



Rapport om pneumokokvaccination af risikogrupper med forhøjet risiko for invasiv pneumokoksygdom

Redaktør:

Palle Valentiner-Branth, afdelingslæge, Sektionsleder, Afdeling for Infektionsepidemiologi og Forebyggelse

Bidragydere:

Charlotte Sværke Jørgensen, seniorforsker, Afdeling for Virus og Mikrobiologisk Specialdiagnostik

Frederikke Kristensen Lomholt, læge, Afdeling for Infektionsepidemiologi og Forebyggelse

Hans-Christian Slotved, seniorforsker, Afdeling for Bakterier, Parasitter og Svampe

Kurt Fuursted, overlæge, Afdeling for Bakterier, Parasitter og Svampe

Tine Dalby, seniorforsker, Afdeling for Bakterier, Parasitter og Svampe

Palle Valentiner-Branth, afdelingslæge, Sektionsleder, Afdeling for Infektionsepidemiologi og Forebyggelse

Udgiver: Statens Serum Institut

Copyright: Statens Serum Institut

Version: 1.0

Versionsdato: 20200309

Pneumokokvaccination af risikogrupper

Tabel 1. Oversigt over personer med øget risiko for invasiv pneumokoksygdom.

Særlig høj risiko	Eksempler
Særlige risikogrupper under 18 år	Patienter med cyanotiske hjertesygdomme, hjerteinsufficiens, palliativ operation for hjertesygdom, kronisk lungelidelse (fx cystisk fibrose), hypodynamisk respirationsinsufficiens, nefrotisk syndrom, immundefekter (eksklusiv agammaglobulinæmi og svær kombineret immundefekt)
Manglende milt eller dysfunktion af milten	Splenektomerede personer eller tilstande, der kan medføre funktionel aspleni eller hypospleni. Nogle sygdomme eks. hæmoglobinopati og cøliaki kan føre til varierende grad af hyposplenisme, men behovet for vaccination må bero på klinisk vurdering
Immunsuppression	Patienter med medfødt immunsuppression inklusiv B-celle svigt eller sygdomme, der medfører immunsuppression, eksempelvis HIV. Patienter med hæmatologiske cancere, der både pga. sygdommen og behandlingen kan være immunsupprimerede, samt patienter i behandling med immunsupprimerende midler, eksempelvis grundet inflammatoriske lidelser eller øvrige cancerformer
Liquorlækage	Personer med liquorlækage som følge af traume, større kraniekirurgi eller indlæggelse af shunt
Tidligere invasiv pneumokoksygdom	
Cochlear implantation	
Stamcelletransplantation	
Organtransplantation	
Forhøjet risiko	
Diabetes mellitus	Patienter i medicinsk behandling
Kronisk hjertesygdom	Eksempelvis patienter med svær koronarsygdom, inkompensation/hjertesvigt eller svær klaplidelse. Undtaget isoleret hypertension
Kronisk lungesygdom	Patienter med KOL, astma eller kronisk bronkit samt patienter med påvirket respiration på grund af nedsat muskelkraft
Kronisk nyresygdom	Patienter med nefrotisk syndrom, kronisk nyresvigt eller i dialyse
Kronisk leversygdom	Patienter med cirrose, galdevejsatresi og kronisk hepatitis
Raske ældre ≥65 år	
Erhvervsmæssig risiko	Svejsere

