



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

En vaksine til besvær - infeksjon eller immunmediert medikamentreaksjon?

En kvalitetssikringsstudie for klinisk håndtering av pasienter ved infeksjonsmedisinsk avdeling UNN Tromsø

Morten Moen Karlsen

Masteroppgave i medisin (MED-3950), juni 2021, Kull 2016

Forord

Siden starten av medisinstudiet har jeg hatt en spesiell interesse for immunologi og patofysiologi. Dette er tema som har vært viktig for min forståelse av sykdomsprosesser og ble tema jeg ville bruke aktivt i min masteroppgave. Sammen med mine veiledere, infeksjonsmedisinerne Dag Seeger Halvorsen og Gro Grimnes, fant vi ut at bivirkninger av vaksinasjon ville vært et spennende tema å undersøke nærmere som ledd i kvalitetssikringsarbeidet ved infeksjonsmedisinsk avdeling UNN Tromsø. Temaet skulle senere vise seg å bli høyst aktuelt på den internasjonale dagsordenen som følge av koronapandemien.

Oppgaven ble utformet som en pasient-serie, og er supplert med en systematisk litteraturgjennomgang. Arbeidet med studien har vært gjennomført av undertegnede, i samarbeid med mine veiledere. Det har ikke vært behov tilskudd av midler for å gjennomføre oppgaven.

Jeg vil rette en spesiell takk til mine veiledere Dag Seeger Halvorsen og Gro Grimnes for et hyggelig samarbeid og enestående hjelp med oppgaven. Jeg vil også takke professor Tom Wilsgaard for råd om gjennomføring av statistiske analyser, og min samboer for korrekturlesing og innspill som har bidratt til å løfte oppgaven. Til sist vil jeg takke familien min, som alltid stiller opp med støtte og gode råd.

Morten Moen Karlsen

Morten Moen Karlsen

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Sammendrag	III
Nøkkelord og forkortelser	IV
1 Innledning	1
1.1 Streptococcus pneumoniae	1
1.2 Immunologi	2
1.3 Pneumokokkvaksine	4
1.4 Bivirkninger av 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine.....	5
2 Materiale og metode	7
2.1 Case-serie	7
2.2 Systematisk litteraturgjennomgang	7
2.2.1 Inklusjonskriterier.....	8
2.2.2 Eksklusjonskriterier	8
2.3 Statistiske analyser	9
2.4 Etikk.....	9
3 Resultater	10
3.1 Case-serie	10
3.2 Systematisk litteraturgjennomgang	13
3.2.1 Analyse av eksperimentelle studier og kohortstudier.....	13
3.2.2 Metaanalyser/oversiktsartikler.....	15
3.2.3 Registerstudier	16
3.2.4 Case-serier/case-rapporter	17
4 Diskusjon	18
4.1 Systematisk litteraturgjennomgang og statistiske analyser	18
4.2 Case-serie	19
5 Konklusjon	22
6 Referanser	23
7 Vedlegg	27
7.1 Data fra pasient-caser.....	27
7.2 Bivirkninger av Pneumovax hentet fra Felleskatalogen	29
7.3 Rådata fra inkluderte eksperimentelle- og kohortstudier.....	30
7.4 Rådata fra inkluderte eksperimentelle- og kohortstudier.....	32
7.5 Frekvens av bivirkninger etter PPV23-vaksinasjon	34
7.6 Risiko for bivirkninger ved revaksinasjon sammenlignet med primærvaksinasjon	35
7.7 Sammenheng mellom forekomst av bivirkninger og metode for registrering av bivirkninger	36
7.8 Litteratursøk.....	37
8 Gradeskjema	61

Sammendrag

Formål: Kartlegge forekomsten av bivirkninger etter vaksinasjon med 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine og risikofaktorer for å utvikle disse. Drøfte etiologi for bivirkninger med spesielt fokus på større kutane lesjoner. Oppgaven vil også beskrive fem pasientcaser fra infeksjonsmedisinsk avdeling UNN Tromsø og drøfte årsaksforholdet.

Metode: Det ble gjennomført et systematisk litteratursøk i PubMed-database, og valgt artikler i henhold til forhåndsdefinerte inklusjons- og eksklusjonskriterier. Relevante data ble hentet fra 23 eksperimentelle- og kohortstudier, og undersøkt med binær logistisk regresjonsanalyse i no events/no trial versjon. Resultat fra analysene er presentert i form av tabeller og tekst. Det presenteres også funn fra inkluderte metaanalyser/oversiktsartikler, regiseterstudier og case-serier/-rapporter som ble omfattet av litteratursøket. Data fra pasientcaser ble hentet fra elektronisk pasientjournal (DIPS) etter oppgitte metoder og kriterier. Disse presenteres i tabell- og tekstform i oppgaven.

Resultater: Forekomsten av lokale bivirkninger etter PPV23 er 65,2%. Av de lokale er smerte hyppigst (35,3%), etterfulgt av redusert armbevegelighet (21,4%), erytem (9,9%) og hevelse (9,4%). Systemiske bivirkninger forekommer hos 38,3%. Av de systemiske er fatigue/utmattelse hyppigst (16,7%), etterfulgt av nyoppståtte muskelsmerter (15,1%), frostrier (12,8%), hodepine (10,7%) og feber (8,1%). Revaksinasjon med PPV23 øker signifikant risikoen for lokale og systemiske bivirkninger totalt, samt smerte, erytem, hevelse, redusert armbevegelighet, utmattelse, hodepine og nyoppståtte muskelsmerter. Revaksinasjon reduserer signifikant risikoen for feber. Bruk av dagbok/rapporteringskort for registrering av bivirkninger sammenlignet med andre metoder påvirker forekomsten av ulike bivirkninger.

Konklusjon: Vaksinasjon med 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine er en relativt hyppig årsak til meldte vaksinerelaterte bivirkninger sammenlignet med andre vaksiner. Det er stor diskrepans mellom resultatene i enkeltstudier med hensyn til bivirkninger. Revaksinasjon er assosiert med høyere forekomst av, og mer omfattende bivirkninger. Smerte er den hyppigste lokale bivirkningen, mens utmattelse er den vanligste systemiske bivirkningen. I klinisk praksis kan det være utfordrende å skille en vaksineindusert hypersensitivitetsreaksjon fra en infeksjon. Kjennskap til vaksinerelaterte immunologiske ikke-infeksiøse bivirkninger er viktig for å kunne gjøre en adekvat klinisk vurdering og starte riktig behandling basert på opplysninger i anamnese og klinikk.

Nøkkelord og forkortelser

PPV – Pneumokokkpolysakkaridvaksine

PPV23 – 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine

PKV – Pneumokokkonjugatvaksine

PKV7/13 – 7- eller 13-valent pneumokokkonjugatvaksine

OPA – Anti-pneumokokk opsonofagocytisk aktivitet

IPD – Invasiv pneumokokksykdom

MSIS - Meldingssystem for smittsomme sykdommer

FHI – Folkehelseinstituttet

CRP – C-reaktivt protein

DC – Dendrittisk celle

TLR – Toll-liknende reseptor

1 Innledning

Edward Jenner er regnet som den moderne vaksinasjons far etter at han i 1796 eksponerte åtte år gamle James Phipps for kukoppeviruset. Seks uker senere gjennomførte Jenner en inokulasjon med menneskelig koppevirus på gutten, uten at dette ga infeksjon – gutten var immunisert. Dette var begynnelsen på slutten for den livsfarlige sykdommen, og det siste registrerte tilfellet av kopper hos mennesker var i 1978. Jenners vaksinasjon baserte seg på å gjennomgå en lignende, men mildere infeksjon, for å oppnå immunitet mot koppeviruset. I så måte var infeksjon med kukopper en bivirkning av vaksinen. Siden dette har kunnskapen om vaksinasjon økt, men prinsippet om at kroppens immunsystem eksponeres for en del av en mikrobe for å etablere immunitet står fast den dag i dag. Tross utviklingen forekommer det fremdeles både milde og alvorlige bivirkninger knyttet til vaksinasjon. Denne oppgaven søker å drøfte etiologien bak pasientcaser fra infeksjonsmedisinsk avdeling UNN Tromsø hvor det foreligger mistanke om bivirkninger av 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine (Pneumovax®).

1.1 Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) er en grampositiv diplokokk med om lag 100 ulike serotyper. Hos mange er den en del av normalfloraen i nasofarynx, spesielt hos små barn. Den kan utløse både lokale og systemiske infeksjoner - særlig eldre, barn og immunosupprimerte er utsatt for systemiske pneumokokkinfeksjoner. Bakterien har en rekke virulensfaktorer, blant disse regnes polysakkaridkapselen som den viktigste da den har en rekke viktige funksjoner for bakteriens evne til å kolonisere verten og unngå fagocytose. Antistoffer mot kapselen vil virke beskyttende, særlig mot systemisk infeksjon (1). *S. pneumoniae* er en ekstracellulær bakterie, derfor bygger immunresponsen på det medfødte immunsystemet, immunstoffer og den humorale immuniteten.

Risikogruppen for invasiv pneumokokksykdom (IPD) utgjøres av små barn, eldre, kronisk hjerte- og lungesyke, personer som lever med HIV, personer med sigdcellesykdom, funksjonell eller anatomisk aspleni, og andre tilstander hvor immunsuppresjon foreligger (1).

1.2 Immunologi

Tidligere har mange vaksiner blitt utviklet uten at den bakenforliggende immunologien var kjent. Formålet med en vaksine er å bygge immunitet mot et smittestoff uten å gjennomgå infeksjon. For å få en forståelse av vaksiners virkemåte, må man først forstå immunsystemet. Immunsystemet består av organer, celler og immunstoffer som utgjør kroppens naturlige forsvarsverk mot omverdenen.

Immunstoffer er proteiner i blod, vevsvæsker og ulike kroppssekret som bidrar til immunitet. De skiller ut av immunsystemets celler og enkelte andre celler som epitelceller og leverceller. Eksempler på immunstoff er antistoffer, komplementsystemet, akutfaseproteiner og cytokiner (2).

Leukocytter er immunsystemets cellerekke og dannes fra multipotente stamceller i beinmargen. Fra de multipotente stamcellene dannes det både lymfocytter (B-celler, T-celler og natural killer (NK)-celler og myeloide leukocytter. Man kan dele leukocytene inn etter type immunitet; den medfødte som utgjør førstelinjeforsvaret og i liten grad utvikler/tilpasser seg, og den ervervede som utvikler seg gjennom livet. NK-celler og de myeloide immuncellene inngår i den medfødte immuniteten, mens B- og T-celler er en del av den ervervede immuniteten (2).

Det ervervede immunsystemet tilpasser immunreaksjon til det aktuelle patogen, noe som tar lengre tid, men gir en sterkere og mer målrettet respons. Det ervervede immunsystemet har også immunologisk hukommelse, som innebærer at det ved en infeksjon kan lagres spesialiserte hukommelsesceller mot den aktuelle mikroben også etter at infeksjonen er borte. Varigheten av den immunologiske hukommelsen varierer. Det er det ervervede immunsystemet og immunologisk hukommelse som er grunnlaget for vaksiner (2).

For T-celleavhengig humoral immunrespons spiller antigenpresenterende celler som for eksempel dendritiske celler (DC) en sentral rolle. Ved en infeksjon med en ekstracellulær

mikrobe som *S. pneumoniae* vil immunsystemets celler, deriblant DC, gjenkjenne mikroben gjennom ulike mønstergjenkjenningsreseptorer (pattern recognition receptors, PRR), for eksempel toll-liknende reseptorer (TLR). Det finnes ulike TLR, som gjenkjenner ulike deler av mikrober. For *S. pneumoniae* vil eksempelvis TLR2 detektere celleveggskomponenter og TLR4 vil gjenkjenne utskilte toksiner. Når TLR binder til antigen vil DC aktiveres, og fagocytter hele eller deler av mikroben (3). Aktiverte DC vil vandre til lymfeknuter (og andre sekundære lymfoide organer), hvor den vil interagere med og aktivere antigenspesifikke naive T-celler. I lymfeknuter vil aktiverte follikulære T hjelperceller (TFH) interagere med naive antigenaktiverte B-celler i randsonen mellom follikkel- og T-celleområdet, og aktivere B-cellen. Det vil så dannes et primærfokus i margstrengene som sekreterer immunoglobulin M (IgM), og etter hvert dannes et sekundærfokus i den primære follikkelen hvor det etableres et germinalsenter. I germinalsenteret gjennomgår B-celle somatisk hypermutasjon for å styrke B-cellereseptorens affiniteten til det aktuelle antigenet, videre foregår det positiv seleksjon av B-celler med høy affinitet i samspill med follikulære dendritiske celler (FDC), før de blir aktivert til plasma- eller hukommelsesceller (4).

En hypersensitivitetsreaksjon er en immunrespons mot et ufarlig antigen som gir en symptomatisk reaksjon. Hypersensitivitetsreaksjoner deles inn i fire kategorier, I-IV. Type I forårsakes av kryssbinding av antigen, IgE og FcεRI på mastcellen, og fører til aktivering og degranulering med frigjøring av inflammatoriske mediatorer, som er forbundet med anafylaksi. Type II forårsakes av IgG antistoffer som binder celler og vev (IgG binder små molekyler på celleoverflater). Ved type III hypersensitivitetsreaksjon binder antistoffer (oftest IgG) løselige antigener og danner immunkomplekser. Dette kan gi serum-syke og Arthus reaksjon. Ved Arthus reaksjon vil injisert antigen fra eksempelvis vaksiner reagere med antigenspesifikke sirkulerende immunoglobulin (oftest IgG). Lokale immunkompleks dannes og aktiverer komplement. Komplementfaktor 5a binder til, og sensitiviserer mastceller for respons på immunkomplekset. Aktivering av FcεRIII på mastcellene induserer degranulasjon. Dette gir lokal inflammasjon som øker væske-/proteinfrigjøring fra blodbanen, fagocytose og potensielt blodåreokklusjon med påfølgende vevsnekrose. Type IV-reaksjon er en cellemediert hypersensitivitet, og skyldes sensibiliserte T-celler (5).

1.3 Pneumokokkvaksine

I Norge er vaksinasjon mot enkelte infeksjonssykdommer etablert praksis, og har bred støtte i befolkningen. Ifølge tall fra Folkehelseinstituttets (FHIs) statistikkbank var i 2018 ca. 96% av landets toåringar helt eller delvis vaksinerte i henhold til barnevaksinasjonsprogrammet. For alle aldersgrupper i barnevaksinasjonsprogrammet ble det samme året satt 717 676 doser, og det ble meldt om 413 mistenkte bivirkninger. Av disse var 67 mistenkt alvorlige bivirkninger (6). Siden vaksinasjon mot *S. pneumoniae* ble en del av barnevaksinasjonsprogrammet i 2006 til 2019 har forekomsten av systemisk infeksjon forårsaket av mikroben blitt redusert med ca. 40% ifølge data fra meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS).

Vaksiner kan deles inn etter type virkestoff: Inaktiverte mikrober, levende svekkede mikrober, subenhet av mikroorganisme, mRNA og viral vektor. For at vaksinen skal kunne gi immunitet hos den vaksinerte, er man avhengig av at immunsystemet aktiveres. For å sikre dette er flere vaksiner tilsatt adjuvans (vanligvis aluminiumsalter), som har til hensikt å forsterke immunresponsen. Pneumovax består av subenheter av flere serotyper av *S. pneumoniae*, og inneholder ingen adjuvans.

I Norge finnes det to ulike former for pneumokokkvaksine; pneumokokkpolysakkaridvaksine (PPV) og pneumokokkonjugatvaksine (PKV). PPV som brukes i Norge heter Pneumovax og består av rensede kapselpolysakkarider for de 23 vanligste serotypene av *S. pneumoniae*. Hos personer over to år induserer vaksinen produksjon av antistoffer mot disse 23 serotypene, men gir ikke immunologisk hukommelse eller slimhinneimmunitet. PKV består av kapselpolysakkarid konjugert til et bærerprotein, samt et adjuvans. PKV-vaksinen induserer T-cellemediert immunrespons og immunologisk hukommelse (1). Dette betyr at vaksinerte med PKV utvikler hukommelses-B-celler, som kan gi lengre beskyttelse og legger grunnlaget for eventuell booster-dose, mens vaksinerte med PPV kun har beskyttelse av vaksinen så lenge antistoffene er i sirkulasjon (4, 7).

Målgruppen for vaksinasjon med Pneumovax er personer over to år med økt risiko for invasiv pneumokokksykdom (IPD) (1). Fra 2015-2019 har det vært mer enn en dobling (9484 mot

20113) i antall årlige vaksinasjoner med Pneumovax ifølge data fra reseptregisteret. Det er usikkert hvor lenge vaksinen gir beskyttelse, da antistoffkonsentrasjonen gradvis avtar etter vaksinasjonen. Vaksinen kan hos personer i risikogruppen kombineres med PKV, noe som gir en bredere dekning av serotyper, samt mulige immunologiske tilleggseffekter (1).

T-celleresponsen spiller en nøkkelrolle i den humorale immunresponsen, og er essensiell for aktivering av naive B-celler, som kan differensiere til plasma- og hukommelsesceller. Det er kjent at PPV23-vaksinen induserer T-celleuavhengig humoral immunrespons (7). I teorien innebærer dette at PPV23-vaksinen trolig fungerer ved å aktivere allerede eksisterende hukommelsesceller, som differensierer til antistoffsekreterende plasmaceller. På denne måten får man et økt nivå av sirkulerende antistoff, men kan ende opp med en redusert mengde antigenspesifikke hukommelsesceller. Det har imidlertid vært sprikende resultater i studier som har undersøkt dette (4).

1.4 Bivirkninger av 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine

Ved vaksinasjon eksponerer man kroppen for kroppsfremmed antigen i den hensikt å stimulere immunforsvaret til å etablere en immunrespons. Dette sammen med brudd av hudbarrieren gjør at vaksiner som alle andre legemidler innebærer en risiko for bivirkninger.

Pneumovax kan gi flere bivirkninger. De vanligste bivirkningene er ifølge Felleskatalogen feber og mindre lokale reaksjoner på innstikksted (smerte, ømhet, erytem, varme, hevelse og lokal indurasjon) (7.1), og opptrer hos over 1/10 vaksinerte. Revaksinasjon av personer i risikogruppen vurderes ifølge dagens retningslinjer etter 5-10 år (1). Det ser ut til at kortere tid fra primærvaksinasjon til revaksinasjon, samt høyere antistoffnivå før vaksinasjon øker risikoen for bivirkning etter PPV23-vaksinasjon (8).

En studie av Musher et al. undersøkte bivirkninger etter primærvaksinasjon opp mot revaksinasjon (3-5 år etter primærvaksinasjon). De grupperte også etter alder 50-64 år eller

over 65 år (9). De fant at den vanligste bivirkningen var lokal ømhet på innstikksted, som forekom hos 49-78% av alle deltakerne i studien. Det ble rapportert om sterk smerte hos 6% av de revaksinerte, mot 2% av de primærvaksinerte. Det var høyere forekomst av erytem, indurasjon og bruk av analgetika i revaksinasjonsgruppen sammenlignet med primærvaksinasjonsgruppen. Feber hadde lik forekomst på <3%. Det var en lavere forekomst av lokale og systemiske bivirkninger i den eldre studiepopulasjon sammenlignet med den yngre (9).

