPV23.



**Figur 4.3a.** IPD-insidens hos barn (< 2 år) fordelt på serotyper som inngår i PKV7, PKV13 og PPV23, samt for alle pneumokokksertotyper.



**Figur 4.3b.** IPD-insidens hos personer  $\geq$  65 år fordelt på serotyper som inngår i PKV7, PKV13 og PPV23, samt for alle pneumokokkserotyper.

#### 4.6 Epidemiologiens betydning for anbefalinger om bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogrammet

Ettersom pneumokokkvaksinene som finnes beskytter mot et utvalg av serotyper, er kunnskap om forekomst og hvilke serotyper som sirkulerer i Norge av stor betydning for våre anbefalinger om bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogrammet.

På samme måte som den indirekte vaksinasjonseffekten (flokk-effekten) av PKV7 har medført redusert IPD-insidens i alle aldersgrupper etter 2006 (Figur 4.2), forventes en tilsvarende nedgang i IPD forårsaket av de seks ekstra serotypene som dekkes av PKV13 etter at PKV13 erstattet PKV7 i barnevaksinasjonsprogrammet i 2011. Fra 2011 til 2012 er det allerede observert begynnende tegn til en slik nedgang hos personer  $\geq$  65 år (figur 4.3b).

MSIS inneholder ikke opplysninger om risikofaktorer, og fordelingen av serotyper som har gitt sykdom hos ulike risikogrupper er ikke kjent. Den indirekte vaksinasjonseffekten antas å redusere insidensen av IPD forårsaket av de serotyper det vaksineres mot hos pasienter både med og uten erkjente risikofaktorer [1]. Insidensen av IPD forårsaket av ikke-vaksineserotyper kan imidlertid være høyere blant pasienter med risikofaktorer [18-20].

## 5.1 Tidligere definisjoner av risikogrupper for IPD i Norge

I Norge har pneumokokkvaksine vært anbefalt til personer som mangler milt siden 1979. Fra 1996 har også eldre og andre risikogrupper for IPD blitt anbefalt vaksinasjon mot pneumokokker. Risikogruppene slik de har vært definert frem til mai 2013 er oppsummert nedenfor [4].

For barn < 5 år har tidligere definisjoner av risikogrupper omfattet personer med:

- manglende miltfunksjon
- hivinfeksjon eller annen immunsviktilstand
- alvorlig hjerte- eller lungesykdom
- annen kronisk sykdom
- gjennomgått alvorlig pneumokokksykdom
- antatt økt risiko for invasiv pneumokokksykdom

For større barn, voksne og eldre har tidligere definisjoner av risikogrupper omfattet personer med:

- anatomisk eller funksjonell miltmangel
- hivinfeksjon
- nedsatt immunforsvar som følge av Hodgkins sykdom, leukemi, myelomatose
- kroniske hjerte- og karsykdommer og kroniske lungesykdommer
- cerebros spinalvæskelekkasje
- gjennomgått pneumokokk-pneumoni eller annen alvorlig pneumokokkinfeksjon
- alder 65 år og eldre

## 5.2 Vurdering av risikogrupper

En av arbeidsgruppens sentrale problemstillinger har vært å vurdere om de norske definisjonene av risikogrupper for IPD er dekkende. Gruppen har spesielt vurdert risikofaktorer som er inkludert i andre vestlige lands anbefalinger, men som til nå ikke har vært omtalt i de norske anbefalingene. Arbeidsgruppen har brukt risk ratio (RR), odds ratio (OR) og case fatality rate (CFR) som mål på risiko for IPD der dette har vært tilgjengelig. For studier der RR, OR eller CFR er oppgitt, angis 95 % konfidensintervallet i parentes. Studiene fra van Hoek [1], Kyaw [21] og Vinogradova [22] har vært sentrale. I tillegg har andre publikasjoner, som fokuserer spesifikt på enkeltgrupper, blitt vurdert.

Det kan være vanskelig å overføre kunnskap om risikogrupper fra andre land og fra eldre studier direkte til norske forhold. Flere faktorer bidrar til dette:

- God tilgang til helsetjenester i Norge gjør at risikopasienter kan ha bedre regulering av underliggende sykdom her enn mange andre steder. Dette kan tenkes å minske risikoen for IPD og bedre prognosen hos de som blir syke.
- Flere av de aktuelle studiene er gjort en tid tilbake. For mange sykdommer har det de senere årene kommet nye og bedre behandlingsformer som også kan tenkes å minske risikoen for IPD.

- De epidemiologiske forholdene har endret seg betydelig etter innføringen av pneumokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006, se kapittel 4.
- Flere studier om risiko for IPD er gjort i pasientgrupper som anbefales pneumokokkvaksinasjon. Hvis deler av studiepopulasjonen er vaksinert, men dette ikke er tatt høyde for i studien, kan dette bidra til å underestimere risikoen for IPD.
- Sosioøkonomiske forskjeller ut over kvalitet på helsevesen kan også påvirke risikoen for IPD [23].

I de følgende underkapitlene diskuteres de risikogruppene som arbeidsgruppen har vurdert, og dette oppsummeres i tabell 1.

## 5.3 Immunsvikttilstander

Immunsvikt inndeles i medfødte (primære) eller ervervede immunsvikttilstander. Primær immunsvikt skyldes ulike medfødte genetiske defekter som alle fører til svekkelse av immunforsvaret. Ervervet immunsvikt kan enten skyldes utvikling av sykdom senere i livet eller oppstå som følge av medisinsk behandling (iatrogen immunsuppresjon). Mange sykdommer som i utgangspunktet ikke defineres som immunsvikttilstander kan også medføre grader av immunsvikt og dermed økt infeksjonsrisiko, se avsnitt 5.6 og 5.7.

### 5.3.1 Anatomisk eller funksjonell miltmangel

Milten er viktig for produksjon av antistoffer og for fagocytose av mikroorganismer særlig når konsentrasjonen av spesifikke antistoffer er lav. Personer som mangler milt eller har funksjonell miltmangel er særlig utsatt for alvorlige infeksjoner med kapselkledd bakterier [24]. Pneumokokkbakterien forårsaker ca. 57 % av disse infeksjonene [25]. Pneumokokksykdom hos personer som har fjernet milten har ofte et stormende forløp med rask utvikling av sepsis og multiorgansvikt. Pneumokokksepsis hos personer uten milt kan ramme i alle aldre uansett hvor lenge det er siden milten ble fjernet [26]. Likevel er risikoen for alvorlige infeksjoner størst hos barn de første årene etter at milten er fjernet. I aldersgruppa 2-15 år er OR 21 [5-84] og i aldersgruppa 16-64 år er OR 2 [2-3] [1]. I norske studier er det vist at personer uten milt har 25 ganger økt risiko for å få IPD. Letaliteten av IPD i Norge ble vist å være 75 % hos personer uten milt [27,28]. Letaliteten blant personer med milt var 17 % i Norge i 1993-1997 [5].

#### 5.3.1.1 Sigdcelleanemi

Pasienter med sigdcelleanemi kan ha funksjonell miltmangel forårsaket av flere miltinfarkter. Dette kan igjen medføre økt forekomst av pneumokokksykdom hos disse pasientene. Vaksineanbefalinger for de med anatomisk eller funksjonell miltmangel bør derfor omfatte pasienter med sigdcelleanemi.

### 5.3.2 Hivinfeksjon / AIDS

Det er estimert at det i Norge er om lag 4000 personer som lever med hivinfeksjon. Personer med ubehandlet hivinfeksjon har 40-100 ganger økt risiko for å få IPD sammenliknet med personer uten hivinfeksjon [1,21,29,30]. Antall CD4-celler synes ikke å ha innvirkning på det kliniske bildet. Risikoen for IPD har gått noe ned hos hivpositive etter innføring av ART-behandling (antiretroviral therapy), men risikoen er fortsatt høy [31,32]. Dette kan delvis skyldes at de hivpositive som var inkludert i studiene ofte også hadde andre tilstander som er assosiert med økt risiko for IPD, slik som levercirrhose, røyking og alkoholmisbruk [33]. Selv om antall pneumonier hos hivpositive er gått betydelig ned siden man startet med ART, er hivinfeksjon fortsatt en betydelig risikofaktor for sykehusinnleggelse på grunn av pneumoni [34].

### 5.3.3 Primære / medfødte immunsvikttilstander

Primær, eller medfødt immunsvikt er en samlebetegnelse på mer enn 30 tilstander som blant annet inkluderer antistoffsvikt (for eksempel a- og hypogammaglobulinemi), B- og/eller T-cellesvikt, fagocyttdfeakter, neutropeni og komplementdefekter [35]. Alle disse tilstandene er forbundet med økt risiko for en rekke infeksjoner. Immunitet mot pneumokokker er særlig basert på antistoffer og komplementbasert opsonisering med eliminering av bakterien i milt og lever (se avsnitt 5.3.3.2). Derfor har pasienter med B-cellesvikt og spesielt de med a- og hypogammaglobulinemi den høyeste risikoen for IPD. Også pasienter med komplementsvikt og T-cellesvikt har økt risiko for IPD, men i mindre grad enn de med B-cellesvikt [36]. Risikoen for IPD blant pasienter med fagocyttdfeakter ser imidlertid ikke ut til å være økt [36].

#### 5.3.3.1 A- og hypogammaglobulinemi (B-cellesvikt)

Pasienter med agammaglobulinemi kan ikke produsere gammaglobuliner (immunglobuliner/antistoffer). Dette skyldes en gendefekt som medfører manglende modning av antistoffproduserende B-lymfocytter. Ved agammaglobulinemi er det et fullstendig fravær av gammaglobulin. En nedsatt evne til gammaglobulinproduksjon kalles hypogammaglobulinemi. På grunn av den manglende evnen til antistoffproduksjon har disse pasientene en økt risiko for pneumokokksykdom [37]. Imidlertid gjør mangelen på fungerende B-lymfocytter at disse pasientene også responderer dårlig, eller ikke i det hele tatt på vaksinasjon. Mange av disse pasientene behandles gjennom hele livet med immunoglobulin for å forebygge infeksjoner med pneumokokker og andre mikroorganismer.

#### 5.3.3.2 Komplementdefekter

Reaksjon mellom antistoff og antigen på overflaten av en bakterie eller en annen celle som fører til at denne lettere blir fagocyttert av makrofager, kalles opsonisering. Dette er en viktig mekanisme i forsvaret mot infeksjoner. Effekten forsterkes hvis antistoffet på overflaten av bakterien også binder komplement [38]. Komplementsystemet er spesielt viktig for kroppens forsvar mot kapselkledd bakterier. Pasienter som mangler komplementfaktorer er blant annet utsatt for infeksjoner med *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, og i mindre grad *Neisseria gonorrhoeae* [39]. Risikoen for å få IPD er avhengig av hvilken komplementfaktor som mangler. Risikoen er høyest blant de som mangler C3 [36].

### 5.3.4 Iatrogen immunsuppresjon

#### 5.3.4.1 Generelt

Betegnelsen iatrogen immunsuppresjon brukes om immunsvekkelse som er forårsaket av medisinsk behandling. Cytostatika og andre medikamenter som virker dempende på immunforsvaret brukes ved ulike kreftformer og andre sykdommer. En rekke autoimmune sykdommer behandles med såkalte DMARDS (disease modifying antirheumatic drugs) som påvirker immunapparatet på forskjellige måter, og ofte i kombinasjon. Vanlige slike medikamenter er kortikosteroider, metotreksat, sulfasalazin og ulike NSAIDs (Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs). De senere årene har det kommet nye biologiske immunmodulerende medikamenter i gruppen DMARDS (som etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab pegol, og golimumab). Disse legemidlene hører til gruppen TNF-alfahemmere (tumornekrosefaktor-alfahemmere). Det finnes også en rekke andre biologiske DMARDS med ulike angrepspunkter på immunapparatet, som anakinra, tocilizumab, abatacept og rituximab. DMARDS benyttes nå i økende grad også til pasienter med andre autoimmune sykdommer enn reumatiske lidelser, som inflammatorisk tarmsykdom (IBD) og en rekke hud- og myeloproliferative tilstander.

I tillegg til de ønskede effekter på sykdommen som behandles, kan slike medikamenter svekke immunforsvaret og gi økt risiko for en rekke infeksjoner. Graden av immunsuppresjon og økning i infeksjonsrisiko varierer ut fra type preparat og dosering. Immunforsvaret påvirkes vanligvis ikke ved bruk av lokale steroider, inhalasjonssteroider i moderat dose, systemiske steroider i fysiologisk dose (substitusjonsbehandling) eller systemisk behandling i mindre enn 2 uker. Immunforsvaret kan svekkes av systemisk dose kortikosteroider  $\geq 2$  mg/kg eller 20 mg/dag i 2 ukers tid eller mer, og av inhalasjonssteroider tilsvarende 800 mg kortison/dag eller mer [40]. Gruppen av pasienter som

behandles med immunsupprimerende medikamenter er svært heterogen og det kan også være forhold ved selve grunntilstanden som bidrar til den økte infeksjonsrisikoen [41].

I en metaanalyse som sammenlignet risikoen for alvorlige infeksjoner (inkludert IPD) blant pasienter med reumatologisk sykdom, så man alvorlig infeksjon hos 126 pasienter som brukte TNF-alfahemmere og hos 26 pasienter som ikke sto på slik behandling. Samlet OR (beregnet fra alle studiene sammen) var 2 [1-3] [42]. I en tysk studie fant man høyere risiko for lungebetennelse eller luftveisinfeksjoner hos pasienter som ble behandlet med immunmodulerende medikamenter (RR 2 [1-5] [43]). Økt infeksjonsrisiko er også vist spesifikt for IPD [44,45].

#### **5.3.4.2 Organtransplanterte**

I Norge ble det i 2011 utført 469 organtransplantasjoner. Nesten  $\frac{3}{4}$  av disse operasjonene var nyretransplantasjoner, etterfulgt av lever-, hjerte-, lunge- og bukspyttkjerteltransplantasjoner. Livslang behandling med immundepende legemidler er nødvendig etter organtransplantasjon for å forebygge avstøtningsepisoder og bevare transplantatet [46]. Denne immundepende effekten fører til at disse pasientene får økt risiko for en rekke infeksjoner, inkludert pneumokokksykdom [47-51].

Risikoen som rapporteres for IPD etter organtransplantasjon varierer mye mellom studiene. Nyere data har vist en insidens for IPD som er om lag 13 ganger høyere enn i den generelle befolkningen (13 [8-20]), og eldre data viser en enda høyere risiko hos denne pasientgruppen [49,51].

#### **5.3.4.3 Stamcelletransplantasjon**

Stamcelletransplantasjon kan benyttes som behandling ved flere sykdommer, men brukes oftest til behandling av ulike former for hematologisk kreft. Stamceller er forløperceller til mer spesialiserte celler. I denne sammenhengen brukes begrepet om stamceller som danner blodceller. Stamcelletransplantasjon kan være enten autolog (pasientens egne stamceller) eller allogene (stamceller fra donor). De som har fått stamceller fra annen giver får livslang immunsupprimerende behandling for å hindre utvikling av uønsket immunreaksjon som følge av transplantasjonen («graft-versus-host disease»). Også høydose cytostatikabehandling med autolog stamcellestøtte gir trolig varig svekket immunforsvar [52]. I en liten prospektiv populasjonsbasert overvåkingsstudie som gikk over 10 år ble det identifisert 14 tilfeller av IPD blant pasienter som hadde gjennomgått stamcelletransplantasjon (fem autolog, ni allogene). Ut fra denne studien ble det beregnet en OR på 30 (18-51) for IPD [53]. Insidensen var høyest blant de med allogene transplantasjon. En multiserierstudie som inkluderte 43 IPD-tilfeller blant stamcelletransplanterte (både autolog og allogene), viste også at risikoen for IPD var høyere etter allogene enn etter autolog transplantasjon (1220 versus 460/100 000), og høyest hos de med graft-versus-host disease [54]. Studien viste også at risikoen for IPD var lavest i tiden rett etter transplantasjon og deretter stigende [54]. For pasientene med tidlig debut av sykdommen ble neutropeni angitt som sannsynlig årsak, mens funksjonell hyposplenisme, kronisk graft-versus-host disease, redusert antistoffproduksjon og nedsatt opsonisering ble angitt som sannsynlige årsaker til den økte risikoen for IPD som vedvarte lang tid etter transplantasjonen [54].

Samlet viste studiene en økt risiko for IPD hos pasienter som har gjennomgått stamcelletransplantasjon, og spesielt høy er risikoen ved allogene stamcelletransplantasjon.

## 5.4 Autoimmune sykdommer

### 5.4.1 Cøliaki

Cøliaki er en immunmediert sykdom som fremprovoseres av gluten. Sykdommen gir atrofi av tarmtotter, spesielt i duodenum og øvre del av tynntarm, og mukosa er endret. Dette fører til redusert absorpsjon og økt permeabilitet. Sannsynligvis er 1-2 % av befolkningen rammet. Det kan oppstå ekstraintestinale komplikasjoner som lymfom, hypospleni [55] og andre immunmedierte tilstander [56]. Flere studier tyder på at sykdommen også kan gi økt risiko for infeksjoner.

Det er vist at cøliakipasienter på gruppenivå har en moderat økt risiko for IPD og sepsis (RR 2 [1-3]) [57,58]. Det er også vist en liten økning i dødelighet ved sepsis hos denne pasientgruppen (1,4 [1-2]) [59]. Størst risiko er vist hos pasienter som får diagnosen i voksen alder. Cøliakipasienter med komplikasjoner har høyere risiko for IPD enn de uten komplikasjoner.

### 5.4.2 Diabetes mellitus

Infeksjoner kan forstyrre og vanskeliggjøre regulering av diabetessykdom, og omvendt kan diabetes øke risikoen for infeksjoner med ulike mikrober. Trolig er det flere mekanismer som bidrar til dette. Det er vist at høye glukosekonsentrasjoner i blodet hos dårlig regulerte diabetespasienter kan hemme de hvite blodcellenes evne til å nøytralisere fremmede agens [60]. Hos pasienter med langvarig diabetes bidrar sannsynligvis også kardiovaskulære og renale senkomplikasjoner til den økte infeksjonsrisikoen [61].

Diabetes mellitus er assosiert med IPD i flere studier og risikoen synes å være moderat forhøyet. Det er beskrevet en risiko som er mellom 3 og 5 ganger høyere enn for de uten diabetes [1,21,62]. En amerikansk kasus-kontrollstudie fant at pasienter med IPD hadde større risiko for å ha diabetes enn kontrollgruppen uten IPD (OR 3 [1-5]) [63].

I studier som sammenlignet perioden før og etter introduksjon av PKV7 til barn i USA, var antallet IPD-pasienter med diabetes tilnærmet uendret mens det totale antallet IPD-tilfeller gikk ned [64,65]. Etter introduksjon av PKV7 i barnevaksinasjonsprogram i USA, ble diabetespasienter den største gruppen med grunnsykdommer blant IPD-pasienter [19]. Dette antyder at diabetespasienter i mindre grad enn befolkningen for øvrig oppnår indirekte vaksinasjonseffekt (flokkbeskyttelse), se kapittel 4.

