



Pneumokokvaccination uden for børnevaccinationsprogrammet i Danmark



2014

Statens Serum Instituts forslag til brug af pneumokokvaccination uden for
børnevaccinationsprogrammet

Forsidefoto:

Illustration af *Streptococcus pneumoniae*-bakterien, Shutterstock.

Titel:

Pneumokokvaccination uden for børnevaccinationsprogrammet i Danmark

Hovedforfatter:

Bjørn Kantsø, akademiker, Afdeling for Mikrobiologisk Diagnostik & Virologi.

Redaktør:

Palle Valentiner-Branth, afdelingslæge, afsnitsleder, Afdeling for Infektionsepidemiologi.

Bidragydere:

Charlotte Sværke Jørgensen, seniorforsker, Afdeling for Mikrobiologisk Diagnostik og Virologi.

Steen Hoffmann, overlæge, Afdeling for Mikrobiologi og Infektionskontrol.

Hans-Christian Slotved, seniorforsker, Afdeling for Mikrobiologi og Infektionskontrol.

Camilla Hiul Suppli, læge, Afdeling for Infektionsepidemiologi.

Udgiver: Statens Serum Institut

Ansvarlig institution: Statens Serum Institut

Design: Statens Serum Institut

Copyright: Statens Serum Institut

Version: 1.3

Versionsdato: 20140924

Format: PDF

Forord

Denne rapport har til formål at belyse baggrunden for at foreslå pneumokokvaccination af visse personer, som ikke er omfattet af børnevaccinationsprogrammet i Danmark. Dette er gjort ved at gennemgå litteratur inden for emnet og på den baggrund udarbejde forslag til brug af pneumokokvacciner uden for børnevaccinationsprogrammet.

Rapporten er tilegnet sundhedsfagligt personel som ønsker at vaccinere personer mod pneumokokker eller ønsker viden om emnet.

Litteratur, viden, risikogrupper etc. som er gengivet i denne rapport er ikke udtømmende, men er et udtryk for forfattergruppens samlede vurdering baseret på udvalgte væsentlige arbejder.

Rapporten omhandler danske forhold og har fokuseret på de pneumokokvacciner, der benyttes mest i Danmark. Det kan forekomme, at personer har modtaget andre typer pneumokokvacciner, som ikke er beskrevet i denne rapport.

Indhold

1	Forkortelsesliste.....	6
2	Pneumokoksygdom.....	7
2.1	Sygdomme	7
2.2	Forekomst	7
2.3	Bakteriens karakteristika	9
3	Risikogrupper for invasiv pneumokoksygdom	10
3.1	Immunkompromitterende tilstande.....	10
3.1.1	Manglende milt eller dysfunktion af milten	10
3.1.2	Stamcelletransplanterede	10
3.1.3	Organtransplanterede	10
3.1.4	B celle svigt	10
3.1.5	Anden immunsuppression.....	10
3.2	Autoimmune sygdomme	11
3.2.1	Diabetes mellitus (sukkersyge).....	11
3.3	Barrieresvigt	11
3.3.1	Cochlear-implantation.....	11
3.3.2	Liquorlækage	11
3.4	Kroniske medicinske tilstande.....	11
3.4.1	Kronisk hjertesygdom	11
3.4.2	Kronisk obstruktiv lungesygdom og astma	11
3.4.3	Kronisk leversygdom	12
3.4.4	Kronisk nyresygdom.....	12
3.5	Arbejdsrelaterede risikotilstande	12
3.5.1	Svejsere.....	12
3.6	Ældre over 64 år	12
3.7	Andre tilstande	12
3.7.1	Rygning	12
3.7.2	Alkohol	13
3.7.3	Tidligere invasiv pneumokoksygdom	13
4	Vaccination mod pneumokokinfektioner	14
4.1	Vaccinetyper	15
4.1.1	23-valent pneumokokvaccine (PPV23)	15
4.1.2	13-valent konjugeret pneumokokvaccine (PCV13)	16
4.2	Pneumokokvaccination af risikogrupper	17
4.3	Valg af vaccine	18
4.3.1	Manglende milt eller dysfunktion af milten	18

4.3.2	Stamcelletransplanterede	18
4.3.3	Voksne levertransplanterede	18
4.3.4	Ældre over 64 år.....	18
4.3.5	Andre risikogrupper.....	19
4.4	Revaccination	20
5	Bivirkninger	22
5.1	23-valent pneumokokvaccine (PPV23)	22
5.2	13-valent konjugeret pneumokokvaccine (PCV13)	22
6	Antistofmålinger	24
7	Rådgivning.....	25
8	Referencer	26

1 Forkortelsesliste

Forkortelse	Betydning
CAP	Community-acquired pneumonia (Lungebetændelse erhvervet uden for hospitalsvæsenet)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	Konfidensinterval
CRM	Ugiftig mutant af difteritoxin
GVHD	Graft-versus-host disease
HIV	Humant immundefekt-virus
HSCT	Hæmatopoietisk stamcelletransplanteret
IPS	Invasiv pneumokoksygdom
PCV7	7-valent konjureret polysakkaridvaccine (Prevenar7)
PCV13	13-valent konjureret polysakkaridvaccine (Prevenar13)
PPV23	23-valent polysakkaridvaccine (Pneumovax)
SSI	Statens Serum Institut
SCID	Svær kombineret immundefekt

2 Pneumokoksygdom

2.1 Sygdomme

Pneumokokker er det danske navn for bakteriearten *Streptococcus pneumoniae*.

De alvorligste sygdomme, der forårsages af denne bakterieart, er pneumokokmeningitis (hjernehindebetændelse) og pneumokoksepsis (blodforgiftning). Disse sygdomme kan optræde hver for sig eller samtidigt og er omfattet af begrebet invasiv pneumokoksygdom (IPS). Andre mere sjældne former for IPS ses når pneumokokker inficerer et andet normalt sterilt område af kroppen, fx et led eller abdomen (bughulen).

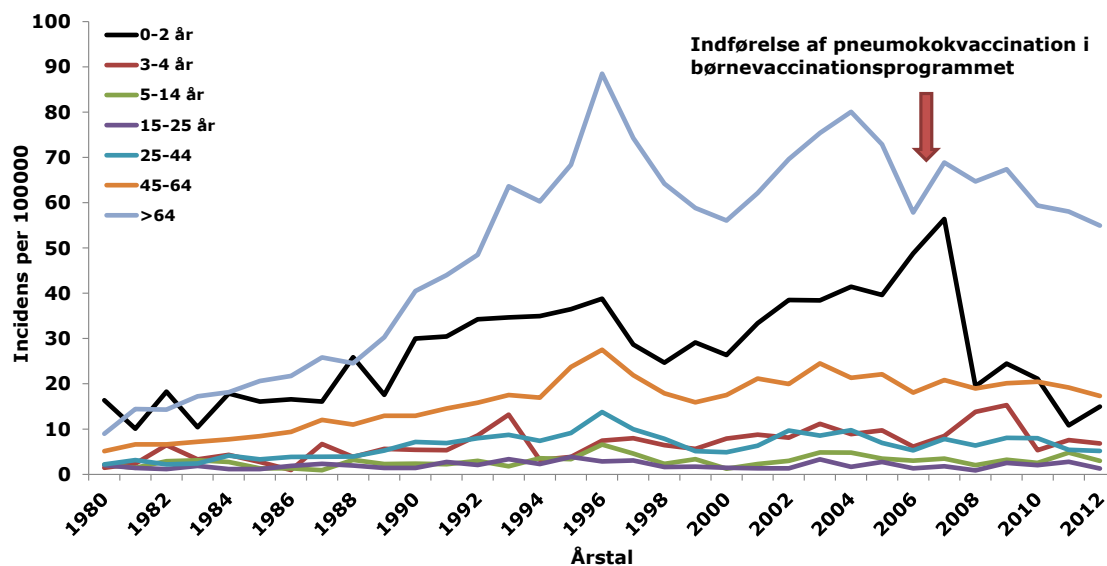
I Danmark er pneumokokker den hyppigste årsag til bakteriel hjernehindebetændelse, dvs. meningitis. I Danmark er dødeligheden ved IPS 18 % [1]. Nogle personer har forhøjet risiko for invasiv pneumokoksygdom, fx. personer uden milt eller uden miltfunktion og ældre over 64 år.