Arthus reaksjon er beskrevet for flere vaksiner, deriblant PPV23-vaksinen (10). Arthus reaksjon ble først beskrevet av Nicolas Maurice Arthus i 1903, da han injiserte serum fra hester subkutan hos kaniner. Etter hvert utviklet kaninene kraftigere lokale og systemiske reaksjoner med erytem, ødem, varme, sterile abscesser og leukocytose (11). Symptomene på Arthus reaksjon debuterer ofte 2-12 timer etter eksponering, og utvikler seg gradvis. De fleste går spontant tilbake innen en uke uten sekvele (10). I en fagartikkel av Peng et al. ble det foreslått at moderate tilfeller kan forsøkes behandlet med antihistaminer, og at alvorlige tilfeller med tegn til vevsnekrose kan behandles med kortison (10). Ved symptomdebut innen 4 timer etter vaksinasjon, og spesielt dersom det oppstår innen den første timen, bør type I hypersensitivitetsreaksjon med anafylaksi vurderes som en aktuell differensialdiagnose (5).

2 Materiale og metode

Studien er en kombinasjon av en retrospektiv case-serie og et systematisk litteratursøk. Det ble også innhentet relevant rådata fra eksperimentelle- og kohortstudier i litteratursøket, og gjennomført egne analyser (beskrevet i punkt 2.3).

2.1 Case-serie

Pasientcaser er hentet fra infeksjonsmedisinsk sengepost UNN Tromsø. Pasienter ble identifisert gjennom søk i DIPS ved bruk av programvaren *Nimes*. Søket omfattet pasienter ved UNN som f.o.m. 2017 t.o.m. 2020 hadde fått ICD-diagnosekode T88.1 (Andre komplikasjoner etter vaksinasjon, ikke klassifisert annet sted) og/eller Y59.9 (uspesifiserte vaksiner og biologiske substanser som årsak til bivirkning eller annen uønsket virkning). Det ble gjennom søket identifisert 15 individer. Etter gjennomgang av journal ble fem individer inkludert i henhold til inklusjonskriteriene under. Case-serien er presentert i tekst og tabellform (vedlegg 7.1)

Kriterier for inklusjon:

- 1) Fått Pneumovax inntil syv dager før innleggelse.
- 2) Kontaktårsak er symptomer relatert til innstikkssted.

2.2 Systematisk litteraturgjennomgang

For å oppnå et målrettet søk ble det valgt å fokusere på bivirkninger av 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine i det systematiske litteratursøket. Det ble først utformet og gjennomført et litteratursøk i PubMed-databasen med relevante ord, forkortelser og MESH-termer. Artikler ble så systematisk filtrert etter forhåndsdefinerte inklusjon- og eksklusjonskriterier. Grunnlag for inklusjon/eksklusjon av artikler fremkommer i figur 1. Relevant informasjon fra de inkluderte artiklene er sammenfattet i tabellform (vedlegg 7.8). Informasjon fra litteraturgjennomgangen presenteres også i tekst- og tabellform andre steder i oppgaven.

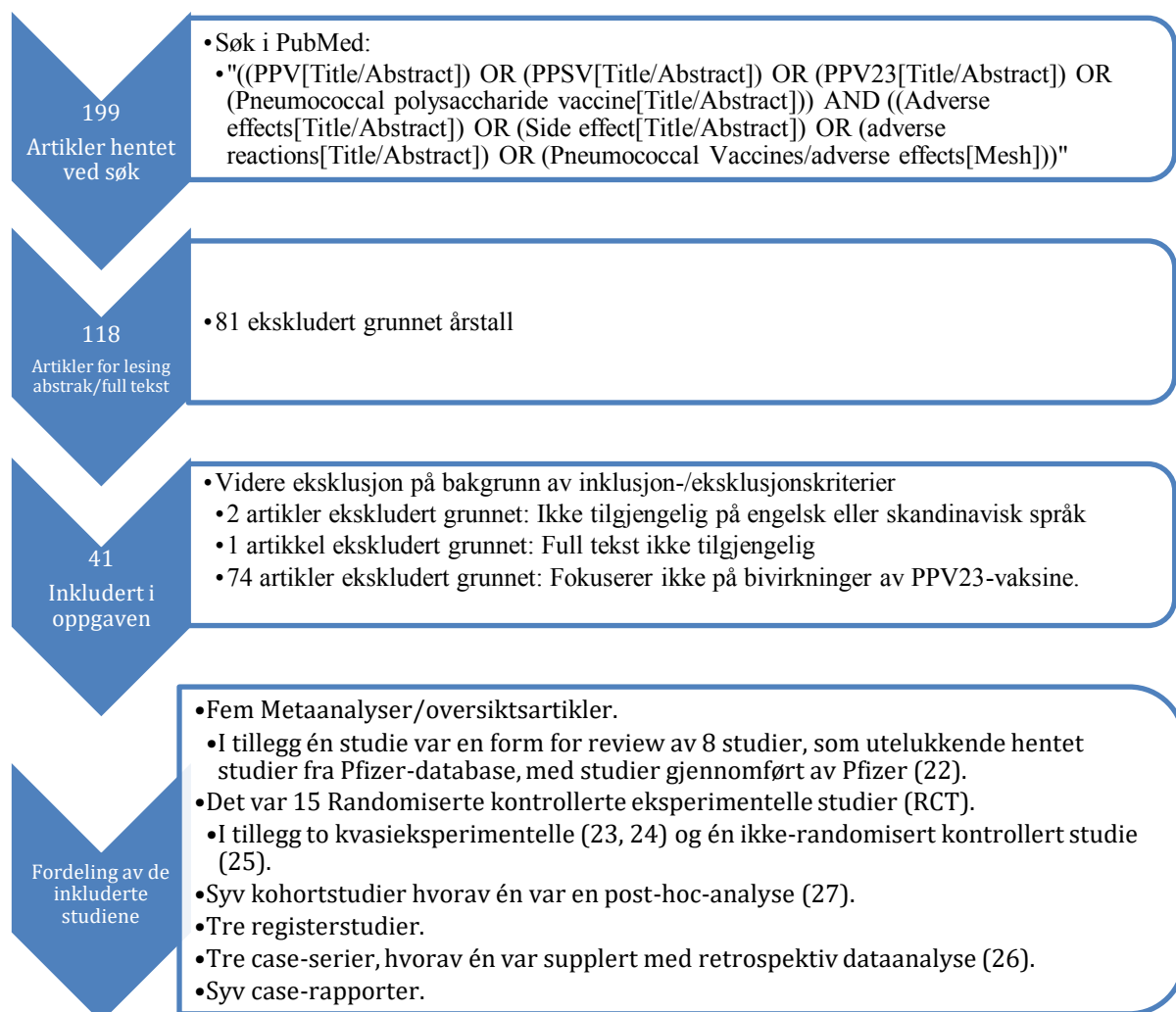
2.2.1 Inklusjonskriterier

- 1) Artikkel er skrevet på eller oversatt til engelsk, eller et skandinavisk språk.
- 2) Artikkel er publisert i løpet av de siste 10 år når den hentes (01.03.2011-01.03.2021).
- 3) Artikkel omhandler bivirkninger relatert til pneumokokkpolysakkaridvaksine.

2.2.2 Eksklusjonskriterier

- 1) Artikkel er ikke skrevet på/oversatt til engelsk, eller et skandinavisk språk.
- 2) Artikkel er eldre enn 10 år når den hentes (publisert før 01.03.2011).
- 3) Artikkelen fokuserer ikke på bivirkninger relatert til pneumokokkpolysakkaridvaksine.
- 4) Full tekst ikke tilgjengelig.

Figur 1: Illustrerer søket i PubMed gjennomført 01.03.2021 og utvelgelse av artikler:



2.3 Statistiske analyser

Fra eksperimentelle- og kohortstudier i litteratursøket ble det hentet ut rådata (vedlegg 7.3 og 7.4), som er summert i vedlegg 7.5. På bakgrunn av rådata i vedlegg 7.3 og 7.4 ble det gjennomført binær logistisk regresjonsanalyse i no events/no trials versjon. I Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) ble denne analysen gjennomført i generalized linear model. Resultatene fra disse analysene er presentert i vedlegg 7.6 og 7.7. Analysene ble gjennomført i henhold til råd fra Tom Wilsgaard, professor i epidemiologi og medisinsk statistikk ved Institutt for samfunnsmedisin, Norges arktiske universitet. Kriteriet for statistisk signifikans i oppgaven er satt til $p < 0,05$.

2.4 Etikk

Oppgaven er ledd i kvalitetssikringsarbeidet ved infeksjonsmedisinsk avdeling UNN Tromsø, i form av en case-serie av aktuelle pasientcaser supplert med gjennomgang av relevant litteratur. Basert på dette er oppgaven godkjent som kvalitetssikringsstudie av personvernombudet ved UNN og bruk av personsensitiv informasjon er gjennomført med grunnlag i Helsepersonelloven § 26. Ytterligere dispensasjon fra taushetsplikten fra Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk er derfor ikke påkrevd.

3 Resultater

3.1 Case-serie

Forløpet til fem pasienter innlagt ved infeksjonsmedisinsk sengepost med lokale bivirkninger etter PPV23-vaksinasjon ble gjennomgått. Et utdrag av data er presentert i tabellform (vedlegg 7.1). Alle pasientene var kvinner og hadde underliggende atopisk eller autoimmun sykdom. Alderen varierte fra 26-53 år. Alle de fem hadde symptomdebut innen 24 timer etter vaksinasjon, med lokale og systemiske symptomer. Ingen av pasientene fikk påvist mikrobe i blodkultur.

Pasient 1 var en 53 år gammel kvinne med kjent astma og ulcerøs kolitt. Det var ikke kjent om hun var immunisert fra tidligere. Samme dag som hun fikk PPV23-vaksine fikk hun feber, frostrier, oppkast, hodepine og redusert allmenntilstand, og hun ble innlagt på sykehus to dager etter vaksinasjon. Ved innkomst var hun febril med rektaltemperatur 38,4°C, og hadde forhøyede inflammasjonsmarkører med C-reaktivt protein (CRP) 177mg/L (normalt <5), leukocytose 19,2 x10⁹/L (normalt 4,0-11,0 x10⁹/L) med dominans av nøytrofile granulocytter. Ved undersøkelse fant man ved innstikkstedet diffust avgrenset erytem med varmeøkning, og området var ømt ved palpasjon. Med tentativ diagnose erysipelas/cellulitt ble startet opp antibiotikabehandling med Benzylpenicillin, Gentamicin og Klindamycin intravenøst (IV). Pasienten lå på intensivavdelingen det første døgnet grunnet hypotensjon (blodtrykk ved innkomst var 91/41mmHg). Hun fikk væske IV, men hadde ikke behov for vasopressor. Pasienten opplevde klinisk bedring dagen etter innleggelsen, og CRP var fallende to dager etter innleggelsen. Den lokale reaksjonen ble gradvis med omfattende og spredte seg rundt hele overarmen og like forbi albueleddet. Hun ble utkrevet etter fem dager på sykehus med videre peroral antibiotikabehandling.

Pasient 2 var en 51 år gammel kvinne med kjent astma og revmatoid artritt. Det var ikke kjent om hun var immunisert fra tidligere. Ett døgn etter at hun fikk PPV23-vaksine fikk hun feber, frostrier, og smerter fra innstikkstedet. Ved innkomst hadde hun temperatur på 37,0°C temporalt, samt forhøyede inflammasjonsmarkører med CRP 211mg/L (normalt <5), leukocytose 16,2 x10⁹/L (normalt 4,0-11,0 x10⁹/L) med dominans av nøytrofile granulocytter.

Ved undersøkelse ble det sett et 10x5cm eksantem i området vaksinen var satt. Eksantemet var diffust avgrenset til frisk hud og var palpasjonsømt. Hun ble behandlet med Kloxacillin IV for mistenkt cellulitt, og det var klinisk og biokjemisk bedring dagen etter innleggelsen i form av bedre allmenntilstand, samt fallende CRP og leukocytter. Hun ble utskrevet to dager etter innleggelse med videre peroral antibiotikabehandling.

Pasient 3 var en 31 år gammel kvinne med kjent psoriasisartritt og sakroillitt. Hun var behandlet for pneumoni (ukjent agens) én måned tidligere. Ni timer etter vaksinasjon med PPV23 og influensa-vaksine fikk hun feber, frostrier, oppkast, generalisert myalgi og smerter ved innstikksted. Ved innkomst (dagen etter vaksinasjon) hadde hun rektaltemperatur på 39,1°C, samt forhøyede inflammasjonsmarkører med CRP 38mg/L (normalt <5) og leukocytose 16,0 x10⁹/L (normalt 4,0-11,0 x10⁹/L) med dominans av nøytrofile granulocytter. Ved undersøkelse ble det sett et erytematøst område rundt innstikkstedet. Dagen etter innleggelse var erytemet økt i utbredelse med 1-2 cm, men hun følte seg i bedre form. Dagen etter innleggelsen ble det startet antibiotikabehandling med Benzylpenicillin IV for mistenkt erysipelas. Leukocytene var fallende fra dagen etter oppstart antibiotika, og CRP falt to dager etter oppstart antibiotika. Hun ble utskrevet etter fem dager på sykehus med videre peroral antibiotikabehandling.

Pasient 4 var en 52 år gammel kvinne med kjent Chrons sykdom og seronegativ revmatoid artritt. Det var ikke kjent om hun var immunisert fra tidligere. Samme dag som PPV23 fikk hun redusert allmenntilstand, frostrier og feberfølelse. Ved innkomst (to dager etter vaksinasjon) hadde hun temperatur 39,9°C temporalt, samt forhøyede inflammasjonsmarkører med CRP 122mg/L (normalt <5) og leukocytose 14,5 x10⁹/L (normalt 4,0-11,0 x10⁹/L) med dominans av nøytrofile granulocytter. Ved undersøkelse så man et større erytematøst område med lett infiltrasjon og varmeøkning, som var klart avgrenset og ømt ved palpasjon. Det ble gitt en dose Cefotaxim IV før videre behandling med Kloxacillin IV for mistenkt cellulitt. Det var klinisk bedring og hun var afebril dagen etter innleggelse. To dager etter innleggelse fallende leukocytter, dagen etter også fallende CRP. Hun ble utskrevet etter seks dager på sykehus uten videre antibiotikabehandling.

Pasient 5 var en 26 år gammel kvinne med astma og allergisk rhinitt. Det var ikke kjent om hun var immunisert fra tidligere. Samme dag som PPV23 fikk hun redusert allmenntilstand, feber, frostrier og økende smerter fra innstikkstedet. Ved innleggelse (dagen etter vaksinasjon) hadde hun temperatur på 39,0°C temporalt, samt økte inflammasjonsmarkører med CRP 69mg/L (normalt <5) og leukocytose 22,5 x10⁹/L (normalt 4,0-11,0 x10⁹/L) med dominans av nøytrofile granulocytter. Ved undersøkelse ble det observert to mindre erytem distalt for innstikkstedet, samt diffus rødme og lett ødem på innstikkstedet. Hun ble behandlet med Benzylpenicillin, Klindamycin og Gentamicin IV (Gentamicin seponert etter to dager) for mistenkt cellulitt. Hun opplevde klinisk bedring dagen etter innleggelse, mens erytemet økte i utbredelse til og med dag tre på sykehus. Leukocytene var fallende dagen etter innleggelse, mens CRP falt tre dager etter innleggelse. Hun ble utskrevet etter seks dager på sykehus, med antibiotikabehandling i totalt syv dager (tre dager IV, fire dager per os).

3.2 Systematisk litteraturgjennomgang

Gjennom systematisk litteratursøk ble det identifisert 41 artikler som er inkludert i denne gjennomgangen. Resultatet av litteratursøket er oppgitt i en egen tabell som vedlegg i slutten av oppgaven, se vedlegg 7.8.

3.2.1 Analyse av eksperimentelle studier og kohortstudier

De 18 kontrollerte eksperimentelle studiene og de 7 kohortstudiene danner grunnlaget for en systematisk datainnsamling. Av disse ble én eksperimentell studie (12) og én kohortstudie (13) ekskludert fra oversikten grunnet at det ikke var mulig å hente ut relevant data, dermed ble totalt 23 studier inkludert i analysen. Av disse var 6 helt/delvis revaksinasjonsstudier (14-19), mens 3 hadde eksklusjonskriterium som kun utelukker vaksinerte innenfor siste 3-5 år (altså kunne deltakerne være vaksinert for mer enn 3-5 år siden uten at dette ble registrert) (20-22). Resterende studier inkluderte kun pneumokokkvaksinenaive. Det var stor heterogenitet i metode for registrering av bivirkninger, og i hvilke bivirkninger som ble registrert. Det ble derfor gjort en vurdering av hvilke parametere som skulle inkluderes i analysen basert på hvilke parametere som var hyppigst brukt. Det ble inkludert 4 lokale (smerte, erytem, hevelse og redusert armbevegelighet) og 5 systemiske (feber, utmattelse, myalgi, frostrier og hodepine).

De observasjonelle studiene i gjennomgangen kontrollerte vaksinen opp mot andre pneumokokkvaksiner, andre vaksiner, eller i kombinasjoner med disse. Ingen kontrollerte 23-valent PPV mot placebo. Dette har vært gjort tidligere (9). I én studie (23) hvor det ble brukt kombinasjoner av to separate vaksiner (influenza og PPV23) hos samme individ, ble det kun inkludert data som med overveiende sannsynlighet kunne tilskrives PPV23-vaksinasjon.

Resultat av datainnsamlingen er i sin helhet fremstilt i vedlegg 7.3-7.5 (vedlegg 7.5 er basert på data fra alle de 23 studiene, og skiller ikke mellom primær- og revaksinasjon). Lokale bivirkninger forekom hyppigere enn systemiske bivirkninger (65,2% mot 38,3%). Av de lokale bivirkningene var smerte i relasjon til innstikkssted vanligst med en forekomst på 35,3%. Redusert armbevegelighet forekom hos 21,4%. Erytem og hevelse forekom hos hhv.

9,9% og 9,4%. Av de systemiske bivirkningene var utmattelse vanligst (16,7%), etterfulgt av myalgi (15,1%), frostrier (12,8%), hodepine (10,7%) og feber (8,1%). Ingen av studiene rapporterte om alvorlige bivirkninger eller dødsfall som kunne knyttes til vaksinasjon under studieperioden. Det bemerkes at det var et stort spenn i forekomst av bivirkninger mellom studiene. Dette kan trolig ses i sammenheng med metode for innrapportering av bivirkninger som også varierer mellom studiene (dagbok, rapportkort, kontrolltime hos helsepersonell, daglig kontroll av helsepersonell). Noen studier utstyrte deltakerne med termometer for å måle temperatur (17, 18, 24, 25), mens andre ikke gjorde det. Det var også variasjoner i definisjon av feber.

