

***Bakgrundsdocumentation till Regionala riktlinjer för pneumokockvaccination av riskgrupper i Region Skåne (gäller pneumokockvaccination utanför barnvaccinationsprogrammet)***

**Aspleni (funktionell eller anatomisk)**

Avsaknad av mjälte medför kraftigt förhöjd risk för svåra bakteriella infektioner, och pneumokocken är den i särklass vanligaste bakomliggande bakterien. Vid en genomgång av 349 episoder av sepsis efter splenektomi var pneumokocker orsaken i 66% av de fall där agens kunde identifieras (1). Splenektomi är den i särklass vanligaste orsaken till aspleni. Risken för invasiv pneumokocksjukdom är minst 15 gånger högre hos ovaccinerade splenektomerade än hos dem som har sin mjälte kvar (2). Risken för sepsis är störst under de första åren efter splenektomin men kvarstår fortfarande efter flera decennier (3). Det är därför viktigt att vaccineringen optimeras med avseende på skyddseffekt och långtidseffekt mot pneumokocker. Det finns ej belägg för sämre immunsvaret av pneumokockvaccin vid aspleni, vare sig efter PPV eller PCV-vaccinering. Bland annat norska och amerikanska rekommendationer förordar PCV13 följt av PPV23 tidigast efter åtta veckor, liksom i Stockholms läns landstings riktlinjer. Vid planerad splenektomi bör vaccineringen ske i god tid (minst 2 veckor före) operationen, vid akut splenektomi påbörjas vaccinationen minst 2 veckor efter ingreppet.

**HIV**

Personer med hiv har en hög sjukdomsburda vad gäller pneumokocksjukdom med en rapporterad incidens av invasiv sjukdom(IPD) ca 30-100 gånger högre jämfört med hiv-negativa(4-5,7) Grad av immunosuppression är avgörande för risken och jämte vaccination är välfungerande hiv-behandling(ART) viktigt för prevention av IPD. Dock visar amerikanska data på en 35 gånger högre incidens av IPD hos hiv-positiva med ART jämfört med övriga befolkningen(6).

Många pneumokockvaccinstudier hos hiv-positiva har en hög andel som ej står på ART(7). Genomgående rapporteras sämre immunogenicitet av pneumokockavacciner, både vad gäller polysackaridvaccin(PPV) och konjugatvaccin(PCV) (7,8). Tillgängliga data visar på tveksam vaccineffekt och dåligt vaccinsvar (både vad gäller serotypspecifika och funktionella antikroppar) för PPV23(7). Studier med konjugatvaccin(oftast PCV7) har visat signifikant effekt och immunogenicitet även hos hivpositiva(9,10). En liten randomiserad amerikansk studie med två-dos PCV7/PCV7, PCV7/PPV23 och placebo/PPV23 med 8 veckors intervall visade på signifikant högre svar i konjugatvaccinrupperna(10). En annan s.k prime-boost studie från Frankrike med PCV7 följt av PPV23 har visat en längre duration av immuniteten men inga effektdata rapporterades(11). Inga direkt jämförande studier mellan PPV och PCV hos hivpositiva finns till hands.

Amerikanska rekommendationer förordar pneumokockvaccination till hiv-positiva med PCV13 följt av PPV23 efter tidigast åtta veckor. PCV 13 kan ges oberoende av CD4 nivå, men PPV23 bör helst ges när CD4 ligger > 200. En boosterdos PPV23 kan ges efter tidigast fem år(7,12).

## **Nefrotiskt syndrom**

Nefrospatienter har en ökad risk för IPD, bl a för peritonit. Infektionskänsligheten beror både på låga IgG koncentrationer i samband med skov men även på komplementdefekter(faktor B, C1q), immunsupprimerande terapi(steroider) samt hudlesioner i samband med ödem(13).

Pneumokockvaccination rekommenderas sedan länge, traditionellt har PPV23 givits.

Antibiotikaprofylax rekommenderas ej(13,14).