Pneumokokker er også en hyppig årsag til alvorlig lungebetændelse, særligt hos ældre. Pneumokokker er den hyppigste årsag til med samfundserhvervet lungebetændelse (CAP) [2]. Mindre alvorlige men hyppige pneumokokinfektioner er akut otitis media (mellemørebetændelse) og sinusitis (bihulebetændelse).

2.2 Forekomst

Pneumokokker forekommer naturligt på slimhinderne i næse og svælg som en såkaldt bærertilstand hos raske mennesker i alle aldre og overalt i verden. Bærerhyppigheden er størst hos børn, et dansk studie har vist at 65 % af børnehave børn var bærere af pneumokokker [3]. Forekomsten er også høj hos voksne og ældre, der opholder sig sammen med mindre børn. En bærertilstand kan føre til spredning af bakterierne i kroppen og forårsage sygdom. Denne risiko er højest i perioden lige efter, at personen er blevet koloniseret, det vil sige blevet bærer [4, 5].

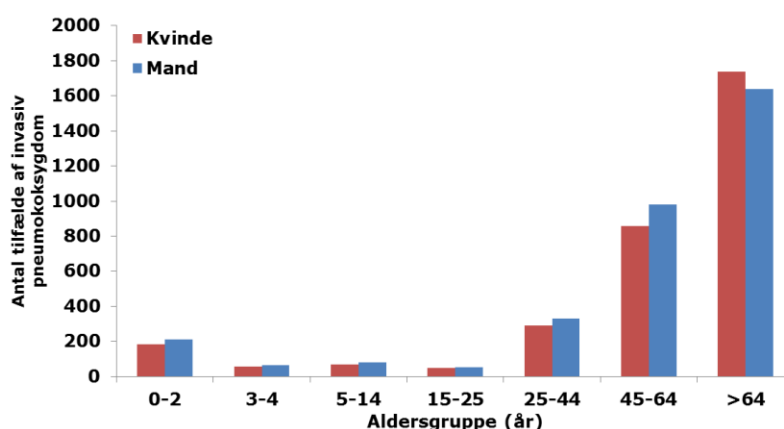
Incidensen af IPS steg vedvarende gennem 1980'erne og 1990'erne (Figur 1), hvilket hovedsagelig kan tilskrives forbedrede bloddyrkningsteknikker og ændringer i hospitaliseringsmønstre [6].



Figur 1: Incidens af invasiv pneumokoksygdom pr 100.000 i Danmark fra 1980 til og med 2013 fordelt på aldersgrupper. Grafen er baseret på data fra den nationale overvågning af invasiv pneumokoksygdom.

Bærertilstand af pneumokokbakterierne betyder, at disse kan spredes fra person til person ved dråbespredning efter nys og hoste eller ved direkte kontakt. Pneumokokkerne kan overføres til andre under hele bærertilstandens varighed.

Den højeste forekomst af IPS findes hos børn under 2 år samt hos ældre over 64 år (Figur 2). IPS forekommer mindre hyppigt blandt større børn og voksne. Incidensen for børn under 2 år var i perioden 2000 - 2007 ca. 50 tilfælde pr. 100.000 pr. år, hvilket er ca. 2½ gang hyppigere end i den samlede befolkning. Incidensen for ældre over 64 år var i samme periode ca. 70 pr. 100.000 pr. år [7].



Figur 2. Alders- og kønsfordeling af invasiv pneumokoksygdom i Danmark 2008 til 2013, baseret på data fra den nationale overvågning af invasiv pneumokoksygdom.

Incidensen af lungebetændelse uden for hospitalsvæsnet (CAP, community-acquired pneumonia) var i 2006 442 per 100.000 indbyggere pr. år i Danmark, og specielt ældre har en høj risiko [8]. Pneumokokker er den hyppigste årsag til CAP og er ansvarlig for op mod 30 % af tilfældene [9].

2.3 Bakteriens karakteristika

Pneumokokkens overflade er dækket af lange kæder af sukkerstoffer (polysakkarider). Pneumokokker opdeles i klasser efter sammensætningen af kapselpolysakkaridet. Disse betegnes serotyper. Der kendes på nuværende tidspunkt over 90 forskellige serotyper.

Fordelingen af serotyper over tid varierer. Der kan være tilfældig fluktuation over tid, men andre faktorer som antibiotisk pres, socioøkonomiske forhold og introduktion af vaccination er også vigtige årsager [6]. I Danmark udgjorde serotyperne 1, 7F, 8, 3, 22F og 12F mere end 50 % af de invasive serotyper i perioden 2008 - 2013 [baseret på data fra den nationale overvågning af IPS] hvilket er på niveau med data fra andre nordiske lande [10].

3 Risikogrupper for invasiv pneumokoksygdom

De meste kendte risikogrupper for IPS er gennemgået nedenfor. Retningslinjer for vaccination er beskrevet i afsnit 4.3 Valg af vaccine.

3.1 Immunkompromitterende tilstande

3.1.1 Manglende milt eller dysfunktion af milten

Milten udgør en vigtig del af immunsystemet, der bekæmper infektioner. Milten er også vigtig for produktionen af antistoffer.

Risikoen for IPS hos personer med manglende milt eller nedsat miltfunktion kan være op til 25 gange højere end hos normalbefolkningen [11].

3.1.2 Stamcelletransplanterede

I et populationsbaseret studie havde hæmatopoietisk stamcelletransplanterede (HSCT) patienter en højere incidens (446 mod 11,5 per 100.000 person-år) af IPS end normalbefolkningen. Desuden havde allogene (stamceller fra donor) HSCT-patienter en større incidens end autologe (egne stamceller) HSCT-patienter (721 mod 279 per 100.000 person-år) [12].

3.1.3 Organtransplanterede

Organtransplanterede har signifikant større risiko for IPS. I et studie blandt voksne var incidensen 146 pr. 100.000 personer pr. år hvorimod normalbefolkningen havde en incidens på 11,5 pr 100.000 personer per år [13]; lignende resultater er vist blandt organtransplantationer hos børn [14].

3.1.4 B celle svigt

Grundet manglende evne til antistof produktion har patienter med B-celle svigt øget risiko for pneumokoksygdom [15].

Denne manglende evne til antistof produktion betyder ligeledes, at patienter med B-celle svigt responderer dårligt eller slet ikke responderer på pneumokok vaccination.