Med grunnlag i data hentet fra de 23 studiene ble det gjennomført binær logistisk regresjonsanalyse i no events/no trial versjon, dette ble gjennomført i generalized linear model i SPSS. Analysene ble gjort for alle de 23 observasjonelle studiene som er inkludert i denne gjennomgangen. Resultat og forklaring av analysene finnes i vedlegg 7.6 og 7.7. Ved revaksinasjon, sammenlignet med primæraksinasjon, var det en signifikant økt risiko for både lokale og systemiske bivirkninger (OR henholdsvis 3,69 og 3,56). Av lokale bivirkninger var det signifikant økt risiko for smerte (OR 1,94), erytem (OR 3,34), hevelse (3,79) og redusert armbevegelse (OR 1,50). Av de systemiske var det signifikant økt risiko for utmattelse (OR 6,81), hodepine (OR 4,23) og myalgi (OR 8,18). Det var signifikant redusert risiko for feber ved revaksinasjon (OR 0,68). Det var ingen forskjell i forekomst av frostrier.

Det ble også gjort analyser av risikoen for bivirkninger i studier hvor det ble brukt dagbok eller registreringskort som deltakerne fylte ut, sammenlignet med alle andre måter å registrere bivirkninger. Ved bruk av dagbok/registreringskort var det signifikant høyere risiko for registrering av smerte (OR 3,01). Det var signifikant lavere risiko for registrering av erytem (OR 0,60) og feber (OR 0,48). For hevelse og utmattelse var det ingen forskjell. For de resterende bivirkningene var det ikke tilgjengelig data for analyse.

3.2.2 Metaanalyser/oversiktsartikler

En oversiktsartikkel av Walters et al. hadde ikke tilgjengelig data for metaanalyse av bivirkninger. Én av studiene inkludert av Tseimakh et al. fra 2005 rapporterte erytem hos 22%, samt feber og hodepine hos 5% av PPV23-vaksinerte sammenlignet med en kontrollgruppe. En annen studie av Dransfielt et al. sammenlignet bivirkninger av PPV23 (n=64) med PKV7 (n=57). De fant signifikant høyere forekomst av utmattelse (OR 2,4) og erytem < 15 cm (OR 3,52) hos PPV23-vaksinerte. De fant ingen signifikant forskjell i hodepine, feber, smerte, hevelse eller redusert bevegelsesutslag. To andre studier rapporterte at det ikke var noen bivirkninger i forbindelse med PPV23-vaksinasjon (26).

En oversiktsartikkel av Vadlamudi et al. inkluderte fem studier (fire av de fem studiene er også inkludert i denne oppgaven) som sammenlignet én dose av henholdsvis PKV13 og PPV23 hos ikke-immunsupprimerte. To studier hadde tidligere PPV-vaksinerte, mens 3 studier hadde tidligere vaksina-naive. Hos pneumokokk-naive var det en signifikant høyere forekomst av lokale bivirkninger hos PKV13-vaksinerte sammenlignet med PPV23 (RR 1,15, $p < 0,05$). Man så tilsvarende motsatt effekt hos de som var PPV23-vaksinert innenfor siste 5 år, der var det lavere risiko for lokale bivirkninger hos PKV13-vaksinerte sammenlignet med PPV23 (RR 0,88, $p < 0,05$). Subanalyser gruppert etter alder fant at individer yngre enn 65 år hadde høyere risiko for feber og utmattelse ($p < 0,05$) (27).

En oversiktsartikkel av Remschmidt et al. inkluderte 14 observasjonsstudier som sammenlignet PPV23 primær- og revaksinasjon hos eldre over 50 år. Forfatterne bemerket stor variasjon i frekvens av bivirkninger mellom studiene. Studiene hvor pasienter førte daglig dagbok hadde høyere frekvens av bivirkninger, men også innad i denne gruppen var det stor variasjon. En av studiene fant at revaksinasjon var uavhengig risikofaktor for lokale bivirkninger. En annen studie fant at revaksinasjon var risikofaktor for plutselig legetime. En tredje studie fant at revaksinasjon var en uavhengig risikofaktor for erytem og hevelse på innstikkstedet. Ingen av studiene fant alvorlige bivirkninger i observasjonsperioden. Fire studier undersøkte korrelasjon mellom bivirkninger og høyere antistoffnivå før vaksinasjon, og 3 av 4 fant en slik korrelasjon (8).

Makris et al. undersøkte blant annet bivirkninger av PPV23 hos gravide. De inkluderte to kohort- og syv randomiserte kontrollerte studier (RCT). Studien fant ikke holdepunkter for signifikant økt risiko for krybbedød, spontanabort eller medfødte misdannelser sammenlignet med placebo (28). Sehatzadeh et al. undersøkte blant annet effekt av PPV-vaksinasjon hos personer med kronisk obstruktiv lungesykdom. De brukte til dette én RCT med 600 deltakere av Alfageme et al., som angivelig ikke rapporterte om noen bivirkninger i forbindelse med vaksinasjon (29). En oversiktsartikkel av Juergens et al. hentet kun studier fra Pfizers database. De undersøkte «late onset injection site reactions (ISR), definert som 6-14 dager etter vaksinasjon. Tre inkluderte studier omtalte PPV23 (alle er også inkludert i denne studien). Forfatterne konkluderte med at det ikke var tilfeller av late onset ISR hos PPV23-vaksinerte, og at lokale bivirkninger utelukkende debuterte innen fem dager etter vaksinasjon (30).

3.2.3 Registerstudier

I en studie av Kim et al. ble det undersøkt meldte bivirkninger og erstatningskrav etter vaksinasjon. De fant at PPV23 var den nest hyppigste årsaken til meldt vaksinebivirkning med en frekvens på 4,5-7,3/100 000 doser satt. Forfatterne bemerket også at 25 caser (45% av totalt antall) av vaksinerelaterte hud/bindevevsreaksjoner hadde opphav i PPV23-vaksinasjon. Av disse utviklet 33% symptomer på vaksinasjonsdagen, noe forfatterne mente kunne indikere at det skyldtes en inflammatorisk reaksjon heller enn en infeksjon (31).

Miller et al. undersøkte forekomsten av bivirkninger etter PPV23-vaksinasjon i USA fra 1990-2013 med data hentet fra Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) (32). Det ble i perioden meldt 25 168 bivirkninger (frekvens 23/100 000 doser) etter PPV23-vaksinasjon. Helsepersonell var oftest melder av bivirkninger (42%). 92% av bivirkningene var kategorisert som ikke-alvorlige. 86% var hos voksne ≥ 19 år. For barn (2-18 år) var den vanligste bivirkningen feber (42%) etterfulgt av erytem (30%), smerte (24%), og hevelse (19%). For voksne var den vanligste bivirkningen erytem (31%), etterfulgt av smerte (26%), feber (22%) og hevelse (22%). Det ble i tidsperioden også meldt 2725 tilfeller (2,5/100 000 doser) av cellulitt, hvor symptomene debuterte innen 7 dager etter vaksinasjon hos 94% (32).

3.2.4 Case-serier/case-rapporter

En kombinert case-serie og retrospektiv dataanalyse av Han et al. presenterte fem caser hvor barn/ungdom med sigdcellesykdom opplevde bivirkninger etter PPV23-vaksinasjon (33). Alderen varierte fra 2-22 år, og alle opplevde lokal hevelse på innstikkstedet. Tre hadde dokumentert feber, mens fire hadde forhøyede leukocytter ($12,4-39,8 \times 10^9/L$ (normalt $4,0-11,0 \times 10^9/L$)). Tre ble innlagt på sykehus, behandlet for mistenkt cellulitt, og utskrevet etter henholdsvis to, tre og fire dager. Forfatterne hentet ut data fra VAERS som viste høyere insidens av bivirkninger etter PPV23-vaksinasjon hos pasienter med sigdcellesykdom sammenlignet med andre pasienter. En annen studie av Daniels et al. drøftet forløpet til en fem år gammel jente med sigdcellesykdom og kronisk splenomegali som ble revaksinert med PPV23 etter 2,5 år (34). Morgenen etter vaksinasjon hadde hun feber på $39,4^\circ C$, hodepine, smerter i nakke og arm, hevelse, ødem og erytem høyre arm. Hun ble innlagt og initialt behandlet med én dose Ceftriakson. Dette ble seponert da blodkultur var negativt, og hun ble videre symptomlindret med NSAIDs. Det var en spontan tilbakegang av symptomer 24 timer etter hjemkomst.

En case-serie av Von Elten et al. omhandlet fem voksne personer som opplevde cellulitt-lignende reaksjoner etter samtidig PPV23- og influensavaksinasjon (35). 4/5 var pneumokokkvaksinenaive. Alle fem fikk feber over $38,6^\circ C$ innen 24 timer etter vaksinasjon, og opplevde enten frostrier eller oppkast. Alle hadde erytem, hevelse og økt varme ved injeksjonssted. Innen dag 3-4 hadde den lokale reaksjonen utbredt seg betydelig. Alle hadde forhøyede leukocytter ($19,2-29,7 \times 10^9/L$ (normalt $4,0-11,0 \times 10^9/L$) med dominerende nøytrofile). Fire ble innlagt på sykehus og tre av dem fikk antibiotikabehandling. Grunnet terapivikt tross aggressiv antibiotikabehandling hos to av de innlagte ble de forsøkt med flere forskjellige typer intravenøs antibiotika. Innen dag 5-7 etter vaksinasjon opplevde alle bedring.

Tre andre case-rapporter omhandlet ulike lokale reaksjoner som ble vurdert som henholdsvis vaksine-indusert forverring av psoriasis, dermal hypersensitivitetsreaksjon og pseudoartritt (36-38). En case-rapport omhandlet en systemisk reaksjon som ble vurdert til å være vaksine-indusert eosinofil-pneumoni (39).

4 Diskusjon

4.1 Systematisk litteraturgjennomgang og statistiske analyser

Grunnet heterogeniteten mellom studiene – herunder kombinasjoner av vaksiner gitt, metode og tidsrom for rapportering av bivirkninger, hvilke bivirkninger som registreres, morbiditetsnivå og alder på deltakerne, var ikke denne systematiske gjennomgangen passende for en metaanalyse. Funnene er derfor heller oppsummert og presentert i tekst- og tabellform. Heterogeniteten til studiene må også tas i betraktning når data presentert i denne studien skal tolkes. Det ble ikke justert for andre faktorer (alder, komorbiditet, og lignende) i analysene i denne studien. Dette kan være en styrke, da funnene representerer en bredere populasjon, og det er relativt stor heterogenitet også i gruppen med indikasjon for PPV23-vaksinasjon. Det kan også være en svakhet da det ikke kan si noe om den spesifikke risikoen for individer innenfor hver av de enkelte vaksineindikasjonene eller risikoprofilene.

Metode og tidsperiode for registrering av bivirkninger varierte i stor grad mellom de inkluderte studiene. Tidsperioden varierte fra 2-28 døgn, og metoden varierte fra dagbok/rapporteringskort utfyllt av deltakerne, spørreskjema ved kontroll, daglig observasjon av helsepersonell, telefonsamtale, og kontrolltime med spørsmål/undersøkelse av helsepersonell. Denne studien finner at det ved bruk av dagbok/rapporteringskort er høyere forekomst av individer som angir smerte (OR 3,01), og lavere forekomst av individer som angir erytem (OR 0,60) og feber (OR 0,48) som bivirkning sammenlignet med andre metoder for registrering. Det kan tenkes at dette skyldes at smerte er et mer subjektivt symptom, mens rødme/erytem og målt feber oftere er objektive funn. Dette underbygger funn gjort i tidligere studier (8). Skjevheten i forekomsten av ulike bivirkninger avhengig av registreringsmetode, er viktig å kjenne til ved tolkning av resultater for bivirkninger etter vaksinasjon i enkeltstudier.

Revaksinasjon med PPV23-vaksine etter alle former for pneumokokkvaksinasjon øker signifikant risikoen for lokale og systemiske bivirkninger. Dette underbygger funn i tidligere studier (8, 13, 18). Risikoen øker signifikant for smerte, erytem, hevelse, redusert armbevegelse, utmattelse, hodepine og myalgi, mens risikoen for feber synker. Tidligere

studier har også funnet en korrelasjon mellom økte antistoffnivåer før vaksinasjon og forekomsten av bivirkninger (8). Det er nærliggende å tro at risikoen for bivirkninger etter PPV23-vaksinasjon kan overføres til de med gjennomgått pneumokokksykdom.

Vi vet at forekomsten av bivirkninger etter PPV23-vaksinasjon er relativt høy sammenlignet med de fleste andre vaksiner, og er funnet å utgjøre nesten halvparten (45%) av meldte vaksinerelaterte hud- og bindevevsinfeksjoner (31). Cellulitt har i USA vært meldt med en frekvens på 2,5/100 000 doser PPV23-vaksine satt (32). Vi vet også at høyere nivå av sirkulerende antistoff og revaksinasjon er risikofaktorer for økt forekomst av, og kraftigere bivirkninger (8). Det er ingen logisk grunnlag for å anta at PPV23-vaksinen oftere vil gi en infeksjon sammenlignet med andre vaksiner. I sum kan dette indikere at det i flere tilfeller ikke er en infeksjons, men immunologisk komponent som danner grunnlaget for bivirkningene, og at det dermed dreier seg om en hypersensitivitetsreaksjon.

4.2 Case-serie

Spørsmålet er hvilken gruppe pasientene i denne case-serien faller inn under, infeksjon eller hypersensitivitetsreaksjon. Pasient nr. 3 fikk satt både PPV23- og influensavaksine samtidig. Det ble ikke dokumentert hvilken vaksine som ble satt i hvilken arm, og det er derfor uklart om funnene hos denne pasienten skyldes influensavaksinasjon, pneumokokkvaksinasjon, eller en kombinasjon av disse. Pasient nr. 5 hadde tatt influensavaksine i motsatt arm to dager før vaksinasjon med PPV23, og de lokale symptomene oppstod i armen hvor sistnevnte vaksine var satt.

Alle de fem casene i case-serien ble meldt til FHI som bivirkning etter vaksinasjon. For pasient nr. 5 forelå det enda ikke vurdering fra FHI. For de fire andre uttalte FHI at store lokalreaksjoner til forveksling kan ligne erysipelas og andre bløtvevsinfeksjoner, og at det finnes kasuistikker med betydelig økning av inflammasjonsmarkører etter vaksinasjon. Det ble bemerket at infeksjon som følge av vaksinasjon praktisk talt ikke forekommer i land med vår standard for hygiene og medisinsk utstyr. For pasient 2 og 4 ble det vurdert som sannsynlig ikke-infeksiøs lokalreaksjon etter vaksinasjon, mens det ble vurdert som en mulig sammenheng mellom systemisk påvirkning og PPV23. For pasient 1 og 3 ble det vurdert en

mulig årsakssammenheng mellom symptomene til pasientene og PPV23. For alle fire ble det også vurdert å være mulig infeksjøs betinget. FHI påpekte at store lokalreaksjoner er plagsomme, men ufarlige, og utgjør ikke kontraindikasjon mot revaksinasjon i henhold til anbefalinger.

Alle pasientene i case-serien hadde underliggende hypersensitivitets eller autoimmune tilstander. Dette kan indikere at denne gruppen er disponert for immunologisk betingede bivirkninger etter PPV23-vaksinasjon, men det kan også være et tilfeldig funn ettersom personer med autoimmune tilstander utgjør en betydelig andel av gruppen med indikasjon for vaksinasjon med PPV23. Studier som sammenligner vaksinasjon av disse pasientgruppene med andre individer er nødvendig for å avklare dette.

Kort tid fra vaksinasjon til symptomstart kan tyde på hypersensitivitetsreaksjon. Rasjonalet bak dette er at ved infeksjon etter vaksinasjon vil en mikrobe trenge tid på å formere og spre seg på en slik måte at den gir lokale og systemiske symptomer. Dette i motsetning til en hypersensitivitetsreaksjon hvor sirkulerende antistoff på kort tid kan skape en reaksjon mot antigen i vaksinen (timer-døgn) (10). Alle pasientene i denne case-serien hadde symptomdebut innen ett døgn etter vaksinasjon. Av disse hadde pasient 3 kortest tid til symptomdebut (ca. 9 timer), og var samtidig den eneste med kjent potensiell immunitet (pneumoni én måned før vaksinasjon).

Alle pasientene hadde feber, leukocytose og forhøyet CRP. Dette kan representere infeksjon, men er også rapportert ved store bivirkninger etter vaksinasjon, og representerer kun en immunrespons. Alle de fem hadde negative blodkulturer, men mindre enn 5% av pasienter med hud/bløtvevsinfeksjon vil ha positiv blodkultur (40). Alle pasientene ble behandlet med antibiotika. Hos samtlige begynte leukocytene å falle 1-2 dager etter oppstart av antibiotika, mens CRP falt etter 1-3 dager. Dette tilsvarer forventet effekt av antibiotikabehandling ved hudinfeksjon (41), men kan også representere spontant fall etter hypersensitivitetsreaksjon som tilfeldig sammenfaller med behandling (10). Alle opplevde også subjektiv bedring etter ett døgn på sykehus (pasient 3 fikk ikke behandling første dag).

I studien av Von Elten et al. hvor fem personer etter PPV23- og influensavaksinasjon fikk cellulitt-lignende symptomer, fikk kun 3/5 antibiotikabehandling, men samtlige opplevde klinisk bedring 5-7 dager etter vaksinasjon (35). En annen case-rapport om en fem år gammel jente med sigdcellesykdom som morgenen etter vaksinasjon hadde erytem, hevelse, smerte, hodepine og feber (39,4 grader), som initialt fikk IV antibiotikabehandling, som ble seponert da blodkultur var negativ. Hun ble smertelindret med NSAIDs, og symptomene gikk spontant tilbake (34). Det kan riktignok ikke sies med sikkerhet hvorvidt de tre som mottok antibiotikabehandling hadde en reell cellulitt, men det kan sies at de 3 som ikke fikk behandling med høy sannsynlighet ikke hadde en infeksjon.

Da symptomene for hud/bløtvevsinfeksjon i stor grad sammenfaller med mulige bivirkninger av PPV23-vaksinasjon, er det klinisk utfordrende å skille disse fra hverandre. Det finnes i dag ingen konsensus for diagnostisering av hypersensitivitetsreaksjon, og hud/bløtvevsinfeksjon er ofte utfordrende å utelukke. Generelt ser det ut til å være en uforholdsmessig overhyppighet av meldte tilfeller av cellulitt hos PPV23-vaksinerte. Symptomstart tidlig i forløpet (fra timer til ett døgn) og tidligere immunisering (vaksinasjon eller pneumokokksykdom) kan være prediktive faktorer for hypersensitivitetsreaksjon. Det kan også tenkes at andre atopiske/autoimmune sykdommer gir en økt risiko. Grunnet kompleksiteten i problemstillingen og den relativt lave forekomsten er dette i stor grad anekdotisk, og det finnes ikke kliniske studier som sikkert bekrefter eller avkrefter dette.