## 5.5 Barrieresvikt

### 5.5.1 Cerebrospinalvæskelekkasje

Intrakraniell sykdom og patologi kan disponere for pneumokokkmeningitt og sepsis [66]. I forbindelse med traume, kirurgi eller medisinske prosedyrer kan det oppstå kronisk lekkasje av cerebrospinalvæske (CSF). CSF-lekkasje er en alvorlig tilstand fordi det innebærer risiko for bakteriell meningitt gjennom retrograd smitte fra nese, bihuler og øre. I en prospektiv nederlandsk studie over residiverende bakteriell meningitt hos voksne er det vist at en vanlig predisponerende faktor er kronisk CSF-lekkasje [67]. Lite data er tilgjengelig om hvor høy risikoen for å få IPD er, men risikoen er forventet å være høy.

### 5.5.2 Cochleaimplantat

Cochleaimplantat (CI) er et avansert elektronisk høreapparat som opereres inn i det indre øret. Behandlingen er aktuell for både barn og voksne som er helt døve eller som hører så dårlig at ordinære høreapparater ikke bidrar til å gjenvinne eller bedre hørsel. Et cochleaimplantat består av en elektrode som opereres inn i cochlea og et eksternt apparat som kobles til elektrodene. Det at det indre øret åpnes under operasjonen, gir en potensiell inngangsport for pneumokokkbakterier. En rekke publikasjoner viser også at CI-opererte har økt risiko for pneumokokkmeningitt [67-70]. Denne økte risikoen ser ut til å være størst rett etter operasjon og avtar over tid [68]. En engelsk publikasjon viser derimot ingen sikker overhyppighet av pneumokokksykdom hos CI-opererte barn [71]. Totalt

viser likevel publisert litteratur på dette området at CI-opererte har økt risiko for pneumokokkmeningitt sammenliknet med normalbefolkningen.

## 5.6 Annen sykdom

### 5.6.1 Hematologisk kreft og andre krefttilstander

Store populasjonsbaserte studier har vist spesielt høy risiko for IPD hos pasienter med hematologisk kreft (leukemi, lymfom og myelomatose), men risikoen er også økt ved andre ikke-hematologiske krefttilstander [21,73]. En studie fra Canada viste størst økning i risiko hos pasienter med myelomatose (OR 63 [40-100]) og lungekreft (OR 13 [9-19]) [74], mens risikoøkningen var mer moderat for kronisk lymfatisk leukemi, akutt lymfatisk leukemi og akutt myelogen leukemi, samt for Hodgkins lymfom og non-Hodgkin lymfom (OR i størrelsesorden 4-12) [74]. En amerikansk studie viste en generell økning i risiko for IPD hos pasienter med malign tumorsykdom. Forfatterne konkluderte med at immunsvikt som følge av kreft medførte en betydelig økning i risiko for IPD sammenliknet med en frisk befolkning (RR henholdsvis 38 [16-92] og 23 [12-44]) [21]. I en britisk studie som så på risikoen for pneumoni (community-acquired pneumonia/CAP), kunne man vise at det var en økt risiko for CAP ved alle de vanlige kreftformene (bryst, kolon, mage, lunge og prostata) og risikoen var størst ved lungekreft (OR 5 [4-6]), med en samlet, korrigert OR på 1,4 (1-2) [22].

Slik de epidemiologiske studiene er utført kan man ikke skille den immunsupprimerende effekten av kreftsykdommene per se fra den samlede immunsupprimerende effekten av kreftsykdom og behandling i form av medikamenter, stråling og/eller kirurgi.

### 5.6.2 Kronisk leversykdom

Eldre studier viser at bakterielle infeksjoner er årsak til omtrent en fjerdedel av dødsfall hos pasienter med leversykdom [75,76]. Bakterielle infeksjoner sees særlig hos pasienter med cirrhose, mens pasienter med kronisk aktiv hepatitt og primær biliær cirrhose ikke synes å være like utsatt for slike infeksjoner (3 [3-4]) [62]. Også nyere studier bekrefter at pasienter med levercirrhose har økt risiko for infeksjoner og økt dødelighet for pneumoni og bakteremi forårsaket av pneumokokker (OR 33 [31-36] i aldersgruppa 16-64 år) [1,77]. Ved levercirrhose foreligger varierende grad av immunsvikt som man regner med bidrar til den økte risikoen for infeksjoner [78]. Pneumokokkmeningitt hos pasienter med cirrhose kan ha ukarakteristisk klinikk, og forløp av sykdommen avhenger av graden av leversvikt [79].

### 5.6.3 Nyresykdom

Pasienter med kronisk nyresykdom har økt risiko for infeksjoner. Sammenhengene er ikke fullstendig klarlagt, men uremi-relatert svekkelse av immunsystemet i tillegg til intervensjoner relatert til eventuell dialyse kan være mulige årsaker. Studier har vist at personer med kronisk nyre-sykdom (uspesifisert) har økt risiko for IPD sammenliknet med friske kontrollere (OR 7 [6-7] i aldersgruppen 16-64 år), og for fatalt utfall av infeksjonen [1]. Nyretransplanterte omtales sammen med øvrig organtransplantasjon (kapittel 5.3.4.2).

### 5.6.4 Kronisk lungesykdom

Gruppen kronisk lungesykdom inkluderer kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), emfysem og astma.

To overvåkningsbaserte kohortstudier viste mer enn seks ganger høyere risiko for å få IPD hos pasienter med kronisk lungesykdom sammenliknet med lungefriske [1,21]. Også en tidligere studie har vist at forekomsten av IPD er økt ved KOLS og emfysem [80]. I en stor svensk kasus-kontrollstudie ble risikoen vist å være fire ganger høyere (OR 4 [3-4]) [81]. For KOLS-pasienter var risikoen for sykehusinnleggelse på grunn av IPD høyere enn hos de som ikke hadde KOLS (RR 8 [4-14]). Det er vist at kolonisering med pneumokokker i luftveiene hos KOLS-pasienter er assosiert med økt risiko for KOLS-eksaserbasjoner [82].



En stor nestet kasus-kontrollstudie (både kasus og kontroller hentes fra samme prøvekohorten) viste at astma forekom oftere hos personer med IPD enn hos personer som ikke hadde hatt IPD, noe som antyder en økt risiko for IPD hos personer med astma (OR 2 [2-3]) [83]. For de med alvorlig astma var risikoen dobbelt så stor. Det samme ble vist i en stor svensk kasus-kontrollstudie (OR 2 [2-3]) [81]. Likevel viste en prospektiv kohortundersøkelse at risikoen for å trenge sykehusinnleggelse på grunn av IPD ikke var økt blant astmapasienter (RR 1 [0-4]) [84].

### **5.6.5 Nedsatt ventilasjonskapasitet av andre årsaker**

Dette er en heterogen gruppe med pasienter som i utgangspunktet ikke har en lungesykdom, men har annen sykdom/tilstand som kan påvirke pustefunksjonen. Pasienter med ulike nevrologiske tilstander som slag, tetraplegi, multipel sklerose (MS) og myastenia gravis kan få komplikasjoner i form av nedsatt ventilasjonskapasitet. Også andre ikke-nevrologiske tilstander kan påvirke lungenes funksjon blant annet som følge av rent anatomiske forhold. Uttalt grad av osteoporose med kyfose eller Mb. Bechterew kan være eksempler på slike tilstander.

Det er begrenset med litteratur som beskriver risikoen for IPD hos ulike pasientgrupper med nedsatt ventilasjonskapasitet. En retrospektiv sykehusbasert kohortstudie viste økt risiko for IPD hos pasienter med MS, myastenia gravis og Bechterew [62]. Også risikoen for pneumonier er økt hos personer med MS-, slag og osteoporose med kyfose [22]. I denne studien var imidlertid årsakene til pneumoniene ikke kjent, og dermed heller ikke hvor stor andel av pneumoniene som var forårsaket av pneumokokker. Det er vist at mortaliteten ved pneumoni hos pasienter med ryggmargsskade og hos pasienter med slag er økt sammenlignet med personer uten disse tilstandene [85-87]. Heller ikke i disse studiene var det kjent hva som forårsaket pneumoniene, men generelt er pneumokokker en av de vanligste årsakene ved pneumoni, se kap 3.3. Risikoen var høyest ved tetraplegi [88] og for slag som rammet store områder av hjernen [87].

Den økte risikoen hos disse pasientene er ikke nødvendigvis bare forårsaket av nedsatt ventilasjonskapasitet. Sannsynligvis kan også immunmedierende faktorer som følge av grunntilstanden bidra til den økte risikoen. Det er også stor variasjon i alvorlighetsgrad for disse sykdommene/tilstandene, og dermed også for i hvilken grad det medfører en økt risiko for IPD.

### **5.6.6 Kronisk hjertesykdom**

Gruppen kronisk hjertesykdom inkluderer hjertesvikt og kardiomyopati. Den inkluderer ikke pasienter som kun har hypertensjon.

To overvåkningsbaserte kohortstudier viser at risikoen for å få IPD er mer enn seks ganger høyere blant de som har kronisk hjertesykdom sammenliknet med hjertefriske [1,21]. En populasjonsbasert kasus-kontrollstudie av pneumoni (community acquired pneumonia / CAP) hvor agens ikke er spesifisert, indikerer at pasienter med kronisk hjertesykdom har en noe økt risiko for CAP (OR for pasienter 5-64 år: 2 [1,8-2,4]). Dette gjaldt spesielt pasienter med kronisk hjertesykdom uten iskemi [22].

## **5.7 Andre risikotilstander**

### **5.7.1 Gjennomgått pneumokokkpneumoni eller invasiv pneumokokkinfeksjon**

Tidligere gjennomgått pneumokokkpneumoni eller IPD kan skyldes en ikke erkjent risikofaktor, og det kan være økt risiko for reinfeksjon. Ved gjennomgang av overvåkingsdata fra MSIS i perioden 2003-2012, ble gjentatt IPD funnet hos ca. 3 % av de registrerte pasientene. Det foreligger ikke opplysninger om hvor stor andel av disse pasientene som hadde en annen kjent risikofaktor for IPD.

### 5.7.2 Down's syndrom

Personer med Down's syndrom kan ha ulike grader av immunsvikt og kan dessuten være mer utsatt for luftveisinfeksjoner på grunn av strukturelle avvik [89]. Immunsvikt kan omfatte moderat T- og B-cellelymfopeni, med færre naive lymfocytter, dårlig mitogenindusert T-celleproliferasjon, redusert antistoffrespons og svekket nøytrofil kjemotaksis. Det er vist at barn med Down's syndrom har økt risiko for mellomørebetennelse [90] og en noe økt risiko for å dø av sepsis generelt sammenlignet med barn som ikke har Down's syndrom (RR for mortalitet: 1,3 [1-2]) [91]. Imidlertid er den generelle risikoen for IPD hos denne pasientgruppen nesten ikke økt.

### 5.7.3 Røyking

Røyking er beskrevet som en selvstendig risikofaktor for IPD. I en kasus-kontrollstudie utført i USA var IPD assosiert med røyking (OR 4 [2-7]) [63]. Risikoen ble også beskrevet som doseavhengig, økende med antall sigaretter per dag. For tidligere røykere avtok risikoen med tiden fra røykeslutt [63]. I en annen studie hvor man brukte data fra et overvåkningsnettverk, ble risikoen funnet å være noe lavere, men fortsatt noe forhøyet sammenliknet med ikke-røykere (OR 2 [2-3]) [92].

### 5.7.4 Alkoholisme/rusmisbruk/hjempløse

Det finnes lite god dokumentasjon om risiko for pneumokokksykdom hos hjemløse og misbrukere generelt. I en kasus-kontroll studie utført i USA var et moderat alkoholbruk ikke assosiert med økt risiko for IPD, mens personer med et høyt forbruk av alkohol (>25 drinker per uke) hadde en høyere risiko for IPD (OR 7 [2-30]) [63]. Den økte risikoen var sannsynligvis også forårsaket av andre faktorer enn alkohol, blant annet røyking og andre grunnsykdommer. Leversykdom, enten det er forårsaket av alkohol eller andre forhold, er en klar risikofaktor for IPD, se kapittel 5.6.2

En befolkningsbasert overvåkningsstudie viste at hjemløse hadde økt risiko for IPD (273/100 000 hos hjemløse versus 9/100 000 i øvrig befolkning per år) [93]. Det er også vist at pneumoni, hovedsakelig forårsaket av pneumokokker, er blant de vanligste årsakene til sykehusinnleggelse blant intravenøse rusmisbrukere i vestlige land [94,95]. På bakgrunn av dette anbefaler det europeiske overvåknings-senteret for narkotika og narkotikamisbruk (EMCDDA) pneumokokkvaksinasjon av intravenøse rusmisbrukere [96].

Personer med alvorlig psykisk sykdom kan falle i samme kategori som hjemløse og misbrukere [97]. Erfaringsmessig er risikoen for sykdom i det vesentlige knyttet til de generelle levekårene til den enkelte. De mest utsatte vil særlig være de som har helsemessig uheldige boforhold (bor ute, mangel på hygieniske tiltak eller evne til å bruke slike), og mangelfull ernæring. Injisierende rusmisbrukere har i tillegg generell risiko for infeksjoner knyttet til intravenøs injeksjon og «bomskudd» hvor forurenset materiale injiseres subkutant eller intramuskulært. De som injiserer oppløste buprenorfinholdige tabletter kan få store interstitielle lungeskader på grunn av bindemiddelet i tablettene, noe som igjen kan tenkes å gi økt mottakelighet for luftveisinfeksjoner.

Bostedsløse og personer med tungt rusmisbruk har ofte en rekke komorbide tilstander som må vurderes individuelt.

## 5.8 Yrkesrisiko

Det er Arbeidstilsynet som gir overordnede anbefalinger om vaksinasjon av visse yrkesgrupper. Forskrift om utførelse av arbeid, bruk av arbeidsutstyr og tilhørende tekniske krav sier at arbeidsgiver skal sørge for at arbeidstakerne tilbys sikker og effektiv vaksinasjon mot biologiske faktorer de kan bli eksponert for [98]. Arbeidsgiver skal også dekke utgiftene ved vaksinasjon.

Noen yrker kan gi økt risiko for pneumokokksykdom enten ved å gi økt eksponering for pneumokokker eller ved å påvirke kroppens mottakelighet for pneumokokkinfeksjon. Aktuelle yrker arbeidsgruppen har vurdert er laboratoriepersonell som arbeider med pneumokokker og sveisere.

### 5.8.1 Laboratoriepersonell

Personer som arbeider i laboratorier hvor dyrking og oppformering av pneumokokkbakterier gjøres for eksempel i forbindelse med mikrobiologisk diagnostikk eller i forbindelse med forskning, vil kunne bli eksponert for pneumokokker på arbeidsplassen og dermed ha økt risiko for pneumokokksykdom.

### 5.8.2 Sveisere

Sveisere er ekstra utsatt for metallrøyk, uorganisk støv og kjemikalier [99,100]. Flere studier fra ulike land har vist en økt forekomst av pneumokokkpnemonier hos yrkesaktive sveisere [101,102]. I en retrospektiv studie basert på sykehusinnleggelser i en kanadisk provins, ble det funnet en insidens av IPD som var tre ganger høyere enn i befolkningen forøvrig (RR 3 [2-4]) [102]. Det er holdepunkter for at sveisere som også røyker har størst risiko, og at pneumokokksykdom hos disse kan få et svært fulminant forløp [102,103]. I registerbaserte studier er det funnet en økt dødelighet av pneumokokkpnemonier blant menn som arbeider i yrker med jernholdig metallrøyk. Den økte risikoen er ikke observert hos pensjonerte tidligere sveisere [101,104]. Dette indikerer at risikoen kan være reversibel.

## 5.9 Alder 65 år og eldre

Eldre personer er i større grad enn resten av befolkningen utsatt for å bli alvorlig syke som følge av pneumokokkinfeksjon [1]. Dette bekreftes også gjennom MSIS [3]. I 2012 var 52 % av de meldte tilfellene av IPD i Norge hos personer  $\geq 65$  år [3]. Tross nedgangen av IPD hos eldre etter innføringen av PKV i barnevaksinasjonsprogrammet (se kapittel 4) er risikoen fortsatt størst i de eldste aldersgruppene. Risikoen øker allerede ved 50 årsalder (se Figur 4.2) og er størst hos de aller eldste. Overrisikoen for IPD hos eldre går igjen i internasjonale data [105-107]. I en studie av Kyaw og medarbeidere ble det funnet at risikoen for IPD hos friske personer mellom 65-79 år var dobbelt så høy som hos friske 50-64 åringer. Blant de som var  $\geq 80$  år var risikoen 7 ganger høyere [21]. Med alderen svekkes kroppens immunforsvar og gir økt mottagelighet for en rekke infeksjoner. Det kan tenkes at svekkelse av naturlige barrierer som hud og slimhinner også bidrar til den økte infeksjonsrisikoen [106]. Flere eldre enn yngre har ulike grunnsykdommer som gir økt risiko for IPD og flere bruker medisiner som kan påvirke immunsystemet og gi økt mottagelighet for infeksjoner. Hos eldre personer kan infeksjonssymptomer være vanskeligere å gjenkjenne (for eksempel fravær av feber) [108]. Dette kan forårsake forsinket diagnose og behandling og medføre et alvorligere sykdomsforløp. I tillegg bor mange eldre i sykehjem, hvor risikoen for overføring av bakterier er større [109].

## 5.10 Konklusjoner risikogrupper

Arbeidsgruppens vurdering av de ulike risikofaktorene er oppsummert i Tabell 1. Risikograderingen er basert på RR eller OR som er rapportert i studiene som er gjennomgått. Siden risiko kan variere mellom studier, land og grupper, kan ikke risikoeffektene som er oppgitt nødvendigvis benyttes som absolutte mål for risiko, men arbeidsgruppen har brukt estimatene som veiledende ved utarbeidelse av tabellen.

De fleste tilstandene som ble vurdert og som omtales i dette kapittelet ga en moderat til høy økning i risiko for IPD sammenliknet med normalbefolkningen. Typisk forelå RR og OR-verdier i størrelsesorden 2-7. For flere av disse tilstandene mener arbeidsgruppen det er grunn til å tro at risikoen for IPD kan variere betydelig inad i diagnosegruppene avhengig av blant annet sykdommens alvorlighetsgrad og medikamentbruk. Noen få grupper har imidlertid kraftig økt risiko. Dette gjelder spesielt pasienter med hivinfeksjon/AIDS, hematologisk kreft, B-cellesvikt, og stamcelletransplanterte med OR-verdier i størrelsesorden 15-40. Fra tidligere vet vi at risikoen er kraftig økt også for pasienter uten fungerende milt og med CSF-lekkasje. Downs syndrom ble også vurdert, men arbeidsgruppen fant at risikoen for IPD hos denne pasientgruppen nesten ikke er økt sammenliknet med mennesker uten Downs syndrom. Personer med Downs syndrom som har kronisk hjertesykdom eller andre risikofaktorer for IPD, vurderes på samme måte som andre i de samme diagnosegruppene.