3.1.5 Anden immunsuppression

Patienter med andre former for immunsuppression såsom humant immundefekt-virus (HIV)-infektion eller lymfom har også en højere risiko for IPS [16].

3.2 Autoimmune sygdomme

3.2.1 Diabetes mellitus (sukkersyge)

Diabetes mellitus er associeret med 3-5 gange forhøjet risiko for IPS [17-19].

Et australsk studie, der undersøgte alle ikke-hospitalserhvervede lungebetændelser forårsaget af pneumokokker, fandt, at overforbrug af alkohol og diabetes er de to mest fremtrædende risikofaktorer [20].

3.3 Barrieresvigt

3.3.1 Cochlear-implantation

Et amerikansk studie fandt, at børn med cochlear-implantater havde en højere incidens af pneumokokmeningitis. Studiet fandt at cochlear-implanterede børn havde 9,3 gange højere risiko for meningitis end den generelle befolkning (justeret odds ratio 9,3; 95 % CI 1,2-94) [21].

Flere andre studier viste samme øgede risiko for pneumokokmeningitis hos personer med cochlear-implantater [22-24]. Risikoen er størst umiddelbart efter implantation og aftager over tid [22].

3.3.2 Liquorlækage

Liquorlækage (sive af rygmarsvæske) indebærer en forøget risiko for recidiverende bakteriel meningitis [10, 25]. I et prospektivt studie om recidiverende samfundserhvervet bakteriel meningitis havde 32 % af tilfældene liquorlækage [26].

3.4 Kroniske medicinske tilstande

3.4.1 Kronisk hjertesygdom

Patienter med kronisk hjertesygdom er vist at have 3 -7 gange større risiko for IPS [17, 18].

3.4.2 Kronisk obstruktiv lungesygdom og astma

To overvågningsstudier har vist, at patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom har op til 6 gange højere risiko for IPS sammenlignet med lungefriske patienter [17, 18].

I et svensk populationsbaseret kohortestudie havde patienter ældre end 18 år med kronisk lungesygdom en fire-fold forhøjet risiko for IPS [27].

Et populations- og laboratoriebaseret studie fra USA har vist, at IPS i aldersgruppen 18-49 år var mere udbredt hos personer med astma end hos personer uden astma. Personer med høj-risiko¹ astma havde dobbelt så stor risiko for IPS sammenlignet med personer med lav risiko-astma [28].

¹ Defineret som en af følgende: 1) indlæggelse på grund af astma, 2) modtager corticosteroid som "rescue therapy" eller langtidsbehandling med oral corticosteroid (≥ 120 dage), 3) modtager β -antagonister

3.4.3 Kronisk leversygdom

Særligt levercirrose-patienter er udsat for bakterielle infektioner. Ældre studier har vist, at levercirrose er en prædisponerende faktor for IPS [29], og at dødeligheden er fire gange højere hos patienter med levercirrose [30]. Ligeledes har et amerikansk studie vist, at levercirrose-patienter har den højeste dødelighed forårsaget af CAP med en relativ risiko for død på 5,8 i forhold til pneumonipatienter uden underliggende sygdom. Et spansk studie har vist, at 13 % af IPS-patienter har levercirrose [31]. Et nyere studie har også vist, at levercirrose-patienter har en højere dødelighed ved bakteræmi end patienter med andre underliggende sygdomme [32].

Kronisk aktiv hepatitis er også vist at være en risikofaktor for IPS [19]. I et engelsk studie af 22.000 IPS-tilfælde var kronisk leversygdom den mest udbredte risikofaktor for IPS [18].

3.4.4 Kronisk nyresygdom

Patienter med kronisk nyresygdom er vist at have en op til 11 gange højere risiko for et dødeligt udfald af IPS i forhold til IPS-patienter uden nyresygdom [18]. Et svensk studie har vist, at patienter med nyresvigt har fire gange højere risiko for IPS end patienter uden nyresvigt [27].

3.5 Arbejdsrelaterede risikotilstande

3.5.1 Svejsere

Svejsere bliver oftere diagnosticeret med, indlagt med og dør af IPS end den øvrige befolkning [33]. Der er dog ikke enighed om denne arbejdsmiljømæssige risikofaktor, idet der kan være tale om confounding på grund af en overhyppighed af rygere i denne gruppe. Den forhøjede risiko for IPS menes at skyldes, at svejsere er ekstra udsatte for metalrøg, uorganisk støv og kemikalier [34, 35].

3.6 Ældre over 64 år

Ældre over 64 år er i større grad end resten af befolkningen i risiko for sygdom som følge af pneumokokker [18, 36]. I Danmark er det vist, at den største forholdsmæssige del af IPS forekommer hos patienter over 64 år [6]. Dette ses ligeledes tydeligt af Figur 1.

Den specifikke årsag til at ældre har højere risiko for pneumokokinfektioner kendes ikke. Det generelle immunforsvar svækkes med alderen, og hostereflekserne svækkes med alderen, og der er derfor større risiko for inhalering af bakterier [37, 38]; den lokale immunitet (nedsat T-celle- og immunoglobulinfunktion) i lungerne er nedsat, og der er nedsat funktion af slimhindernes cilier i luftvejene [39].

3.7 Andre tilstande

3.7.1 Rygning

Flere studier har identificeret rygning som en selvstændig risikofaktor.

Et populationsbaseret overvågningsstudie før introduktionen af den 7-valente konjugerede vaccine (Prevenar 7, PCV7) har vist, at rygere udgør ca. halvdelen af ellers raske voksne med en diagnosticeret IPS [40]. Fra 2001 til 2003 udgjorde rygere 53 % af patienterne med IPS i USA [36]. I et populationsbaseret

case-kontrol-studie hos immunkompetente raske voksne mellem 18-64 år var risikoen for IPS 4 gange så høj hos rygere sammenlignet med kontroller, der aldrig havde røget (justeret odds ratio 4,1; 95 % CI 2,4-7,3). Risikoen er ligeledes beskrevet som dosisafhængig stigende med antal cigaretter pr. dag [41]. Efterfølgende studier har vist samme risiko hos immunkompromitterede personer [42]. Data fra overvågning af pneumokokker har vist en forhøjet risiko for rygere (odds ratio 2,2; 95 % CI 1,7-3,0) [43].

3.7.2 Alkohol

Et nyligt populationsstudie baseret på næsten 19.000 danske patienter med IPS har vist, at personer med alkoholisme har en dødelighed relateret til pneumokokker på 30 % i forhold til 17 % for personer uden [1]. I et amerikansk case-kontrol-studie var højt alkoholforbrug forbundet med øget risiko for IPS (odds ratio 7,1; 95 % CI 1,7-30,3). Studiet var oprindeligt designet til at undersøge effekten af rygning, så dette kan have indført skævhed i resultaterne [41].

Et review omhandlende alkoholmisbrug og pneumokokker konkluderede, at incidensen og dødeligheden er signifikant forhøjet hos personer der misbruger alkohol [44].