5 Konklusjon

Vaksinasjon med 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine er en relativt hyppig årsak til meldte vaksinerelaterte bivirkninger sammenlignet med andre vaksiner. Ved vaksinasjon med 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine forekommer lokale bivirkninger oftere enn systemiske. Smerte er den hyppigste lokale bivirkningen, mens utmattelse er den vanligste systemiske bivirkningen. Revaksinasjon er forbundet med både økt forekomst, og mer omfattende bivirkninger, sammenlignet med primærvaksinasjon. Det er stor diskrepans mellom resultatene i enkeltstudier med hensyn til bivirkninger, trolig grunnet ulike parametere og metoder for innrapportering. I klinisk praksis kan det være utfordrende å skille en vaksineindusert hypersensitivitetsreaksjon fra en infeksjon, og det foreligger ingen etablert konsensus for vurderingen av dette. Kjennskap til vaksinerelaterte immunologiske ikke-infeksiøse bivirkninger er viktig for å kunne gjøre en adekvat klinisk vurdering og starte riktig behandling basert på opplysninger i anamnese og klinikk. For casene i denne case-serien er det faktorer som veier både for og mot infeksøs etiologi. Da alle er behandlet som ved infeksjon og responsen på behandling er lik den man forventer ved en hypersensitivitetsreaksjon, er det ikke mulig å konkludere om etiologien bak disse pasientforløpene.

Bivirkninger etter vaksinasjon forekommer i varierende frekvens og alvorlighetsgrad. Dersom helsepersonell fatter mistanke om alvorlige bivirkninger etter vaksinasjon skal disse meldes til FHI, som vurderer og registrerer hendelser i Bivirkningsregisteret. At klinikere melder alle mistenkte alvorlige bivirkninger er avgjørende for at sjeldne bivirkninger kan oppdages og intervenseres mot. Dette kan ha enorme helsemessige og økonomiske konsekvenser på globalt nivå.

6 Referanser

1. Folkehelseinstituttet. Pneumokokkvaksine - veileder for helsepersonell fhi.no: Folkehelseinstituttet; [updated 05.03.20. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/pneumokokkvaksinasjon---veileder-fo/>.
2. Stuge TB. Immunsystemet: Store Medisinske Leksikon; [updated 17.06.2019. Available from: https://sml.snl.no/immunsystemet#-Medfødt_og_ervertet_immunitet.
3. Wang X, Yuan T, Yuan J, Su Y, Sun X, Wu J, et al. Expression of Toll-Like Receptor 2 by Dendritic Cells Is Essential for the DnaJ- Δ A146Ply-Mediated Th1 Immune Response against *Streptococcus pneumoniae*. *Infection and Immunity*. 2018;86(3):e00651-17.
4. Papadatou I, Tzovara I, Licciardi PV. The Role of Serotype-Specific Immunological Memory in Pneumococcal Vaccination: Current Knowledge and Future Prospects. *Vaccines*. 2019;7(1):13.
5. Sarti L, Lezmi G, Mori F, Giovannini M, Caubet JC. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to vaccines. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(9):883-96.
6. Aaberge I, Aase A, Arnesen T, Bergsager G, Berild J, Blystad H, et al. Barnevaksinasjonsprogrammet i Norge. Rapport for 2018. www.fhi.no: Folkehelseinstituttet - Avdeling for vaksineforebyggbare sykdommer; 2019.
7. Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis*. 1992;165 Suppl 1:S49-52.
8. Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Bogdan C, Falkenhorst G. Effectiveness, immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine revaccinations in the elderly: a systematic review. *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):711-.
9. Musher DM, Manof SB, Liss C, McFetridge RD, Marchese RD, Bushnell B, et al. 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(4):516-24.
10. Peng B, Wei M, Zhu FC, Li JX. The vaccines-associated Arthus reaction. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(11):2769-77.
11. Stetson CA, Jr. Similarities in the mechanisms determining the Arthus and Shwartzman phenomena. *J Exp Med*. 1951;94(4):347-58.
12. Ulanova M, Huska B, Desbiens A, Gaultier GN, Domonkos V, McCready WG. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-naïve and previously immunized adult patients with severe chronic kidney disease. *Vaccine*. 2021;39(4):699-710.
13. Ohshima N, Nagai H, Matsui H, Akashi S, Makino T, Akeda Y, et al. Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. *Vaccine*. 2014;32(10):1181-6.
14. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2013;31(35):3585-93.
15. Thisyakorn U, Chokephaibulkit K, Kosalaraksa P, Benjaponpitak S, Pancharoen C, Chuenkitmongkol S. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine as a booster dose in 12- to 18-month-old children primed with 3

- doses of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(7):1859-65.
16. Pomat WS, van den Biggelaar AH, Phuanukoonnon S, Francis J, Jacoby P, Siba PM, et al. Safety and immunogenicity of neonatal pneumococcal conjugate vaccination in Papua New Guinean children: a randomised controlled trial. *PLoS One.* 2013;8(2):e56698.
 17. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine.* 2013;31(35):3594-602.
 18. Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, Takahashi K, Iino T, Sawata M, et al. Time interval of revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine more than 5 years does not affect the immunogenicity and safety in the Japanese elderly. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(8):1931-8.
 19. Hammitt LL, Bulkow LR, Singleton RJ, Nuorti JP, Hummel KB, Miernyk KM, et al. Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hyporesponsiveness. *Vaccine.* 2011;29(12):2287-95.
 20. Alten R, Bingham CO, 3rd, Cohen SB, Curtis JR, Kelly S, Wong D, et al. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:231.
 21. Grabar S, Groh M, Bahuaud M, Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine.* 2017;35(37):4877-85.
 22. Eriksson M, Käyhty H, Saha H, Lahdenkari M, Koskinen P, Mäkisalo H, et al. A randomized, controlled trial comparing the immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination to a repeated dose 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2020;22(4):e13343.
 23. Nakashima K, Aoshima M, Ohfuji S, Yamawaki S, Nemoto M, Hasegawa S, et al. Immunogenicity of simultaneous versus sequential administration of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and a quadrivalent influenza vaccine in older individuals: A randomized, open-label, non-inferiority trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(8):1923-30.
 24. Vandecasteele SJ, De Bacquer D, Caluwe R, Ombelet S, Van Vlem B. Immunogenicity and safety of the 13-valent Pneumococcal Conjugate vaccine in 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-naïve and pre-immunized patients under treatment with chronic haemodialysis: a longitudinal quasi-experimental phase IV study. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(1):65-71.
 25. Li G, Liang Q, Shi J, Hu Y, Li H, Wei W, et al. Safety and immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in 2 to 70 year old healthy people in China: A phase III double blind, randomized clinical trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(3):699-703.
 26. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):Cd001390.
 27. Vadlamudi NK, Parhar K, Altre Malana KL, Kang A, Marra F. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2019;37(8):1021-9.

28. Makris MC, Polyzos KA, Mavros MN, Athanasiou S, Rafailidis PI, Falagas ME. Safety of hepatitis B, pneumococcal polysaccharide and meningococcal polysaccharide vaccines in pregnancy: a systematic review. *Drug Saf.* 2012;35(1):1-14.
29. Sehatzadeh S. Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based review. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2012;12(3):1-64.
30. Juergens C, Trammel J, Shoji Y, Patterson S, Watson W, Webber C, et al. Late onset of injection site reactions after vaccination with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adult study populations. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(8):1948-56.
31. Kim MK, Lee YK, Kim TE, Kong I, Yang HJ, Suh ES. Surveillance and compensation claims for adverse events following immunization from 2011 to 2016 in the Republic of Korea. *Clin Exp Vaccine Res.* 2017;6(2):146-55.
32. Miller ER, Moro PL, Cano M, Lewis P, Bryant-Genevier M, Shimabukuro TT. Post-licensure safety surveillance of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2013. *Vaccine.* 2016;34(25):2841-6.
33. Han J, Kemiki O, Hsu LL, Rivers AE. Adverse Reactions to Pneumococcal Vaccine in Pediatric and Adolescent Patients with Sickle Cell Disease. *Pharmacotherapy.* 2015;35(7):696-700.
34. Daniels CC, Shelton CM, Bass PJ, Wang WC, Suda KJ. Limb swelling in a pediatric sickle cell patient after revaccination with pneumococcal vaccine. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(2):261-3.
35. von Elten KA, Duran LL, Banks TA, Banks TA, Collins LC, Collins LC. Systemic inflammatory reaction after pneumococcal vaccine: a case series. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(6):1767-70.
36. Yoneyama S, Kamiya K, Kishimoto M, Komine M, Ohtsuki M. Generalized exacerbation of psoriasis vulgaris induced by pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Dermatol.* 2019;46(11):e442-e3.
37. Abdalla A, Sebaoui S, Alraqi S. Diffuse cutaneous reaction following PPV-23 pneumococcal vaccine: an immunisation-associated hypersensitivity vasculitis. *BMJ Case Rep.* 2020;13(3).
38. Floyd MW, Boyce BM, Castellan RM, McDonough EB. Pseudoseptic arthritis of the shoulder following pneumococcal vaccination. *Orthopedics.* 2012;35(1):e101-3.
39. Kikuchi R, Iwai Y, Watanabe Y, Nakamura H, Aoshiba K. Acute respiratory failure due to eosinophilic pneumonia following pneumococcal vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(12):2914-6.
40. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):147-59.
41. Bruun T, Oppegaard O, Hufthammer KO, Langeland N, Skrede S. Early Response in Cellulitis: A Prospective Study of Dynamics and Predictors. *Clin Infect Dis.* 2016;63(8):1034-41.
42. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. *Vaccine.* 2013;31(35):3577-84.
43. Huang L, Wang L, Li H, Hu Y, Ru W, Han W, et al. A phase III clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

- (PPV23) in healthy children, adults, and elderly. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(1):249-55.
44. Maréchal C, Lal H, Poder A, Ferguson M, Enweonye I, Heineman TC, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥ 50 years of age: A randomized trial. *Vaccine.* 2018;36(29):4278-86.
 45. Song JY, Cheong HJ, Tsai TF, Chang HA, Choi MJ, Jeon JH, et al. Immunogenicity and safety of concomitant MF59-adjuvanted influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine administration in older adults. *Vaccine.* 2015;33(36):4647-52.
 46. Kong Y, Zhang W, Jiang Z, Wang L, Li C, Li Y, et al. Immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Chinese healthy population aged >2 years: A randomized, double-blinded, active control, phase III trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(10):2425-33.
 47. Namkoong H, Funatsu Y, Oishi K, Akeda Y, Hiraoka R, Takeshita K, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of polysaccharide and protein-conjugated pneumococcal vaccines among the elderly aged 80 years or older in Japan: an open-labeled randomized study. *Vaccine.* 2015;33(2):327-32.
 48. Juergens C, de Villiers PJ, Moodley K, Jayawardene D, Jansen KU, Scott DA, et al. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine formulations with and without aluminum phosphate and comparison of the formulation of choice with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly adults: a randomized open-label trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(5):1343-53.
 49. Shiramoto M, Hanada R, Juergens C, Shoji Y, Yoshida M, Ballan B, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Japanese adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(9):2198-206.
 50. Ciprero K, Zykov KA, Briko NI, Shekar T, Sterling TM, Bitieva E, et al. Safety and immunogenicity of a single dose 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Russian subjects. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(8):2142-7.
 51. Aikawa NE, França IL, Ribeiro AC, Sallum AM, Bonfa E, Silva CA. Short and long-term immunogenicity and safety following the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in juvenile idiopathic arthritis patients under conventional DMARDs with or without anti-TNF therapy. *Vaccine.* 2015;33(5):604-9.
 52. Espinosa-Padilla SE, Murata C, Estrada-Parra S, Santos-Argumedo L, Mascareñas C, Franco-Paredes C, et al. Immunogenicity of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among Mexican children. *Arch Med Res.* 2012;43(5):402-5.
 53. Trinh L, Macartney K, McIntyre P, Chiu C, Dey A, Menzies R. Investigating adverse events following immunisation with pneumococcal polysaccharide vaccine using electronic General Practice data. *Vaccine.* 2017;35(11):1524-9.

7 Vedlegg

7.1 Data fra pasientcaser

	<i>Pasient 1</i>	<i>Pasient 2</i>	<i>Pasient 3</i>	<i>Pasient 4</i>	<i>Pasient 5</i>
<i>Kjønn/alder</i>	Kvinne/53	Kvinne/51	Kvinne/31	Kvinne/52	Kvinne/26
<i>Relevante tidligere sykdommer</i>	Astma, ulcerøs kolitt	Astma, revmatoid artritt.	Psoriasisartritt, sakroilitt	Ankyloserende spondylitt, Chrons sykdom, seronegativ revmatoid artritt	Astma, allergisk rhinitt.
<i>Vaksine gitt</i>	Pneumovax	Pneumovax	Pneumovax/influensa	Pneumovax	Pneumovax
<i>Tidligere immunisert</i>	Uvisst	Uvisst	Pneumoni en måned tidligere, ukjent mikrobe	Uvisst	Uvisst
<i>Tid til symptomdebut</i>	Innen 24 timer	Innen 24 timer	Innen 9 timer	Innen 24 timer	Innen 24 timer
<i>Symptomer før innleggelse</i>	Hodepine, feber, frostrier og oppkast. Smerter på innstikkstedet. Redusert AT	Feber, frostrier, smerter ved innstikksted. Redusert AT	Feber, frostrier, oppkast, generalisert myalgi og smerter på innstikksted. Redusert AT	Feber, frostrier, og smerter på innstikksted. Redusert AT	Feber, frostrier, smerter på innstikksted. Redusert AT
<i>Dager fra vaksinasjon til innleggelse</i>	2	1	1	2	1
<i>Temperatur ved innleggelse</i>	38,4 rektalt	37,0 temporalt	39,1	39,9 temporalt	39,0 temporalt
<i>Blodtrykk ved innleggelse</i>	91/48	126/76	140/90	109/66	133/105
<i>Respirasjonsfrekvens ved innleggelse</i>	28	18	18	22	24
<i>Puls ved innleggelse</i>	104	97	110	104	122
<i>Smerter innstikksted</i>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<i>Erytem innstikksted</i>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<i>Hevelse</i>	Ikke ved innkomst	Ikke ved innkomst	Ikke ved innkomst	Ja	Ikke ved innkomst.

<i>CRP ved innleggelse/høyeste verdi</i>	177/306	211/211	38/248	122/170	69/185
<i>Leukocytter ved innleggelse</i>	19,2	16,2	16,0	14,5	22,5
<i>Behandlet antibiotika/form/varighet</i>	Ja IV 5 dager Per os 9 dager	Ja IV 3 dager Per os 7 dager	Ja IV 4 dager Per os 10 dager	Ja IV 5 dager	Ja IV 3 dager Per os 4 dager
<i>Blodkultur</i>	Negativ x2	Negativ	Negativ x2	Negativ	Negativ x2
<i>Varighet innleggelse</i>	5 dager	3 dager	5 dager	6 dager	6 dager

7.2 Bivirkninger av Pneumovax hentet fra Felleskatalogen

Organklasse ↓	Bivirkning
Blod/lymfe	
Ukjent frekvens	<u>Hemolytisk anemi</u> (hos pasienter som har hatt andre hematologiske sykdommer), leukocytose, lymfadenitt, lymfadenopati, <u>trombocytopeni</u> (hos pasienter med stabilisert idiopatisk trombocytopenisk purpura)
Gastrointestinale	
Ukjent frekvens	Brekning, <u>kvalme</u>
Generelle	
Svært vanlige	<u>Feber</u> ($\leq 38,8^{\circ}\text{C}$), reaksjoner på injeksjonsstedet (som smerte, ømhet, <u>erytem</u> , varme, hevelse og lokal indurasjon)
Sjeldne	<u>Cellulitt</u> på injeksjonsstedet (kort tid etter vaksinerings)
Ukjent frekvens	Asteni, <u>feber</u> , frysninger, <u>malaise</u> , nedsatt bevegelighet og perifert <u>ødem</u> i injisert ekstremitet
Hud	
Ukjent frekvens	<u>Urticaria</u> , utslett
Immunsystemet	
Ukjent frekvens	<u>Anafylaktisk reaksjon</u> , <u>angioødem</u> , serumsyke
Muskel-skjelettsystemet	
Ukjent frekvens	Artralgi, <u>artritt</u> , myalgi
Nevrologiske	
Ukjent frekvens	<u>Feberkramper</u> , <u>Guillain-Barrés syndrom</u> , hodepine, parestesi, radikulopati
Undersøkelser	
Ukjent frekvens	Økt CRP

Kilde: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/pneumovax-msd-562889>

7.3 Rådata fra inkluderte eksperimentelle- og kohortstudier.

Forekomst av bivirkninger etter PPV23-vaksinasjon.

Ses i sammenheng med vedlegg 7.4

Ref.nr.	Design	Aktuell intervensjon ^d	Ant. (n)	Tidligere pneumokokk-vaksinert	Alder	Registreringstid/metode	Forekomst bivirkninger totalt	Forekomst lokale bivirkninger	Forekomst systemiske bivirkninger
(42)	RCT	PPV23	414	Nei	60-64	14dgr/dagbok	Ikke oppgitt	75,9%	82,1%
(14)	RCT	PPV23	474	PPV23 >5 år tidligere	>70	14dgr/dagbok	Ikke oppgitt	64,1%	68,2%
(43)	RCT	PPV23	1759	Nei	Alle	7dgr/dagbok	49,6 %	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
(22)	RCT	PPV23	66	Uvisst, minst 3 år siden.	Alle	7dgr/spørreskjema	20,0 %	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
(21)	RCT	PPV23	25	Uvisst, minst 5 år siden	Alle	5dgr/dagbok/ rapportkort	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
(44)	RCT	PPV23	433	Nei	>50	7dgr/dagbok/ rapportkort	Ikke oppgitt	41,3%	37,0%
(23)	RCT	PPV23 ^{a)}	77	Nei	>65	14dgr/ rapportkort	Ikke oppgitt	59,7%	Ikke oppgitt
(45)	RCT	PPV23	53	Nei	>65	14dgr/dagbok	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
(46)	RCT	PPV23	1660	Nei	>2	7dgr/dagbok	33,3%	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
(24)	RCT ^{b)}	PPV23	40	Nei	Alle	7dgr/dagbok	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
(25)	RCT	PPV23	1200	Nei	2-70	7dgr/dagbok	25,4%	17,1%	12,3%
(47)	RCT	PPV23	49	Nei	>80	7dgr/ observasjon	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
(15)	RCT	PPV23	170	PKV7 x 3	1-1,5	7dgr/ observasjon	76,9%	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
(48)	RCT	PPV23	301	Nei	>65	14dgr/dagbok	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
(16)	RCT	PPV23	259	PKV	0,75	48-96/ kontrolltime	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
(17)	RCT ^{c)}	PPV23	108	PKV13, 3,5-4 år siden	63-68	14dgr/dagbok	Ikke oppgitt	89,3%	82,8%
(49)	RCT	PPV23	382	Nei	>65	14dgr/dagbok	Ikke oppgitt	44,9%	Ikke oppgitt
(50)	Kohort	PPV23	102	Nei	2-49	5dgr/ rapportkort	24,5%	14,7%	18,6%
(51)	Kohort	PPV23	27	Nei	5-18	Uvisst/dagbok	3,7%	3,7%	Ikke oppgitt
(20)	Kohort	PPV23	125	Uvisst, minst 5 år siden	Alle	Uvisst	12%	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
(18)	Kohort	PPV23	81/161 ^e	Nei/Ja	70-89	5dgr/dagbok ^f	Ikke oppgitt	50,6%/70,2% ^e	19,8%/26,1% ^e

(19)	Kohort	PPV23	123/192 ^e	Nei/ja	55-74	4dgr/rapport-kort	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
(52)	Kohort	PPV23	150	Nei	1,5-4	28dgr/dagbok	62%	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt

- a) Tabellen viser relevant data hentet ut fra 23 inkluderte RCT og kohortstudier.
- b) Influensavaksine gitt 2 uker tidligere i kontralaterale arm.
- c) Kvasi-randomisert studie
- d) I denne studien er det hentet ut data for kun denne intervensjon. Studien kan ha gjort/undersøkt andre intervensjoner i tillegg. Dette fremkommer i så tilfelle i vedlegg 7.8: litteratursøk.
- e) Undersøker både primær og re-vaksinasjon. Primærvaksinasjonsgruppen oppgis før skråstrek, mens revaksinasjonsgruppen angis etter skråstrek.
- f) Gjelder for lokale bivirkninger. Systemiske ble registrert i dagbok inntil 14 dager etter vaksinasjon.
- g) Én RCT (12) og én kohortstudie (13) er ekskludert fra tabellen da de ikke inneholder informasjon som skal fremstilles.