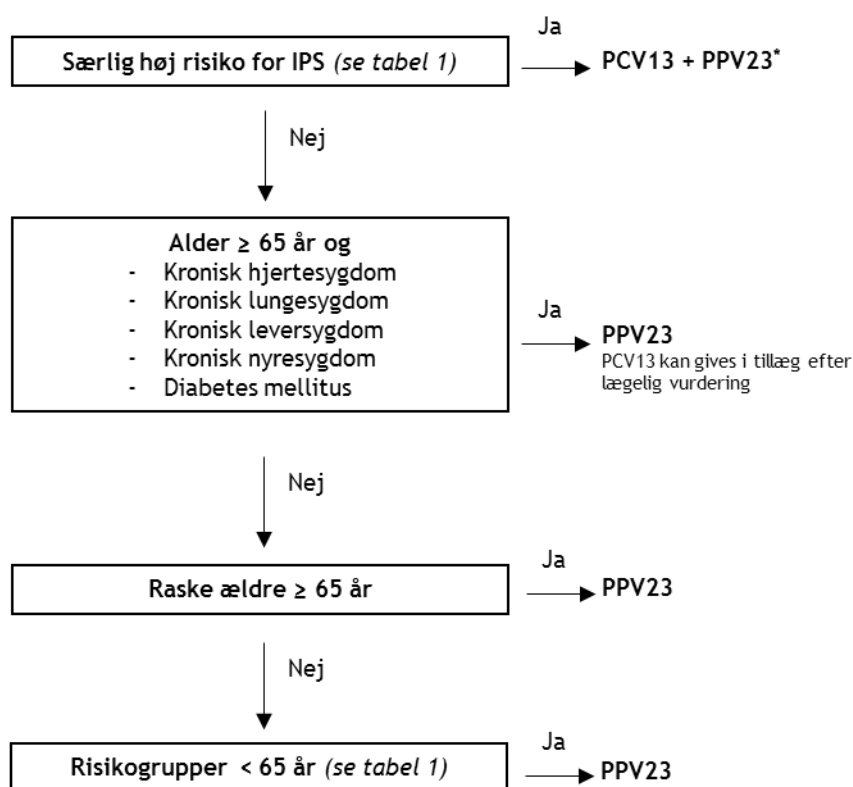
Valg af vaccine til risikogrupper

I Danmark benyttes to vacciner mod pneumokokker.

Vaccination med konjugeret pneumokokvaccine (Prevenar, PCV) har været en del af det danske børnevaccinationsprogram siden oktober 2007. Den vaccine, der for tiden anvendes i Danmark (PCV13), beskytter mod 13 af de i alt mere end 95 kendte pneumokoktyper og er godkendt til alle aldersgrupper[1]. Den anden vaccine i brug i Danmark er af en anden type, en polysakkaridvaccine, som indeholder kapselmateriale fra 23 pneumokoktyper (Pneumovax, PPV23). Vaccinen er ikke virksom hos børn under 2 år, men anbefales til personer over 2 år med særlig risiko for invasiv pneumokoksygdom samt til raske personer ≥ 65 år.

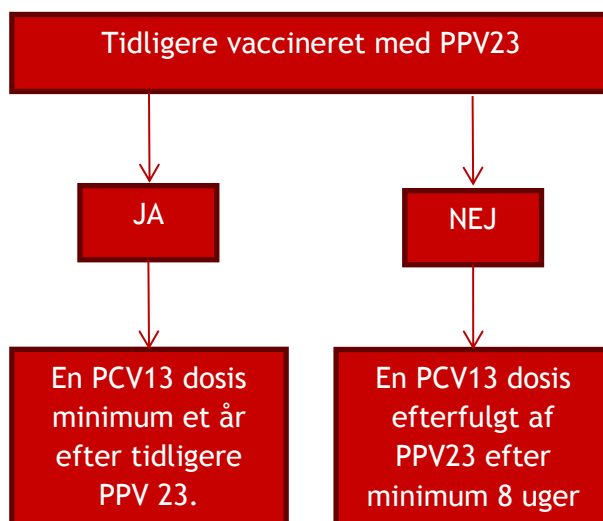
Til personer med særlig høj risiko for invasiv pneumokoksygdom (se tabel 1) anbefales vaccination med først PCV13 efterfulgt af PPV23 efter minimum 8 uger. Til personer ≥ 65 år med forhøjet risiko anbefales som udgangspunkt vaccination med PPV23. Dog kan der efter lægelig vurdering gives forudgående PCV13 til personer med eksempelvis svær kronisk sygdom eller med flere kroniske lidelser. Til raske ældre ≥ 65 år og personer med forhøjet risiko < 65 år anbefales vaccination med PPV23 [2]. (figur 1)