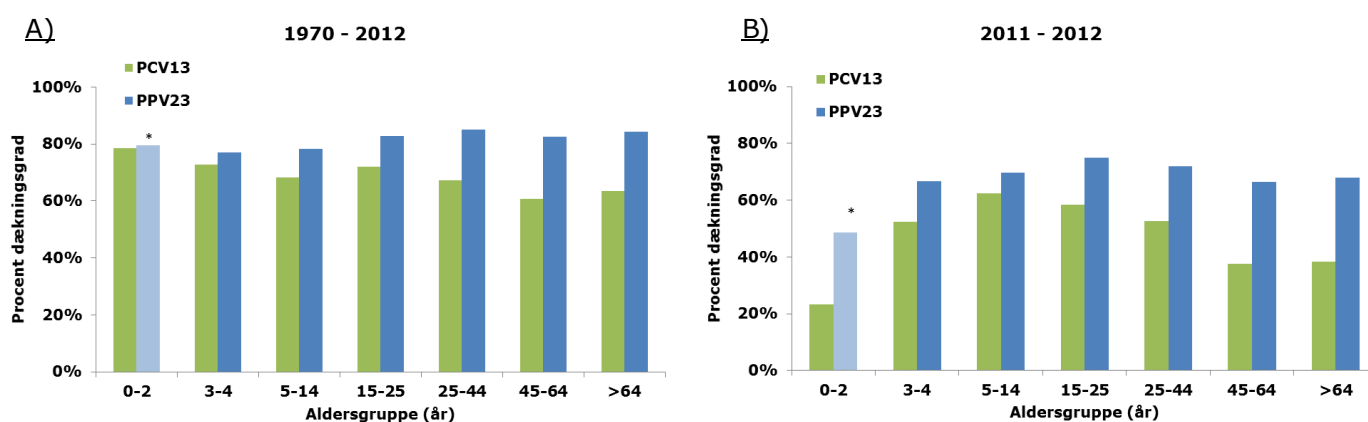
3.7.3 Tidligere invasiv pneumokoksygdom

Personer, som tidligere har haft IPS, har øget risiko for recidiverende IPS [10]. Et dansk studie har vist at 2,5 % af børn med IPS, har en recidiverende IPS [45].

4 Vaccination mod pneumokokinfektioner

Der findes flere forskellige vacciner mod pneumokokker.

Vaccination med konjugeret pneumokokvaccine (Prevenar 13/7, PCV13/7) har været en del af det danske børnevaccinationsprogram siden oktober 2007. Den vaccine, der for tiden anvendes i Danmark, indeholder 13 af de i alt mere end 90 kendte pneumokoktyper. I en opgørelse foretaget før vaccination mod pneumokokker blev indført i Danmark anslog man, at denne vaccine ville forhindre 9 ud af 10 tilfælde af IPS hos børn under 5 år. Denne vaccine blev i 2012 godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur til brug i børn og unge op til 17 år samt voksne over 50 år [46]. Vaccinen er senere også blevet godkendt til brug i aldersgruppen 17-50 år.



Figur 3: Dækningsgraden af den 13-valente konjugerede vaccine (PCV13) og den 23-valente polysakkaridvaccine (PPV23) fordelt på aldersgrupper. Dækningsgraden beskriver, hvor mange procent af de serotyper, som har forårsaget invasiv pneumokoksygdom, A) mellem 1970 og 2012 og B) mellem 2011 og 2012 i Danmark, vaccinerne teoretisk dækker. Grafen er baseret på data fra den nationale overvågning af invasiv pneumokoksygdom. For serotyper indeholdt i vaccinerne se Tabel 1.
 * PPV23 er ikke virksom hos børn under 2 år.

Den anden vaccine i brug i Danmark er 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 over 64 år.

4.1 Vaccinetyper

De to vacciner til forebyggelse af IPS der benyttes oftest i Danmark er en 23-valent polysakkaridvaccine (PPV23) og en 13-valent konjugeret vaccine (PCV13).

Tabel 1. Sammenligning af serotyper indeholdt i PPV 23 og PCV 13. Serotyper som ikke er fælles er fremhævet med rød.

Vaccine	Serotyper
PCV13 (Prevenar13)	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
PPV23 (Pneumovax)	1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F

De vigtigste forskelle mellem de to vacciner kan opsummeres som følger.

Tabel 2. Oversigt over de vigtigste forskelle mellem den konjugerede og ikke-konjugerede pneumokokvaccine.

Pneumokok polysakkaridvaccine (PPV23)	Pneumokok konjugerede vaccine (PCV13)
Ikke virksom hos børn under 2 år	Immunogen hos børn under 2 år
Uafhængig af T-celler og inducerer derfor hverken T-celleimmunitet eller hukommelse	T-celleafhængig, inducerer derfor T-celleimmunitet og immunologisk hukommelse*
Inducerer ikke slimhindeimmunitet	Inducerer slimhindeimmunitet og har derfor effekt på bærertilstand af pneumokokker*
Dækker 23 serotyper	Dækker 13 serotyper

* Påvist hos børn, uvist om dette også gælder for voksne og risikogrupper

PPV23 og PCV13 medierer to forskellige typer immunrespons og dækker forskellige serotyper, dog er de 12 af de 13 typer i PCV13 indeholdt i PPV23. Derved kan de to vacciner ikke direkte sammenlignes, men begge har styrker og svagheder.

4.1.1 23-valent pneumokokvaccine (PPV23)

Den 23-valente polysakkaridvaccine (Pneumovax) indeholder kapselmateriale fra 23 forskellige serotyper af *Streptococcus pneumoniae*. Denne er siden 1997 benyttet til at vaccinere personer over 64 år samt risikogrupper over 2 år i Danmark. En dosis på 0,5 ml indeholder 25 µg kapselmateriale for hver af de i Tabel 1 nævnte serotyper.

Kapselmaterialet består af polysakkarider, som er et komplekst kulhydrat sammensat af monosakkarider. Vaccinen virker ved, at polysakkariderne stimulerer immunforsvarets B-celler ved at tværbinde en receptor på overfladen af B-celler. B-cellerne prolifererer herefter til antistof-udskillende plasmaceller. Der dannes ikke hukommelsesceller, og det er derfor ikke muligt at opnå immunologisk hukommelse [47].

Vaccinen inducerer ikke antistoffer hos børn under 2 år, og derfor anbefales vaccinen kun til børn over 2 år og voksne.

Den 23-valente vaccine dækker mellem 80 og 90 % af de serotyper der er skyld i IPS i Europa [48] og er vist at forebygge 74 % af IPS hos raske voksne, men den har ikke en bevist beskyttende effekt mod pneumoni [49, 50].

Flere studier har vist, at ældre voksne har et signifikant antistofrespons over for den 23-valente vaccine. Antistofniveauet falder væsentligt i det første til andet år efter vaccination, men vedbliver i gennemsnit med at være ca. 2 gange højere end før vaccination i 5 eller flere år [51, 52]. Undersøgelser tyder på at ældre i løbet af 5-10 år mister en del af beskyttelsen opnået ved vaccination, og revaccination kan derved være indiceret. Der er dog betydelig individuel variation i beskyttelsens varighed [53].

4.1.2 13-valent konjugeret pneumokokvaccine (PCV13)

Den 13-valente konjugerede vaccine (Prevenar13) indeholder kapselmateriale fra 13 forskellige serotyper af *Streptococcus pneumoniae*.

En dosis på 0,5 ml indeholder 2,2 µg kapselmateriale for hver af de i Tabel 1 nævnte serotyper, dog 4,4 µg for serotype 6B. Kapselmaterialet som består af polysakkarider er kovalent bundet (konjugeret) til en ugiftig mutant af difteritoxinet CRM₁₉₇ og absorberet på aluminiumphosphat for at forstærke immunresponsen.