7.4 Rådata fra inkluderte eksperimentelle- og kohortstudier.

Forekomst av bivirkninger etter PPV23-vaksinasjon.

Ses i sammenheng med vedlegg 7.3

Ref.nr.	Ant. (n)	Tidligere pneumokokk-vaksinert?	Smerte	Erytem	Hevelse	Redusert Bev. arm	Feber	Ut-mattelse	Hodepine	Frostrier	Myalgi (ny)
(42)	414	Nei	73,4%	14,2%	13,1%	30,8%	0,1%	61,5%	54,5%	24,1%	57,8%
(14)	474	Ja, PPV23 >5 år siden	58,5%	22,2%	23,1%	27,6%	2,3%	43,4%	25,0%	11,2%	44,7%
(43)	1759	Nei	43,0%	4,2%	5,7%	NA	11,2%	4,3%	2,6%	NA	0,3%
(22)	66	Uvisst, minst 3 år siden	11,0%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
(21)	25	Uvisst, minst 5 år siden	44,0%	24,0%	16,0%	NA	0%	16,0%	36,0%	NA	12,0%
(44)	433	Nei	39,2%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	20,2%
(23)	77	Nei	48,1%	26,0%	18,2%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
(45)	53	Nei	43,4%	18,9%	7,5%	NA	1,9%	11,3%	15,1%	9,4%	7,5%
(46)	1660	Nei	24,3%	6,7%	5,8%	NA	10,2%	3,6%	3,4%	NA	NA
(24)	40	Nei	7,5%	NA	NA	5,0%	NA	27,5%	15,0%	NA	12,5%
(25)	1200	Nei	16,1%	2,9%	2,75%	0%	9%	NA	0,9%	NA	1,3%
(47)	49	Nei	0%	24,5%	22,4%	NA	8,1%	6,1%	0%	NA	0%
(15)	170	PKV7 x 3	58,2%	35,3%	20,6%	NA	17,1%	NA	NA	NA	NA
(48)	301	Nei	32,7%	7,6%	8,4%	12,9%	9,6%	34,8%	30,7%	NA	25,1%
(16)	259	Nei	0,77%	0%	0%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
(17)	108	PKV13, 3,5-4 år siden	86,3%	28%	26,9%	37,9%	4,8%	68,6%	52,4%	26,7%	71,7%
(49)	382	Nei	38,5%	10,5%	7%	17%	0,8%	16%	11,6%	1,1%	17,4%
(50)	102	Nei	1,0%	12,7%	1%	NA	1%	NA	NA	NA	NA
(51)	27	Nei	NA	3,7%	3,7%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
(20)	125	Uvisst, minst 5 år siden	0,8%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
(18) ^a	81	Nei	46,9%	14,8%	17,3%	NA	1,2%	NA	NA	NA	NA
	161	PPV23 5-11 år tidligere	62,7%	35,4%	38,5%	NA	6,8%	NA	NA	NA	NA
(19) ^a	123	Nei	NA	18%	17%	4%	3%	17%	9,0%	6%	NA

	192	PPV 23 >6 år siden.	NA	20%	31%	13%	5%	28%	20,0%	13%	NA
(52)	150	Nei	58,0%	27,3%	20%	NA	9,1%	NA	NA	NA	NA

- a) Utdrag fra hhv. studie (18) og (19) hvor primær- og revaksinerte oppgis hver for seg. Verdier for primærvaksinerte oppgis i rad med forfatter, mens verdier for revaksinerte oppgis i raden under.
- b) Én RCT (12) og én kohortstudie (13) er ekskludert fra tabellen da de ikke inneholder informasjon som skal fremstilles.

7.5 Frekvens av bivirkninger etter PPV23-vaksinasjon

Summert fra vedlegg 7.3 og 7.4

	<i>Antall studier med data</i>	<i>Antall deltakere i studiene</i>	<i>Antall med bivirkningen</i>	<i>Forekomst i prosent</i>
Lokale bivirkninger	9	2259	1473	65,2%
<i>Smerte</i>	21	8089	2853	35,3%
<i>Redusert armbevegelse</i>	7	2034	435	21,4%
<i>Erytem</i>	19	7767	770	9,9%
<i>Hevelse</i>	19	7767	731	9,4%
Systemiske bivirkninger	7	2973	1137	38,3%
<i>Utmattelse</i>	12	5580	934	16,7%
<i>Nyoppståtte muskelsmerter</i>	12	5238	791	15,1%
<i>Frostrier</i>	6	1746	223	12,8%
<i>Hodepine</i>	13	6780	728	10,7%
<i>Feber</i>	16	7404	600	8,1%

- Tabellen er basert på den numeriske forekomsten av de ulike bivirkningene i de 23 inkluderte RCT- og kohort-studiene. Frekvensen er beregnet etter forekomst av bivirkninger og det totale antall individer i studiene der forekomst av bivirkningen er undersøkt. Siden flere studier ikke beskriver den totale forekomsten av bivirkninger, er det for eksempel et større antall personer med smerte som er undersøkt sammenlignet med lokale bivirkninger totalt.
- Én RCT (12) og én kohortstudie (13) er ekskludert fra tabellen da de ikke inneholder informasjon som skal fremstilles.

7.6 Risiko for bivirkninger ved revaksinasjon sammenlignet med primærvaksinasjon

Statistisk analyse av rådata i vedlegg 7.3 og 7.4

Logistisk regresjonsanalyse i no events/no tirals versjon. Tidligere pneumokokkvaksinert er prediktorvariabel.

Studiepopulasjon er trial-variabel. De ulike bivirkningene er avhengig variabel. Tabellen viser OR for bivirkninger ved revaksinasjon. Analyse gjennomført i generalized linear model i SPSS.

	<i>Odds ratio (OR)</i>	<i>95% KI</i>	<i>p-verdi</i>	<i>n (andel studier med variabelen)</i>
<i>Lokale bivirkninger</i>	3,686	3,103-4,378	<0,001	11/25
<i>Smerte</i>	1,940	3,221-4,450	<0,001	22/25
<i>Erytem</i>	3,339	2,847-3,918	<0,001	21/25
<i>Hevelse</i>	3,786	3,221-4,450	<0,001	21/25
<i>Redusert armbevegelighet</i>	1,459	1,177-1,807	<0,001	8/25
<i>Systemiske bivirkninger</i>	3,558	2,994-4,229	<0,001	8/25
<i>Feber</i>	0,684	0,526-0,891	0,005	18/25
<i>Utmattelse</i>	6,814	5,776-8,039	<0,001	14/25
<i>Hodepine</i>	4,234	3,522-5,075	<0,001	14/25
<i>Frostrier</i>	1,184	0,893-1,569	0,240	7/25
<i>Myalgi</i>	8,180	6,785-9,863	<0,001	12/25

- For de to studiene som inneholdt verdier for både primær og sekundærvaksinasjon (18, 19), ble disse lagt inn som to forskjellige studier i datasettet.
- De tre studiene (20-22) som verken hadde tidligere pneumokokkvaksinasjon som definitivt inklusjons- eller eksklusjonskriterium, er gruppert som primærvaksinasjon.
- Revaksinasjon gjelder her etter primærvaksinasjon med alle former for pneumokokkvaksine.

7.7 Sammenheng mellom forekomst av bivirkninger og metode for registrering av bivirkninger

Statistisk analyse av rådata i vedlegg 7.3 og 7.4

Tabellen viser forekomst bivirkninger ved registrering av bivirkninger i dagbok/rapporteringskort sammenlignet med alle andre registreringsmetoder (Observasjon av helsepersonell, telefonsamtale, kontrolltime hos helsepersonell, osv.).

Logistisk regresjonsanalyse i no events/no tirals versjon. Registreringsmetode dagbok/rapporteringskort er prediktorvariabel. Studiepopulasjon er trial-variabel. De ulike bivirkningene er avhengig variabel. Analyse gjennomført i generalized linear model i SPSS.

	<i>Odds ratio (OR)</i>	<i>95% KI</i>	<i>p-verdi</i>	<i>n (andel studier med variabelen)</i>
<i>Smerte</i>	3,011	2,440-3,717	<0,001	22/25
<i>Erytem</i>	0,596	0,459-0,775	<0,001	21/25
<i>Hevelse</i>	0,973	0,710-1,331	0,862	21/25
<i>Feber</i>	0,484	0,331-0,707	<0,001	18/25
<i>Utmattelse</i>	2,467	0,766-7,950	0,130	14/25

- For de to studiene som inneholdt verdier for både primær og sekundærvaksinasjon (18, 19), ble disse lagt inn som to forskjellige studier i datasettet.
- Én studie oppga ikke metode for innhenting av bivirkninger (20). Denne er inkludert i analysen som andre registreringsmetoder.
- Det var ikke tilgjengelig data for analyse av risiko for bivirkninger ved registrering av bivirkninger i dagbok/rapporteringskort for: lokale bivirkninger, redusert armbevegelighet, systemiske bivirkninger, hodepine, frostrier og myalgi.

7.8 Litteratursøk

Ref. nr.	Studiedesign	År	Hovedfunn/oppsummering
(26)	Metaanalyse/ Oversiktsartikkel	2017	<p>Studiens hovedformål er å undersøke effekt av pneumokokk-vaksinasjon for å hindre sykdom. Ikke tilgjengelige data for metaanalyse av bivirkninger. Én studie av Tseimakh et al. fra 2006 rapporterte om erytem hos 22%, samt feber og hodepine hos 5% av PPV23-vaksinerte sammenlignet med en kontrollgruppe.</p> <p>Én studie av Dransfield (n=181) som sammenlignet bl.a. bivirkninger av 23-valent PPV (n=63) med 7-valent PKV (n=57) gjennom en syv-dagers dagbok utfylt av deltakerne. De fant signifikant høyere forekomst av utmattelse (OR 2,4) og erytem <15cm (OR 3,52) hos PPV23-vaksinerte. De fant ingen signifikant forskjell i hodepine, feber, smerte, lokalisert hevelse eller redusert bevegelsesutslag. To studier rapporterte at det ikke var registrert noen bivirkninger i forbindelse med vaksinasjon.</p>
(42)	Randomisert kontrollert dobbelblindet studie	2013	<p>Studien undersøker immunogenisitet og risiko ved vaksinasjon med 13-valent PKV sammenlignet med 23-valent PPV hos 831 individer (60-64 år) som ikke har blitt pneumokokk-vaksinert tidligere. Det ble også gjort undersøkelser for en gruppe 50-59 år (n=403) som fikk PKV-13 (Omtales ikke videre i denne oppsummeringen).</p> <p>Insidensen av bivirkninger registret av deltakerne i e-dagbok daglig inntil 14 dager etter vaksinasjon:</p> <p>Lokale bivirkninger (PKV (82,2%) vs PPV (75,9%):</p> <p>Smerte: (80,1% vs 73,4%)</p> <p>Red. Armbevegelighet: (28,5% vs 30,8)</p> <p>Erytem: (20,2% vs 14,2%)</p> <p>Hevelse: (19,3% vs 13,1%)</p> <p>Systemiske bivirkninger (PKV (82,6%) vs PPV (82,1%):</p> <p>Feber (>38,0): (1,1% vs 0,1%)</p> <p>Utmattelse: (63,2% vs 61,5%)</p> <p>Hodepine: (54,0% vs 54,5%)</p> <p>Frostrier: (23,5% vs 24,1%)</p> <p>Ny muskelsmerte: (56,2% vs 57,8%)</p>

			<p>Forekomsten av sterk smerter var høyere hos PPV-vaksinerte ($p=0,003$), mens mild smerte forekom oftere hos PKV-vaksinerte ($p=0,005$).</p> <p>Forekomsten av systemiske symptomer var lik mellom gruppene. Ved 6mnd oppfølgingsamtale ble det ikke registrert noen vaksine-relaterte alvorlige bivirkninger.</p>
(14)	Randomisert kontrollert dobbelblindet studie	2013	<p>Studien undersøker immunogenisitet og bivirkninger ved vaksinasjon med 13-valent PKV sammenlignet med 23-valent PPV hos 936 individer (≥ 70 år) som minst fem år før studien har blitt PPV23-vaksinert. Tidligere PKV-vaksinerte ble ekskludert. Ett år etter vaksinasjon med PKV og PPV fikk alle studiedeltakerne en ny dose PKV-vaksine. Bivirkninger ble registrert 14 dager etter hver vaksinasjon. Blodprøver ble tatt før hver vaksinasjon og 1 måned etter. Det ble foretatt en telefonsamtale til alle deltakerne i etterkant for å registrere alvorlige bivirkninger 6 måneder etter hver vaksinasjon.</p> <p>Bivirkninger (fet skrift => signifikant forskjell):</p> <p>1. vaksinasjon PKV13 (n=464) vs PPV23 (n=474):</p> <p>Lokale bivirkninger (PKV (56,5%) vs PPV (64,1%)):</p> <p>Smerte: (51,7% vs 58,5%)</p> <p>Hevelse: (10,4% vs 23,1%)</p> <p>Erytem: (10,8% vs 22,2%)</p> <p>Red. Armbevegelse: (10,5% vs 27,6%)</p> <p>Systemiske bivirkninger (PKV (60,3%) vs PPV (68,2%)):</p> <p>Feber ($>38,0$ grader): (1,0% vs 2,3%)</p> <p>Utmattelse: (34,0% vs 43,3%)</p> <p>Hodepine: (23,7% vs 26,0%)</p> <p>Frostrier: (7,9% vs 11,2%)</p> <p>Ny muskelsmerte: (36,8% vs 44,7%)</p> <p>PPV-vaksinerte har signifikant høyere forekomst av lokale reaksjoner ($p=0,033$). Signifikant høyere forekomst av rødhet ($p<0,001$), hevelse ($p=>0,001$), moderat smerte ($p<0,001$) og redusert arm-bevegelse ($p<0,001$). PPV-vaksinerte har også signifikant høyere forekomst av systemiske bivirkninger ($p=0,020$), herunder utmattelse ($p=0,011$), utslett ($p<0,001$), generalisert muskelverk ($p=0,034$). Forekomst av feber var lik mellom gruppene. Av de lokale bivirkningene var smerte hyppigst med 51,7 vs. 58,5% forekomst. Av de systemiske forekom muskelsmerter hyppigst 36,8 vs. 44,7%.</p>

			<p>2. vaksinasjon PKV+PVK vs PPV+PKV:</p> <p>Forekomst av oppkast forekom hyppigere ved PPV+PKV ($p=0,032$). Ellers er det lik forekomst av bivirkninger mellom gruppene.</p> <p>Det var ett tilfelle alvorlig bivirkning vurdert relatert til vaksinasjon.</p> <p>Det var ett tilfelle av idiopatisk trombocytopen purpura (ITP) 132 dager etter 2. vaksinasjon i PPV+PKV-gruppen.</p>
(43)	Randomisert kontrollert dobbelblindet studie	2018	<p>Fase-3-studie som sammenligner en ny PPV23-vaksine (test) med en allerede godkjent PPV23-vaksine (kontroll). Det var 879 personer i testgruppen og 880 i kontrollgruppen. Tidligere pneumokokk-vaksinerte og personer som hadde gjennomgått pneumoni siste 3 år ble ekskludert. Bivirkninger ble registrert 28 dager etter vaksinasjon (7 dager gjennom daglig dagbok, deretter var det opp til deltakere å rapportere om bivirkninger dersom de oppstod). Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av bivirkninger mellom vaksinene, og siden vaksinen er av samme type, men fra ulike produsenter presenteres bivirkningene i denne gjennomgangen samlet for test- og kontrollvaksinen.</p> <p>Lokale bivirkninger:</p> <p>Smerte: 43,0%</p> <p>Hevelse: 5,7%</p> <p>Erytem: 4,2%</p> <p>Kløe: 0,7%</p> <p>Systemiske bivirkninger:</p> <p>Feber (temp>37,0 ax.): 11,2%</p> <p>Utmattelse: 4,3%</p> <p>Hodepine: 2,6%</p> <p>Muskelsmerte: 0,3%</p> <p>Forekomsten av bivirkninger var 49,6%. Hyppigste lokale bivirkning var smerter ved innstikkstedet.</p> <p>Den hyppigste systemiske bivirkninger var feber.</p> <p>Det ble ikke registrert alvorlige bivirkninger som kunne knyttes til vaksinasjon.</p>
(33)	Case-serie og retrospektiv dataanalyse	2015	<p>Studien undersøker bivirkninger av PPV23-vaksine hos barn og ungdom med sigdcellesykdom.</p> <p>Case 1: 2 år gammel gutt. Akutt feber og hevelse ve. lår seks timer etter PPV23-vaksinasjon. Leuk 39,8. Behandlet med ceftriaxon, deretter</p>