Figur 1. Vejledning til valg af vaccine afhængig af risikogruppe



* For børn og unge under 18 år, manglende milt, immunsupprimerede og stamcelletransplanterede; læs særlige vaccinationsregimer nedenfor

Figur 2. Vaccinationsprogram ved vaccination med både PCV13 og PPV23



For enkelte risikogrupper gælder dog følgende retningslinjer:

- **Personer under 18 år med særlig høj risiko for invasiv pneumokoksygdom**

Der kan være tilfælde, hvor et barn der tilhører en risikogruppe ikke har modtaget PCV13 som en del af børnevaccinationsprogrammet og hvor der skønnes, at barnet vil have gavn af denne vaccine. Disse børn bør følge et særligt vaccinationsregime skitseret herunder.

Et barn med særlig høj risiko for invasiv pneumokoksygdom (se tabel 1) i alderen 6 uger- 6 måneder, anbefales vaccination med 3 doser med en måneds interval og 1 booster dosis i 2. leveår. Børn i alderen 7 mdr. til 1 år ved første vaccination anbefales vaccineret med 3 doser som med samme interval som børnevaccinationsprogrammet. Børn fra 1-2 år anbefales to doser med minimum 2 måneders interval og børn >2 år anbefales en enkelt dosis. Efterfølgende PPV23 kan gives til børn >2 år minimum 8 uger efter sidste dosis PCV13.

- **Manglende milt eller dysfunktion af milten**

Pneumokokvaccinationsprogrammet bør ideelt afsluttes 4-6 uger før planlagt fjernelse af milten. Hvis dette ikke er muligt, kan vaccination afsluttes op til to uger før operation. Er dette ikke muligt, bør vaccination udsættes indtil tidligst to uger efter operationen, hvilket skyldes, at evnen til at respondere adækvat på vaccinen kan være nedsat indtil da [3].

- **Stamcelletransplanterede**

Stamcelletransplanterede patienter anbefales vaccination med 3-4 gange PCV13 efterfulgt af en enkelt dosis PPV23 [4-6].

- Initial dosis: PCV13, 3-6 måneder efter transplantation.
- Efterfølgende doser: 2 x PCV13 med 2 måneders mellemrum*.
- Sidste dosis: 1 x PPV23 12 måneder efter transplantation (for voksne og børn >2 år).
 - *For patienter med Graft Versus Host Disease og børn <2 år gives en fjerde dosis PCV13 før PPV23.

- **Immunsupprimerede**
 - For personer i immunsupprimerende behandling anbefales så vidt muligt at afslutte vaccinationsprogrammet to uger før opstart af behandling.
- **Ældre \geq 65 år**
 - PPV23 [7].

Der er løbende diskussion om, hvilket vaccinationsregime der er optimalt for beskyttelse af den ældre befolkning mod pneumokokker. På nuværende tidspunkt er der generel enighed om, at PPV23 er at foretrække for denne risikogruppe. Dette skyldes dels, at der ikke er påvist en reel forskel i immunogenicitet imellem PPV23 og PCV13, dels at PPV23 giver beskyttelse mod et større antal serotyper end PCV13. Desuden benyttes PCV13 i Danmark i børnevaccinationsprogrammet, hvor den hos børn stort set har udryddet infektioner med de serotyper der indgår i PCV13 og dermed bidrager til flok-/samfundsbeskyttelse.

Revaccination

Litteraturen giver ikke klar evidens for varigheden af beskyttelse, derfor må stillingtagen til revaccination baseres på en individuel vurdering.