En konjugeret pneumokokvaccine har været benyttet i det danske børnevaccinationsprogram siden 2007. Indtil uge 16, 2010, indeholdt vaccinen kun syv serotyper (PCV7). Vaccinen blev i 2012 godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur til brug i børn og unge op til 17 år samt hos voksne over 50 år [46] og er senere blevet godkendt til brug i alle aldersgrupper. Det er vist, at vaccinen er tilsvarende (non-inferior) immunogen for de serotyper som er fælles for denne vaccine og den 23-valente polysakkaridvaccine [54]. Vaccinen virker ved at polysakkariderne stimulerer immunforsvarets B-celler ved at tværbinde en receptor på overfladen af B-celler, samtidig med at bærerproteinet optages af B-cellen. B-cellerne prolifererer herefter til antistofudskillende plasmaceller og præsenterer bærerproteinet for T-celler, som medvirker til at danne immunologisk hukommelse [47].

Et nyligt men endnu ikke publiceret studie har undersøgt effekten af PCV13 mod lungebetændelse i voksne over 65 år erhvervet uden for sygehuse (CAP) forårsaget af pneumokok serotyper inkluderet i vaccinen over for placebo (en anden ikke pneumokok vaccine). Studiet involverer ca. 85.000 personer. Foreløbige resultater viser at gruppen vaccineret med PCV13 har ca. 45 % færre episoder af CAP forårsaget af de pneumokok serotyper der indgår i PCV13 end placebo gruppen. Ligeledes har PCV13 gruppen 75 % færre episoder af invasiv pneumokoksygdom forårsaget af de serotyper der indgår i PCV13 end placebo gruppen. Der er ikke forskel på dødeligheden (all-cause mortality) i mellem PCV13 og placebo gruppen [55].

4.2 Pneumokokvaccination af risikogrupper

Tabel 3: Oversigt over personer med øget risiko for invasiv pneumokoksygdom.

Risikogruppe	Patienter med særlig høj risiko* (Omfattet af klausuleret tilskud)	Patienter med forhøjet Risiko
Manglende milt eller dysfunktion af milten	X	
Organtransplantation	X	
Cochlear-implantation	X	
Liquorlækage	X	
Tidligere invasiv pneumokoksygdom	X	
Immunsuppression**	X	
Stamcelletransplantation	X	
Særlige risikogrupper under 18 år***	X	
Kronisk hjertesygdom		X
Kronisk obstruktiv lungesygdom		X
Kronisk leversygdom		X
Kronisk nyresygdom		X
Diabetes mellitus		X
Ældre over 64 år		X
Astma		X
B-cellesvigt		X
Rygning		X
Erhvervsmæssig risiko(Svejsere)		X

*Sundhedsstyrelsen giver klausuleret tilskud til patienter med særlig høj risiko [16]

**For eksempel HIV-infektion eller lymfom

***Sundhedsstyrelsen giver klausuleret tilskud til patienter under 18 år med cyanotiske hjertesygdomme, hjertheinsufficiens, palliativ operation for hjertesygdom, kronisk lungelidelse (fx cystisk fibrose), hypodynamisk respirationsinsufficiens, nefrotisk syndrom, immundefekter, eksklusiv agammaglobulinæmi og Svær kombineret immundefekt (SCID) [16]

4.3 Valg af vaccine

4.3.1 Manglende milt eller dysfunktion af milten

Pneumokokvaccination bør ideelt gives 4-6 uger før elektiv splenektomi; hvis dette ikke er muligt, kan vaccinen gives op til to uger før splenektomi. Er dette ikke muligt, bør vaccination udsættes indtil tidligst to uger efter operationen, hvilket skyldes at antistofresponset kan være nedsat indtil da [56].

Valg af vaccine, se Figur 4.

4.3.2 Stamcelletransplanterede

Stamcelletransplanterede patienter anbefales vaccination med 3-4 gange PCV13 efterfulgt af en enkelt dosis PPV23 [57, 58].

- 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.

4.3.3 Voksne levertransplanterede

- Da der ikke er forskel på immunogeniciteten af de to vacciner i voksne levertransplanterede, anbefales blot en enkelt vaccination med PPV23 til levertransplanterede med efterfølgende dosis 3-5 år efter [59].

4.3.4 Ældre over 64 år

Valg mellem to regimer

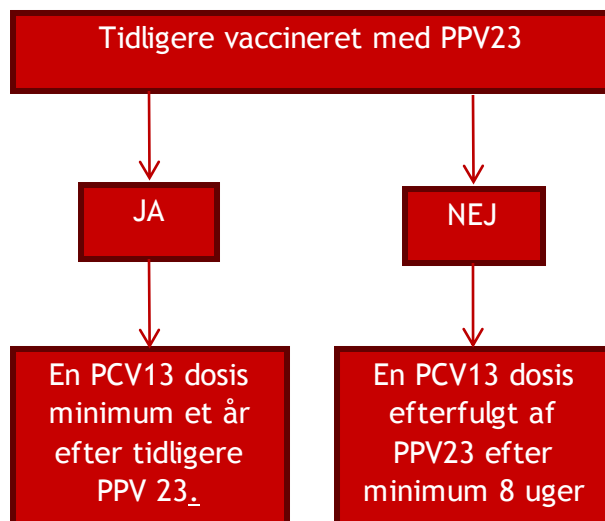
- Enkelt dosis med PPV23
- En PCV13-dosis efterfulgt af PPV23 efter minimum 8 uger

Kombinationsvaccination kan vælges grundet en teoretisk additiv effekt af PCV13 vaccinen.

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 den 23-valente polysakkaridvaccine (PPV23) er at foretrække for denne risikogruppe. Dette skyldes dels, at der ikke er påvist en reel forskel i immunogenicitet imellem PPV23 og konjugeret pneumokokvaccine (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-/samfundsimmunitet.

4.3.5 Andre risikogrupper

Alle øvrige risikogrupper ikke nævnt i afsnit "4.3.1 - 4.3.4 vaccineres med en kombination af PCV13 og PPV23 efter nedenstående skema.



Figur 4: Algoritme til valg af vaccinationsregime.

Hvis revaccination overvejes, se afsnittet "4.4 Revaccination" nedenfor.

4.4 Revaccination

Den første vaccination inducerer et primærrespons. Dette respons er langsomt udviklende og domineres af IgM-klasse antistoffer i starten og senere af IgG-klasse antistoffer. Det primære vaccinerespons giver ofte ikke et højt og langvarigt antistofniveau. Derfor kan flere på hinanden gentagne vaccinationer med et passende tidsinterval være nødvendige for at opnå et beskyttende antistofniveau. Dette er meget udbredt i børnevaccinationsprogrammet.

De efterfølgende doser af vacciner efter et afsluttet primærprogram benævnes booster-vaccinationer. Dette skyldes, at disse er i stand til at "booste" immunforsvaret, dvs. genopfriske immunresponset. Et booster-respons vil være domineret af IgG antistoffer og kan være højt i måneder til mange år.