			<p>vancomycin for mistenkt cellulitt. Utskrevet 3 dager etter vaksinasjon, fullstendig tilbakegang av symptomer 3 dager etter utskrivelse.</p> <p>Case 2: 3 år gammel jente. Hevelse og smerte hø. lår én dag etter PPV23-vaksine. Febril 39,3. Leuk 17,2. Behandlet ceftriaxon. Hevelse markant redusert etter én dag. Skrevet ut etter to dager uten smerter.</p> <p>Case 3: 6 år gammel gutt. Hevelse og smerte ve. lår 9 timer etter PPV23-vaksine. Febril 38,7. Leukocytt 12,4. Behandlet penicillin og clindamycin. Afebril under oppholdet. Skrevet ut symptomfri etter 4 dager.</p> <p>Case 4: 18 år gammel kvinne. Sterke smerter over deltoideus ve. side en dag etter PPV23-vaksine. Mild calor, rubor og tumor fra mittclaviculært til øvre del av overarmen. Fikk ibuprofen for smertene.</p> <p>Case 5: 22 år gammel kvinne. Hevelse hø. arm en dag etter PPV-vaksine. Afebril. Leuk 13,6. Smertelindret og sendt hjem samme dag.</p> <p>Data hentet fra VAERS viste en høyere insidens av bivirkninger etter kombinasjon PPV23-vaksinasjon hos pasienter med sigdcelleanemi sammenlignet med andre pasienter og andre vaksiner.</p>
(27)	Metaanalyse/ oversiktsartikkel	2019	<p>Studien undersøker immunogenisiteten og bivirkninger for PKV13-vaksine sammenlignet med PPV23-vaksine hos voksne som har fått én enkeltdose av en av de respektive vaksinene. 5 RCT med totalt 4561 mennesker er inkludert, alder 50-95,5 år. Deltakerne var ikke-immunsupprimerte. 3 av studiene hadde pneumokokkvaksine-naive deltakere, mens 2 av studiene inkluderte individer tidligere vaksinert med PPV23.</p> <p>Studien avdekket signifikant høyere OPA for 9/12 felles serotyper hos PKV13-vaksinerte sammenlignet med PPV23. Dette indikerer høyere immunogen respons av PKV13-vaksinen sammenlignet med PPV23-vaksinen.</p> <p>Bivirkninger (rapportert opp til 14 dager etter vaksinasjon): RR for PKV13-vaksine sammenlignet med PPV23-vaksine: Lokale bivirkninger (RR 1.08, p=0,25): Erytem (RR 1.20, p=0,63) Hevelse (RR 1.23, p=0,64)</p>

			<p>Smerte (RR 1.08, p=0,26)</p> <p>Red. Armbevegelighet (RR 0.74, p=0,14)</p> <p>Systemiske bivirkninger (RR 0.97, p=0,40):</p> <p>Feber (>38,0 grader): (RR 1.01, p=0,97)</p> <p>Utmattelse: (RR 0.98, p=0,32)</p> <p>Hodepine: (RR 1.0, p=0,94)</p> <p>Frostrier: (RR 0.86, p=0,22)</p> <p>Ny muskelsmerte: (RR 0.87, p=0,07)</p> <p>Risk ratio for lokale og systemiske reaksjoner mellom de to gruppene var ikke signifikant forskjellig. PKV13-vaksinerte hadde signifikant lavere risiko for moderat-alvorlig redusert armbevegelighet (RR 0.52, p=0,02) og forverring av generaliserte muskelsmerter (RR 0.79, p=0,0001).</p> <p>Hos pneumokokk-naive var det en signifikant høyere forekomst av lokale bivirkninger hos PKV13-vaksinerte sammenlignet med PPV23 (RR 1,15). Man så tilsvarende motsatt effekt hos de som var PPV23-vaksinert innenfor siste 5 år, der var det det lavere risiko for lokale bivirkninger hos PKV13-vaksinerte sammenlignet med PPV23 (RR: 0,88, signifikant). For systemiske bivirkninger var det ingen signifikant forskjell hos hhv. tidligere PPV23-naive og PPV23-vaksinerte.</p> <p>Gruppert etter alder over/under 65 år, hadde de under 65 år høyere risiko for feber og utmattelse (p<0,05). For øvrig var det ikke signifikant forskjell i bivirkninger mellom aldersgruppene.</p> <p>4/5 av RCT-ene inkludert i metaanalysen er også omfattet av dette litteratursøket. Studien av Greenberg et al. fra 2014 ble ikke fanget av litteratursøket.</p>
(12)	Non-randomisert kontrollert studie.	2021	<p>Studien undersøker immunogenisitet og bivirkninger for PKV13-vaksine hos PPV23-naive (n=74) og PPV23-vaksinerte (minst 12 måneder før studiestart) (n=58) voksne med kronisk nyresykdom (CKD). Deltakere ble observert 1 time etter vaksinasjon. Dag 1-7 etter vaksinasjon dokumenterte deltagerne bivirkninger i dagbok.</p> <p>Gruppen som var PPV23-vaksinert for mer enn et år siden hadde dårligere antistoffrespons etter PKV13-vaksinen, sammenlignet med de som var PPV23-naive.</p>

			<p>Bivirkninger (PPV+PKV vs PKV):</p> <p>Lokale: (17,2% vs 21,6%)</p> <p>Smerte: (15,5% vs 18,9%)</p> <p>Erytem: (1,7% vs 1,3%)</p> <p>Red. armbevegelse: (0% vs 1,3%)</p> <p>Systemiske (25,9% vs 9,4%):</p> <p>Feber (>37,5 grader): (8,6% vs 4,0%)</p> <p>Utmattelse: (10,3% vs 1,3%)</p> <p>Hodepine: (1,7% vs 1,3%)</p> <p>Frostrier: (3,4% vs 0%)</p> <p>Muskelsmerte: (5,2% vs 1,3%).</p> <p>40/132 (30,3%) rapporterte om lokale eller systemiske bivirkninger innen 28 dager etter vaksinasjon. Alle var mild-moderat.</p> <p>Smerte på injeksjonsstedet var den hyppigste i begge gruppene (15,5% og 18,9%). Det var ingen forskjell i insidens av lokale bivirkninger mellom gruppene.</p> <p>I gruppen med tidligere PPV23-vaksinerte var det en signifikant høyere forekomst av systemiske bivirkninger (25,6% vs 9,4%). Utmattelse var den vanligste systemiske bivirkningen (10,3% hos PPV23-immuniserte og 1,3% PPV23-naive).</p>
(22)	Randomisert kontrollert studie	2020	<p>Studien undersøker immunogenisiteten og bivirkninger av en PPV23-vaksine (n=66) sammenlignet med 2 doser PKV13-vaksine (n=66) hos nyretransplanterte (én pre- og én 6mnd post-transplantasjon).</p> <p>Bivirkninger er registrert 1 uke etter vaksinasjon, hvor deltakerne fikk utlevert spørreskjema om bivirkninger.</p> <p>Etter første vaksinasjon var det signifikant høyere OPA GMT for 4/13 serotyper i PKV13-gruppen. Etter andre vaksinasjon (PPV23 vs PKV13+PKV13) var OPA GMT signifikant høyere for 12/13 serotyper i PKV13-gruppen.</p> <p>Bivirkninger innen en uke etter første vaksinasjon (tabell):</p> <p>Totalt: (PKV (23%), PPV (20%).</p> <p>Smerte (PKV (11%), PPV (11%))</p> <p>Smerte/erytem/hevelse/red. Armbevegelse:</p> <p>(PKV (8%), PPV (6%))</p> <p>Feber (PKV (2%), PPV (0%))</p>

			<p>I studien oppgis det ulike tall for forekomst bivirkninger i tekst og i tabell. Dette forklares ikke nærmere.</p> <p>Det var ingen signifikant forskjell i forekomsten av bivirkninger mellom gruppene etter første vaksinedose. Smerte på injeksjonsstedet var den hyppigste bivirkningen fulgt av smerte/rødhet/hevelse/reduisert bevegelighet arm.</p>
(53)	Registerstudie	2017	<p>Retrospektiv studie som undersøkte forekomst av bivirkninger etter PPV23-vaksine og influensavaksine i Australia mellom 2002-2012. Studien hentet data fra "general practice research network". Grunnlaget for studien var et økt antall innrapporterte vaksinebivirkninger med alvorlige lokale reaksjoner. Studien finner ingen signifikant økt frekvens av bivirkninger innen undersøkte tidsperiode.</p>
(8)	Oversiktsartikkel	2016	<p>Oversiktsartikkel av studier som sammenligner effektivitet, immunogenisitet og/eller trygghet av PPV23-vaksine som primær vs. revaksinasjon hos personer eldre enn 50 år. 14 observasjonsstudier inkludert. Ingen av studiene viste effektivitet på kliniske endepunkt. Studier hvor PPV23-revaksinasjon skjedde under ett år siden forrige dose ble ekskludert.</p> <p>Immunogenisitet:</p> <p>Selv om geometric mean concentration (GMC)-nivået varierte mellom ulike serotyper og mellom ulike studier, var det felles at GMC-nivået falt hurtig etter en initial topp 1-2 måneder etter både primær- og revaksinasjon. Ikke-signifikante funn tenderer til at immunogenisiteten 1-2 måneder etter primær vaksinerings er høyere sammenlignet med revaksinasjon (GMC-ratio (GMC sekundær/GMC primær) under 1). Disse forskjellene jevnet seg ut over tid. Tross at antistoffkonsentrasjonen falt, ser det ut til at nivået lå høyere etter 5-10 år etter revaksinasjon sammenlignet med 5-10 år etter primærrevaksinasjon.</p> <p>OPA-data indikerer at revaksinasjon med PPV23 induserer svakere stigning i antistoffnivå sammenlignet med primærrevaksinasjon de første to månedene etter vaksinasjon.</p> <p>Bivirkninger:</p> <p>Studien presenterer ingen tabell med oversikt summarisk oversikt over forekomst av ulike bivirkninger etter vaksinasjon.</p> <p>Det er stor variasjon i frekvensen av lokale og systemiske bivirkninger mellom studier. Studier hvor pasienter fører daglig "dagbok" har høyere</p>

			<p>frekvens meldte bivirkninger, men også innad i denne gruppen er det stor variasjon. To/fire studier fant høyere andel kontakter med helsevesenet etter revaksinasjon sammenlignet med primærvaksinasjon. Én studie fant revaksinasjon som en uavhengig risikofaktor for større lokale bivirkninger (hvorav majoriteten av symptomer forsvant innen 6 dager etter vaksinasjon), mens én studie fant at revaksinasjon var en risikofaktor for legevakt/legekontor-time. Én 3. studie fant revaksinasjon som uavhengig risikofaktor for erytem og hevelse ved innstikkstedet. Ingen av studiene fant alvorlige bivirkninger i observasjonsperioden.</p> <p>Fire studier undersøkte korrelasjonen mellom bivirkninger og høyere pre-vaksinasjon antistoff-nivå. Tre av disse fant en slik korrelasjon, én fant det ikke.</p>
(28)	Oversiktsartikkel	2012	<p>Studien undersøker bivirkninger ved PPV-vaksine hos gravide. To kohortstudier og syv RCT-studier inkludert for å undersøke PPV. Studien fant ikke holdepunkt for signifikant økt risiko for i krybbedød, spontanabort eller medfødte anomalier sammenlignet med placebo. Forfatterne påpeker at det er behov for flere RCT-studier som sammenligner PPV-vaksine med placebo.</p>
(29)	Oversiktsartikkel	2012	<p>Studien undersøker effektiviteten av bl.a. pneumokokk-vaksinasjon for pneumokokkpneumoni hos KOLS-pasienter. Studien har for pneumokokkvaksinasjon fokusert på én RCT-studie av Alfigeme et al. som undersøkte 600 pasienter med KOLS. De fant en signifikant reduksjon i samfunnservivet pneumoni hos PPV23-vaksinerte personer under 65 år med KOLS på 76%. For de over 65 var det ingen signifikant forskjell. Det var angivelig ingen rapporterte bivirkninger i den aktuelle studien.</p>
(50)	Kohortstudie	2016	<p>Studien følger 102 russiske individer som er vaksinert med PPV23-vaksine. Individene er enten mellom 2-49 år med økt risiko for pneumokokksykdom, eller over 50 år. Hvert individ ble fulgt 5 dager med tanke på lokale bivirkninger, samt et møte etter 14 dager hvor det ble oppsummert systemiske bivirkninger. Alvorlige bivirkninger ble registrert 28 dager etter vaksinasjon.</p> <p>Bivirkninger: Systemiske bivirkninger (18,6%) Lokale bivirkninger (14,7%):</p>

			<p>Erytem (12,7%) Smerte (1%) Hevelse (1%)</p> <p>24,5% rapporterte en eller flere bivirkninger etter vaksinasjon. Systemiske bivirkninger inkluderer én målt feber temp 37,8 grader axillært, men er ellers ikke nærmere spesifisert.</p>
(21)	Dobbelblindet RCT.	2017	<p>I studien ble det blant 42 individer med systemisk lupus erytematosus undersøkt placebo+PPV23 vs PKV7+PPV23 Deltakerne registrerte bivirkninger de første fem dagene etter vaksinasjon. I tillegg ble det ved kontrollene screenet for bivirkninger som utløste medisinsk kontakt opptil 52 uker etter grunnlinjeevaluering.</p> <p>Bivirkninger (placebo+PPV vs PKV+PPV): Lokale bivirkninger: Smerte (44% vs 100%) Erytem (24% vs 71%) Ødem/hevelse (16% vs 58%)</p> <p>Systemiske bivirkninger: Feber (0% vs 6%) Utmattelse: (16% vs 29%) Hodepine (36% vs 41%) Muskelsmerte: (12% vs 29%) Leddsmerter: (24% vs 18%)</p> <p>Forekomsten av bivirkninger tenderte til å være høyere i PKV7+PPV23-gruppen sammenlignet med placebo+ppv23-gruppen (88% mot 76%). Den hyppigste lokale bivirkningen var smerter ved innstikksted, dernest erytem. Den hyppigste systemiske bivirkningen var hodepine etterfulgt av muskel/leddsmerter.</p>
(44)	RCT	2018	<p>865 pneumokokkvaksine-naive deltakere over 50 år randomisert i to grupper:</p> <p>Gruppe 1 – Rekombinert zoster vaksine (RZV) og PPV23 samtidig, deretter RZV etter to måneder.</p> <p>Gruppe 2 – PPV23-vakine, etter to måneder RZV-vaksine, og etter ytterligere to måneder RZV-vaksine.</p> <p>Bivirkninger ble registrert 7 dager etter vaksinasjon, uforutsette bivirkninger ble registrert i 30 dager.</p>

			<p>Gruppe 1 som fikk PPV23 og RZV samtidig rapporterte 84,1% om lokale bivirkninger og 64,4% om systemiske symptomer. For den andre gruppen rapporterte 41,3% og 73% om lokale bivirkninger etter hhv. PPV23 og RZV-vaksinasjon. Smerte var den hyppigste bivirkningen i begge gruppene.</p> <p>I gruppe 2 rapporterte 48% og 37% om systemiske bivirkninger etter hhv. RZV- og PPV23-vaksinen. Den hyppigste systemiske bivirkningen var myalgi i begge gruppene.</p> <p>For PPV23 gitt alene (n=433):</p> <p>Lokale bivirkninger 41,3%:</p> <p>Smerte: 39,2%</p> <p>Systemiske bivirkninger: 37%</p> <p>Myalgi: 20,2%</p> <p>Det ble ikke rapportert om alvorlige bivirkninger som kunne relateres til vaksinasjon i noen av gruppene.</p>
(31)	Registerstudie	2017	<p>En registerstudie fra Korea som undersøker meldte bivirkninger og erstatningskrav etter immunisering (vaksinering) i perioden 2011-2016. PPV23 ble registrert fra 2013, og det ble satt 4 869 356 doser t.o.m. 2016.</p> <p>For PPV23 var frekvensen av rapporterte bivirkninger (nest høyest etter BCG):</p> <p>2013: 5,0/100 000 satte doser</p> <p>2014: 4,5/100 000 satte doser</p> <p>2015: 5,1/100 000 satte doser</p> <p>2016: 7,3/100 000 satte doser</p> <p>Det ble registrert totalt 469 unike erstatningskrav i studieperioden. Av disse endte 318 i kompensasjon, mens 151 ble avvist. Av de 469 erstatningskravene som ble fremlagt var 55 (11,7%) relatert til PPV23-vaksinen, av disse ble 27 godkjent og 28 avvist.</p> <p>25 caser, som utgjør 45% av vaksinerelaterte hud/bindevevsinfeksjoner hadde opphav i PPV23-vaksinasjon. Forfatterne bemerker dog at 1/3 av disse utviklet symptomer på vaksinasjonsdagen, og mener dette kan indikere at det skyldes inflammatorisk reaksjon på vaksinen heller enn infeksjon.</p>

(23)	Randomisert ikke-underlegenhets studie (RCT)	2018	<p>Studien sammenligner immunogenisitet og bivirkninger for samtidig vaksinasjon med PPV23 og quadrivalent influensa vaksine (QIV) (gruppe 1) vs. QIV-vaksinasjon etterfulgt av PPV23-vaksinasjon etter to uker (gruppe 2). Vaksinene ble satt i ulike armer (PPV hø. arm, QIZ ve. arm). Populasjon var 161 individer eldre enn 65 år, og uten tidligere pneumokokk-vaksinasjon. Bivirkninger ble registrert 28 dager etter første vaksinedose, ved bruk av "case-kort" utfylt av deltakerne.</p> <p>Bivirkninger PPV (gr. 1 (n=81) vs gr. 2 (n=77)): Lokale bivirkninger (49,4% vs 59,7%) Smerte (34,6% vs 48,1%) Erytem (28,4% vs 26,0%) Hevelse (29,6% vs 18,2 %)</p> <p>Systemiske bivirkninger kan ikke skilles fra influensavaksine og inkluderes derfor ikke her.</p> <p>Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene i total forekomst av systemiske eller lokale bivirkninger. Utmattelse ble rapportert hyppigere i gruppe 2 sammenlignet med gruppe 1 (24,1% vs 11,1%, p=0,038). For lokale bivirkninger var smerte ved innstikksted hyppigste bivirkning, etterfulgt av rødhet og hevelse.</p>
(39)	Case-rapport	2019	<p>Studien drøfter forløpet til en 68 år gammel japanske kvinne, som de siste 20 årene har vært i dialysebehandling for endestadie nyresvikt som følge av kronisk glomerulonefritt. Hun var ikke-røyker, tidligere lungefrisk. Ingen allergi-historikk. Hun ble innlagt med fem dagers sykehistorie med feber og dyspné som startet 2 dager etter PPV23-vaksinasjon. Hun var fra tidligere vaksinert én gang for fem år siden med PPV23 uten noen reaksjon. Ved innleggelse hadde hun feber 38 grader, takykardi 102/min, takypne 24/min og hypoksemi SpO2 88% på romluft. Leuk 8,8 med 11% eosinofile. CRP 11,8.</p> <p>Undersøkelse av væske hentet fra bronkoskopi viste en overvekt av eosinofile (51%). Bakteriologiske undersøkelser var negative.</p> <p>Legemiddel-lymfocyt-stimuleringsstest viste positiv T-memory-cell-reaksjon for PPV23.</p> <p>Konklusjon til forfatterne var akutt respirasjonssvikt grunnet eosinofil pneumoni som følge av PPV23-vaksinasjon. Pasienten ble behandlet med steroider, med gradvis bedring. Feberfri etter 3 dager med redusert dyspné.</p>