Antistofniveauet efter vaccination med PPV23 kan falde så hurtigt som 3 til 5 år efter vaccinationen, men der er dog en betydelig individuel variation i beskyttelsens varighed. Gentagne PPV23-vaccinationer med for kort tidsinterval mellem 1. og 2. vaccination kan lede til fænomenet hyporesponsiveness, det vil sige, at gentagne vaccinationer giver et lavere immunrespons end det primære respons. Der er ikke observeret sådanne tilfælde ved intervaller på over 5 år mellem to på hinanden følgende PPV23-vaccinationer. Revaccination ved tilstedeværelse af et højt antistofniveau kan medføre udtalte lokale bivirkninger med hævelse og smerter ved indstiksstedet. Seks år efter den primære vaccination skønnes risikoen for kraftige lokalreaktioner ved revaccination at være lille og på niveau med risikoen ved primærvaccination[8].

Generelt kan revaccination foretages 6 år efter primærvaccination uden forudgående antistofmåling. Har patienten ikke responderet på gentagen vaccination med PPV23, vil der ikke opnås effekt ved yderligere revaccination. Personer med usikker vaccinationsstatus bør få målt antistoffer før eventuel vaccination (SSI analysenr. 695). Ved antistofmåling sendes en blodprøve til Mikrobiologisk Diagnostik & Virologi, SSI.

For særlige risikogrupper kan der efter lægelig vurdering af den enkelte patient vaccineres med kortere interval forudgået af måling af antistoffer.

Denne anbefaling er baseret på studier af børn og voksne, der viser, at antistof niveauet falder over tid, og at man ved revaccination ved et relativt lavt antistofniveau har vist, at PPV23 er sikker, effektiv og giver anledning til nyt relevant antistofsvær.

Nedenstående tabel er en opsummering af den nuværende viden omhandlende revaccination baseret på litteratur og på forfattergruppens erfaring.

Da der ikke er litteratur og tilstrækkelig erfaring omhandlende PCV13-revaccination, er dette ikke medtaget.

Tabel 2. Oversigt over anbefalinger for revaccination med PPV23

Tidsrum siden sidste PPV23	Revaccination efter individuel klinisk vurdering	Bør der måles antistoffer før eventuel revaccination	Reference
<6 år	Revaccination kan overvejes, hvis patienten vurderes at have særlig høj risiko for invasiv pneumokoksygdom og der er mistanke om nedsat immunrespons ved vaccination, eksempelvis grundet immunsuppression.	Ja	[9-11]
>6 år	Revaccination for personer der er fyldt 65 år og risikogrupper for invasiv pneumokoksygdom.	Nej	[9, 11-16]

Antistofmålinger

SSI tilbyder to forskellige pneumokokantistofmålinger med henblik på vurdering af behovet for vaccination/revaccination [17].

"*Streptococcus pneumoniae*: 23-valent", R-nr. 695 (antistoffer induceret af den 23-valente polysakkaridvaccine) Analysen anvendes til

- Kontrol af pneumokokantistofniveauet efter tidligere vaccination med den 23-valente polysakkaridvaccine.
- Før vaccination med 23-valent polysakkaridvaccine ved ukendt vaccinationsstatus.
- Som led i udredning af mulig immundefekt. Der kan foretages en diagnostisk pneumokokvaccination, hvor patientens pneumokokantistofniveau bestemmes før vaccination samt ca. 4 uger efter.

Ved antistofmåling hos patienter vaccineret med den 23-valente polysakkaridvaccine indeholder svaret anbefaling om eventuel revaccination, bedømt ud fra de fundne antistofkoncentrationer. De individuelle niveauer fremgår ikke af prøvesvaret, men kan fås ved henvendelse til laboratoriet.

"*Streptococcus pneumoniae*: 7/13-valent", R-nr. 706 (antistoffer induceret af en 7- eller 13-valent konjugatvaccine) Analysen anvendes til

- Undersøgelse af antistofniveau hos børn med risikofaktorer.
- Undersøgelse af antistofniveau ved formodning om vaccinesvigt eller nedsat vaccinationsrespons.