Det finns få direkta vaccinstudier. En grekisk studie på barn med idiopatiskt nefrotiskt syndrom(INS) visade på mer kortvarig skyddseffekt efter PCV7 jämfört med kontroller.

Uppföljande studie med revaccination med PCV7 i samma grupp visat positivt svar vad gäller antikropps nivåer(15).

I USA rekommenderas PCV13 följt av PPV23 vid nefrotiskt syndrom(12).

## **Grupp 3 och 4**

### **Cochleaimplantat och likvorläckage.**

Enligt amerikanska riktlinjer rekommenderas båda dessa grupper PCV+PPV. Brittiska rekommendationer tar inte upp dessa patienter bland de som ska ha PCV+PPV medan norska rekommendationer skriver att för dessa kan man överväga PCV+PPV. I riktlinjer från Stockholm rekommenderas dessa patienter PCV+PPV.

I litteraturen finns inga studier som jämför PCV med PPV vid likvorläckage. För cochleaimplantat finns en studie där man vaccinerat personer med cochleaimplantat (16). I denna studie gavs barn <2 år PCV7, barn 2-5 år antingen PCV7 eller PPV23 och barn >5 år PPV23. Vid jämförelse i gruppen som antingen fick PCV7 eller PPV23 sågs ett bättre immunsvaret för ett antal serotyper hos de som fick PCV7. Dock gjordes inga mätningar av opsoniserande antikroppar eller kliniska end-points.

För denna grupp ansluter vi oss till de amerikanska riktlinjerna och riktlinjerna från Stockholm rekommenderar PCV+PPV

## **Grupp 6**

### **Gravt nedsatt immunförsvar**

Dessa patienter rekommenderas i såväl amerikanska som brittiska riktlinjer och riktlinjer från Stockholm en kombination av PCV+PPV. De norska riktlinjerna förordar individuellt ställningstagande.

Dessa patienter har ett gravt nedsatt immunförsvar med sjukdomar/behandling som angriper de celler som deltar i antikroppsproduktionen och kan förmodas svara dåligt på enbart polysackaridvaccin varför vi ansluter oss till de flesta riktlinjer och rekommenderar PCV+PPV

## **Grupp 7**

### **Övriga med gravt nedsatt immunförsvar.**

För denna grupp skiljer sig riktlinjerna åt. Amerikanska riktlinjer och riktlinjer från Stockholm rekommenderar PCV+PPV medan brittiska enbart rekommenderar PPV. I de norska riktlinjerna förordas individuell bedömning.

Gruppen är heterogen och de finns endast ett fåtal studier som jämfört PCV och PPV. Samtidigt har man för många av grupperna visat att de svarar sämre än friska på PPV.

För njurtransplanterade finns en studie som visar att dessa patienter svarar bra på PPV23 men tappar snabbt i sina titrar (17). Kumar har i två randomiserade dubbelblinda studier jämfört en dos PCV7 mot en dos PPV23 hos dessa patienter och fann efter 8 veckor ett bättre serologiskt svar för vissa serotyper i gruppen som fått PCV7 (n=60) (18). Däremot fanns ingen skillnad i opsoniserande antikroppar. En uppföljande studie undersökte sedan samma patienter tre år senare och fann att de serologiska titrarna avtagit signifikant men det fanns ingen skillnad mellan de som fått PCV7 eller PPV23(n=47)(19). Studierna var små och tittade inte på kliniska end-points. Man studerade inte heller om det fanns någon skillnad vid revaccinering i immunsvar.

För levertransplanterade patienter finns en randomiserad dubbelblind studie (n=130)(20) som jämför PCV+PPV23 mot PPV23. Här undersökt man vid 16 veckor det serologiska svaret och fann ingen skillnad mellan grupperna. Inga kliniska end-points eller nivån av opsoniserande antikroppar undersöktes.