(45)	RCT	2015	<p>Studien sammenligner effekt og bivirkninger ved kombinasjon vs. ikke-kombinasjon av vaksiner gitt under. 224 individer over 65 år ble randomisert i følgende grupper:</p> <p>1: MF59-AIIV3 (n=56) 2: MF59-AIIV3+PPV23 (motsatt arm) (n=52) 3: MF59-AIIV3+PPV23 (samme arm) (n=55) 4: PPV23 (n=53)</p> <p>Bivirkninger ble monitorert ved bruk av dagbok 14 dager etter vaksinasjon. Kun bivirkninger hvor PPV-vaksine kan bedømmes for seg inkluderes videre.</p> <p>Lokale bivirkninger gruppe 4: Smerter 43,4% Erytem 18,9% Hevelse 7,5%</p> <p>Systemiske bivirkninger, gruppe 4: Feber 1,9% Hodepine 15,1% Utmattelse 11,3% Frostrier 9,4% Muskelverk 7,5%</p> <p>Den vanligste lokale bivirkningen var smerter på injeksjonsstedet. Den vanligste systemiske bivirkningen for gruppe 4 var hodepine. Det ble ikke rapportert om noen alvorlige bivirkninger i studien.</p>
(51)	Kohortstudie	2015	<p>Studien undersøker effektivitet og bivirkninger av PPV23-vaksine hos 27 pasienter med idiopatisk juvenil artritt (JIA). De meldte bivirkninger i dagbok, studien oppgir ikke lengden på registreringer.</p> <p>Gruppe 1: 17stk med JIA etanercept+methotrexat. Gruppe 2: 10stk med JIA på en stabil dose methotrexat.</p> <p>Kun én pasient i gruppe to hadde en mild lokal reaksjon med rødhet og hevelse på injeksjonsstedet. Ingen alvorlige bivirkninger registrert.</p>
(20)	Kohortstudie	2016	<p>Studien er en sub-studie av to studier (ACQUIRE og ATTUNE) og undersøker antistoffrespons og bivirkninger ved hhv. pneumokokk- (125stk) og influensavaksinasjon (191) hos pasienter med revmatoid artritt som får abatacept. Studien presiserer ikke hvordan eller når bivirkninger ble registrert.</p> <p>For PPV23-vaksinerte: 12% om bivirkninger rapporterte om bivirkninger. Herunder ømhet</p>

			<p>injeksjonsstedet (0,8%). Nasofaryngitt (4,8%) og UVI (0,8%). Det ble ikke rapportert om alvorlige bivirkninger i PPV23-gruppen.</p> <p>Studien presiserer ikke noe med hensyn til bivirkninger utover dette.</p>
(46)	Dobbelblindet RCT.	2015	<p>Fase III-studie: 1660 friske, pneumokokkvaksinenaive individer over 2 år ble randomisert i to grupper, som hver fikk én dose av en PPV23-vaksine (Pneumovax eller Walvax). Deltakerne fylte ut dagbok for bivirkninger i 7 dager, og uventede bivirkninger i 30 dager etter injeksjon.</p> <p>Forekomsten av bivirkninger var lik mellom gruppene (32,53% og 34,10%) var lik, og bivirkninger vil derfor i denne gjennomgangen registreres som summen av de to gruppene. Det ble registrert 5 alvorlige bivirkninger som ble vurdert ikke være relatert til vaksinasjon.</p> <p>Lokale bivirkninger:</p> <p>Smerte 24,3%</p> <p>Erytem 6,7%</p> <p>Hevelse 5,8%</p> <p>Systemiske bivirkninger:</p> <p>Feber 10,2%</p> <p>Hodepine 3,4%</p> <p>Utmattelse 3,6%</p> <p>Det er ikke presisert hvilket kriterium som utløser rapportering av feber som bivirkning.</p>
(24)	Kvasi-randomisert kontrollert studie.	2017	<p>Fase IV-studie. 155 pasienter med kronisk hemodialyse. Sammenlignet effekt og bivirkninger av PPV23-vaksine (n=40) og PKV13-vaksine (n=40) hos PPV23-naive, samt PKV13-vaksine hos PPV23-vaksinerte (som igjen er gruppert etter mer (n=40)/mindre (n=35) enn 4 år siden vaksinasjon). Bivirkninger ble registrert daglig i 7 dager etter vaksinasjon av deltakerne (inkludert daglig sublingval temperatur). Sykepleier vurderte innstikksted for rødhet, misfarging og hevelse 48, 72 og 96 timer etter vaksinasjon.</p> <p>Bivirkninger (0+PPV / 0+PKV / PPV+PKV / PPV+PKV):</p> <p>Utmattelse: (27,5% / 22,5% / 20% / 25,7%)</p> <p>Smerte: (7,5% / 27,5% / 20% / 17,1%)</p> <p>Muskelverk: (12,5% / 15% / 10% / 14,2%)</p> <p>Red. Armbevegelse: (5% / 15% / 10% / 14,2%)</p> <p>Hodepine: (15% / 2,5% / 7,5% / 8,5%)</p>

			<p>Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av bivirkninger mellom gruppene, men man så en tendens til at lokale bivirkninger, spesielt lokal smerte forekom hyppigere hos PKV-vaksinerte sammenlignet med PPV-vaksinerte.</p>
(25)	Dobbelblindet RCT.	2015	<p>Fase III-studie: 1200 friske, pneumokokkvaksina-naive individer mellom 2-70 år ble randomisert i to grupper, som hver fikk én dose av en av to mulige PPV23-vaksiner. Etter vaksinasjon ble deltakerne observert i 30 minutter. Deltakerne førte dagbok for bivirkninger i 7 dager, og skulle rapportere uventede bivirkninger i 28 dager etter vaksinasjon. Temperatur målt daglig av deltakerne. Feber regnet fra temperatur >37,1 grader axillært.</p> <p>Det var ingen forskjell i frekvensen av bivirkninger mellom de to gruppene. Forekomst av bivirkninger var totalt 25,4%, herunder var 17,1% lokale og 12,3% systemiske.</p> <p>Generaliserte bivirkninger:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Feber: 9% - Myalgi 1,3% - Hodepine: 0,9% <p>Lokale bivirkninger:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Smerte 16,1% - Erytem: 2,9% - Hevelse: 2,75% <p>Det ble ikke registrert noen alvorlige bivirkninger vurdert å ha sammenheng til vaksinasjon.</p>
(18)	Post-hoc analyse av kohortstudie	2018	<p>Post-hoc-analyse av immunogenisitet og bivirkninger for revaksinasjon med PPV23 5, 6, 7, 8 og 9-11 år etter primærvaksinasjon med PPV23. Populasjonen er japanske individer mellom 70-89 år. Antall individer ved primærvaksinasjon (81), 5 år (46), 6 år (31), 7 år (40), 8 år (20) og 9-11 år (24). Lokale bivirkninger og temperatur ble registrert dag 1-5 etter vaksinasjon. Systemiske bivirkninger ble registrert dag 1-14 etter vaksinasjon.</p> <p>Forekomst av lokale bivirkninger etter primærvaksinasjon, 5, 6, 7, 8 og 9-11 år var hhv: 50,6%, 73,9%, 67,7%, 67,5%, 90% og 54,2%.</p> <p>Herunder: Smerte (46.9%, 69.6%, 61.3%, 60.0%, 70.0%, 50.0%)</p>

			<p>Erytem (14.8%, 28.3%, 41.9%, 35.0%, 50.0%, 29.2%) Hevelse (17.3%, 30.4%, 54.8%, 37.5%, 40.0%, 33.3%)</p> <p>Forekomst av systemiske bivirkninger etter primær- og revaksinasjon, 5, 6, 7, 8 og 9-11 år var hhv: 19,8%, 15,2%, 29%, 30%, 25% og 37,5%</p> <p>Herunder: Feber (1.2%, 2.2%, 3.2%, 12.5%, 0%, 16.7%)</p> <p>Forfatterne konkluderer med at forekomsten av lokale bivirkninger er større ved revaksinasjon sammenlignet med primærrevaksinasjon uavhengig av tid (etter minst 5 år), og forblir lik inntil 9-11 år etter primærrevaksinasjon.</p>
(47)	Randomisert kontrollert studie	2015	<p>Studien sammenligner effekt og bivirkninger av PKV7-vaksine (n=51) og PPV23-vaksine (n=49) hos 105 pneumokokkvaksine-naive sykehjemsbeboere eldre enn 80 år, uten historikk med pneumokokkinfeksjon. Alle deltakerne ble observert daglig av helsepersonell med tanke på bivirkninger fra dag 1-7 etter vaksinasjon.</p> <p>Bivirkninger PPV-23 (n=49):</p> <p>Lokale: Erytem: 24,5% Hevelse: 22,4% Smerte: 0%</p> <p>Systemiske: Feber: 8,1% Utmattelse: 6,1% Hodepine: 0% Muskelverk: 0%</p> <p>Ingen av gruppene hadde registrerte tilfeller av alvorlige bivirkninger. Det var heller ingen forskjell i frekvens av systemiske bivirkninger mellom gruppene. Lokale bivirkninger som rødhet og hevelse forekom tilsynelatende hyppigere i PKV7-gruppen, men dette var ikke signifikant.</p>
(15)	Randomisert kontrollert studie	2014	<p>Studien undersøker immunogenisitet og bivirkninger ved PPV23-vaksinasjon hos 338 12-18 måneder gamle barn som har fått 3 doser</p>

			<p>PKV7-vaksine. Barna ble randomisert til å få en booster-dose med enten PPV23 (n=170) eller PKV7 (n=169).</p> <p>Registrerte lokale og systemiske bivirkninger ble observert og registrert i 7 dager etter vaksinasjon. Uventede og alvorlige bivirkninger ble registrert under hele studien.</p> <p>Det var i PPV23-guppen 76,9% og i PKV7-gruppen 73,8% som opplevde bivirkninger. Frekvensen av de ulike bivirkningene var ikke signifikant forskjellig mellom gruppene. For PPV23-gruppen (n=170):</p> <p>Lokale bivirkninger:</p> <p>Smerte: 58,2%</p> <p>Erytem: 35,3%</p> <p>Hevelse: 20,6%</p> <p>Systemiske bivirkninger:</p> <p>Feber: 17,1%</p> <p>Oppkast: 16,5%</p> <p>Abnorm gråt: 30%</p> <p>Økt irritabilitet: 31,8%</p> <p>To individer opplevde uventet bivirkning i form av hematom på innstikkstedet etter PPV23-vaksinasjon.</p> <p>Det ble meldt totalt 7 alvorlige bivirkninger, men ingen ble vurdert å kunne relateres til vaksinasjon. Ingen lokale bivirkninger varte lengre enn 7 dager, og >80% varte 1-3 dager.</p>
(36)	Case-rapport	2019	<p>En 70 år gammel kvinne fra Japan med kjent psoriasis vulgaris, som var stabilt behandlet med lokale steroider, topical vit. D3-analog og Apremilast (30mg/dag). Timer etter PPV23-vaksinasjon fikk hun hevelse og erytem på injeksjonsstedet. Over de kommende fem dagene ble tilstanden gradvis forverret med multiple utslett over trunkus og ekstremiteter. Både forverring av eksisterende psoriasis-plakk, men også tilkomst av erytematøse macula og pustler. Biopsi av hud på injeksjonssted og trunkus viste epidermal hyperplasi, infiltrasjon av lymfocytter og nøytrofile, samt intraepidermale pustler. Dyrkning av pustler var negativ for mikroorganismer. Forfatter konkluderer med forverring av psoriasis vulgaris induert av PPV23.</p>
(30)	Oversiktsartikkel	2018	<p>Studien er en oversiktsartikkel som utelukkende har hentet studier fra Pfizers database. Studien er finansiert av Pfizer. Studien undersøker primært forekomst av "late onset injection site reactions (ISR)" (definert som 6-14 dager etter vaksinasjon) etter PKV13-vaksinasjon, men har</p>

			<p>også med data for tre studier med PPV23-vaksinasjon. Disse tre studiene er omfattet av dette litteratursøket og omtales separat (42, 48, 49).</p> <p>Studien fant late onset ISR hos PKV13-vaksinerte, men ikke hos PPV23-vaksinerte (lokale bivirkninger debuterte utelukkende innen fem dager).</p>
(32)	Registerstudie	2016	<p>Studien er en registerstudie som undersøker forekomst av bivirkninger etter PPV23-vaksinasjon i USA i tidsperioden 1990-2013 gjennom analyse av data hentet fra Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Studien har ingen ekstern finansiering, og forfatterne oppgir at de ikke har noen finansielle forhold eller interessekonflikter å oppgi. Studien finner at VASERS i perioden fikk 25 168 meldinger om bivirkninger, oftest meldt av helsepersonell (42%). Av disse var 92% karakterisert som ikke-alvorlige. 86% var hos voksne eldre enn 19 år. Frekvensen av melding om alle bivirkninger var 23/100 000 doser. Frekvensen for melding om alvorlige bivirkninger var 2/100 000 doser. Alvorlig bivirkning er definert som død, livstruende sykdom, ny eller forlenget hospitalisering.</p> <p>Barn 2-18 år (Etter alle PPV23-vaksinasjoner): Ikke-alvorlig n=1129:</p> <ul style="list-style-type: none"> Feber 42% Erytem (lokalt) 30% Smerte (lokalt) 24% Hevelse (lokalt) 19% <p>Alvorlig n=238:</p> <ul style="list-style-type: none"> Feber 72% Økte leukocytter 40% Cellulitt 39% Smerte (lokalt) 37 % Erytem (lokalt) 34% <p>Voksne >= 19 år (Etter alle PPV23-vaksinasjoner): Ikke-alvorlig n=19 832:</p>

			<p>Erytem (lokalt) 31%</p> <p>Smerte (lokalt) 26%</p> <p>Feber 22%</p> <p>Hevelse (lokalt) 22%</p> <p>Alvorlig n=1754:</p> <p>Feber 44%</p> <p>Erytem (lokalt) 30%</p> <p>Cellulitt 29%</p> <p>Smerte (lokalt) 29 %</p> <p>Økte leukocytter 26%</p> <p>Cellulitt: Det ble i tidsperioden meldt om 2725 tilfeller av cellulitt. 94% av dem hadde debut innen 7 dager etter vaksinasjon. Frekvensen var 2,5/100 000 doser PPV23.</p> <p>Anafylaksi: Det ble i tidsperioden meldt om 62 tilfeller av anafylaksi. 87% samme dagen som vaksinasjon, og 10% innen ett døgn etter vaksinasjon. Frekvensen var 0,06/100 000 doser PPV23.</p> <p>Forfatterens konklusjon: Studien identifiserer ikke nye eller uforventede bivirkninger for PPV23.</p>
(48)	Randomisert kontrollert ikke-blindet studie	2014	<p>Studien undersøker immunogenisiteten og bivirkninger ved PKV13-vaksine hos voksne. De sammenligner den med en PPV23-vaksine. Deltakerne ble randomisert inn i tre grupper, som videre ble subrandomisert: PKV13 uten aluminiumfosfat (AIPO4) (n=304), PKV med AIPO4 (n=309) og PPV233 (n=301). Studien undersøker også bruk av PKV13 etterfulgt av PPV23 (gitt med ett års mellomrom) (n=105). Deltakerne er PPV23-naive eldre over 65 år.</p> <p>Bivirkninger ble registrert av deltakerne i en e-dagbok 14 dager etter vaksinasjon. Studien registrerer ikke hvilken dag i forløpet bivirkningene oppstod.</p> <p>Lokale reaksjoner (hhv. PPV23 og PKV13+PPV23): Smerte mild/moderat: (32,7% og 40,4%)/(12,4 og 31,4) Rødhet mild/moderat: (7,6% og 15,8%)/(5% og 14,3%) Hevelse mild/moderat: (8,4 og 12,5)/(2,6 og 15,3) Redusert bevegelighet: (12,9 og 19,2)/(2,9 og 6,3)</p> <p>Systemiske reaksjoner (hhv. PPV23 og PKV+PPV23): Feber (>38,0grader): (9,6% og 13,0%)</p>

			<p>Utmattelse: (34,8% og 32,7%) Hodepine: (30,7% og 23,8%) Muskelsmerte (ny): (25,1% og 34,6%).</p> <p>Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av systemiske bivirkninger</p>
(19)	Kohortstudie	2011	<p>Studien er finansiert av helsedepartementet, "human services national vaccine program office" og "national immunization program". Én forfatter har oppgitt opplysning om potensiell økonomisk konflikt.</p> <p>Studien undersøker voksne (n=315) fra 55-74 år som blir vaksinert med 1. (gruppe 1, n=123), 2. (gruppe 2, n=121) eller 3./4. (gruppe 3, n=71) dose PPV23. Det måtte ha gått minimum 6 år siden sist dose PPV23. Studien ser på immunogenisitet og bivirkninger. Studien registrerte bivirkninger inntil 4 dager etter vaksinasjon på rapporteringskort. De blir også kontaktet etter 30 dager og spurt om alvorlige bivirkninger.</p> <p>Bivirkninger innen 4 dager (hhv. gr. 1, gr. 2 og gr. 3). Feber>37,5: (3%, 6% og 4%) Leddsmerter: (20%, 38% og 33%) Frostrier: (6%, 13% og 13%) Utmattelse: (17%, 29% og 26%) Hodepine: (9%, 25% og 13%)</p> <p>Erytem: (18%, 20% og 22%) Hevelse: (17%, 30% og 33%) Redusert armbevegelse: (4%, 13% og 13%).</p> <p>Det var ingen assosiasjon mellom alder/kronisk sykdom og bivirkninger.</p> <p>Re-vaksinasjon var assosiert med økt signifikant økt forekomst av ledsmarter, utmattelse, hodepine, lokal hevelse og redusert armbevegelse.</p> <p>Det forekom ingen dødsfall eller alvorlige bivirkninger innen 30 dager etter vaksinasjon.</p>
(16)	RCT	2013	<p>Studien undersøker ulike vaksinereregimer for PKV hos spedbarn (n=318). Randomisert i 3 ulike grupper hvorav alle skulle få PPV23-vaksinen ved 9 måneders alder. Ved tidspunkt for PPV-vaksinasjon var det 259 deltakere som fremdeles var inkludert i studien. Bivirkninger ble vurdert i en time etter vaksinasjon, deretter ved besøk 48-96 timer</p>