Ved antistofmåling hos patienter vaccineret med de 7- eller 13-valente konjugerede vacciner angives resultatet for hver af 12 typer (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) i µg/ml. For at være beskyttet mod den individuelle serotype skal antistofkoncentration være over 0,35 µg/ml, som er den internationale fastsatte grænse for beskyttende niveau. Det skal nævnes at grænsen for det beskyttende niveau er baseret på en metaanalyse af børn vaccineret med PCV7 i henholdsvis Afrika og USA [18].

Rådgivning

Rådgivning om vaccination

Vagthavende i Afdeling for Infektionsepidemiologi og Forebyggelse.

Mandag, tirsdag, torsdag og fredag fra 8.30-11.00 og onsdag fra 12.30-15.00 kan sundhedsfaglige personer få rådgivning i Afdeling for Infektionsepidemiologi og Forebyggelse på telefon 32 68 30 37.

Der gives også skriftlig rådgivning pr. e-mail via adressen epiinfo@ssi.dk.

Rådgivning om antistofmålinger

Virus og Mikrobiologisk Specialdiagnostik

VMS Serologi, Luftvejslaboratoriet

Tlf.: 3268 8600

afdVMS@ssi.dk

Referencer

1. Statens Serum Institut, *Konjureret pneumokokkvaccine godkendt til brug hos voksne over 50 år*. EPI-NYT, 2012. 2.
2. Statens Serum Institut, *Vaccinationsprogram mod pneumokoksygdom til personer der er fyldt 65 år og til risikogrupper*. EPI-NYT, 2020. 16.
3. Shatz, D.V., et al., *Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy*. J Trauma, 1998. 44(5): p. 760-5; discussion 765-6.
4. Cordonnier, C., et al., *Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)*. Lancet Infect Dis, 2019. 19(6): p. e200-e212.
5. Ljungman, P., et al., *Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients*. Bone Marrow Transplant, 2009. 44(8): p. 521-6.
6. Tomblyn, M., et al., *Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective*. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. 15(10): p. 1143-238.
7. Berild, J.D., et al., *A Systematic Review of Studies Published between 2016 and 2019 on the Effectiveness and Efficacy of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in an Elderly Population*. Pathogens, 2020. 9(4).
8. Robert Koch Institut, *Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren*. Epidemiologisches Bulletin, 2016. 36.
9. Folkehelseinstituttet, *Anbefalinger for bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogram i Norge*. 2013.
10. King, M.D., et al., *Recurrent invasive pneumococcal disease: a population-based assessment*. Clin Infect Dis, 2003. 37(8): p. 1029-36.
11. Centers for Disease Control and Prevention, *Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Recomm Rep, 1997. 46(RR-8): p. 1-24.
12. Centers for Disease Control and Prevention, *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)*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2012. 61(40): p. 816-9.
13. Centers for Disease Control and Prevention and Advisory Committee on Immunization Practices, *Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23)*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010. 59(34): p. 1102-6.
14. Konradsen, H.B., *Humoral immune response to pneumococcal vaccination. Prevention of infections with Streptococcus pneumoniae by immunization*. APMIS Suppl, 1996. 60: p. 1-28.
15. Mufson, M.A., H.E. Krause, and G. Schiffman, *Long-term persistence of antibody following immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine*. Proc Soc Exp Biol Med, 1983. 173(2): p. 270-5.
16. Mufson, M.A., et al., *Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults*. Am J Med Sci, 1987. 293(5): p. 279-84.

17. Statens Serum Institut, *Statens Serum Institut udfører bestemmelse af pneumokokantistoffer i serum efter pneumokokvaccination*. DIAGNOSTIK-NYT, 2013. **Oktober**.
18. Siber, G.R., et al., *Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies*. Vaccine, 2007. **25**(19): p. 3816-26.