**Tabell 1.** Gradering av risiko for IPD assosiert med ulike diagnoser/ tilstander

Tilstand
<b>Diagnoser / tilstander med spesielt høy risiko</b>
Anatomisk og funksjonell miltmangel
Cerebrospinalvæskelekkasje
Hivinfeksjon / AIDS
B-cellesvikt, inkludert a- og hypogammaglobulinemi
Stamcelletransplantasjon
Hematologisk kreft (leukemi, lymfom og myelomatose)
Organtransplantasjon
<b>Diagnoser / tilstander med høy risiko</b>
Kronisk leversykdom
Primær eller medfødt immunsviktilstand (unntatt B-cellesvikt)
Kreft (unntatt hematologisk)
Kronisk nyresykdom
Cochleaimplantat
Hjemløse og rusmisbrukere (unntatt alkoholisme)
Alder $\geq$ 65 år
<b>Tilstander med moderat risiko</b>
Iatrogen immunsuppresjon (unntatt ved organtransplantasjon og kreft)
Diabetes mellitus
Cøliaki
Nedsatt ventilasjonskapasitet
Kronisk lungesykdom
Kronisk hjertesykdom
Tidligere gjennomgått pneumokokkpneumoni eller IPD
Alkoholisme
Røyking
Yrkesutøvelse med økt risiko (laboratoriepersonell og sveisere)

Vurdering av hvilke pasienter som bør tilbys pneumokokkvaksine omtales i kapittel 9.2.

# 6

## Vaksinasjon mot pneumokokkinfeksjon

### 6.1 Tidligere anbefalinger om valg av pneumokokkvaksine

Frem til nå har det hovedsakelig blitt brukt PPV23 til personer over 2 år i risikogrupperne. Anbefalingene har vært:

«Barn under 2 år tilbys PKV13 i henhold til det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Til barn mellom 2 og 5 år med risikofaktorer er det ofte aktuelt å tilby en dose PKV13 etterfulgt av en dose PPV23 etter et intervall på minst 2 måneder.

Hos større barn og voksne vil PPV23 vanligvis gi bedre beskyttelse. Konjugert pneumokokkvaksine kan imidlertid vurderes til immunsupprimerte personer over 5 år» [4].

### 6.2 Vaksinetyper

De prinsipielle forskjellene mellom de to typene pneumokokkvaksine som er tilgjengelig (PPV og PKV) er vist i tabellen nedenfor.

**Tabell 2.** Forskjeller mellom PPV og PKV

Pneumokokkpolysakkaridvaksine (PPV)	Pneumokokkonjugatvaksine (PKV)
Ikke immunogen hos barn yngre enn 2 år	Immunogen hos barn yngre enn 2 år
Induserer ikke T-cellemediert immunitet og immunologisk hukommelse	Stimulerer T-celler og induserer immunologisk hukommelse*
Induserer ikke slimhinneimmunitet	Induserer slimhinneimmunitet og har effekt på bæring av pneumokokker i halsen*

\*Vist hos barn, usikkert i hvor stor grad det gjelder for voksne og eldre

I tillegg til at PPV og PKV stimulerer immunapparatet via ulike mekanismer, dekker de tilgjengelige vaksinene et ulikt antall pneumokokkserotyper. Polysakkaridvaksinen dekker 23 ulike pneumokokkserotyper (PPV23), mens konjugatvaksinen dekker 13 pneumokokkserotyper (PKV13), se tabell 3.

**Tabell 3.** Sammenlikning av hvilke pneumokokkserotyper som dekkes av PKV13 og PPV23. Serotypene som ikke er felles for de to vaksinene er uthevet.

Vaksine	Serotyper
PKV13 (Prevenar13®)	1, 3, 4, 5, <b>6A</b> , 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
PPV23 (Pneumovax®)	1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, <b>2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F</b>

### 6.2.1 *Pneumokokkpolysakkaridvaksine (PPV23)*

23-valent polysakkaridvaksine (Pneumovax®) har vært tilgjengelig i Norge siden 1984, og en tilsvarende 14-valent vaksine var tilgjengelig fra 1979. Vaksinen består av 25 µg rensset kapselpolysakkarid fra hver av 23 ulike pneumokokkserotyper (Tabell 3).

Vaksinen induserer ikke antistoffer hos barn under 2 år og er derfor godkjent til barn over 2 år, voksne og eldre.

Én dose vaksine er vanligvis tilstrekkelig for å indusere god antistoffrespons, men studier har vist at antistoffnivået faller over tid. For personer med høy risiko har det i Norge derfor vært anbefalt å gi en ny dose PPV23 5-10 år etter første dose [4]. For revaksinasjon, se kapittel 6.6 Revaksinasjon.

Generelt gir polysakkaridvaksinen 50-70 % beskyttelse mot systemisk pneumokokksykdom hos voksne, inkludert pasienter med diabetes mellitus, kronisk hjerte- eller lungesykdom og anatomisk miltmangel. Dette er basert på resultater fra flere kasus-kontroll studier og indirekte kohortstudier [110-113]. Det er imidlertid omdiskutert hvor gode og representative de enkelte studiene er. Beskyttende effekt av vaksinen varierer med grunnlidelse og alder, men totalt sett synes PPV å ha en klar forebyggende effekt mot pneumokokkbakteriemi og -septikemi forårsaket av vaksineserotypene. Det er ikke vist sikkert at PPV forebygger pneumoni hos eldre og andre risikogrupper [113,114]. For ytterligere generell informasjon om PPV23, vises til preparatomtale [115].

### 6.2.2 *Pneumokokkonjugatvaksine (PKV)*

Pneumokokkonjugatvaksine (PKV) består av kapselpolysakkarid koblet kovalent (konjugert) til et bærerprotein.

Det er utviklet konjugatvaksiner som beskytter mot henholdsvis 7, 10 og 13 serotyper av bakterien *Streptococcus pneumoniae*. Den første pneumokokkonjugatvaksinen (Prevenar®) var 7-valent og kom på markedet i Norge i 2001. Den ble introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006 og ble brukt frem til april 2011, men er ikke lenger tilgjengelig. 10- og 13-valente pneumokokkonjugatvaksiner kom på markedet i 2009. Den 13-valente vaksinen (Prevenar13®) erstattet 7-valent vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet i april 2011. Den 10-valente vaksinen (Synflorix®) er for tiden ikke tilgjengelig i Norge.

Både 7-valent, 10-valent og 13-valent vaksine inneholder antigen i form av kapselpolysakkarid fra serotypene 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F. 10-valent og 13-valent vaksine inneholder i tillegg antigen fra serotypene 1, 5 og 7F. 13-valent vaksine inneholder i tillegg antigen fra serotypene 3, 6A og 19A (Tabell 3). En dose PKV13 inneholder 2,2 µg polysakkarid fra hvert enkelt serotype bortsett fra serotype 6B hvor antigenmengde er 4,4 µg polysakkarid.

PKV13 har avgiftet mutert differitoksin som bærerprotein (CRM197) og er adsorbent på aluminiumfosfat for å forsterke immunresponsen.

PKV13 er godkjent til alle aldersgrupper fra 6 ukers alder [2]. Én dose PKV13 induserer vanligvis god antistoffrespons hos store barn og voksne mot de 13 serotyper vaksinen dekker [116]. For revaksinasjon, se kapittel 6.6 Revaksinasjon.

I det norske barnevaksinasjonsprogrammet gis PKV13 som et tredoseregime med vaksinasjon ved 3, 5 og 12 måneders alder. Spedbarn kan også vaksineres etter et firedoseregime. Vaksinasjonsregimet for barn mellom 1 og 2 år er to doser PKV13 med et intervall på minst 2 måneder, mens én dose er tilstrekkelig for grunnvaksinasjon av barn fra 2 til 17 år og hos voksne over 50 år.

Generelt gir PKV 70-90 % beskyttelse mot IPD hos små barn. Kliniske, kontrollerte studier foretatt for PKV7 ble godkjent, viste at PKV7 ga ca. 70 % beskyttelse mot IPD hos barn under 2 år, uavhengig av serotype og ca. 90 % beskyttelse mot IPD forårsaket av de serotyper som inngår i vaksinen [117].

Kliniske, kontrollerte studier hos barn under 2 år foretatt før PKV7 ble godkjent, viste også at PKV7 hadde ca. 6 % effekt mot otitis media uavhengig av årsak, 55 % effekt mot otitis media forårsaket av vaksineserotyper, ca. 6 % effekt mot klinisk pneumoni og ca. 29 % effekt mot røntgenverifisert pneumoni [118]. Studier gjort hos barn etter at vaksinen er tatt i bruk i program bekrefter noen av disse funnene. Godkjenningen av PKV13 til bruk hos større barn og voksne fra 50 år baseres på immunitetsstudier [116]. For ytterligere generell informasjon om PKV13, vises til preparatomtale [119].

#### **6.2.2.1 Kombinasjon av PKV og PPV**

I kliniske studier der PKV13 er gitt ett år etter PPV23, er immunresponsen på alle serotyper lavere enn når PKV13 er gitt til personer som ikke tidligere er immunisert med PPV23. Den kliniske betydningen av dette er ukjent, men har medført anbefalinger om at PKV13 bør gis først i de tilfellene der man ønsker å gi begge vaksinene [119]. Produsenten av PKV13 har generelt i øvrige studier hvor man kombinerer PKV og PPV gitt PKV først og deretter PPV med minst 8 ukers intervall. Flere studier med PKV7 viser imidlertid at det ikke er lavere immunrespons når det er gått 5 år siden PPV ble gitt. For kombinasjon av PKV og PPV til spesifikke risikogrupper, se kapittel 6.3. Arbeidsgruppens anbefalinger av tidsintervall når PKV gis etter PPV omtales i kapittel 6.6

### **6.3 Effekt av pneumokokkvaksine i ulike risikogrupper**

Effekt av vaksinasjon kan måles direkte i form av redusert sykdomsbyrde eller indirekte ved immunogenisitsstudier. For PPV finnes det en del data for direkte klinisk effekt (data fra både randomiserte studier og fra observasjonsstudier), mens det for PKV er lite data for klinisk effekt ut over småbarnsalder. De fleste studiene for PKV hos voksne er immunogenisitsstudier.

Spesifikke IgG antistoffer rettet mot pneumokokk kapselpolysakkarid beskytter mot infeksjon. Immunogenisitsstudiene måler hovedsakelig spesifikk antistoffrespons før og etter vaksinerings. I de fleste studiene er spesifikke antistoffer målt med ELISA-metode (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), mens noen studier også har målt funksjonelle antistoffer ved OPA-metode (Opsonofagocytotic activity). Det er holdepunkter for at funksjonelle antistoffer målt med OPA-metode hos enkelte pasienter korrelerer bedre med klinisk beskyttelse enn antistoffer målt med ELISA-metode. For at studier av immunitet skal ha klinisk relevans, kreves et godt mål for hva som er beskyttende verdi av antistoffer som måles. Det er definert beskyttende nivå av antistoffer mot enkelte pneumokokk-serotyper hos barn, men beskyttende nivå hos voksne er ikke klart definert. Hos barn og i forbindelse med kliniske studier for godkjenning av vaksinen i andre aldersgrupper, brukes et antistoffnivå mot hver enkelt serotype på  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  målt med ELISA-metode for å bestemme effekt av PKV [120]. Det er diskutert om et høyere antistoffnivå kreves for langtidsbeskyttelse. Flere kliniske studier antyder at et antistoffnivå på  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$  kan være nødvendig for beskyttelse hos voksne eller for langtidsbeskyttelse.

Siden PPV23 og PKV13 stimulerer immunapparatet via ulike mekanismer og dekker et ulikt antall serotyper, kan det for enkelte pasientgrupper være aktuelt å kombinere de to vaksinene. Arbeidsgruppen har derfor også sett på data vedrørende kombinasjon av PPV23 og PKV13, men her er det generelt svært lite data publisert for de enkelte risikogrupper.

For flere av risikogruppene som omtales i kapittel 5 finnes ikke spesifikke effekt-, eller immunogenisitsstudier. En må dermed basere vurderingen av potensiell nytte på data fra andre relevante pasientgrupper. Et viktig moment er om sykdommen/tilstanden gir immunsuppresjon eller ikke. Immunsuppresjon kan generelt medføre dårligere effekt av vaksine sammenliknet med effekten hos immunfriske.

Arbeidsgruppens gjennomgang av dokumentasjonen for vaksineeffekt i ulike risikogrupper oppsummeres i de følgende underkapitler. Ulike immunsviktilstander omtales samlet, med unntak av egne avsnitt for anatomisk eller funksjonell miltmangel og hivinfeksjon.

### 6.3.1 Immunsvikttilstander

#### 6.3.1.1 Pasienter med anatomisk eller funksjonell miltmangel

Beskyttende effekt av PPV23 er i høy grad avhengig av grunnlidelse og alder, og det har vært vanskelig å dokumentere klar klinisk effekt av PPV23 blant pasienter med anatomisk eller funksjonell miltmangel. En beskyttelse på 77 % ble beregnet hos personer uten fungerende milt i et materiale fra 1993 [111]. Fra Danmark er det publisert resultater som viser signifikant nedgang i antall tilfeller med alvorlig pneumokokksykdom hos personer som har fått fjernet milten etter at man startet å vaksinere denne gruppen med PPV i 1978 [121]. Det er publisert en rekke studier av antistoffrespons etter vaksiner med PPV hos personer uten milt som viser at denne gruppen stort sett har samme IgG antistoffrespons som de som har milten i behold.

Kliniske studier hos barn og voksne uten milt viser at det er liten forskjell i antistoffrespons etter vaksiner med PPV23 og med PKV7 [122-126]. Studien viser at én dose PKV7 er tilstrekkelig for å inducere beskyttende antistoffnivå. Det har vært spekulert i om tidligere vaksiner med PPV23 kan føre til lavere antistoffrespons etter PKV. De kliniske studiene har vist at antistoffresponsen etter PKV7 hos personer uten milt som tidligere var vaksinert med PPV23, ikke var lavere enn hos tidligere uvaksinerte når det var gått fem år siden siste vaksine.

#### Konklusjon vaksineeffekt for pasienter med anatomisk eller funksjonell miltmangel

Resultatene fra de kliniske studiene hos personer uten fungerende milt kan tyde på at antistoffresponsen kan vare lengre hos pasienter som har fått både PKV og PPV enn hos de som kun har fått PPV, men studiene er svært små. Fordi personer uten fungerende milt kan ha et spesielt alvorlig og stormende forløp ved pneumokokksykdom, er det viktig at denne gruppen sikres optimal beskyttelse gjennom vaksinasjon. Dette taler for at denne pasientgruppen gis både PKV13 og PPV23, selv om dokumentasjonen av effekt er begrenset.

#### 6.3.1.2 Hivinfeksjon

Resultater fra en randomisert klinisk studie i Uganda hvor større barn og voksne fikk to doser PKV7 med en måneds intervall, viste 74 % (30-90) reduksjon i residiverende IPD [127]. PPV23 gir kun begrenset beskyttelse hos hivsmittede pasienter og i en randomisert klinisk studie fra samme område fant man ikke beskyttende effekt av PPV23 [127,128]. I USA har man observert en nedgang i IPD hos hivsmittede voksne som følge av en indirekte vaksinasjonseffekt etter at PKV7 ble introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet [129,130].

#### Konklusjon hivinfeksjon og vaksineeffekt

Det er vist god klinisk effekt av PKV7 hos hivsmittede personer, mens effekten av PPV23 er begrenset.

#### 6.3.1.3 Stamcelletransplantasjon

Stamcelletransplantasjon kan gi langvarig immunsvikt og dermed påvirke responsen mot vaksiner. Selv 4-10 år etter avsluttet behandling kan responsen etter ulike vaksiner, inkludert PPV23, være redusert [131]. En norsk studie sammenlignet responsen etter en T-celle uavhengig vaksine (PPV23) og T-celleavhengige vaksiner (mot poliomyelitt, tetanus og difteri) blant pasienter som hadde gjennomgått stamcelletransplantasjon 4-10 år tidligere (i 1987-1993). Resultatene viste at PPV23 ikke gav tilfredsstillende antistoffrespons i denne gruppen. De T-celleavhengige vaksinene ga beskyttelse, men bare etter full grunnvaksiner med mer enn én dose [131].

En ikke tilstrekkelig respons etter en dose men god beskyttelse etter flere doser av den T-celleavhengige PKV13 har også blitt vist i en fase 3, open-label trial med mer enn 200 stamcelletransplanterte pasienter i Frankrike, utført av Pfizer (legemiddelfirmaet som lager PKV13) [132]. Stamcelletransplanterte ble vaksinert med tre doser PKV13 3-6 måneder etter transplantasjon, med en måneds mellomrom, en 4. dose PKV13 seks måneder etter den 3. dose, og en dose PPV23 en måned etter den 4. PKV13. Studien viser at IgG responsen øker for hver neste dose og for hver serotype. Etter tre doser var for 85 % av pasientene IgG responsen mot nesten hver serotype  $\geq 35$   $\mu\text{g/ml}$ . Antistoffnivået gikk ned neste halvåret: for de fleste serotypene var geometric mean titer (GMT) før den 4. dosen omtrent



en tredje del eller halvparten så høy som rett etter den 3. dosen. En måned etter den 4. dosen hadde 90 % et tilstrekkelig antistoffnivå ( $\geq 35 \mu\text{g/ml}$ ) for 12 av 13 serotypene. Det mangler data om den kliniske betydningen til nedgangen i antistoffnivået etter den 3. dosen og økningen etter den 4. dosen, spesielt har vi mangel på informasjon om eventuell vaksinesvikt. Bivirkningene, særlig rødhet, hevelse, feber, trøtthet og myalgi, var mer hyppige etter den 4. dosen sammenlignet med den 3. dosen [132].

Antistoffnivået mot PKV serotypene økte også etter PPV23 i en studie som brukte PKV7, men ikke i en annen studie som brukte PKV13. I en multicenter, randomisert studie gjennomført i Frankrike av European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) fikk 75 stamcelletransplanterte pasienter 3 doser PKV7 gitt 3, 4 og 5 måneder etter transplantasjon, og PPV23 12 måneder etter transplantasjon [133]. Antistoffnivået mot alle de 7 serotypene i PKV økte etter PPV23, og 41 % av de pasientene som primært ikke responderte på PKV7, responderte etter vaksinerings med PPV23 (målt med cut off  $\geq 0.15 \mu\text{l/ml}$ ; ikke kjent om alle disse non-responders hadde brukt samme vaksinasjonsskjemaet). Studien konkluderte at 69 % av pasientene hadde en tilstrekkelig respons ( $\geq 0.15 \mu\text{l/ml}$ ) etter vaksinerings med PKV7 på 3, 4, og 5 måned og PPV23 på 12 måneder. Antistoffnivået mot 6 av de PKV7 serotypene hadde gått ned et år etter PPV23; artikkelen viser ikke andelen som var fremdeles god nok beskyttet. Studien gjennomført av Pfizer med PKV13 ikke fant en generell økning av antistoffnivået etter PPV23 - nivået var det samme som etter den 4. PKV13 for de fleste serotypene, unntatt serotypene 6A og 6B (lavere etter PPV23) og 9V (høyere) [132].

I den Franske EBMT studien ble det funnet at vaksinerings med PPV23 etter PKV7 sørget for at et år etter PPV23, 68 % og 77 % hadde et antistoffnivå  $\geq 0.15 \mu\text{l/ml}$  mot to ikke-PKV7 serotypene som finnes i PPV23 (serotype 1 og 5); 39 % og 53 % hadde et nivå  $\geq 0.50 \mu\text{l/ml}$  [134]. Antistoffnivået mot ikke-PKV13 typene ble ikke rapportert for studien av Pfizer.

Det er kjent at pasienter med graft-versus-host-disease (GvHD) responderer enda verre på vaksinerings enn de uten GvHD. Studier gjennomført før 1995 visste at bare rundt 25 % av de med GvHD responderte etter en dose PPV23, mens 50-60 % av de uten GvHD responderte ([135-137] referert til [133]). G.L. Shah et al visste i en liten studie med 58 pasienter som fikk PKV etter stamcelletransplantasjon ingen signifikant forskjell i antistoffnivået mellom de med og uten GvHD.