PPV23 fører som tidligere beskrevet ikke til immunologisk hukommelse, derfor er det ikke muligt at "booste" ved udelukkende at anvende denne vaccine. Antistofniveauet efter brug af PPV23 er tilbage til præ-vaccinationsniveau efter 5 - 10 år [52, 60]. Gentagne PPV23 vaccinationer med for kort tidsinterval mellem 1. og 2. vaccination kan lede til fænomenet hyporesponsiveness, hvor gentagne vaccinationer giver et lavere immunrespons end ved det primære respons. Der er ikke observeret sådanne tilfælde ved intervaller på over 5 år mellem to på hinanden følgende PPV23 vaccinationer [61, 62]. Revaccination ved tilstedeværelse af et højt antistofniveau kan medføre udtalte lokale bivirkninger med hævelse og smerter.

PCV13 kan som tidligere beskrevet inducere immunologisk hukommelse. Derfor kan denne benyttes som den primære dosis med PPV23 som sekundær vaccine; derved er der en teoretisk additiv effekt af de to vacciner. Der er dog mangel på klar evidens for dette i litteraturen især grundet manglende studier. Om muligt bør PCV13 gives før PPV23. Dette skyldes at i studier, hvor PCV13 blev administreret 1 år efter PPV23, var immunresponset lavere for alle serotyper, sammenlignet med PCV13 givet til personer, der ikke tidligere var blevet immuniseret med PPV23. Den kliniske betydning heraf er ukendt. Hvis der i forvejen er vaccineret med PPV23 skal der gå minimum et år, før PCV13 gives.

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

SSI har tidligere foreslået følgende [53]: Ti år efter primær vaccination med PPV23 kan revaccination med PPV23 foretages uden større risici end ved primær vaccination. Splenektomerede patienter anbefales at få målt deres antistofniveau fem år efter primær vaccination med PPV23. For særlige risikogrupper og personer med nedsat immunforsvar foretages en individuelle vurdering af hver patient baseret på antistofmålinger tidligst fem år efter primær vaccination. Hvis patienten ikke responderer på gentagne pneumokokvaccinationer, vil der ikke opnås effekt med yderligere vaccinationer.

Denne anbefaling er baseret på studier af børn og voksne, der viser, at antistofniveauet 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 opsamling 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 4. Oversigt over anbefalinger for revaccination med PPV23 af risikogrupper

Tidsrum siden sidste PPV23	Revaccination efter individuel klinisk vurdering	Bør der måles antistoffer før eventuel revaccination	Reference
< 3 år	Revaccination kan overvejes, hvis patienten både er immunsupprimeret og tidligere har haft invasiv pneumokoksygdom (IPS).	Ja	[63]
3-5 år	Revaccination kan overvejes, hvis patienten har særlig høj risiko for invasiv pneumokoksygdom	Ja	[10, 25]
5-10 år	Revaccination kan være indiceret for patienter med forhøjet risiko (alle risikogrupper) for invasiv pneumokoksygdom.	Ja	[25, 36, 64, 65]
>10 år	Revaccination for patienter med forhøjet risiko (alle risikogrupper) for invasiv pneumokoksygdom. Raske personer over 64 år foreslås revaccineret efter 10 år uden antistofmåling	Nej	[10, 66, 67]

Se Tabel 3 vedrørende risiko grupper

Anbefalinger fra andre lande

Folkehelseinstituttet i Norge anbefaler, at det ved klinisk indikation for revaccination med PPV23 bør tilstræbes, at der er minimum 5 år mellem hver vaccination.

Folkehelseinstituttet i Norge har ikke nogen øvre grænse for, hvor mange PPV23 vaccinationer der kan gives.

CDC i USA anbefaler generelt ikke revaccination med PPV23 grundet mangel på data omhandlende klinisk benefit, længden af beskyttelse og sikkerhed, dog anbefales at vaccination med PPV23 gentages 5 år efter den første vaccination med PPV23 hos personer med aspleni (manglende miltfunktion) eller immunkomprimerende sygdomme [36].

5 Bivirkninger

Følgende personer bør ikke vaccineres:

- I tilfælde af akut febril sygdom bør vaccinationen udskydes.
- Personer som har haft alvorlige bivirkninger ved tidligere vaccination med den pågældende vaccine.
- Personer med alvorlig allergi over for et eller flere af indholdsstofferne.
- Personer med usikker vaccinationsstatus vedrørende PPV23 uden forudgående kontrol af antistofniveauet.

For begge vacciner (PCV13 og PPV23) er alvorlige bivirkninger, inklusive anafylaktisk shock, sjældent forekommende.

Almindelige bivirkninger som rødme, hævelse og ømhed på injektionsstedet, hovedpine, utilpashed og feber forekommer hyppigt og er ikke kontraindikation for fremtidige pneumokokvaccinationer.

5.1 23-valent pneumokokvaccine (PPV23)

En klinisk undersøgelse af primærvaccination og revaccination med Pneumovax blev udført med 379 voksne mellem 50 og 64 år og 629 voksne på over 64 år [68, 69].

Undersøgelsen fandt at hyppigheden af bivirkninger ved injektionsstedet hos personer i alderen 50 og 64 år var 73 % ved primærvaccination og 80 % ved revaccination og hhv. 53 % og 80 % hos deltagere, der var 64 år og ældre. Hyppigheden af bivirkninger ved injektionsstedet i den ældre gruppe, der blev revaccineret, var sammenlignelig med hyppigheden i den yngre gruppe, der blev revaccineret. Bivirkninger ved injektionsstedet opstod inden for 3 dage efter vaccination og forsvandt typisk ved dag 5.

De samlede systemiske bivirkninger for personer, der modtog primærvaccination og revaccination var hhv. 48,8 % og 47,4 % hos deltagere mellem 50 og 64 år, og 32 % og 39 % hos deltagere på 65 år og ældre, ved revaccination efter 3 - 5 år. Hyppigheden af vaccinerelaterede systemiske bivirkninger hos deltagere mellem 50 og 64 år var 36 % for primærvaccinerede og 38 % for revaccinerede. Hos deltagere 65 år og ældre var hyppigheden 22 % og 33 % hos henholdsvis primærvaccinerede og revaccinerede. Hyppigheden af systemiske, vaccinerelaterede bivirkninger i den revaccinerede ældre gruppe var sammenlignelig med hyppigheden i den yngre revaccinerede gruppe.

Generelt set var de mest almindelige systemiske bivirkninger asteni/træthed, myalgi og hovedpine. Symptomatisk behandling resulterede i de fleste tilfælde i fuldstændig helbredelse. Varigheden af bivirkninger er ikke beskrevet.

5.2 13-valent konjugeret pneumokokvaccine (PCV13)

Der er udført fem kliniske undersøgelser i Europa og USA, som vurderede immunogeniciteten af Prevenar 13 i forskellige aldersgrupper i intervallet 50-95 år. Kliniske undersøgelser af Prevenar 13 har for nylig

leveret immunogenicitetsdata for voksne over 50 år, herunder voksne over 65 år, som tidligere er blevet vaccineret med en eller flere doser af PPV23 5 år før inklusion i undersøgelsen.

Hver undersøgelse omfattede raske voksne og immunkompetente voksne med stabile underliggende sygdomme, der er kendt for at prædisponere for pneumokokinfektion (dvs. kronisk hjerte-kar-sygdom, kronisk lungesygdom inklusive astma, nyresygdom, diabetes mellitus samt kronisk leversygdom inklusiv alkoholisk leversygdom) samt voksne med risikofaktorer som rygning og alkoholmisbrug.