För patienter med RA finns en studie som jämför svaret mellan en dos PCV7 och en dos PPV23 (n=402)(21). Man fann här ingen signifikant skillnad mellan antikroppstitrar mätta 4-6 veckor efter vaccinationen. Däremot fann man att högre ålder eller användning av metotrexat predicerade ett sämre svar. Opsoniserande antikroppar, kliniska end-points eller hur länge immuniteten kvarstår undersöktes inte i studien. Uppföljande studier har visat att metotrexat, rituximab och abatacept men inte TNF-inhibitorer eller tocilizumab försämrar antikroppssvaret vid vaccination med PCV7 so patienter med reumatologiska sjukdomar (22,23).

De få studier som finns ger ej säkra belägg för att PCV+PPV skulle vara bättre än PPV. Samtidigt har dessa studier inte tittat på kliniska end-points och endast vissa har tittat på nivån av opsoniserande antikroppar. För många saknas också långtidsuppföljning. Med tanke på det nuvarande kunskapsläget förordar vi att varje patient får bedömas individuellt med tanke på graden av immunosuppression samt andra riskfaktorer.

#### Referenser:

- 1) Holdsworth RJ et. Al. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: Actual versus perceived risks. Br. J Surg. 1991;78:1031-8
- 2) Aavitsland p et. Al. Risk of pneumokockal disease in individuals without a spleen. Lancet. 1994;344:1504
- 3) Evans D. Postsplenectomy sepsis 10 years or more after operation. J. Clin. Pathology. 1985;38:309-11
- 4) Capocci S, Lipman M. Respiratory infections in HIV-infected adults. Curr Opin Pulm Med 2013, 19: 238-243
- 5) Thornhill J et al. Pneumococcal vaccination in people living with HIV. Vaccine 2014
- 6) Nunes M, Madhi S. Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. Human vaccines&Immunotherapeutics 2012, 8:2, 161-173
- 7) Hibberd P et al, Pneumococcal immunizarion i HIV-infected adults. UpToDate 2014.

- 8) Pedersen RH et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults: a systematic review. *HIV Medicine* (2011) 12, 323-333
- 9) French N et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *NEJM* 2010; 362:812
- 10) Feikin D et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody response to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *Vaccine* 20(2002) 545-553
- 11) Lesprit P et al. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS* 2007, 21:2425-2434
- 12) 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*, October 12, 2012, No 40
- 13) Niaudet P et al. Complications of idiopathic nephrotic syndrome in children. *UpToDate* 2014.
- 14) Charlesworth J et al. Adult nephrotic syndrome: Non-specific strategies for treatment. *Nephrology* 2008, 13, 45-50
- 15) Liakou C et al. Safety and immunogenicity of booster immunization with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Vaccine* 32(2014) 1394-1397
- 16) Rose, M. *et al.* Immunogenicity of Pneumococcal Vaccination of Patients with Cochlear Implants.
- 17) Pourfarziani, V., Ramezani, M. B., Taheri, S., Izadi, M. & Einollahi, B. Immunogenicity of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients and hemodialysis patients: a comparative controlled trial. *Ann Transplant* **13**, 43–47 (2008).
- 18) Kumar, D., Rotstein, C., Miyata, G., Arlen, D. & Humar, A. Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *The Journal of infectious diseases* **187**, 1639–1645 (2003).
- 19) Kumar, D., Welsh, B., Siegal, D., Chen, M. H. & Humar, A. Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients--three year follow-up of a randomized trial. *Am J Transplant* **7**, 633–638 (2007).
- 20) Kumar, D. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the prime-boost strategy for pneumococcal vaccination in adult liver transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **47**, 885–892 (2008).
- 21) Kapetanovic, M. C., Roseman, C., Jönsson, 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* **30**, 1555–1561 (2011).
- 22) Kapetanovic, M. C. *et al.* Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis & Rheumatism* **63**, 3723–3732 (2011).
- 23) Crnkic Kapetanovic, M., Saxne, T., Jönsson, G., Truedsson, L. & Geborek, P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* **15**, R171 (2013).