Den Franske EBMT studien viste at 69 % og 76 % av stamcelletransplanterte med akutt GvHD og 79 % og 81 % med kronisk GvHD responderte med et antistoffnivå  $\geq 0.15 \mu\text{l/ml}$  mot de to nevnte serotypene [134]. Andelen som hadde et antistoffnivå  $\geq 0.15 \mu\text{l/ml}$  var høyere blant de som ikke hadde GvHD ( $\geq 89 \%$ ).

#### **Konklusjon vaksineeffekt for stamcelletransplanterte**

Hos stamcelletransplanterte trengs det fire doser med PKV13 for en tydelig, sterk immunrespons, men da det er usikkerhet om den kliniske betydningen av den fjerde dosen, og dose 4 gir økte bivirkninger, kan man velge å nøye seg med tre doser PKV13.

#### **6.3.1.4 Andre immunsviktilstander**

I dette underkapittelet omtales vaksineeffekt for de øvrige immunsviktilstandene. Tilstandene omfatter immunsvikt som skyldes selve grunn sykdommen, behandling eller en kombinasjon av sykdom og behandling. For mange diagnosegrupper er det vanskelig å si noe generelt om vaksineeffekt, siden graden av immunsuppresjon kan variere betydelig innenfor samme diagnose avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad og/eller type behandlingsregime.

#### **PPV**

En oversiktsartikkel fra 2012 oppsummerer immunogenisitetstudier for respons på influensa- og pneumokokkvaksine (PPV23) hos reumatiske pasienter og pasienter med inflammatorisk tarm-sykdom (IBD) som bruker medikamenter med dempende virkning på immunforsvaret [138]. Fire studier om PPV23-vaksinasjon og en studie om kombinert influensa- og PPV23-vaksinasjon oppfylte inklusjonskriteriene. Pasientene ble behandlet med ulike regimer av immunosupprimerende medi-

kamenter (adalimumab, etanercept, infliksimab og metotreksat). Flertallet av studiene viste en tilnærmet lik respons på PPV23 hos pasienter behandlet med TNF-alfahemmere sammenliknet med de som ikke fikk slik behandling. Imidlertid viste flere av disse studiene redusert respons ved metotreksatbehandling enten alene eller i kombinasjon med TNF-alfahemmere. Dette kan tyde på at metotreksat utgjør en større risiko for redusert immunrespons etter vaksinasjon med PPV23 enn TNF-alfahemmere hos disse pasientgruppene. Forfatterne fant dessuten forskjeller i vaksinerespons mellom gruppene med revmatologiske tilstander og inflammatorisk tarmsykdom (IBD) selv om disse pasientene i stor grad behandles med samme type medikamenter. De fleste av studiene viste at revmatikerne oppnådde en relativt normal antistoffrespons, mens pasientene med IBD ofte hadde en svekket antistoffrespons. Forfatterne mente dette avviket kunne forklares med at IBD-pasienter generelt behandles med høyere doser immunsupprimerende medikamenter enn pasienter med revmatologiske sykdommer. De konkluderte med at vaksiner bør gis før oppstart av immunsupprimerende behandling når dette er mulig, siden behandlingen og særlig kombinasjonsbehandling kan svekke vaksineresponsen [138].

En liten norsk studie så på vaksineeffekt av PPV23 hos pasienter med maligne lymfomer og ulike former for ikke-hematologisk kreft som ble behandlet med kjemoterapi. Studien viste at PPV23 induiserte antistoffrespons hos pasientene, selv om antistoffnivåene ofte var lavere enn i kontrollgruppen [139]. En høyere andel av pasientene med ikke-hematologisk kreft responderte på vaksinen (81 %) enn av pasientene med lymfom (38 %).

Noen små immunogenisitetsstudier beskriver også PPV23-vaksinasjon av organtransplanterte voksne. Oppsummert viser studiene at organtransplanterte ser ut til å respondere med å danne antistoff mot pneumokokkpolysakkarid, men i lavere grad enn friske kontroller [140-142]. Flere av studiene tyder også på at varigheten av beskyttelsen er kortere enn hos friske kontroller.

#### **PKV**

En finsk immunogenisitetsstudie undersøkte effekten av PKV7 hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi. Vaksinen ble gitt til 52 pasienter med kronisk lymfatisk leukemi og 25 matchede kontroller. Studien viste bedre immunrespons hvis vaksinen ble gitt tidlig i sykdomsforløpet, før oppstart av kjemoterapibehandling og før utvikling av betydelig hypogammaglobulinemi [143].

#### **Kombinasjon av PKV og PPV**

En amerikansk studie sammenliknet effekten av et kombinasjonsregime med PKV7 etterfulgt av PPV23, med effekten av kun PPV23 hos henholdsvis 39 og 57 pasienter med Hodgkins lymfom. Antistoffnivåene var signifikant høyere for fem av seks målte pneumokokkserotyper for gruppen som hadde fått både PKV7 og PPV23 [144]. I denne studien ble det brukt PKV7 med et annet bærerprotein enn i PKV7 som senere ble registrert.

Det er gjort noen få mindre studier som undersøker effekten av å gi både PKV og PPV hos organtransplanterte. Kumar og medarbeidere undersøkte effekten av en enkelt dose PPV23 versus PKV7 i en randomisert kontrollert studie hos 60 nyretransplanterte pasienter [145]. De fant at begge gruppene responderte på vaksinasjon, men at responsen for begge vaksiner generelt var dårligere enn hos friske. Det var en trend mot forbedret immunogenisitet for PKV7 målt ved ELISA, mens responsen målt ved funksjonelle antistoffer (OPA) var lik i de to gruppene. I en oppfølgingsstudie av de samme pasientene falt titrene betydelig etter 3 år for både PPV23 og PKV7. Forfatterne konkluderte derfor med at PKV7 ikke så ut til å gi lengre varighet av beskyttelse enn PPV23. Kumar og medarbeidere undersøkte senere også effekten av å gi PKV7 og PPV23 til levertransplanterte [146]. I denne studien ble 113 levertransplanterte pasienter randomisert til å enten få PKV7 etterfulgt av PPV23 8 uker senere, eller få placebo etterfulgt av PPV23. Kvantitative og funksjonelle antistoffer ble målt etter 8 og 16 uker. Forfatterne fant heller ikke i denne studien noen tilleggseffekt av å gi PKV7 hos disse pasientene. De diskuterer imidlertid muligheten for å bedre effekten av PKV med gjentatte vaksinedoser eller høyere doser.

Gattringer og medarbeidere studerte vaksineeffekt hos 26 voksne hjerte- eller lungetransplanterte [147]. Alle pasientene fikk PKV7 etterfulgt av PPV23. De fant effekt av PKV7 hos disse pasientene, men ingen sikker tilleggseffekt av å gi PPV23 etterpå.

Lin og medarbeidere vurderte effekt og sikkerhet ved pneumokokkvaksinasjon av organtransplanterte barn som ikke tidligere var pneumokokkvaksinert [148]. Barna, som var mellom 2 og 18 år, fikk to doser PKV7 etterfulgt av en dose PPV23. Disse ble sammenliknet med en frisk kontrollgruppe som fikk en dose PKV7 etterfulgt av en dose PPV23. Selv om det ble observert en betydelig økning i serotypespesifikke pneumokokkantistoffer i begge gruppene, hadde de organtransplanterte barna en lavere antistoffrespons. Responsen hos de transplanterte ble ikke bedre av 2. dose PKV7 eller dosen med PPV23.

Det har vært diskutert om vaksinerings av organtransplanterte generelt skulle kunne trigge en immunreaksjon som skulle kunne igangsette en avstøtningsreaksjon hos transplanterte [149]. Flere studier tyder imidlertid på at vaksinasjon ikke gir noen økt forekomst i avstøtningsreaksjoner, og at det er trygt å vaksinere organtransplanterte pasienter [150].

I flere av artiklene nevnt over, diskuteres det hvorvidt immunsupprimerte pasienter ville hatt nytte av enten flere eller høyere doser PKV for å oppnå eventuelle immunologiske fordeler. Det argumenteres for at flere studier er nødvendig for å bestemme det optimale antall doser og intervallet mellom doser i denne populasjonen. Flere mener også at studier med administrasjon av booster doser av PKV ville være interessant.

#### **Konklusjon vaksineeffekt immunsupprimerte**

Disse pasientgruppene er svært heterogene med hensyn til alvorlighetsgrad av sykdom og behandlingsregime. Dette medfører en tilsvarende variasjon i vaksineeffekt. Studiene viser generelt at immunsupprimerte pasienter responderer med antistoffdannelse på pneumokokkvaksine (både PPV23 og PKV), men generelt at responsen kan være svekket sammenliknet med immunfriske. Pasienter som ble behandlet med kombinasjoner av immunsupprimerende medikamenter hadde dårligst vaksinerespons. De kliniske studiene hos splenektomerte kan tyde på at antistoffresponsen kan vare lengre etter PKV pluss PPV23 enn etter bare PPV23, men studiene er svært små. For hivpasienter er det vist at PKV7 gir en bedre klinisk effekt mot IPD enn PPV23. For de øvrige pasientgruppene ble det i de gjennomgåtte studiene ikke funnet noen klar tilleggsgevinst av å gi PKV7 i tillegg til PPV23. For å få best mulig effekt av vaksinasjon hos disse pasientene kan det være en fordel å vaksinere så tidlig som mulig i sykdomsforløpet og helst før oppstart av immunsuppressiv behandling.

#### **6.3.2 Leversykdom**

Det er begrenset med data for effekt av pneumokokkvaksiner til pasienter med kronisk leversykdom. Fra vaksinerings mot hepatitt A og B er det kjent at pasienter med de alvorligste formene for leversykdom kan ha dårlig vaksinerespons [151]. Det er vist at pasienter med levercirrose er i stand til å danne antistoffer etter vaksinasjon med PPV23, men nivåene kan være lavere enn hos friske [152]. En liten immunogenisitetsstudie omfattet 45 leversyke pasienter med endeorgansvikt som var kandidater for levertransplantasjon. Alle pasientene og 13 friske kontroller fikk PPV23. Studiene viste at det ikke forekom uventede bivirkninger, men at pasientene hadde signifikant lavere antistoffnivåer etter vaksinasjonen enn kontrollene. For de pasientene som overlevde og fikk en ny lever, fant man at antistoffnivåene var nede på basalnivå eller lavere allerede 3 måneder etter transplantasjon [140]. Så vidt arbeidsgruppen kjenner til er det ikke publisert data for klinisk effekt av pneumokokkvaksinasjon verken med PPV eller PKV eller immunogenisitetsstudier av PKV for denne pasientgruppen.

Vurdering av behov for vaksine baseres ikke utelukkende på dokumentert vaksineeffekt, se nærmere omtale av dette for pasienter med leversykdom i kapittel 9.1.

### **Konklusjon vaksineeffekt ved leversykdom**

PPV23 induserer antistoffrespons hos pasienter med kronisk leversykdom. Det er ikke studier som viser klart om det er fordeler med å gi PKV13 i tillegg til PPV23 til denne gruppen i forhold til bare å gi PPV23.

### **6.3.3 Nyresykdom**

Resultatene av studier som er gjort på immunologisk effekt av PPV23 hos pasienter med nyresykdom er inkonsistente. I enkelte studier ble beskyttende antistoffnivå ikke oppnådd [153]. Andre studier har vist at vaksinen kan være effektiv, selv om responsen gjerne er kortvarig og det er behov for hyppigere revaksinasjon [154,155]. Det er gjort få studier på effekten av pneumokokkvaksinasjon i forhold til å forebygge sykdom og død hos nyrepasienter. En studie som så på effekt av PPV23 hos hemodialyse-pasienter viste at pneumokokkvaksinasjon var assosiert med en liten, men statistisk signifikant redusert dødelighet generelt [156].

I en studie fra Brasil ble effekten av PKV7 hos barn med kronisk nyresykdom undersøkt [157]. I studien ble 48 barn i aldersgruppen 1-9 år med kronisk nyresvikt inkludert. 24 barn fikk dialysebehandling og 24 barn fikk konservativ behandling. Alle ble vaksinert med to doser PKV7 med to måneders intervall. God vaksinerespons målt ved spesifikt IgG antistoffnivå over beskyttende nivå ble oppnådd hos alle pasientene i begge grupper.

### **Konklusjon vaksineeffekt ved nyresykdom**

PPV23 induserer varierende grad av antistoffrespons hos pasienter med kronisk nyresykdom. Det er ikke funnet studier som viser klart om det er fordeler med å gi PKV13 i tillegg til PPV23 til denne gruppen i forhold til bare å gi PPV23.

### **6.3.4 Kronisk lungesykdom**

Pasienter med kroniske lungesykdommer har en betydelig økt risiko for IPD sammenliknet med friske, se kapittel 5.6.4. Metaanalyser av randomiserte kliniske studier har ikke vist signifikant effekt mot pneumoni av vaksinerings med PPV hos personer med KOLS [158-160]. Det er heller ikke vist sikker effekt mot IPD. Observasjonsstudier vedrørende vaksineeffekt av PPV23 hos pasienter med kroniske luftveissykdommer har gitt sprikende resultater, men noen av studiene har vist at vaksinerings med PPV23 er assosiert med færre tilfeller av pneumonier («community acquired pneumonia»), sykehusinnleggelse på grunn av pneumoni og for død [161,162]. Det er også vist gjennom immunogenisitetstudier at pasienter med KOLS responderer med antistoffdannelse etter PPV23-vaksinasjon, selv om responsen kan være dårligere enn hos friske [163].

Erfaringen med PKV-vaksinerings av store barn og voksne med kronisk lungesykdom er begrenset. I en studie med 120 KOLS-pasienter randomisert til vaksinerings enten med PPV23 eller PKV7, ble spesifikke antistoffer målt med ELISA-metode og funksjonelle antistoffer med OPA-metode, se kap 6.3. I denne studien ble det 1 måned etter vaksinasjon funnet en bedre immunrespons for de sju sammenfallende serotypene hos de som fikk PKV7 enn de som fikk PPV23. Økende alder og tidligere vaksinasjon med PPV23 ga redusert effekt [164]. I en senere studie fra samme forfatter ble 181 pasienter med moderat til alvorlig KOLS randomisert til PKV7 og PPV23 på samme måte. Immunogenisitet ble målt ved de samme metodene etter 1 og 2 år. I denne siste studien fant man at PKV7 induserer en bedre immunrespons (for 6 av 7 serotyper) enn PPV23 målt med OPA-metode. Etter 1 år fant man samme tendens for 5 av 7 serotyper og etter 2 år for 4 av 7 serotyper. Samme tendens ble også funnet ved ELISA-analyse av IgG, men funnene var da i mindre grad statistisk signifikant enn for OPA [165]. Kolonisering med pneumokokker i luftveiene hos KOLS-pasienter er assosiert med økt risiko for KOLS-eksaserbasjoner [82]. Hos barn har det vært vist at PKV gir en viss slimhinne-immunitet og reduserer kolonisering med vaksineserotyper, og det kan ikke utelukkes at bruk av PKV hos voksne også kan gi en slik effekt. Det er derfor mulig at PKV kan være gunstig for pasientgruppen med kronisk lungesykdom. Vurdering av behov for vaksine baseres ikke utelukkende på dokumentert vaksineeffekt, se nærmere omtale av dette for lungepasienter i kapittel 9.1.

### **Konklusjon vaksineeffekt ved lungesykdom**

PPV23 har effekt mot IPD hos friske, men det har vært vanskelig å påvise tilsvarende effekt hos pasienter med kronisk lungesykdom. Selv om PKV7 i enkelte studier kan gi noe bedre immunrespons enn PPV23, er det foreløpig ikke tilgjengelig resultater som viser bedre klinisk effekt av PKV.

#### **6.3.5 Kronisk hjertesykdom**

Det er begrenset kunnskap om effekt av pneumokokkvaksinasjon hos pasienter med kronisk hjertesykdom. Siden hjertesykdom vanligvis ikke fører til immunsvikt, er det ikke grunnlag for å anta at PPV og PKV skulle indusere en annen respons enn hos hjertefriske. Dette underbygges av en studie som målte B-celleaktivitet hos 26 pasienter med hjertesvikt og som ble vaksinert med PPV23. Der fant man at hjertepasientene oppnådde like god antistoffresponsen som kontrollgruppen [166].

### **Konklusjon vaksineeffekt ved hjertesykdom**

PPV23 induserer god antistoffrespons hos pasienter med kronisk hjertesykdom. Det ikke funnet studier som viser at PKV gir bedre immunrespons i denne gruppen.

#### **6.3.6 Øvrige risikogrupper**

Hos pasienter med kronisk cerebrospinalvæskelekkasje som ellers er friske, vil man forvente samme immunrespons av PPV23 og PKV13 som hos friske. Det finnes imidlertid rapporter om residiverende pneumokokkmeningitt i denne pasientgruppen, til tross for vaksinasjon [67].

Personer som kan ha økt risiko for alvorlig pneumokokksykdom gjennom sin yrkesutøvelse for eksempel sveisere og laboratoriepersonell, antas å ha en effekt av PPV23 og PKV13 som andre voksne personer dersom de ikke har noen grunnsykdom. På teoretiske grunnlag har britiske myndigheter beregnet at det er nødvendig å vaksinere 588 sveisere for å forebygge et tilfelle av alvorlig pneumokokksykdom i løpet av en 10-års periode [167].

For de øvrige risikogrupperne (pasienter uten immunsuppresjon hvor det ikke finnes relevante studier) har arbeidsgruppen antatt vaksineeffekt som normalbefolkningen slik det angis i produktomtalen.

#### **6.3.7 Eldre**

Det er vist at PPV23 beskytter mot IPD hos personer mellom 65 og 75 år uten andre risikofaktorer, men beskyttelsen avtar etter 5 års tid [168]. I to oversiktsartikler konkluderes det med at PPV23 hindrer IPD hos voksne og eldre over 65 år, men dette gjelder i mindre grad hos de med kronisk sykdom [113,114]. Det er ikke vist sikkert at PPV23 beskytter mot verken pneumoni eller død hos eldre [113,169]. En nylig publisert studie fra England og Wales viser likevel at PPV23 fortsatt er kost/nytteeffektiv hos eldre personer med lav risiko for alvorlig pneumokokkinfeksjon [168].

Enkelte studier har indikert at vaksinering med vanlig eller dobbel dose PKV7 hos eldre kan gi en høyere antistoffrespons enn etter vaksinering med PPV23 [170,171]. Andre finner imidlertid at eldre personer som vaksineres med PPV23 får omtrent samme antistoffrespons som eldre som har fått PKV7 for de fleste av de sammenfallende pneumokokkserotypene [172].

En studie hos eldre sammenlignet PKV13 gitt alene med PKV13 gitt sammen med influensavaksine. Denne studien viste at funksjonelle antistoffer mot pneumokokker målt ved OPA-metode ble indusert i samme grad enten PKV13 ble gitt alene eller samtidig med influensavaksine [173].

Det er hittil begrenset med publiserte studier av klinisk effekt av PKV hos eldre, men det forventes mer data for dette i nær fremtid. Det utføres blant annet en større studie i Nederland på klinisk effekt av PKV13 på IPD og pneumoni hos eldre [174].