Immunogenicitet og sikkerhed ved Prevenar 13 er påvist hos voksne over 50 år, herunder personer der tidligere er vaccineret med en PPV23.

Nedenstående oversigt over bivirkninger indenfor de første 14 dage efter vaccination er fremgå af produktresumeeet for Prevenar 13 [70].

Metabolisme og ernæring:

Meget almindelig: Nedsat appetit

Nervesystemet:

Meget almindelig: Hovedpine

Mave-tarm-kanalen:

Meget almindelig: Diaré

Almindelig: Opkastning

Ikke almindelig: Kvalme

Immunsystemet:

Ikke almindelig: Overfølsomhedsreaktioner herunder ansigtsødem, dyspnø og bronkospasmer

Hud og subkutane væv:

Meget almindelig: Udslæt

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Meget almindelig: Kulderystelser, erytem på injektionsstedet, induration/hævelser på injektionsstedet, smerter/ømhed på injektionsstedet, begrænsning i armens bevægelser

Almindelig: Pyreksi

Ikke almindelig: Lymfadenopati i området omkring injektionsstedet

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Meget almindelig: Artralgi, myalgi

6 Antistofmålinger

SSI tilbyder to forskellige pneumokokantistofmålinger med henblik på vurdering af behovet for vaccination/revaccination. [71]

"*Strep. 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 eller foreslået tidspunkt for ny antistofbestemmelse, bedømt ud fra de fundne antistofkoncentrationer. De individuelle niveauer fremgår ikke af prøvesvaret, men kan fås ved henvendelse til laboratoriet.

"*Strep. 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/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 meta analyse af børn vaccineret med PCV7 i henholdsvis, Afrika og USA [72].

7 Rådgivning

Rådgivning om vaccination

Vagthavende i Afdeling for Infektionsepidemiologi.

I tidsrummet 8.30-11.00 og 14.00-15.00 kan sundhedspersonale få rådgivning i Afdeling for Infektionsepidemiologi på telefon 32 68 30 38.

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

Rådgivning om antistofmålinger

Mikrobiologisk Diagnostik og Virologi

MDV Serologi, Luftvejslaboratoriet

Tlf.: 3268 3758

Fax: 3268 3148

afdMDV@ssi.dk

8 Referencer

1. Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, Valentiner-Branth P, Christensen JJ, Lambertsen L, Krogfelt KA, Konradsen HB, Benfield T: **Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study.** *PLoS Med* 2009, **6**:e1000081.
2. Mongardon N, Max A, Bouglé A, Pène F, Lemiale V, Charpentier J, Cariou A, Chiche J-D, Bedos J-P, Mira J-P: **Epidemiology and outcome of severe pneumococcal pneumonia admitted to intensive care unit: a multicenter study.** *Crit Care* 2012, **16**:R155.
3. Harboe ZB, Slotved H-C, Konradsen HB, Kaltoft MS: **A Pneumococcal Carriage Study in Danish Pre-school Children before the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination.** *Open Microbiol J* 2012, **6**:40-4.
4. Syrjänen RK, Herva EE, Mäkelä PH, Puhakka HJ, Auranen KJ, Takala AK, Kilpi TM: **The value of nasopharyngeal culture in predicting the etiology of acute otitis media in children less than two years of age.** *Pediatr Infect Dis J* 2006, **25**:1032-6.
5. Gray BM, Converse GM, Dillon HC: **Epidemiologic studies of Streptococcus pneumoniae in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life.** *J Infect Dis* 1980, **142**:923-33.
6. Harboe ZB, Benfield T, Valentiner-Branth P, Hjuler T, Lambertsen L, Kaltoft M, Krogfelt K, Slotved HC, Christensen JJ, Konradsen HB: **Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades.** *Clin Infect Dis* 2010, **50**:329-337.
7. Ingels H, Rasmussen J, Andersen PH, Harboe ZB, Glismann S, Konradsen HB, Hoffmann S, Valentiner-Branth P, Lambertsen L: **Impact of pneumococcal vaccination in Denmark during the first 3 years after PCV introduction in the childhood immunization programme.** *Vaccine* 2012:1-7.
8. Thomsen RW, Riis A, Nørgaard M, Jacobsen J, Christensen S, McDonald CJ, Sørensen HT: **Rising incidence and persistently high mortality of hospitalized pneumonia: a 10-year population-based study in Denmark.** *J Intern Med* 2006, **259**:410-417.
9. Niederman MS, Luna CM: **Community-acquired pneumonia guidelines: a global perspective.** *Semin Respir Crit Care Med* 2012, **33**:298-310.
10. Folkehelseinstituttet: *Anbefalinger for Bruk Av Pneumokokkvaksine Utenfor Barnevaksinasjonsprogram I Norge.* 2013.
11. Aavitsland P, Frøholm LO, Høiby EA, Lystad A: **Risk of pneumococcal disease in individuals without a spleen.** *Lancet* 1994, **344**:1504.
12. 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.
13. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Green K, Prasad GVR, Siegal D, McGeer A: **Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients--10-year prospective population surveillance.** *Am J Transplant* 2007, **7**:1209-14.
14. Tran L, Hébert 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.
15. Quinti I, Soresina A, Guerra A, Rondelli R, Spadaro G, Agostini C, Milito C, Trombetta AC, Visentini M, Martini H, Plebani A, Fiorilli M: **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**:315-22.

16. SSI: **Pneumokokvaccination af personer med øget risiko for invasiv pneumokoksygdom.** *EPI-NYT* 2012, 51b.
17. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, Singleton J a, Moore Z, Zell ER, Whitney CG: **The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults.** *J Infect Dis* 2005, 192:377-86.
18. 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 in England.** *J Infect* 2012, 65:17-24.
19. 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, 66:1177-81.
20. Jacups SP, Cheng A: **The epidemiology of community acquired bacteremic pneumonia, due to *Streptococcus pneumoniae*, in the Top End of the Northern Territory, Australia--over 22 years.** *Vaccine* 2011, 29:5386-92.
21. Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG, Chamany S, Mann EA, Biernath KR, Broder K, Manning S, Avashia S, Victor M, Costa P, Devine O, Graham A, Boyle C: **Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants.** *N Engl J Med* 2003, 349:435-45.
22. Rubin LG, Papsin B: **Cochlear implants in children: surgical site infections and prevention and treatment of acute otitis media and meningitis.** *Pediatrics* 2010, 126:381-91.
23. Wei BPC, 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(5 Suppl 3):S15-23.
24. Wilson-Clark SD, Squires S, Deeks S: **Bacterial meningitis among cochlear implant recipients--Canada, 2002.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006, 55 Suppl 1:20-4.
25. Center for Disease Control and Prevention: **Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).** *MMWR Recomm Rep* 1997, 46:1-24.
26. Adriani KS, van de Beek D, Brouwer MC, Spanjaard L, de Gans J: **Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults.** *Clin Infect Dis* 2007, 45:e46-51.
27. Inghammar M, Engström G, Kahlmeter G, Ljungberg B, Löfdahl C-G, Egesten A: **Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder.** *Clin Microbiol Infect* 2013, 19:1148-54.
28. Talbot TR, Hartert T V, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling K a, Schaffner W, Craig AS, Griffin MR: **Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease.** *N Engl J Med* 2005, 352:2082-90.
29. Gransden W, Eykyn S, Phillips I: **Pneumococcal bacteraemia: 325 episodes diagnosed at St. Thomas's Hospital.** *Br Med J (Clinical ...* 1985, 290(February):505-508.
30. 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, 139:1246-56, 1256.e1-5.
31. Bouza E, Pintado V, Rivera S, Blázquez R, Muñoz P, Cercenado E, Loza E, Rodríguez-Créixems M, Moreno S: **Nosocomial bloodstream infections caused by *Streptococcus pneumoniae*.** *Clin Microbiol Infect* 2005, 11:919-24.
32. Kang C-I, Song J-H, Chung DR, Peck KR, Yeom J-S, Ki HK, Son JS, Lee JS, Kim Y-S, Jung S-I, Kim S-W, Chang H-H, Ryu SY, Kwon KT, Lee H, Jung DS, Moon C, Heo ST, Kim ES, Rhee J-Y: **Liver cirrhosis as a risk factor for mortality in a national cohort of patients with bacteremia.** *J Infect* 2011, 63:336-43.