### **Konklusjon vaksineeffekt eldre.**

Dagens kunnskapsgrunnlag er ikke tilstrekkelig til å si sikkert om PKV13 gitt i kombinasjon med PPV23 gir tilleggs effekt hos eldre i forhold til kun å gi PPV23.

### **6.3.8 Konklusjoner vaksineeffekt hos risikogruppene**

Tross lang erfaring med bruk av PPV23 i risikogruppene er det ikke vist sikker beskyttende effekt mot pneumoni. Generelt er det vist en beskyttende effekt mot IPD på 50-70 %. For pasienter med immunsviktilstander, lever- nyre og lungesykdom er kunnskapsgrunnlaget for klinisk effekt av PPV23 mangelfullt. Det er vist at disse pasientene er i stand til å danne antistoffer etter vaksinasjon med PPV23, men nivåene kan være lavere enn hos friske. For eldre er det vist at PPV23 beskytter mot IPD, men den beskyttende effekten er mindre hos de aller eldste og hos de som også har andre risikofaktorer enn alder. For de øvrige risikogruppene (for pasienter uten immunsuppresjon hvor det ikke finnes relevante studier for effekt av PPV23) har arbeidsgruppen antatt at vaksineeffekten er den samme som i normalbefolkningen slik det angis i produktomtalen. For hivpasienter gir PPV23 bare begrenset beskyttelse, og hos denne pasientgruppen er det vist en bedre klinisk effekt av PKV7. Ellers er det foreløpig få studier som beskriver klinisk effekt av PKV utover småbarnsalder, unntatt stamcelletransplanterte. De fleste studier som har studert PKV til risikogrupper eller sammenliknet PPV23 og PKV hos risikogrupper er basert på immunogenisitet, og resultatene er ikke entydige. Det forventes at en konjugert vaksine vil gi en tilleggsgevinst sammenliknet med PPV23 i form av en bedret immunrespons og immunologisk hukommelse (T-cellemediert immunrespons). Små immunogenisitetsstudier for enkelte av risikogruppene, blant annet for KOLS-pasienter og for personer uten fungerende milt, samt stamcelletransplanterte, har vist bedre immunrespons og lengre varighet av denne etter PKV enn etter PPV. Med unntak av for hivpasienter mener arbeidsgruppen at datagrunnlaget i dag ikke dokumenterer sikre fordeler med å gi PKV13 alene eller i tillegg til PPV23 i forhold til bare å gi PPV23. Dette gjelder både for risikogruppene generelt og for spesifikke risikogrupper.

Vurdering av behov for vaksine baseres på flere faktorer enn dokumentert vaksineeffekt, se kapittel 9.1.

## **6.4 Sikkerhet**

Bivirkningsstudier for PPV23 er i hovedsak gjort for voksne over 50 år, mens de største studiene for PKV13 er gjort hos små barn. Begge vaksinene er ikke-levende og kan dermed gis til immunsupprimerte uten fare for å påføre infeksjon. Nedenfor gis en oppsummering av sikkerhetsdata for Pneumovax® (PPV23) og Prevenar13® (PKV13) basert på vaksinenes produktomtaler [115,119].

### **6.4.1 Sikkerhetsdata for PPV**

Det er lang klinisk erfaring med bruk av PPV til eldre og til andre pasienter med økt risiko for IPD, se kapittel 6.2.1. PPV anses generelt som en trygg vaksine. PPV23 gir imidlertid relativt mye lokale og generelle bivirkninger og disse bivirkningene tenderer til å øke med økende antall doser. Tabell 4 viser en oppsummering av de vanligste lokale og generelle bivirkningene, sammenliknet med placebo. Oversikten baseres på en amerikansk studie som inkluderte pasienter over 50 år [175]. Symptomene forsvant i løpet av 1-5 dager. For detaljert omtale av rapporterte bivirkninger og frekvensene av disse vises til produktomtalen av Pneumovax® [115].

**Tabell 4.** Lokale og generelle bivirkninger fra PPV23 sammenliknet med placebo hos personer over 50 år [175].

Antall personer	Pneumovax® 1. dose N=438	Pneumovax® 2. dose (revaksinasjon) N=548	Placebo N=984
Smerte/ømhets/sårhet	60 %	77 %	8 %
Hevelse/indurasjon	20 %	40 %	3 %
Erytem	16 %	35 %	3 %
Hodepine	18 %	18 %	9 %
Asteni/tretthet	13 %	18 %	7 %

#### **6.4.2 Sikkerhetsdata for PKV**

Pneumokokkonjugatvaksiner har siden første halvdel av 2000-tallet vært i allmenn bruk i barnevaksinasjonsprogram over hele verden og anses generelt som trygge vaksiner. Forekomsten av lokale og generelle bivirkninger etter PKV er ganske lik den for PPV-vaksiner ved første gangs vaksinerings, men PKV-vaksinene tenderer ikke på samme måte som PPV til å gi økende bivirkninger ved gjentatt vaksinerings [176].

Hos barn er de vanligst rapporterte bivirkningene (ved opptil 1 av 10 vaksinasjoner) etter PKV-vaksinasjon: feber, redusert appetitt, irritabilitet, søvnproblemer og reaksjoner på injeksjonsstedet. Reaksjonene på injeksjonsstedet er vanligere hos barn over 12 måneder enn hos spedbarn.

For voksne over 50 år finnes sikkerhetsdata fra 6 forskjellige kliniske studier som inkluderte til sammen drøyt 5600 personer [177]. I denne aldersgruppen var de vanligst rapporterte bivirkningene (ved opptil 1 av 10 vaksinasjoner): hodepine, redusert appetitt, diaré, frysninger, tretthet og reaksjoner på injeksjonsstedet (spesifisert som utslett, smerte, rødhet, hevelse, hardhet eller ømhet). Man så også ny eller forverring av smerte i ledd eller muskler, med eller uten reduksjon av armens bevegelighet.

Voksne som hadde fått PPV-vaksiner tidligere hadde ikke signifikant flere bivirkninger etter vaksinasjon med PKV, forutsatt at det hadde gått minst 3 år etter den tidligere vaksinasjonen [119].

Sikkerhetsdatabasen for voksne over 50 år inkluderer færre enn 6000 personer. Ut fra dette tallgrunnlaget kan man ikke forvente å se sjeldne bivirkninger med forekomst under 0,1 % [177]. Det er rapportert ett tilfelle av artralgi, bursitt og tendinit, samt ett tilfelle av idiopatisk trombocytopenisk purpura og ett tilfelle av Guillain-Barré Syndrom som kan ha mulig sammenheng med PKV-vaksinasjonen. Det rapporteres at begge de to siste tilfellene ble friske [177]. For ytterligere omtale av rapporterte bivirkninger og frekvensene av disse, vises til produktomtale av Prevenar13® [119].

#### **6.4.3 Bivirkninger av pneumokokkvaksine hos risikogrupperne**

I arbeidsgruppens gjennomgang av data for pneumokokkvaksinasjon av ulike risikogrupper, var de rapporterte bivirkningene hos risikogrupperne tilsvarende det som angis generelt. Dette gjelder blant annet personer med anatomisk eller funksjonell miltmangel og organtransplanterte pasienter. Studiene er imidlertid små. Det er ikke alle risikogrupperne det er tilgjengelige sikkerhetsdata for. Arbeidsgruppen mener imidlertid det ikke er grunn til å anta at risikogrupperne har noen større grad av bivirkninger enn gruppen som er studert.

### **6.5 Vaksinesvikt**

For alle vaksiner vil det på gruppenivå forekomme tilfeller av vaksinesvikt (utvikling av sykdom med mikrobe som pasienten har fått vaksine mot). Omfanget avhenger av type vaksine, hvordan det måles og hvilke aldersgrupper som studeres. Immunsuppresjon kan påvirke effekten av vaksinasjon. Det er holdepunkter for at høye doser kortikosteroider, cytostatika og andre immunsupprimerende medikamenter fører til dårligere vaksinerespons, men kunnskapsgrunnlaget er begrenset. Risiko for dårlig vaksinerespons utgjør ikke en kontraindikasjon mot en vaksine som er indisert [40]. Det kan tenkes at også en delvis respons på vaksine vil kunne ha betydning hos pasienter i risikogrupperne med tanke på utvikling av, eller forløpet av pneumokokksykdom.

## 6.6 Revaksinasjon

### Generelt om boosterrespons ved revaksinasjon

Første dose av en vaksine induserer en primærrespons. Det er en antistoffrespons som kommer langsomt og domineres av IgM. Det kan være nødvendig med to doser for å indusere en god primærrespons. Primærresponsen gir vanligvis ikke høyt antistoffnivå og blir ikke langvarig. Avhengig av hva slags vaksine som brukes og hvor lang tid det går, vil senere vaksinedoser vanligvis føre til en respons som kommer raskt og gir høyt antistoffnivå. Denne responsen kalles boosterrespons og domineres av IgG. Etter en boosterrespons vil antistoffnivået vanligvis holde seg høyt i måneder til år. Selv om antistoffmengden faller til under påvisbart nivå, vil immunsystemet kunne respondere med rask og høy antistoffstigning når en ny vaksinedose (boosterdose) gis etter flere år. Dette skyldes immunologisk hukommelse [178]. Ikke alle vaksiner gir boosterrespons.

### PPV

Antistoffresponsen etter vaksinasjon med PPV23 har begrenset varighet og studier av antistoffrespons har vist at antistoffnivået faller over tid. Revaksinasjon med PPV23 er omdiskutert internasjonalt. Bakgrunnen for dette er at polysakkaridvaksiner ikke gir immunologisk minne og gjentatt immunisering ikke gir en boosterrespons, men en immunrespons som ligner den som ble oppnådd ved første vaksinerings.

Studier av immunrespons etter vaksinasjon med ulike polysakkaridvaksiner har vist at gjentatt vaksinerings i visse tilfeller kan gi en antistoffrespons som er lavere enn primærresponsen. Denne formen for immuntoleranse omtales i engelsk litteratur som "hyporesponsiveness". Flest data er knyttet til gjentatt vaksinerings med polysakkaridvaksine mot meningkokk gruppe C. For denne vaksinen kan det se ut til at effekten er doseavhengig, dvs. at den opptrer ved høyere doser av vaksinen. Det foreligger også liknende resultater fra studier med PPV23. Det kan se ut til at hyporesponsiveness er et tidsbegrenset fenomen som avhenger av intervaller mellom 1. og 2. vaksinedose. Det er ikke blitt observert hyporesponsiveness i tilfeller der det har gått 5 år eller mere mellom de to dosene PPV23. Den kliniske implikasjonen av hyporesponsiveness er usikker [4,179,180].

Arbeidsgruppen mener at det ut fra eksisterende kunnskap ikke er grunnlag for å sette et øvre tak for antall vaksinasjoner med PPV23 en person kan motta i løpet livet. Ved behov for revaksinasjon bør det imidlertid tilstrebes et intervall på 5 år eller mer mellom to doser PPV23.

### PKV

Det er usikkert hvor lenge beskyttelsen av PKV etter grunnvaksinasjon varer, og eventuelt behov for revaksinerings er foreløpig ikke klarlagt. Hos spedbarn er det vist boostereffekt ved den siste dosen i det anbefalte vaksinasjonsregimet. Det foreligger imidlertid ikke klare resultater fra studier hos voksne som viser boosterrespons ved gjentatt vaksinasjon.

### Kombinasjon PKV/PPV

Det er også uklart i hvilken grad PPV23 gir en boosterrespons hos voksne i risikogrupper som tidligere har fått en dose PKV. En dose PPV23 gitt etter en dose PKV vil imidlertid indusere antistoffer mot de ekstra serotypene i PPV23 og dermed gi en bredere beskyttelse. Ved kombinasjon av PKV og PPV er det vist at rekkefølgen og tidsintervallene kan ha betydning for immunresponsen, se kapittel 6.2.2.1. Basert på studier av PKV13 er det i preparatomtalen anbefalt at pasienter som skal ha begge vaksinene får en dose PKV13 først, etterfulgt av en dose PPV23 minst åtte uker etter [119,181], med unntak for stamcelletransplanterte; de anbefales fire doser PKV13 før PPV23.

Dersom PPV23 likevel er gitt tidligere og det vurderes å være behov for PKV, finnes det ingen spesifikke anbefalinger om intervall i produktomtalen. Arbeidsgruppen har derfor også vurdert denne problemstillingen ut fra følgende forhold:

- Personer som nylig er vaksinert med PPV23 vil ikke få noen ekstra gevinst med hensyn til serotypedekning ved å umiddelbart vaksinere seg med PKV13 (med unntak av serotype 6A, se Tabell 3).



- Etter vaksinasjon med PPV23 sees generelt svært lite vaksinesvikt før 3 år er gått, og det vil dermed vanligvis ikke være behov for ny vaksine de første 1-3 årene.
- Det er vist lavere immunrespons av PKV13 gitt ett år etter PPV23 sammenliknet med responsen av PKV13 gitt til personer som ikke tidligere har fått PPV23 (kapittel 6.2.2.1). Selv om den kliniske betydningen av dette er usikker, kan hyporesponsiveness ikke utelukkes.
- Det er sett en noe økt forekomst av bivirkninger hos voksne som har fått PKV mindre enn 3 år etter PPV23 (se kapittel 6.4 Sikkerhet).

Basert på en samlet vurdering av disse forholdene anbefaler arbeidsgruppen at det bør være et intervall på 3 år eller mer mellom PPV23 og PKV13 når PKV13 gis til personer som tidligere er pneumokokkvaksinert med PPV23.

#### **PKV13 til personer som tidligere er vaksinert med PKV7**

PKV7 ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006 og ble erstattet av PKV13 i april 2011. Det betyr at de fleste barn født i denne perioden har fått PKV7. Det har også vært åpnet opp for bruk av PKV til større barn og voksne med immunsuppresjon. For en liten gruppe pasienter med stor risiko for IPD og som tidligere har fått PKV7, kan det derfor være aktuelt å vurdere om det er behov for PKV13 i tillegg til PPV23. For barn som tidligere har fått PKV7 er det grunn til å tro at vaksinerings med PKV13 vil gi en boosterrespons for de serotypene som er felles, og en primærrespons for de 6 ekstra serotypene. Tilsvarende boosterrespons hos voksne kan også tenkes, men dokumentasjon mangler. For høyrisikopasienter som tidligere har fått PKV7 kan det tenkes fordeler ved å gi PKV13 i tillegg før PPV23. Dette må imidlertid besluttes ut fra en totalvurdering, hvor blant annet tiden kan være en faktor, for eksempel i tilfeller der det planlegges oppstart av immunsupprimerende behandling eller pasienten er kandidat for transplantasjon.

## **6.7 Antistoffmåling for å vurdere behov for revaksinasjon**

Ved Folkehelseinstituttet brukes ulike ELISA-metoder for å måle spesifikke antistoffer mot pneumokokker. I forbindelse med vaksinasjonsrådgiving brukes en «in-house» ELISA-metode som måler spesifikke IgG antistoffer mot en blanding av de 23 kapselpolysakkarider som inngår i PPV23. Resultatet angis i arbitrære enheter per ml og angir et gjennomsnittlig antistoffnivå mot pneumokokker. Det er definert verdier for lavt, middels høyt og høyt antistoffnivå utfra analyse av pneumokokkantistoffnivået hos norske blodgivere. Et lavt antistoffnivå indikerer at antistoffnivået mot pneumokokker generelt er lavt. Et høyt antistoffnivå indikerer at antistoffnivået er høyt mot flere serotyper, men ikke nødvendigvis mot alle. Pneumokokkantistoffnivåene hos en person varierer fra serotype til serotype. Tidligere studier har likevel vist at det antistoffnivået som måles mot en blanding av de 23 serotypene korrelerer med resultater av et gjennomsnitt av antistoffnivåene mot enkeltserotyper [131,182].

# 7

## Estimert bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogrammet i Norge

Det finnes ingen fullstendig oversikt over bruken av pneumokokkvaksine til risikogrupperne i Norge. Nasjonalt vaksinasjonsregister (SYSVAK) ble landsomfattende fra 1995 og gir en svært god oversikt over vaksiner som er gitt i barnevaksinasjonsprogrammet etter dette. For alle vaksiner gitt utenom barnevaksinasjonsprogrammet (inkludert pneumokokkvaksine) har det fra og med 2011 vært samtykkebasert meldeplikt til SYSVAK [183]. Hvor stor andel av nye vaksinasjoner og etterregistrering av tidligere satte vaksiner utenfor barnevaksinasjonsprogrammet som registreres i SYSVAK er imidlertid usikkert. Det er sannsynligvis en betydelig underrapportering, noe som underbygges av at SYSVAK-tallene for PPV23 i liten grad samsvarer med salgstall for vaksinen. I denne sammenhengen gir antall solgte vaksinedoser sannsynligvis et bedre bilde på vaksinasjonsdekningen enn SYSVAK-data, selv om man ikke vet hvor stor andel av de distribuerte dosene som er satt.

Eksakte tall for antall personer i risikogrupperne for IPD er ikke kjent. Arbeidsgruppen har ikke forsøkt å gjøre nøyaktige beregninger for dette, men har gjort et grovt overslag som tilsier at disse risikogrupperne utgjør et sted mellom 15-30 % av befolkningen. Risikogrupperne for alvorlig influensasykdom og for IPD er i stor grad sammenfallende. For influensa antar man generelt at risikogrupperne utgjør ca. 20 % av befolkningen [184].

Det er i all hovedsak PPV23 som har blitt brukt til risikogrupperne fram til nå, og anslagene for bruk gjelder derfor PPV23. Beregningene er basert på at hver person i risikogrupperne skal ha én vaksinedose hvert 10. år. De siste 12 årene er det gjennomsnittlig distribuert i underkant av 27 000 doser PPV23 årlig. Basert på disse salgstallene, og forutsatt at vaksinen bare er gitt til risikogrupper etter anbefalte tidsintervaller, er vaksinasjonsdekningen for PPV23 i risikogrupperne i størrelsesorden 15-25 %.

SYSVAK inneholder ikke informasjon om sykdomsdiagnoser og kan, med unntak av aldersfordeling, ikke si noe om fordeling av vaksine hos de ulike risikogrupperne. Pneumokokkvaksine dekkes på blå resept til personer med hivinfeksjon og personer uten miltfunksjon [185]. I perioden 2001-2011 er det utlevert 1000 doser PPV23 og 58 doser PKV på blå resept.

Informasjonen om bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogrammet er svært begrenset. Estimaten blir dermed tilsvarende grove, men kan tyde på at mindre enn en fjerdedel av risikogrupperne blir vaksinert med pneumokokkvaksine i henhold til de anbefalingene som har vært gitt.

Arbeidsgruppen har vurdert eksisterende anbefalinger om pneumokokkvaksinasjon i flere vestlige land, samt begrunnelsen for disse. Det er innhentet opplysninger fra USA [186], Storbritannia [187], Sverige [188,189], Danmark [190], Finland [191], Tyskland [192,193] og Nederland [194].

Alle disse landene har anbefalinger om pneumokokkvaksinasjon til ulike risikogrupper. Risikogruppene er i hovedsak sammenfallende, men det er noen variasjoner mellom landene i definisjonene av hva som regnes som risikotilstand og dermed som indikasjon for vaksinasjon [186-194].

I de nevnte landene har man tidligere anbefalt PPV23 til store barn ( $\geq 2$  år) og voksne personer i risikogruppene. Flere land har imidlertid revidert sine anbefalinger i løpet av de siste årene. USA, Tyskland, Danmark og Finland har i løpet av 2012 kommet med anbefalinger om PKV i tillegg til PPV for visse risikogrupper [186,190-192]. Storbritannia har derimot, etter gjennomgang av datagrunnlaget i 2012 valgt å opprettholde tidligere anbefalinger om kun PPV til personer over 5 år i risikogruppene [168,187].

I Tyskland anbefales nå PKV i tillegg til PPV for personer med immunsvikt eller kronisk nyresykdom. De øvrige risikogruppene anbefales PPV [192]. I USA anbefales PKV i tillegg til PPV til personer med tilstander som gir immunsuppresjon, personer uten fungerende milt og til personer med CSF-lekkasje eller cochleaimplantat. De øvrige risikogruppene anbefales PPV [186]. Fra oktober 2012 anbefaler den danske Sundhetsstyrelsen PKV13 i tillegg til PPV23 generelt til alle risikogrupper [190]. Nye finske retningslinjer for pneumokokkvaksinasjon av risikogrupper kom i desember 2012 [191]. Der anbefales i utgangspunktet PKV13 til alle risikogrupper  $\geq 5$  år, inkludert alle personer  $\geq 65$  år. I tillegg anbefaler de at PKV13 kan gis til friske personer  $\geq 50$  år. PKV13 kan etter individuell risikovurdering etterfølges av PPV23 med minimum 8 ukers intervall [191].

Nasjonale myndigheter i Sverige og Nederland har ikke publisert noen endringer i sine råd om at det er PPV som anbefales til store barn og voksne i risikogruppene [188,189,194]. I Sverige kan det imidlertid være egne anbefalinger i ulike regioner (len), men arbeidsgruppen har ikke innhentet spesifikk informasjon fra Sveriges 21 len.

**Tabell 5.** Ulike lands anbefalinger om type pneumokokkvaksine for personer  $> 5$  år med økt risiko for IPD

Land	Anbefalinger om PKV	Anbefalinger om PPV
USA	X*	X
Storbritannia		
Tyskland	X**	X
Nederland		X
Danmark	X	X
Finland	X	X***
Sverige	****	

\* PKV anbefales i tillegg til PPV til personer med tilstander som gir immunsuppresjon, personer uten fungerende milt og til personer med CSF-lekkasje og cochleaimplantat.

\*\* PKV anbefales i tillegg til PPV til personer med immunsvikt eller kronisk nyresykdom.

\*\*\* PPV23 kan gis etter individuell risikovurdering

\*\*\*\* Enkelte len kan ha anbefalinger om PKV, men det er ingen anbefalinger om PKV på nasjonalt nivå.

Det er dermed varierende anbefalinger i ulike vestlige land når det gjelder valg av pneumokokkvaksine(r) til risikogrupper. Dette kan skyldes de begrensede data som finnes om effekt av PKV hos voksne og i ulike risikogrupper, og mangel på studier som sammenlikner effekt av PKV og PPV hos risikogrupper. Det kan tenkes at flere land avventer mer kunnskap før gjeldende anbefalinger endres. En annen årsak til variasjonene i anbefalingene, kan være at det er forskjeller mellom landene hvordan de ulike pneumokokkserotypene som gir IPD fordeler seg, og dermed i hvor stor grad de aktuelle pneumokokkvaksinene dekker serotypene som dominerer i det enkelte land. Det er dermed varierende anbefalinger i ulike vestlige land når det gjelder valg av pneumokokkvaksine(r) til risikogrupper. Dette kan skyldes de begrensede data som finnes om effekt av PKV hos voksne og i ulike risikogrupper, og mangel på studier som sammenlikner effekt av PKV og PPV hos risikogrupper. Det kan tenkes at flere land avventer mer kunnskap før gjeldende anbefalinger endres. En annen årsak til variasjonene i anbefalingene, kan være at det er forskjeller mellom landene hvordan de ulike pneumokokkserotypene som gir IPD fordeler seg, og dermed i hvor stor grad de aktuelle pneumokokkvaksinene dekker serotypene som dominerer i det enkelte land.

## 9.1 Bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogrammet

Utenfor barnevaksinasjonsprogrammet anbefales pneumokokkvaksine til personer med økt risiko for IPD. Arbeidsgruppens anbefalinger om pneumokokkvaksinasjon er inndelt i tre avsnitt:

- Anbefaling om hvem som bør tilbys vaksinasjon omtales i kapittel 9.2
- Anbefaling om valg av vaksine og vaksinasjonsregime omtales i kapittel 9.3
- Anbefaling om revaksinasjon omtales i kapittel 9.4

## 9.2 Anbefaling om hvem som bør tilbys pneumokokkvaksinasjon

De to viktigste faktorene ved vurdering av hvem som skal tilbys pneumokokkvaksinasjon er graden av risiko for IPD og dokumentert effekt av vaksinasjon for den aktuelle risikogruppen.

Sykdomstilstander og befolkningsgrupper med kjent forhøyet risiko for IPD er beskrevet i kapittel 5. Flere av tilstandene omfatter pasientgrupper der alvorlighetsgrad av sykdom kan variere betydelig innenfor samme diagnosegruppe. Dette gjør at graden av risiko for IPD hos enkeltpasienter innenfor samme risikogruppe kan variere tilsvarende. Hos disse pasientene bør behandlende lege gjøre en individuell vurdering og ta stilling til behovet for pneumokokkvaksinering ut fra en totalvurdering av pasientens tilstand. Dette gjelder særlig personer som kun har én risikofaktor og en tilstand som er mild og velregulert og ikke anses å utgjøre en betydelig risiko for IPD. Eksempler på dette kan være for eksempel astma i mild form, røyking eller alkoholmisbruk. For gruppene med høyest total risiko og der graden av risiko antas å være jevnere fordelt innen risikogruppen, anbefaler arbeidsgruppen pneumokokkvaksinasjon av alle selv om dokumentasjonen av klinisk effekt kan være mangelfull (kapittel 6.3). Dette er også i tråd med internasjonale anbefalinger (kapittel 8). Anbefalingene oppsummeres i tabell 6 og figur 5.

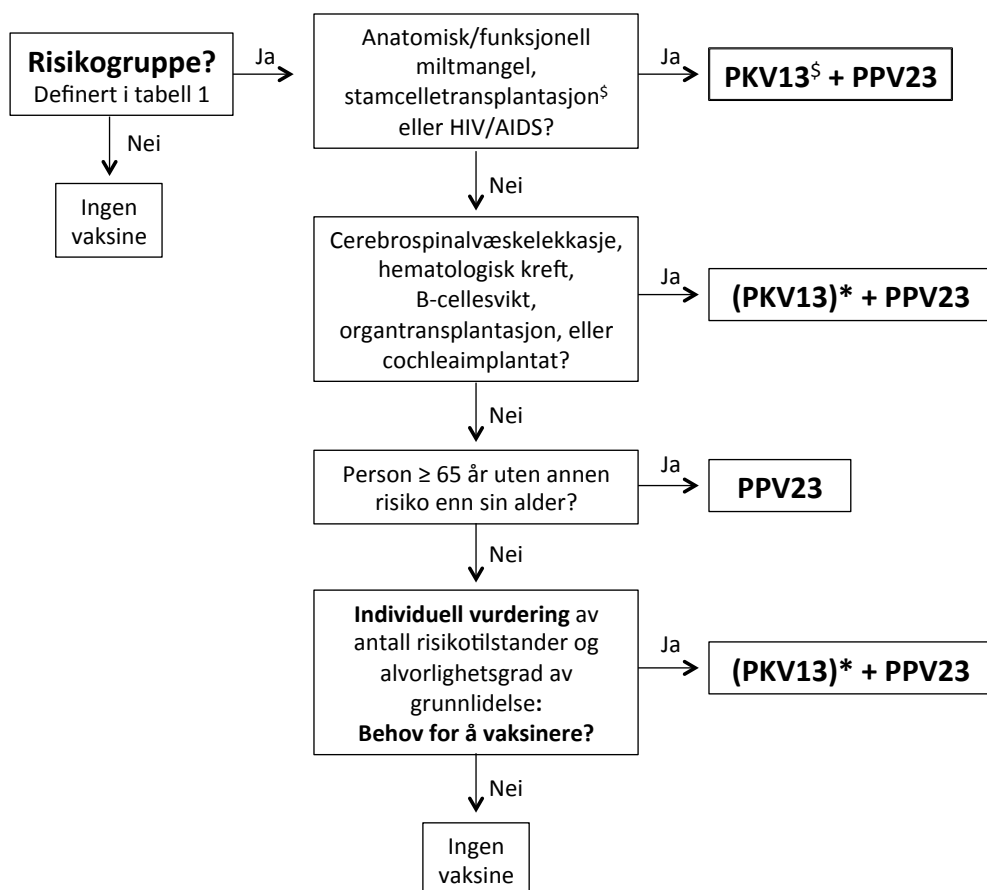
**Tabell 6.** Oppsummering av risikogrupper og hvem som anbefales vaksinasjon

Tilstand	Hele gruppen anbefales vaksine	Individuell vurdering
<b>Diagnoser / tilstander med spesielt høy risiko</b>		
Anatomisk og funksjonell miltmangel	X	
Cerebrospinalvæskelekkasje	X	
Hivinfeksjon / AIDS	X	
B-cellesvikt	X	
Stamcelletransplantasjon*	X	
Hematologisk kreft (leukemi, lymfom og myelomatose)	X	
Organtransplantasjon	X	

\* Stamcelletransplanterte trenger flere vaksiner enn andre grupper for å få en tilstrekkelig antistoffrespons.

▶▶ Fortsetter neste side

Tilstand	Hele gruppen anbefales vaksine	Individuell vurdering
<b>Diagnoser / tilstander med høy risiko</b>		
Kronisk leversykdom		X
Primær eller medfødt immunsviktilstand (unntatt B-cellesvikt)		X
Kreft (unntatt hematologisk)		X
Kronisk nyresykdom		X
Cochleaimplantat	X	
Hjemløse og rusmisbrukere (unntatt alkoholisme)		X
Alder ≥ 65 år	X	
<b>Tilstander med moderat risiko</b>		
Iatrogen immunsuppresjon (unntatt ved organtransplantasjon og kreft)		X
Diabetes mellitus		X
Cøliaki		X
Nedsatt ventilasjonskapasitet		X
Kronisk lungesykdom		X
Kronisk hjertesykdom		X
Tidligere gjennomgått pneumokokkpneumoni eller IPD		X
Alkoholisme		X
Røyking		X
Yrkesutøvelse med økt risiko (laboratoriepersonell og sveisere)		X



<sup>§</sup> Stamcelletransplanterte bør få minst tre PKV13 og det anbefales PPV23 i tillegg for bredere beskyttelse.

\* Vurderingen av om PKV13 skal gis i tillegg til PPV23 baseres bl.a på antall risikotilstander, grad av risiko, kunnskap om effekt av PKV for aktuelle risikogruppe, tidsaspektet i forhold til eventuell operasjon eller oppstart av immunsupprimerende behandling

**Figur 5:** Flytskjema vaksineanbefalinger

### 9.3 Anbefaling om valg av vaksine og vaksinasjonsregime

Følgende er lagt til grunn for anbefalingene om hvilken vaksine/hvilke vaksiner som bør brukes for å beskytte risikogruppene mot IPD: hvor stor andel av IPD-tilfellene vaksinene kan gi beskyttelse mot (serotypedekning), kunnskap om sikkerhet og effekt av PPV og PKV til risikogruppene, muligheten for tilleggseffekt av PKV, grad av risiko for alvorlig forløp av IPD, og det mangelfulle erfarings- og data-grunnet for PKV til større barn og voksne.

Serotypefordelingen ved IPD i Norge de siste årene har vært sentral i vurderingene. De 13 serotypene som dekkes av PKV13 forårsaket ca. 50 % av IPD-tilfellene i 2012, mens de 23 serotypene som dekkes av PPV23 forårsaket ca. 80 % av IPD-tilfellene. Det forventes færre tilfeller av IPD forårsaket av PKV13-serotyper i fremtiden på grunn av overgangen til PKV13 i barnevaksinasjonsprogrammet (indirekte vaksinasjonseffekt). Arbeidsgruppen mener at PKV13 dekker for få serotyper til at denne kan anbefales som eneste vaksine til personer over 2 år i risikogruppene.

Personer over 2 år med behov for pneumokokkvaksine bør gis PPV23. Eventuell bruk av PKV13 bør være i kombinasjon med PPV23.

Selv om det er lang erfaring med bruk av PPV23 til risikogruppene, er den kliniske effekten av vaksinen usikker. Generelt er den beskyttende effekten av PPV23 mot IPD 50-70 %. For PKV er det

lite erfaring med bruk hos store barn og voksne i risikogrubbene, og det er foreløpig få studier som beskriver beskyttende effekt av PKV mot IPD utover småbarnsalder. De fleste studier som har sammenlignet PPV og PKV til nå er basert på immunogenisitet, og resultatene er ikke entydige. Ved kombinasjon av PKV og PPV er det vist at rekkefølgen kan ha betydning for immunresponsen. Med bakgrunn i kunnskap om konjugat- og polysakkaridvaksiner kan det forventes en tilleggsgevinst av å gi PKV før PPV hos store barn og voksne i risikogrubbene. Begrensede data fra studier av PKV-vaksinerte kan antyde en slik tilleggsgevinst i form av en bedret immunrespons og immunologisk hukommelse (T-cellemediert immunrespons).

Man kan velge å forholde seg til det manglende datagrunnlaget på to ulike måter. Enten kan man velge å ikke anbefale PKV13 til store barn og voksne i risikogrubbene på grunn av den begrensede dokumentasjonen. Eller en kan vurdere det slik at de med størst risiko bør tilbys de forebyggende tiltak som er tilgjengelige, selv om dokumentasjonen er mangelfull. Arbeidsgruppen mener at enkeltpasienter med høy risiko for IPD bør kunne få tilgang til de mulige tilleggsgevinstene ved PKV. Tidligere har de norske anbefalingene åpnet for å vurdere PKV til immunsupprimerte personer over 5 år. Det er imidlertid vanskelig å begrunne at PKV kun skal tilbys personer med immunsvikttilstander, siden også andre pasientgrupper kan ha nytte av de mulige tilleggsgevinstene.

*PKV13 kan gis i kombinasjon med PPV23 til enkeltpasienter med høy risiko for IPD, ut fra en samlet vurdering av risikotilstanden.*

*Når PKV13 og PPV23 gis i kombinasjon, bør PKV13 gis først og det bør gå minst 8 uker fra vaksinasjon med PKV13 til vaksinasjon med PPV23. Dersom PPV23 er gitt tidligere, bør det gå minst 3 år før PKV13 gis.*

Pasienter med anatomisk eller funksjonell miltmangel har svært høy risiko for IPD og kan ha et spesielt stormende forløp ved pneumokokksykdom som tilsier behov for optimal bruk av forebyggende tiltak som vaksinasjon.

*Pasienter med anatomisk eller funksjonell miltmangel bør gis PKV13 i kombinasjon med PPV23.*

*Pasienter med hivinfeksjon har en spesielt høy risiko for IPD. For denne gruppen er det vist bedre effekt av PKV enn PPV.*

*Pasienter med hivinfeksjon bør gis PKV13 i kombinasjon med PPV23.*

Hos stamcelletransplanterte trengs det fire doser med PKV 13 for en tydelig, sterk immunrespons, men da det er usikkerhet om den kliniske betydningen av den fjerde dosen, og dose 4 gir økte bivirkninger, kan man velge å nøye seg med tre doser PKV13.

*Blant stamcelletransplanterte bør det gis minst tre doser PKV (3, 4 og 5 måneder etter transplantasjon). En fjerde dose PKV13 kan gis 12 måneder etter transplantasjon. PPV23 gir en bredere beskyttelse og kan gis 12-14 måneder etter transplantasjon.*

Arbeidsgruppen mener at datagrunnlaget i dag ikke er tilstrekkelig til å anbefale PKV13 på gruppenivå til friske personer  $\geq 65$  år uten andre risikofaktorer enn sin alder. Det forventes mer data for bruk av PKV hos eldre i nær fremtid.

Personer  $\geq 65$  år uten andre risikofaktorer enn sin alder bør gis PPV23.

Arbeidsgruppen tar forbehold om at datagrunnlaget er i stadig endring og at anbefalingene derfor vil kunne bli revidert i løpet av få år som følge av ny kunnskap.



## Oppsummering av arbeidsgruppens vaksineanbefalinger for førstegangsvaksinasjon av risikogrupper over 2 år:

Anbefalt bruk av PPV23:

- PPV23 bør gis til alle personer over 2 år i risikogruppene som vurderes å ha behov for pneumokokkvaksine

Anbefalt bruk av PKV13 i kombinasjon med PPV23

- Dersom en velger å gi både PKV13 og PPV23 bør PKV13 gis først for å gi optimal immunrespons. Det bør gå minst 8 uker fra vaksinasjon med PKV13 til vaksinasjon med PPV23.
- PKV13 bør gis i kombinasjon med PPV23 til personer med anatomisk eller funksjonell miltmangel og som tidligere er uvaksinert med PKV13
- PKV13 bør gis i kombinasjon med PPV23 til personer med hivinfeksjon og som tidligere er uvaksinert med PKV13
- Blant stamcelletransplanterte bør det gis minst tre doser PKV (3, 4 og 5 måneder etter transplantasjon). En fjerde dose PKV13 kan gis 12 måneder etter transplantasjon. PPV23 gir en bredere beskyttelse og kan gis 12-14 måneder etter transplantasjon.
- PKV13 kan gis i kombinasjon med PPV23 til personer med høy risiko for IPD, etter en samlet vurdering av risikotilstanden
- Det er ikke grunnlag for å gi PKV13 i kombinasjon med PPV23 til personer over 65 år uten andre risikofaktorer enn alder. Til denne gruppen bør det gis PPV23

For personer som tidligere er pneumokokkvaksinert med PPV23 og hvor det vurderes å være behov for PKV13, bør intervallet mellom PPV og PKV være 3 år eller mer. Disse pasientene kan da vaksineres med PKV etter samme prinsipp som ved førstegangsvaksinasjon. For vurdering av behov for revaksinasjon med PPV23, se kapittel 9.4.

## 9.4 Anbefaling om revaksinasjon

### PKV

Varighet av beskyttelsen og behov for boosterdosser er foreløpig ikke klarlagt. Det er derfor ikke i dag noen anbefaling om gjentatt vaksinasjon med PKV13 etter fullført grunnvaksinasjon. Det kan vurderes å gi PKV13 til personer med høy risiko for IPD og som tidligere er vaksinert med PKV7, dette omtales i kapittel 6.6.

### PPV

neumokokkantistoffnivået vil reduseres over tid etter vaksinasjon med PPV23. Revaksinasjon med PPV23 induserer ikke boosterrespons, men en antistoffrespons som ligner den som ble indusert ved første vaksinasjon. Revaksinasjon etter kort tid (f. eks. 1-2 år) fører ofte til dårligere antistoffrespons enn ved første gangs vaksinasjon, og betydelig økt risiko for bivirkninger, se kapittel 6 og 7. Arbeidsgruppen anbefaler følgende retningslinjer for revaksinasjon med PPV23:

- For personer med funksjonell eller anatomisk miltmangel er det indisert å vurdere revaksinasjon med PPV23 etter 5 år på grunnlag av antistoffnivå i serum

Analyse av pneumokokkantistoffnivå i serum gjøres ved Folkehelseinstituttet. Opplysninger om problemstilling bør følge serumprøven. Selv ved lavt antistoffnivå bør det gå minst 3 år før eventuell revaksinasjon.