33. Palmer KT, Cosgrove M: **Vaccinating welders against pneumonia.** *Occup Environ Med* 2012, **69**:932.
34. Torén K, Qvarfordt I, Bergdahl IA, Järvholm B: **Increased mortality from infectious pneumonia after occupational exposure to inorganic dust, metal fumes and chemicals.** *Thorax* 2011, **66**:992-6.
35. Koh D-H, Moon K-T, Kim J-Y, Choe S-W: **The risk of hospitalisation for infectious pneumonia in mineral dust exposed industries.** *Occup Environ Med* 2011, **68**:116-9.
36. Center for Disease Control and Prevention: **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**:1102-1106.
37. Yamaya M, Yanai M, Ohnishi T, Arai H, Sasaki H: **Interventions to prevent pneumonia among older adults.** *J Am Geriatr Soc* 2001, **49**:85-90.
38. Pontoppidan H: **Progressive Loss of Protective Reflexes in the Airway with the Advance of Age.** *JAMA* 1960, **174**:2209.
39. Gavazzi G, Krause K: **Reviews Ageing and infection.** *Lancet Infect Dis* 2002, **2**(November):659-666.
40. Plouffe JF: **Bacteremia With Streptococcus pneumoniae.** *JAMA* 1996, **275**:194.
41. 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**:681-9.
42. Breiman RF, Keller DW, Phelan M a, Sniadack DH, Stephens DS, Rimland D, Farley MM, Schuchat A, Reingold a L: **Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients.** *Arch Intern Med* 2000, **160**:2633-8.
43. Flory JH, Joffe M, Fishman NO, Edelstein PH, Metlay JP: **Socioeconomic risk factors for bacteraemic pneumococcal pneumonia in adults.** *Epidemiol Infect* 2009, **137**:717-26.
44. Bhatti M, Pruett SB, Swiatlo E, Nanduri B: **Alcohol abuse and Streptococcus pneumoniae infections: consideration of virulence factors and impaired immune responses.** *Alcohol* 2011, **45**:523-39.
45. Ingels H, Lambertsen L, Harboe ZB, Marquart H V, Konradsen H, Christensen JJ, Heilmann C: **Recurrent invasive pneumococcal disease in children: Epidemiological, microbiological, and clinical aspects from a Danish 33-year nationwide survey (1980-2013).** *Scand J Infect Dis* 2014, **46**:265-71.
46. SSI: **Konjugeret pneumokokvaccine godkendt til brug hos voksne over 50 år.** *EPI-NYT* 2012, **2**.
47. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC: **Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines.** *Nat Rev Immunol* 2009, **9**:213-20.
48. Fedson DS, Nicolas-Spony L, Klemets P, van der Linden M, Marques A, Salleras L, Samson SI: **Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe.** *Expert Rev Vaccines* 2011, **10**:1143-67.
49. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM: **Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults.** *Cochrane Database Syst Rev* 2013, **1**:CD000422.
50. Eng P, Lim LH, Loo CM, Low JA, Tan C, Tan EK, Wong SY, Setia S: **Role of pneumococcal vaccination in prevention of pneumococcal disease among adults in Singapore.** *Int J Gen Med* 2014, **7**:179-191.
51. Manoff SB, Liss C, Caulfield MJ, Marchese RD, Silber J, Boslego J, Romero-Steiner S, Rajam G, Glass NE, Whitney CG, Carlone GM: **Revaccination with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces**

elevated and persistent functional antibody responses in adults aged 65 > or = years. *J Infect Dis* 2010, 201:525-33.

52. Musher DM, Manof SB, Liss C, McFetridge RD, Marchese RD, Bushnell B, Alvarez F, Painter C, Blum MD, Silber JL: **Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis* 2010, 201:516-24.**

53. SSI: **Pneumokokvaccination/revaccination. *EPI-NYT* 2002, 46.**

54. Scott D a, Komjathy SF, Hu BT, Baker S, Supan L a, Monahan C a, Gruber W, Siber GR, Lockhart SP: **Phase 1 trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2007, 25:6164-6.**

55. Bonten M: **Community acquired pneumonia immunisation trial in adults (capita). *ISPPD 2014 (Oral Prese)* 2014, O-015.**

56. Shatz D V, Schinsky MF, Pais LB, Romero-Steiner S, Kirton OC, Carlone GM: **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, 44:760-5; discussion 765-6.**

57. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young J-AH, Boeckh MJ, Boeckh MA: **Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009, 15:1143-238.**

58. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, Small T: **Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009, 44:521-6.**

59. 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, 47:885-92.**

60. Konradsen HB: **Quantity and avidity of pneumococcal antibodies before and up to five years after pneumococcal vaccination of elderly persons. *Clin Infect Dis* 1995, 21:616-620.**

61. Balmer P, Cant AJ, Borrow R: **Anti-pneumococcal antibody titre measurement: what useful information does it yield? *J Clin Pathol* 2007, 60:345-50.**

62. 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.**

63. King MD, Whitney CG, Parekh F, Farley MM: **Recurrent invasive pneumococcal disease: a population-based assessment. *Clin Infect Dis* 2003, 37:1029-36.**

64. Center 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.**

65. Konradsen HB: **Humoral immune response to pneumococcal vaccination. Prevention of infections with *Streptococcus pneumoniae* by immunization. *APMIS Suppl* 1996, 60:1-60.**

66. Mufson MA, Krause HE, Schiffman G: **Long-term persistence of antibody following immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983, 173:270-5.**

67. Mufson MA, Krause HE, Schiffman G, Hughey DF: **Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. *Am J Med Sci* 1987, 293:279-84.**

68. *Produktresumé - Pneumovax*. 2013.

69. Merck: **Highlights Of Prescribing Information - Pneumovax**. 2014.

70. *Produktresumé - Prevenar13*. 2014.

71. SSI: Statens Serum Institut udfører bestemmelse af pneumokokantistoffer i serum efter pneumokokvaccination. *DIAGNOSTIK-NYT* 2013, Oktober.

72. Siber GR, Chang I, Baker S, Fernsten P, O'Brien KL, Santosham M, Klugman KP, Madhi SA, Paradiso P, Kohberger R: **Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies**. *Vaccine* 2007, **25**:3816-3826.