- For eldre personer anbefales revaksinasjon etter ca. 10 år. Antistoffmåling før revaksinasjon er ikke nødvendig
- Hos andre personer med indikasjon for PPV kan det som hovedregel også vurderes revaksinasjon etter ca. 10 år uten forutgående antistoffmåling, men individuelle vurderinger må gjøres ut fra pasientens grunnsykdom og alvorlighetsgrad av denne.

Arbeidsgruppen mener at det ut fra eksisterende vitenskapelige data ikke er grunnlag for å sette et øvre tak for det antall pneumokokkvaksiner en person kan motta i løpet av sitt liv.

**Tabell 7.** Oppsummering revaksinering med PPV23

Tilstand	Revaksinasjon PPV23	Antistoffmåling
Funksjonell eller anatomisk miltmangel	Vurdere revaksinasjon etter 5 år på bakgrunn av antistoffmåling	Ja, prøve sendes FHI
Personer $\geq$ 65 år	Etter 10 år	Nei
Øvrige risikogrupper	Ja, vanligvis etter 10 år	Nei

## Ordliste og forkortelser

ART	Antiretroviral therapy, behandling ved hivinfeksjon
CAP	Community aquired pneumonia, betegner pneumoni som oppstår utenfor sykehus/institusjon
CSF	Cerebrospinalvæske
CFR	Case fatality rate
DM	Diabetes mellitus
DMARDS	Disease modifying antirheumatic drugs
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay, immunologisk metode som blant annet brukes for å måle spesifikke antistoffer
FHI	Folkehelseinstituttet
Hiv	Humant immunsviktivirus
IBD	Inflammatory bowel disease/kronisk inflammatorisk tarmsykdom
IPD	Invasive pneumococcal disease/Invasiv pneumokokksykdom
MSIS	Meldingssystem for smittsomme sykdommer
NSAIDS	Nonsteriodal Antiinflammatory Drugs
OPA	Opsonofagocytotic activity, brukes for å bestemme nivå av funksjonelle antistoffer
OR	Odds ratio
PKV	Pneumokokkonjugatvaksine
PKV7	7-valent PKV (beskytter mot 7 pneumokokkserotyper)
PKV10	10-valent PKV (beskytter mot 10 pneumokokkserotyper)
PKV13	13-valent PKV (beskytter mot 13 pneumokokkserotyper)
PPV	Pneumokokkpolysakkaridvaksine
PPV23	23-valent PPV (beskytter mot 23 pneumokokkserotyper)
RR	Risk ratio
TNF-alfa	Tumor nekrose faktor alfa

## Interessekonflikter

Alle arbeidsgruppens medlemmer ble bedt om å rapportere mulige forhold som kunne være av betydning for den enkeltes habilitet for det aktuelle oppdraget. Folkehelseinstituttet har utarbeidet et habilitetserklærings skjema for medlemmer av rådgivende utvalg som ble benyttet. Ingen av de åtte medlemmene i arbeidsgruppen erklærte interessekonflikter i forhold til oppdraget.

## Bidragsytere utenfor arbeidsgruppen

I slutføringsfasen har arbeidsgruppen fått verdifulle innspill til forbedringer av rapporten. Arbeidsgruppen takker Bjørg Elise Tønnesen Dysthe (smittevernoverlege i Bærum kommune), Trude Margrete Arnesen (overlege ved Avdeling for infeksjonsovervåkning, FHI), Hans Blystad (overlege ved Avdeling for infeksjonsovervåkning, FHI), Anne-Cathrine Kristoffersen (overingeniør ved Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi, FHI) og Brita Askeland Winje (Seniorrådgiver ved Avdeling for infeksjonsovervåkning, FHI) for dette arbeidet.

## Referanser

1. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, Miller E: The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease among hospitalised patients in England. *J Infect* 2012, 65:17-24.
2. Assessment report for Prevnar13 - updated European Medicines Agency [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001104/WC500152448.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500152448.pdf). Sist oppdatering 30-5-2013
3. Blystad H, Caugant DA, Haugen IL, Rønning K, Steens A, Steinbakk M, Vestrheim DF, Wiklund BS: Pneumokokker – systemisk pneumokokksykdom. In *Årsrapport 2011 for sykdomsprogrammet: invasive sykdommer*. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2012:16-21
4. Vaksinasjonsboka - Pneumokokkvaksiner. Folkehelseinstituttet. 3-12-2012. [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content\\_6493&Main\\_6157=6287:0:25,5501&MainContent\\_6287=6493:0:25,6826&Content\\_6493=6441:68701::0:6446:18::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6493&Main_6157=6287:0:25,5501&MainContent_6287=6493:0:25,6826&Content_6493=6441:68701::0:6446:18::0:0)
5. Holm AM, Berild D, Ringertz SH, Haheim LL, Hoiby EA: Occurrence and clinical presentation of systemic pneumococcal infections in an unselected population in Oslo, Norway, between 1993 and 1997. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002, 21:465-467.
6. Auranen K, Mehtala J, Tanskanen A, Kaltoft S: Between-strain competition in acquisition and clearance of pneumococcal carriage--epidemiologic evidence from a longitudinal study of day-care children. *Am J Epidemiol* 2010, 171:169-176.
7. Abdullahi O, Karani A, Tigoi CC, Mugo D, Kungu S, Wanjiru E, Jomo J, Musyimi R, Lipsitch M, Scott JA: Rates of acquisition and clearance of pneumococcal serotypes in the nasopharynxes of children in Kilifi District, Kenya. *J Infect Dis* 2012, 206:1020-1029.
8. Cobey S, Lipsitch M: Niche and neutral effects of acquired immunity permit coexistence of pneumococcal serotypes. *Science* 2012, 335:1376-1380.
9. Smittevern boka - Pneumokokkinfeksjon. Folkehelseinstituttet. 2012. [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft\\_6039&MainArea\\_5661=6039:0:15,5078:1:0:0::0:0&MainLeft\\_6039=6041:82835::1:6043:95::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,5078:1:0:0::0:0&MainLeft_6039=6041:82835::1:6043:95::0:0)
10. Antibiotikasenteret for primærmedisin (ASP): Nedre luftveisinfectionsjoner. In *Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten*. 2008: Kapittel 7.3, Side
11. Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Folkehelseinstituttet. 23-9-2011. <http://www.msis.no/>
12. Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EA, Ndiritu M, Klugman KP, Ruckinger S, Dagan R, Adegbola R, Cutts F, Johnson HL et al.: Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010, 51:692-699.
13. NORM NORM-VET. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Universitetssykehuset Nord-Norge. 2011. <http://www.unn.no/getfile.php/UNN-Internett/Fagfolk/www.antibiotikaresistens.no/NORM%202012/NORM%20NORM-VET%202011.pdf>
14. Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M: Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005, 365:579-587.
15. Vestrheim DF, Lovoll O, Aaberge IS, Caugant DA, Hoiby EA, Bakke H, Bergsaker MR: Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008, 26:3277-3281.
16. Vestrheim DF, Hoiby EA, Aaberge IS, Caugant DA: Impact of a pneumococcal conjugate vaccination program on carriage among children in Norway. *Clin Vaccine Immunol* 2010, 17:325-334.
17. Wisloff T, Abrahamsen TG, Bergsaker MA, Lovoll O, Moller P, Pedersen MK, Kristiansen IS: Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. *Vaccine* 2006, 24:5690-5699.

18. Pilishvili T, Zell ER, Farley MM, Schaffner W, Lynfield R, Nyquist AC, Vazquez M, Bennett NM, Reingold A, Thomas A et al.: Risk factors for invasive pneumococcal disease in children in the era of conjugate vaccine use. *Pediatrics* 2010, 126:e9-17.
19. Muhammad RD, Oza-Frank R, Zell E, Link-Gelles R, Narayan KM, Schaffner W, Thomas A, Lexau C, Bennett NM, Farley MM et al.: Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease Among High-Risk Adults Since the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine for Children. *Clin Infect Dis* 2012.
20. van Deursen AMM, van Mens SP, Sanders EA, Vlamincx BJ, De Melker HE, Schouls LM, de Greeff SC, van der Ende A: Invasive Pneumococcal Disease and 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2012, 18.
21. Kyaw MH, Rose CE, Jr., Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, Whitney CG: The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005, 192:377-386.
22. Vinogradova Y, Hippisley-Cox J, Coupland C: Identification of new risk factors for pneumonia: population-based case-control study. *Br J Gen Pract* 2009, 59:e329-e338.
23. Pastor P, Medley F, Murphy TV: Invasive pneumococcal disease in Dallas County, Texas: results from population-based surveillance in 1995. *Clin Infect Dis* 1998, 26:590-595.
24. Singer DB: Post-splenectomy sepsis. In *Perspectives in pediatric pathology*. Volume 1. Chicago: Year Book medical publishers; 1973:285-311
25. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A: Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991, 78:1031-1038.
26. Foss Abrahamsen A., Hoiby EA, Hannisdal E, Jorgensen OG, Holte H, Hasseltvedt V, Host H: Systemic pneumococcal disease after staging splenectomy for Hodgkin's disease 1969-1980 without pneumococcal vaccine protection: a follow-up study 1994. *Eur J Haematol* 1997, 58:73-77.
27. Aavitsland P, Froholm LO, Hoiby EA, Lystad A: Høy insidens og dødelighet av systemsik pneumokokkinfeksjon hos personer uten milt. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994, 114:2711-2714.
28. Aavitsland P, Froholm LO, Hoiby EA, Lystad A: Risk of pneumococcal disease in individuals without a spleen. *Lancet* 1994, 344:1504.
29. Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, Hopewell PC: Pneumococcal disease during HIV infection. Epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives. *Ann Intern Med* 1992, 117:314-324.
30. Cohen AL, Harrison LH, Farley MM, Reingold AL, Hadler J, Schaffner W, Lynfield R, Thomas AR, Campsmith M, Li J et al.: Prevention of invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults in the era of childhood pneumococcal immunization. *AIDS* 2010, 24:2253-2262.
31. Jordano Q, Falco V, Almirante B, Planes AM, del VO, Ribera E, Len O, Pigrau C, Pahissa A: Invasive pneumococcal disease in patients infected with HIV: still a threat in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004, 38:1623-1628.
32. Sogaard OS, Lohse N, Gerstoft J, Kronborg G, Ostergaard L, Pedersen C, Pedersen G, Sorensen HT, Obel N: Hospitalization for pneumonia among individuals with and without HIV infection, 1995-2007: a Danish population-based, nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2008, 47:1345-1353.
33. Barry PM, Zetola N, Keruly JC, Moore RD, Gebo KA, Lucas GM: Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults: incidence and risk factors, 1990-2003. *AIDS* 2006, 20:437-444.
34. Madeddu G, Laura FM, Stella MM: Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr Opin Pulm Med* 2010, 16:201-207.
35. Primære immunsviktsykdommer. Senter for sjeldne diagnoser. Oslo Universitetssykehus HF. 2012. [http://www.sjeldnediagnoser.no/?k=sjeldnediagnoser/Primaere immunsviktsykdommer&aid=8732](http://www.sjeldnediagnoser.no/?k=sjeldnediagnoser/Primaere%20immunsviktsykdommer&aid=8732)
36. Picard C, Puel A, Bustamante J, Ku CL, Casanova JL: Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003, 3:451-459.

37. Quinti I, Soresina A, Guerra A, Rondelli R, Spadaro G, Agostini C, Milito C, Trombetta AC, Visentini M, Martini H et al.: Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol* 2011, 31:315-322.
38. Store Norske leksikon: Opsonisering. Harboe, M. 17-8-2009. [www.snl.no/sml\\_artikkel/opsonisering](http://www.snl.no/sml_artikkel/opsonisering)
39. Figueroa JE, Densen P: Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991, 4:359-395.
40. Vaksinasjonsboka K 1.9.2 Vaksinasjon og samtidig bruk av andre legemidler. Folkehelseinstituttet. 2008. [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content\\_6493&Main\\_6157=6287:0:25,5501&MainContent\\_6287=6493:0:25,6825&Content\\_6493=6441:68727::0:6446:9::0:0#eHandbook687271](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6493&Main_6157=6287:0:25,5501&MainContent_6287=6493:0:25,6825&Content_6493=6441:68727::0:6446:9::0:0#eHandbook687271)
41. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, Truedsson L: Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine elicits similar antibody response as standard 23-valent polysaccharide vaccine in adult patients with RA treated with immunomodulating drugs. *Clin Rheumatol* 2011, 30:1555-1561.
42. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006, 295:2275-2285.
43. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von HU, Stoyanova-Scholz M, Gromnica-Ihle E, Antoni C, Herzer P, Kekow J et al.: Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005, 52:3403-3412.
44. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Farley MM, Vugia DJ, Lexau C et al.: Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000, 90:223-229.
45. Gluck T, Muller-Ladner U: Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis* 2008, 46:1459-1465.
46. Vetthe NT, Midtvedt K, Asberg A, Amundsen R, Bergan S: Legemiddelinteraksjoner og immunsuppresjon hos organtransplanterte. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011, 131:2000-2003.
47. Infection in the solid organ transplant recipient Fishman, J. A. <http://www.uptodate.com/contents/infection-in-the-solid-organ-transplant-recipient>. Siste oppdatering 11-9-2012
48. Hjuler T, Wohlfahrt J, Staum KM, Koch A, Biggar RJ, Melbye M: Risks of invasive pneumococcal disease in children with underlying chronic diseases. *Pediatrics* 2008, 122:e26-e32.
49. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Green K, Prasad GV, Siegal D, McGeer A: Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients--10-year prospective population surveillance. *Am J Transplant* 2007, 7:1209-1214.
50. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA: Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005, 56:23-46.
51. Tran L, Hebert D, Dipchand A, Fecteau A, Richardson S, Allen U: Invasive pneumococcal disease in pediatric organ transplant recipients: a high-risk population. *Pediatr Transplant* 2005, 9:183-186.
52. Vaksinasjonsboka K 1.8.6: Vaksinasjon og medfødt eller ervervet immunsvikt. Folkehelseinstituttet. 2008. [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft\\_6039&MainArea\\_5661=6039:0:15,4492:1:0:0:0&MainLeft\\_6039=6041:68727::1:6043:8::0:0#eHandbook687275](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,4492:1:0:0:0&MainLeft_6039=6041:68727::1:6043:8::0:0#eHandbook687275)
53. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Siegal D, Franke N, Green K, McGeer A: Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant* 2008, 41:743-747.
54. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R, Dekker AW, Prentice HG, Gustavsson A, Nurnberger W et al.: Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002, 117:444-450.

55. O'Donoghue DJ: Fatal pneumococcal septicaemia in coeliac disease. *Postgrad Med J* 1986, 62:229-230.
56. Peters U, Askling J, Gridley G, Ekblom A, Linet M: Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003, 163:1566-1572.
57. Thomas HJ, Wotton CJ, Yeates D, Ahmad T, Jewell DP, Goldacre MJ: Pneumococcal infection in patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008, 20:624-628.
58. Ludvigsson JF, Olen O, Bell M, Ekblom A, Montgomery SM: Coeliac disease and risk of sepsis. *Gut* 2008, 57:1074-1080.
59. Grainge MJ, West J, Card TR, Holmes GK: Causes of death in people with celiac disease spanning the pre- and post-serology era: a population-based cohort study from Derby, UK. *Am J Gastroenterol* 2011, 106:933-939.
60. Kumar P, Clark M: Diabetes mellitus and other disorders of metabolism. In *Clinical medicine*. 6th edition. Elsevier. Saunders.; 2005: Kapittel 19, Side 1101-1151
61. Knapp S: Diabetes and Infection: Is There a Link? - A Mini-Review. *Gerontology* 2012.
62. Wotton CJ, Goldacre MJ: Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health* 2012, 66:1177-1181.
63. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, Breiman RF: Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000, 342:681-689.
64. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Reingold A, Bennett NM et al.: Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005, 294:2043-2051.
65. Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, Farley MM: Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in Metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2007, 44:1569-1576.
66. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de GJ: Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol* 2006, 5:123-129.
67. Adriani KS, van de Beek D, Brouwer MC, Spanjaard L, de GJ: Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 2007, 45:e46-e51.
68. Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG, Chamany S, Mann EA, Biernath KR, Broder K, Manning S, Avashia S, Victor M et al.: Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants. *N Engl J Med* 2003, 349:435-445.
69. Rubin LG, Papsin B: Cochlear implants in children: surgical site infections and prevention and treatment of acute otitis media and meningitis. *Pediatrics* 2010, 126:381-391.
70. Wei BP, Shepherd RK, Robins-Browne RM, Clark GM, O'Leary SJ: Pneumococcal meningitis post-cochlear implantation: potential routes of infection and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010, 143:S15-S23.
71. Wilson-Clark SD, Squires S, Deeks S: Bacterial meningitis among cochlear implant recipients--Canada, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006, 55 Suppl 1:20-24.
72. Summerfield AQ, Cirstea SE, Roberts KL, Barton GR, Graham JM, O'Donoghue GM: Incidence of meningitis and of death from all causes among users of cochlear implants in the United Kingdom. *J Public Health (Oxf)* 2005, 27:55-61.
73. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Nuorti JP: Invasive pneumococcal infections among persons with and without underlying medical conditions: implications for prevention strategies. *BMC Infect Dis* 2008, 8:96.
74. Wong A, Marrie TJ, Garg S, Kellner JD, Tyrrell GJ: Increased risk of invasive pneumococcal disease in haematological and solid-organ malignancies. *Epidemiol Infect* 2010, 138:1804-1810.

75. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK: Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010, 139:1246-1256.
76. Sørensen HT, Thulstrup AM, Mellekjar L, Jepsen P, Christensen E, Olsen JH, Vilstrup H: Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003, 56:88-93.
77. Kang CI, Song JH, Chung DR, Peck KR, Yeom JS, Ki HK, Son JS, Lee JS, Kim YS, Jung SI et al.: Liver cirrhosis as a risk factor for mortality in a national cohort of patients with bacteremia. *J Infect* 2011, 63:336-343.
78. Propst-Graham KL, Preheim LC, Vander Top EA, Snitily MU, Gentry-Nielsen MJ: Cirrhosis-induced defects in innate pulmonary defenses against *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Microbiol* 2007, 7:94.
79. Choi SH, Park HG, Jun JB, Lee SO, Choi SH, Woo JH, Kim YS: Clinical characteristics and outcomes of pneumococcal bacteremia in adult patients with liver cirrhosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009, 63:160-164.
80. Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC: Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. A pilot study. *Chest* 1987, 92:204-212.
81. Inghammar M, Engstrom G, Kahlmeter G, Ljungberg B, Lofdahl CG, Egesten A: Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. *Clin Microbiol Infect* 2013.
82. Bogaert D, van d, V, Ramdin R, Sluiter M, Monninkhof E, Hendrix R, de GR, Hermans PW: Host-pathogen interaction during pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Infect Immun* 2004, 72:818-823.
83. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, Schaffner W, Craig AS, Griffin MR: Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005, 352:2082-2090.
84. Lee TA, Weaver FM, Weiss KB: Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *J Gen Intern Med* 2007, 22:62-67.
85. Hartkopp A, Bronnum-Hansen H, Seidenschnur AM, Biering-Sorensen F: Survival and cause of death after traumatic spinal cord injury. A long-term epidemiological survey from Denmark. *Spinal Cord* 1997, 35:76-85.
86. Lidal IB, Snekkevik H, Aamodt G, Hjeltnes N, Biering-Sorensen F, Stanghelle JK: Mortality after spinal cord injury in Norway. *J Rehabil Med* 2007, 39:145-151.
87. Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, Dawson NV, Baker DW: The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology* 2003, 60:620-625.
88. Thietje R, Pouw MH, Schulz AP, Kienast B, Hirschfeld S: Mortality in patients with traumatic spinal cord injury: descriptive analysis of 62 deceased subjects. *J Spinal Cord Med* 2011, 34:482-487.
89. Ram G, Chinen J: Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011, 164:9-16.
90. Turner S, Sloper P, Cunningham C, Knussen C: Health problems in children with Down's syndrome. *Child Care Health Dev* 1990, 16:83-97.
91. Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA: Risk of death for children with down syndrome and sepsis. *J Pediatr* 2005, 147:748-752.
92. Flory JH, Joffe M, Fishman NO, Edelstein PH, Metlay JP: Socioeconomic risk factors for bacteraemic pneumococcal pneumonia in adults. *Epidemiol Infect* 2009, 137:717-726.
93. Plevneshi A, Svoboda T, Armstrong I, Tyrrell GJ, Miranda A, Green K, Low D, McGeer A: Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease in homeless adults in Toronto. *PLoS One* 2009, 4:e7255.
94. Boschini A, Smacchia C, Di FM, Schiesari A, Ballarini P, Arlotti M, Gabrielli C, Castellani G, Genova M, Pantani P et al.: Community-acquired pneumonia in a cohort of former injection drug users with and without human immunodeficiency virus infection: incidence, etiologies, and clinical aspects. *Clin Infect Dis* 1996, 23:107-113.



95. Scheidegger C, Zimmerli W: Infectious complications in drug addicts: seven-year review of 269 hospitalized narcotics abusers in Switzerland. *Rev Infect Dis* 1989, 11:486-493.
96. Guidelines for testing HIV, viral hepatitis and other infections in injecting drug users. A manual for provider-initiated medical examination, testing and counselling. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2010. [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_118462\\_EN\\_TD3009243ENC\\_web.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_118462_EN_TD3009243ENC_web.pdf)
97. Hwang SW: Homelessness and health. *CMAJ* 2001, 164:229-233.
98. Arbeidsdepartementet. Forskrift om utførelse av arbeid, bruk av arbeidsutstyr og tilhørende tekniske krav (forskrift om utførelse av arbeid). FOR 2011-12-06 nr 1357. § 6-12. Vaksinasjon av arbeidstakere som kan bli utsatt for biologiske faktorer
99. Toren K, Qvarfordt I, Bergdahl IA, Jarvholm B: Increased mortality from infectious pneumonia after occupational exposure to inorganic dust, metal fumes and chemicals. *Thorax* 2011, 66:992-996.
100. Koh DH, Moon KT, Kim JY, Choe SW: The risk of hospitalisation for infectious pneumonia in mineral dust exposed industries. *Occup Environ Med* 2011, 68:116-119.
101. Coggon D, Inskip H, Winter P, Pannett B: Lobar pneumonia: an occupational disease in welders. *Lancet* 1994, 344:41-43.
102. Wong A, Marrie TJ, Garg S, Kellner JD, Tyrrell GJ: Welders are at increased risk for invasive pneumococcal disease. *Int J Infect Dis* 2010, 14:e796-e799.
103. Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Linares J, Gudiol F, Carratala J: Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax* 2010, 65:77-81.
104. Palmer KT, Cullinan P, Rice S, Brown T, Coggon D: Mortality from infectious pneumonia in metal workers: a comparison with deaths from asthma in occupations exposed to respiratory sensitizers. *Thorax* 2009, 64:983-986.
105. Liang SY, Mackowiak PA: Infections in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2007, 23:441-56.
106. Gavazzi G, Krause KH: Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002, 2:659-666.
107. Butler JC, Schuchat A: Epidemiology of pneumococcal infections in the elderly. *Drugs Aging* 1999, 15 Suppl 1:11-19.
108. Norman DC, Yoshikawa TT: Fever in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1996, 10:93-99.
109. Juthani-Mehta M, Quagliarello VJ: Infectious diseases in the nursing home setting: challenges and opportunities for clinical investigation. *Clin Infect Dis* 2010, 51:931-936.
110. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, Adair RK, Clemens JD: The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991, 325:1453-1460.
111. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR: Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993, 270:1826-1831.
112. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Orqvist A: Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001, 357:1008-1011.
113. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM: Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 1:CD000422.
114. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, Hanson CA, Mahoney LD, Shay DK, Thompson WW: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003, 348:1747-1755.
115. Preparatomtale Pneumovax. Statens legemiddelverk. 2013. <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Preparatomtale.aspx?pakningId=b71c2a51-cafb-40fe-b907-6f6bc760d696&searchquery=pneumovax&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;>

116. Scott DA, Komjathy SF, Hu BT, Baker S, Supan LA, Monahan CA, Gruber W, Siber GR, Lockhart SP: Phase 1 trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2007, 25:6164-6166.
117. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, Nyquist AC, Gershman KA, Vazquez M, Bennett NM et al.: Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006, 368:1495-1502.
118. Pavia M, Bianco A, Nobile CG, Marinelli P, Angelillo IF: Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics* 2009, 123:e1103-e1110.
119. Preparatomtale: Prevenar 13. Statens legemiddelverk. 2012. [http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Preparatomtale.aspx?pakningId=da581916-56cc-407e-87e7-62194f0c057c&searchquery=Prevenar 13&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;#SPCHUMAN\\_04\\_08](http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Preparatomtale.aspx?pakningId=da581916-56cc-407e-87e7-62194f0c057c&searchquery=Prevenar 13&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;#SPCHUMAN_04_08)
120. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. World Health Organization. 2010. [http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo\\_final\\_23APRIL\\_2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf)
121. Konradsen HB, Henrichsen J: Pneumococcal infections in splenectomized children are preventable. *Acta Paediatr Scand* 1991, 80:423-427.
122. Smets F, Bourgois A, Vermynen C, Brichard B, Slacmuylders P, Leyman S, Sokal E: Randomised revaccination with pneumococcal polysaccharide or conjugate vaccine in asplenic children previously vaccinated with polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2007, 25:5278-5282.
123. Stanford E, Print F, Falconer M, Lamden K, Ghebrehewet S, Phin N, Baxter D, Helbert M, McCann R, Andrews N et al.: Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. *Hum Vaccin* 2009, 5:85-91.
124. Meerveld-Eggink A, de WO, van Velzen-Blad H, Biesma DH, Rijkers GT: Response to conjugate pneumococcal and Haemophilus influenzae type b vaccines in asplenic patients. *Vaccine* 2011, 29:675-680.
125. Stoehr GA, Rose MA, Eber SW, Heidemann K, Schubert R, Zielen S: Immunogenicity of sequential pneumococcal vaccination in subjects splenectomised for hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2006, 132:788-790.
126. Forstner C, Pleafka S, Tobudic S, Winkler HM, Burgmann K, Burgmann H: Effectiveness and immunogenicity of pneumococcal vaccination in splenectomized and functionally asplenic patients. *Vaccine* 2012, 30:5449-5452.
127. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafurirwa G, Longwe H, Mwaiponya M, Zijlstra EE, Molyneux ME, Gilks CF: A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010, 362:812-822.
128. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K, Moore M, Antvelink D, Mulder D, Janoff EN et al.: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000, 355:2106-2111.
129. Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, Ray SM, Reingold AL, Hadler J, Schaffner W, Lynfield R, Thomas AR, Li J et al.: Changes in invasive Pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med* 2006, 144:1-9.
130. Kourtis AP, Ellington S, Bansil P, Jamieson DJ, Posner SF: Hospitalizations for invasive pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-1 infected children, adolescents and young adults in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy and the conjugate pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010, 29:561-563.
131. Nordøy T, Husebekk A, Aaberge IS, Jennum PA, Samdal HH, Flugsrud LB, Kristoffersen AC, Holte H, Kvaloy S, Kolstad A: Humoral immunity to viral and bacterial antigens in lymphoma patients 4-10 years after high-dose therapy with ABMT. Serological responses to revaccinations according to EBMT guidelines. *Bone Marrow Transplant* 2001, 28:681-687.
132. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, Giardina PC, Clarke K, Gruber WC, Scott DA et al.: Immunogenicity, Safety, and Tolerability of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Followed by 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Aged  $\geq$  2 Years: An Open-Label Study. *Clin Infect Dis* 2015.

133. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, De La Camara R, Martino R, Ullmann AJ, Parkkali T, Locasciulli A, Yakouben K et al.: Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1392-1401.
134. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, Camara RL, Martino R, Ullmann AJ, Parkkali T, Locasciulli A, Yakouben K et al.: Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine* 2010, 28:2730-2734.
135. Hammarstrom V, Pauksen K, Azinge J, Oberg G, Ljungman P: Pneumococcal immunity and response to immunization with pneumococcal vaccine in bone marrow transplant patients: the influence of graft versus host reaction. *Support Care Cancer* 1993, 1:195-199.
136. Winston DJ, Ho WG, Schiffman G, Champlin RE, Feig SA, Gale RP: Pneumococcal vaccination of recipients of bone marrow transplants. *Arch Intern Med* 1983, 143:1735-1737.
137. Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, Zecca M, Pignatti P, Marconi M, Comoli P, Bonetti F, De SP, Locatelli F: Antibody response to pneumococcal vaccine in children receiving bone marrow transplantation. *J Clin Immunol* 1995, 15:137-144.
138. Agarwal N, Ollington K, Kaneshiro M, Frenck R, Melmed GY: Are immunosuppressive medications associated with decreased responses to routine immunizations? A systematic review. *Vaccine* 2012, 30:1413-1424.
139. Nordøy T, Aaberge IS, Husebekk A, Samdal HH, Steinert S, Melby H, Kolstad A: Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological response to vaccinations against influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. *Med Oncol* 2002, 19:71-78.
140. McCashland TM, Preheim LC, Gentry MJ: Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation. *J Infect Dis* 2000, 181:757-760.
141. Dengler TJ, Strnad N, Buhning I, Zimmermann R, Girgsdies O, Kubler WE, Zielen S: Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation* 1998, 66:1340-1347.
142. Blumberg EA, Brozena SC, Stutman P, Wood D, Phan HM, Musher DM: Immunogenicity of pneumococcal vaccine in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001, 32:307-310.
143. Sinisalo M, Vilpo J, Itala M, Vakevainen M, Taurio J, Aittoniemi J: Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2007, 26:82-87.
144. Chan CY, Molrine DC, George S, Tarbell NJ, Mauch P, Diller L, Shamberger RC, Phillips NR, Goorin A, Ambrosino DM: Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. *J Infect Dis* 1996, 173:256-258.
145. Kumar D, Welsh B, Siegal D, Chen MH, Humar A: Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients--three year follow-up of a randomized trial. *Am J Transplant* 2007, 7:633-638.
146. Kumar D, Chen MH, Wong G, Cobos I, Welsh B, Siegal D, Humar A: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the prime-boost strategy for pneumococcal vaccination in adult liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2008, 47:885-892.
147. Gattringer R, Winkler H, Roedler S, Jaksch P, Herkner H, Burgmann H: Immunogenicity of a combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by a 23-valent polysaccharide vaccine in adult recipients of heart or lung transplants. *Transpl Infect Dis* 2011, 13:540-544.
148. Lin PL, Michaels MG, Green M, Mazariegos GV, Webber SA, Lawrence KS, Iurlano K, Greenberg DP: Safety and immunogenicity of the American Academy of Pediatrics--recommended sequential pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccine schedule in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatrics* 2005, 116:160-167.
149. Blumberg EA, Fitzpatrick J, Stutman PC, Hayden FG, Brozena SC: Safety of influenza vaccine in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998, 17:1075-1080.
150. Avery RK, Michaels M: Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant* 2008, 8:9-14.

151. Keeffe EB: Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006, 117:227-237.
152. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047135.htm>. Siste oppdatering 4-4-1997
153. Mahmoodi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, Lessan-Pezeshki M, Pourmand G, Mohagheghi MA, Abdollahzade S, Mousavi-Jarrahi A: Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccination in patients with chronic kidney disease. *Eur Cytokine Netw* 2009, 20:69-74.
154. Linnemann CC, Jr., First MR, Schiffman G: Revaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine. *Arch Intern Med* 1986, 146:1554-1556.
155. Kazancioglu R, Sever MS, Yuksel-Onel D, Eraksoy H, Yildiz A, Celik AV, Kayacan SM, Badur S: Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Transplant* 2000, 14:61-65.
156. Gilbertson DT, Guo H, Arneson TJ, Collins AJ: The association of pneumococcal vaccination with hospitalization and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26:2934-2939.
157. Vieira S, Baldacci ER, Carneiro-Sampaio M, Doria FU, Koch VH: Evaluation of antibody response to the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2009, 24:83-89.
158. Helsedirektoratet: Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging av personer med kols. Reportnummer IS-2029. 2012.
159. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R: Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, CD001390.
160. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M: Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009, 180:48-58.
161. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, Merino M, Perez J, Lima J: Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006, 61:189-195.
162. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A: The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999, 159:2437-2442.
163. Steentoft J, Konradsen HB, Hilskov J, Gislason G, Andersen JR: Response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive lung disease—the effect of ongoing, systemic steroid treatment. *Vaccine* 2006, 24:1408-1412.
164. Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, Harnden S, Criner GJ, Martinez FJ, Scanlon PD, Woodruff PG, Washko GR, Connett JE et al.: Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:499-505.
165. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, Connett J, Cooper JA, Criner GJ, Curtis JL et al.: Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012, 55:e35-e44.
166. Doing A, Griffin D, Jacobson JA, Amber IJ, Gilbert E: B-cell function in chronic heart failure: antibody response to pneumococcal vaccine. *J Card Fail* 2001, 7:318-321.
167. Palmer KT, Cosgrove MP: Vaccinating welders against pneumonia. *Occup Med (Lond)* 2012, 62:325-330.
168. Andrews N, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E: Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012, 30:6802-6808.
169. Artz AS, Ershler WB, Longo DL: Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults. *Clin Microbiol Rev* 2003, 16:308-318.
170. Jackson LA, Neuzil KM, Nahm MH, Whitney CG, Yu O, Nelson JC, Starkovich PT, Dunstan M, Carste B, Shay DK et al.: Immunogenicity of varying dosages of 7-valent pneumococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in seniors previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2007, 25:4029-4037.

171. de Roux A., Schmöle-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, Baker SA, Razmpour A, Emini EA, Fernsten PD et al.: Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008, 46:1015-1023.
172. Goldblatt D, Southern J, Andrews N, Ashton L, Burbidge P, Woodgate S, Pebody R, Miller E: The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50-80 years. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1318-1325.
173. Schwarz TF, Schmöle-Thoma B: Assessment of functional antibacterial opsonophagocytic antibodies elicited by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with trivalent influenza vaccine in a randomized clinical trial in adults aged  $\geq 65$  years. *Vaccine* 2013, 31:291-294.
174. Hak E, Grobbee DE, Sanders EA, Verheij TJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, Gruber WC, Tansey S, McDonough A, Thoma B et al.: Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 2008, 66:378-383.
175. Full prescribing information for PNEUMOVAX23. Merck & Co., Inc. 2011. [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/p/pneumovax\\_23/pneumovax\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/p/pneumovax_23/pneumovax_pi.pdf)
176. Black S, Eskola J, Whitney C, Shinefield H: K 23: Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In *Vaccines*. 5th edition. Saunders - Elsevier; 2008:531-568
177. Assessment report for Prevnar 13 European Medicines Agency (EMA) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001104/WC500119784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf). Siste oppdatering 2011
178. Vaksinasjonsboka. Folkehelseinstituttet. 11-1-2012. [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea\\_5661&MainArea\\_5661=6039:0:15,4488:1:0:0:::0:0&MainLeft\\_6039=6041:68691::1:6043:4:::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=6039:0:15,4488:1:0:0:::0:0&MainLeft_6039=6041:68691::1:6043:4:::0:0)
179. O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D: Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis* 2007, 7:597-606.
180. Balmer P, Cant AJ, Borrow R: Anti-pneumococcal antibody titre measurement: what useful information does it yield? *J Clin Pathol* 2007, 60:345-350.
181. World Health Organization: Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012. *Weekly epidemiological record* 2012, 14:129-144.
182. Skattum J, Titze TL, Dormagen JB, Aaberge IS, Bechensteen AG, Gaarder PI, Gaarder C, Heier HE, Naess PA: Preserved splenic function after angioembolisation of high grade injury. *Injury* 2012, 43:62-66.
183. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Nasjonalt vaksinasjonsregister (SYSVAK-registerforskriften). FOR 2003-06-20 nr 739
184. Hak E, van Essen GA, Stalman WA, de Melker RA: Improving influenza vaccination coverage among high-risk patients: a role for computer-supported prevention strategy? *Fam Pract* 1998, 15:138-143.
185. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv.(blåreseptforskriften). FOR 2007-06-28 nr 814
186. Use of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6140a4.htm>. Siste oppdatering 2012
187. UK Department of Health: Pneumococcal Meningitis Notifiable. In *Immunization Against Infectious Disease "Green Book"*. 2012: Kapittel 25 v4, Side 295-313
188. Vaccin mot pneumokockinfektion Smittskyddsinstitutet <http://www.smittskyddsinstitutet.se/amnesomraden/vaccinationer/vaccinationer-a-o/pneumokocker/>. Siste oppdatering 25-11-2010
189. SOSFS 1994:26 Socialstyrelsens allmänna råd; Vaccination mot pneumokocker Socialstyrelsen <http://www.socialstyrelsen.se/sosfs/1994-26>. Siste oppdatering 1994

190. EPI-NYT Uge 51b-2012: Pneumokokvaccination af personer med øget risiko for invasiv pneumokoksygdom. Statens Serum Institut. 2012. <http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2012/Uge%2051b%20-%202012.aspx>
191. Pneumococcal vaccine. Finnish National Institute for Health and Welfare. 2012. [http://www.thl.fi/fi\\_FI/web/rokottajankasikirja-fi/pneumokokkirokotukset](http://www.thl.fi/fi_FI/web/rokottajankasikirja-fi/pneumokokkirokotukset)
192. Standing committee on vaccination (STIKO) - Robert Koch Institut: Epidemiologisches Bulletin - Opinion on adult pneumococcal vaccination [in German]. Reportnumber 7/2012. 2012.
193. Standing committee on vaccination (STIKO) - Robert Koch Institut: Indications, boosters and other prophylactic measures [in German]. Reportnumber 30/2012. 2012.
194. Health Care Insurance Board: Advice pneumococcal vaccination [in Dutch]. Reportnumber 2005.

**Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt**

Postboks 4404 Nydalen

0403 Oslo

Tel: +47-21 07 70 00

E-mail: [folkehelseinstituttet@fhi.no](mailto:folkehelseinstituttet@fhi.no)

[www.fhi.no](http://www.fhi.no)

**Bestilling:**

E-post: [publikasjon@fhi.no](mailto:publikasjon@fhi.no)

Telefon: +47-21 07 82 00

Telefaks: +47-21 07 81 05

ISSN: 1503-1403

ISBN: 978-82-8082-554-4 trykt utgave

ISBN: 978-82-8082-693-0 elektronisk utgave