			<p>etter vaksinasjon.</p> <p>Av de 259 som fikk PPV23-vaksinen ved 9 måneders alder var det følgende funn med hensyn til bivirkning etter denne vaksinasjon:</p> <p>Erytem: 0 Hevelse: 0 Smerte: 2 (0,77%).</p> <p>Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene, og det oppgis derfor som en totalsum. Det var ingen dødsfall eller alvorlige bivirkninger som kunne relateres til PPV23-vaksinasjon.</p>
(17)	Kvasi-randomisert kontrollert studie.	2013	<p>Studien er en oppfølgingsstudie av en tidligere studie etter 4 år. Av relevans for PPV23; voksne som i den opprinnelige studien hadde en alder 60-64 år finn den gang PKV13-vaksine eller PPV23-vaksine. I denne studien får denne gruppen én ny vaksine i følgende inndeling: PKV+PKV (n=108), PKV+PPV23 (n=108) eller PPV23+PPV23 (n=189). Andre vaksine ble gitt mellom 3,5-4 år etter første vaksinasjon.</p> <p>Deltakerne registrerte bivirkninger t.o.m. dag 14 etter vaksinasjon. Alvorlige bivirkninger ble registrert på 6 måneders telefonkontakt.</p> <p>Bivirkning (PPV+PPV vs PPV) (PKV+PPV vs PKV): Lokale total: (88,7% vs 79,7%) (89,3% vs. 86,7%) Erytem: (30,5% vs. 13,6%) (28% vs 20%) Hevelse: (21,0% vs 12,1%) (26,9% vs 15,4%) Smerte: (88,3% vs 78,1%) (86,3% vs 84,9%) Red. Armbeveg: (47,2 vs 30,6) (37,9 vs 24,1)</p> <p>Systemiske total: (86,4% vs 84,8%) (82,8% vs 87,5%) Utmattelse: (56,4% vs 64,9%) (68,6% vs 68,6%) Hodepine (57,3% vs 61,0%) (52,4% vs 54,8%) Frostrier (32,8% vs 25,9%) (26,7% vs 33,3%) Muskelsm: (70,5% vs 57,9%) (71,7% vs 56,5%) Feber: (2,3% vs 9,1%) (4,8 vs 0,0%)</p> <p>For prosentene i fet skrift var forskjellen signifikant. Forekomsten av lokale bivirkninger var signifikant høyere etter 2. dose PPV23+PPV23 sammenlignet med første dose. Forekomsten av muskelsmerter var også hyppigere. Den vanligste lokale bivirkningen var smerte. Den vanligste</p>

			systemiske var muskelsmerte, etterfulgt av utmattelse og hodepine. Temperatur ble målt oralt og hadde en grense på 38 grader.
(52)	Kohortstudie	2012	<p>Kohortstudie studie som undersøker immunogenisiteten og bivirkninger ved PPV23-vaksinasjon av barn mellom 18-48 måneders alder. N=150. Tidligere pneumokokkvaksine-naive. Det ble brukt dagbok for å registrere bivirkninger 28 dager etter vaksinasjon.</p> <p>Det ble ikke rapportert om alvorlige bivirkninger under studien. Det er ikke spesifisert tidspunkt for utvikling av bivirkninger.</p> <p>Det ble meldt milde bivirkninger hos 62%.</p> <p>Smerte på injeksjonsstedet hos 58%.</p> <p>Erytem hos 27,3%</p> <p>Lokal hevelse hos 20%</p> <p>Feber forekom hos 9,1%.</p> <p>Vaksiner ble donert av produksjonsselskapet.</p>
(49)	Dobbelblindet randomisert kontrollert studie	2015	<p>Fase III-studie som undersøker immunogenisitet og bivirkninger ved PKV13 (N=382) sammenlignet med PPV23 (N=382) hos japanske individer over 65 år. Personer med pneumokokksykdom siste 5 år, eller som var tidligere pneumokokkvaksinert ble ekskludert.</p> <p>Lokale og systemiske bivirkninger ble registrert i en e-dagbok 14 dager etter vaksinasjon. Feber definert som axillærtemperatur over 37,5 grader. Uventede bivirkninger ble registrert ved en kontakt 29-43 dager etter vaksinasjon.</p> <p>Bivirkninger:</p> <p>Lokale: (PPV: 44,9% vs PKV: 57,5%) (P<0,001)</p> <p>Smerte, hevelse og erytem hadde signifikant høyere forekomst i PKV-gruppen sammenlignet med PPV.</p> <p>Ingen signifikant forskjell i redusert armbevegelse.</p> <p>Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av systemiske bivirkninger totalt.</p> <p>Frekvens for PPV23-vaksinerte:</p> <p>Ny muskelsmerte: 17,4%</p> <p>Utmattelse: 16%</p> <p>Hodepine: 11,6%</p> <p>Frostrier: 1,1%</p> <p>Feber: 0,8%.</p>

			Smerte var den hyppigste lokale bivirkningen. Ny muskelsmerte, utmattelse og hodepine var de hyppigste systemiske bivirkningene. Det ble ikke rapportert om alvorlige bivirkninger som er vurdert relatert til vaksine.
(13)	kohortstudie	2014	<p>Studien er en oppfølgingsstudie av en studie gjennomført i 2001 hvor 101 individer eldre enn 65 år, med kronisk lungesykdom, ble vaksinert med PPV23. I den aktuelle studien undersøkes bl.a. bivirkning etter revaksinasjon hos 40 individer som va inkludert i det opprinnelige studien. Median intervall mellom primær- og re-vaksinasjon var 7 år og 7 mnd. Median alder var 77 år. Deltakerne førte dagbok for å registrere bivirkninger 14 dager etter vaksinasjon.</p> <p>Studien rapporterer bivirkningene fra dag 0 til dag 6, med antall og prosent som opplevde bivirkninger hver enkelt dag. Det er dermed ikke mulig å hente ut en sum for stor andel av deltakerne som opplevde bivirkninger.</p> <p>Studien rapporterer om at frekvensen av lokale reaksjoner, inkludert smerte, hevelse og rødhet, var signifikant høyere ved revaksinasjon sammenlignet med primærvaksinasjon. Systemiske bivirkninger som hodepine, uvelhetsfølelse og muskel-/leddsmerter var også signifikant høyere ved revaksinasjon sammenlignet med primærvaksinasjon. Det ble ikke rapportert om alvorlige bivirkninger etter vaksinasjon.</p>
(37)	Case-rapport	2020	<p>Case-rapport om en 76 år gammel mann, fra tidligere kjent KOLS, hypertensjon, atrieflimmer og mekanisk aortaklaff. Røyker. 3 dager etter vaksinasjon med PPV23 og influensavaksine, debut av kløende utslett som startet på innstikksted og senere bredte seg utover hele kroppen (utenom nakke/hode). Han hadde tidligere tatt influensavaksine årlig, men det var første gang han fikk PPV23-vaksinen.</p> <p>Undersøkelse 10 dager etter vaksinasjon (ved ankomst sykehus) normale vitalia, afebril. Utslettet var en kombinasjon av macula, papula, petekkier, ecchymoser og enkelte hemoragiske blister.</p> <p>Lab viste nøytrofil leukocytose, økt CRP og mildt reduserte lymfocytter og eosinofile. Autoimmun/viral screening var negativ. U-stix med utslag på blod og protein. Hudbiopsi viste papillært dermalt ødem og perivascular lymfocytinfiltrasjon. Vurdert som dermal hypersensitivitetsrespons grunnet PPV23-vaksinasjon. Pasienten fikk 40mg prednisolon og 10mg cetirizine daglig med god effekt.</p>

(35)	Case-serie	2014	<p>Case-serie av fem voksne personer som etter å ha fått influensa- og PPV23-vaksine opplevde cellulitt-lignende reaksjoner.</p> <p>Pasient 1, 3, 4 og 5 fikk vaksinene i samme arm, mens pasient 2 fikk dem i motsatt arm (reaksjon kom i armen hvor PPV23 var satt). Pasient 4 fikk samtidig tetanus, difteri og kikhoste-vaksine i samme arm.</p> <p>Pasient 1 hadde fått PPV-vaksinen tidligere. Resten var PPV-naive.</p> <p>Indikasjon:</p> <p>1: 28 år med aspleni, 2: 21 år med astma, 3: 20 år røyker, 4: 43 år med astma, 5: 33 år med revmatoid artritt behandlet med immunterapi.</p> <p>Symptomer:</p> <p>Alle fem fikk feber over 38,6 grader celsius innen en dag etter vaksinasjon (høyeste temp målt var 40,3 grader). I tillegg opplevde alle enten frostrier eller oppkast. Alle hadde erytem, hevelse og økt varme ved injeksjonsstedet. Innen dag 3-4 etter vaksinasjon hadde den lokale reaksjon spredt seg over et betydelig område lokalt.</p> <p>Lab:</p> <p>Alle hadde forhøyede leukocytter (fra pasient 1): 29.7, 20.7, 22.8, 22.0, 19.2.</p> <p>Alle pasientene hadde dominerende nøytrofile.</p> <p>Pasient 2 og 5 hadde forhøyet senkning, hhv. 92 og 72.</p> <p>Pasient 2 og 5 hadde svakt forhøyet CRP, 20 og 14.</p> <p>Pasient 1, 2, 3 og 5 ble innlagt på sykehus, av disse fikk 1, 3 og 5 antibiotikabehandling på sykehus og ved utskrivelse. Det ble prøvd flere typer intravenøs antibiotika da 2/5 opplevde forverring tross aggressiv antibiotikabehandling. Innen dag 5-7 opplevde alle pasientene bedring.</p>
(38)	Case-rapport	2012	<p>Case-rapport om en 59 år gammel dame med kjent astma. For 10 år siden vaksinert med PPV uten påfølgende bivirkning.</p> <p>2 timer etter vaksinasjon med PPV23-vaksine (Pneumovax), debut av smerte og redusert bevegelighet ve. skulder. Hun oppsøkte legevakt etter tre dager, da hadde det tilkommet hevelse, erytem og økt varme over fremre del av skulderen, temperatur 37,7 grader celsius. Mistanke om septisk artritt.</p> <p>Lab:</p> <p>Leukocytter 10, CRP 18.1, SR 51.</p> <p>Det ble aspirert blodig væske fra glenohumoralledet, hvor man fant leukocytter 12,125mikroliter med 84% polymorfonukleære leukocytter.</p>

			<p>MR viste partiell ruptur av supraspinatus, væske i subdeltoid bursa og langradig subkutant ødem. Det ble gjennomført artroskopi og sikret bakteriologiske dyrkningsprøver derfra. Ble startet på Cefalozin 1g x3. Alle prøver var negative, pasienten var vedvarende afebril og ble gradvis bedre. Antibiotika ble avsluttet og pasienten ble skrevet ut etter 72 timer. Pasienten ble fulgt opp i 12 uker til tilnærmet normale bevegelsesutslag.</p> <p>Forfatterne konkluderer med pseudoartritt som følge av preeksisterende tilstand kombinert med vaksinasjon.</p>
(34)	Case-rapport	2014	<p>5 år gammel jente med sigdcellesykdom, kronisk splenomegali. Hun hadde fra tidligere fått PPV23 to og et halvt år tidligere, meningokokkonjugatvaksine (MKV) et halvt år tidligere, 4 doser PKV7 og én dose PKV13.</p> <p>Under en rutinesjekk fikk hun PPV23-vaksinen i hø. arm og MKV i ve. arm. Morgenen etter vaksinerings fikk pasienten hodepine, smerter i nakke og arm, samt feber med temperatur 39.4. 10 timer senere rapporterte mor om hevelse, ødem og erytem hø. arm. Pasienten ble lagt inn på sykehuset, fikk NSAID for smertene og ondansetron for kvalmen. Det ble tatt blodkultur og hun fikk IV ceftriaxon, som ble seponert da blodkultur var negativ. Hun ble skrevet ut fra sykehuset og hevelsen gikk spontant over 24 timer etter hjemkomst.</p> <p>Studien beskriver ikke total varighet av symptomer eller labsvar utover negativ blodkultur.</p>

Referanse: Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Vaccine. 2013;31(35):3585-93.			Studiedesign: RCT
			Grade - kvalitet Medium
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Studien undersøker immunogenisitet og bivirkninger ved vaksinasjon med 13-valent PKV sammenlignet med 23-valent PPV	Populasjon/metode Studien inkluderte 936 individer som var over/lik 70 år gamle. Studien oppgir klare inklusjons/eksklusjonskriterier, hvor det må ha gått minimum fem år siden siste PPV23-vaksinasjon (men alle deltakerne har tidligere blitt PPV23-vaksinerte), og alle deltakerne må være PKV-naive.	Funn PPV-vaksinerte har signifikant høyere forekomst av lokale reaksjoner ($p=0,033$). Signifikant høyere forekomst av rødhet ($p<0,001$), hevelse ($p=>0,001$), moderat smerte ($p<0,001$) og redusert arm-bevegelse ($p<0,001$). PPV-vaksinerte har også signifikant høyere forekomst av systemiske bivirkninger ($p=0,020$), herunder utmattelse ($p=0,011$), utslett ($p<0,001$), generalisert muskelverk ($p=0,034$). Forekomst av feber var lik mellom gruppene. Av de lokale bivirkningene var smerte hyppigst med 51,7 vs. 58,5% forekomst. Av de systemiske forekom muskelsmerter hyppigst 36,8 vs. 44,7%.	Formålet i studien er klart formulert, og konklusjonen svarer på dette. Kun eldre over/lik 70 år ble inkludert i denne studien, derfor kan den ikke brukes til å si noe om immunogenisitet/risiko i en yngre befolkningsgruppe. Gruppene ble randomisert og var like i starten. Studien ble gjennomført som en dobbelblindet studie, hvor verken deltakere eller vaksinatører visste hvilken vaksine som ble satt. Gruppene hadde sammenlignbare inngrep og oppfølging. Endepunkter er utformet lik de som lignende studier bruker for validering. Alle deltakerne ble kontaktet 6mnd etter siste vaksinasjon for å registrere ev. alvorlige bivirkninger, og det er redegjort for bortfall av studiedeltakere underveis i studien. Resultatene i studien er utfyllende redegjort for, og kan overføres til praksis for den gitte gruppen som er undersøkt. Resultatene i studien samsvarer med resultater i lignende studier med lik rapporteringsmetode.
Konklusjon	Deltakerne ble randomisert til PKV13-/PPV23-vaksinasjon, hvor alle deltakerne etter ett år fikk en ny dose PKV-vaksine.		
Hos voksne over 70 år som er tidligere vaksinert med PPV23, ga PKV-vaksinasjon signifikant høyere immunogenisitet for de vanligste serotypene sammenlignet med PPV23. For individer som hadde PPV med påfølgende PKV-vaksinasjon ga dårligere immunogenisitet enn PKV+PKV-vaksinasjon.	Deltakerne registrerte bivirkninger 12 dager etter hver vaksinasjon i form av dagbok/rapporteringskort. I tillegg ble det tatt blodprøver før hver vaksinasjon og 1 måned etter for å undersøke immunogenisiteten av vaksinasjon.		
Land			
USA og Sverige			
År data innsamling			
Ikke oppgitt – studien er publisert i 2013	Statistiske metoder Ulike analyser ble gjennomført i SAS-statistikpakke. Studien oppgir ikke konkret hvilke analyser som er gjennomført		Forfatterne oppgir finansieringskilden til studien, og dels i hvilken grad disse har vært involvert i prosessen. Pfizer var moder-firma til finansieringskilden, og var involvert i alle ledd av studieutviklingen og gjennomføringen. Da Pfizer som firma har økonomiske interesser i spørsmålet, regnes dette som en svak side ved studien.

Referanse: Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, Takahashi K, Iino T, Sawata M, et al. Time interval of revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine more than 5 years does not affect the immunogenicity and safety in the Japanese elderly. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(8):1931-8.			Studiedesign: Post-hoc analyse av kohortestudie
			Grade - kvalitet Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Post-hoc-analyse av immunogenisitet og bivirkninger for revaksinasjon med PPV23 5, 6, 7, 8 og 9-11 år etter primærvaksinasjon med PPV23.</p>	<p>Populasjon og metode Populasjonen er japanske individer mellom 70-89 år. Antall individer ved primærvaksinasjon (81), 5 år (46), 6 år (31), 7 år (40), 8 år (20) og 9-11år (24). Lokale bivirkninger og temperatur ble registrert dag 1-5 etter vaksinasjon. Systemiske bivirkninger ble registrert dag 1-14 etter vaksinasjon.</p> <p>Statistiske metoder Det er gjennomført enkle beregninger av frekvensen av ulike bivirkninger i de ulike gruppene, og ingen analyser som sier noe om statistisk signifikans.</p>	<p>Funn Forekomst av lokale bivirkninger etter primærvaksinasjon, 5, 6, 7, 8 og 9-11 år var hhv: 50,6%, 73,9%, 67,7%, 67,5%, 90% og 54,2%. Herunder: Smerte (46.9%, 69.6%, 61.3%, 60.0%, 70.0%, 50.0%) Erytem (14.8%, 28.3%, 41.9%, 35.0%, 50.0%, 29.2%) Hevelse (17.3%, 30.4%, 54.8%, 37.5%, 40.0%, 33.3%) Forekomst av systemiske bivirkninger etter primær- og revaksinasjon, 5, 6, 7, 8 og 9-11 år var hhv: 19,8%, 15,2%, 29%, 30%, 25% og 37,5% Herunder: Feber (1.2%, 2.2%, 3.2%, 12.5%, 0%, 16.7%)</p>	<p>Formålet med studien er klart formulert, og konklusjon svarer på formålet. Studiepopulasjonen er klart formulert, men er kun rekruttert fra én befolkning (japanske individer mellom 70-89 år). Deltakerne er ikke randomisert eller blindet, men det er tilfeldig hvor lang tid der er gått fra primær- til sekundærvaksinasjon. Det var forhåndsoppgitte metoder for registrering av endepunkter, som var lik for alle deltakerne i studien. Studien er retrospektiv. Studiepopulasjon var ikke spesielt stor, og det er ikke dokumentert omfang/årsaksforhold med tanke på bortfall fra studien. Oppfølgingstiden er lang nok med hensyn til de respektive bivirkningene til at det er pålitelige resultater for dette sammenlignet med etablert kunnskap. Det er ikke tatt tilstrekkelig hensyn til konfunderende faktorer. Det er ikke gjennomført analyser som sier noe om statistisk signifikans</p> <p>Studien har seleksjonsbias som trekker den ned, og kan kun brukes til å si noe om risikoen for japanske individer i aldersgruppen som er undersøkt. Tross dette er resultatene plausible, og vil trolig være overførbare til andre etniske befolkningsgrupper. Studiepopulasjon er imidlertid lav, og større studier vil være nødvendig for å konkludere i spørsmålet</p>
Konklusjon			
<i>Forekomsten av lokale bivirkninger er større ved revaksinasjon sammenlignet med primærvaksinasjon uavhengig av tid (etter minst fem år), og forblir lik 9-11 år etter vaksinasjon.</i>			
Land			
Japan			
År data innsamling			
2014-2015			

Referanse: Hammitt LL, Bulkow LR, Singleton RJ, Nuorti JP, Hummel KB, Miernyk KM, et al. Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hyporesponsiveness. Vaccine. 2011;29(12):2287-95.			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Studien undersøker bivirkninger hos voksne (n=315) fra 55-74 år som blir vaksinert med 1. (gruppe 1, n=123), 2. (gruppe 2, n=121) eller 3./4. (gruppe 3, n=71) dose PPV23.</p> <p>Konklusjon</p> <p><i>Re-vaksinasjon var assosiert med økt signifikant økt forekomst av leddsmerte, utmattelse, hodepine, lokal hevelse og redusert armbevegelighet.</i></p> <p><i>Det forekom ingen dødsfall eller alvorlige bivirkninger innen 30 dager etter vaksinasjon.</i></p> <p>Land</p> <p>USA</p> <p>År data innsamling</p> <p>2011</p>	<p>Populasjon/metode</p> <p>Studien undersøker voksne (n=315) fra 55-74 år som blir vaksinert med 1. (gruppe 1, n=123), 2. (gruppe 2, n=121) eller 3./4. (gruppe 3, n=71) dose PPV23. Det måtte ha gått minimum 6 år siden sist dose PPV23. Studien ser på immunogenisitet og bivirkninger. Studien registrerte bivirkninger inntil 4 dager etter vaksinasjon på rapporteringskort. De blir også kontaktet etter 30 dager og spurt om alvorlige bivirkninger.</p> <p>Statistiske metoder</p> <p>Det er redegjort godt for hvilke statistiske metoder som er benyttet. Det er bl.a. Brukt parret t-test, chi-kvadrattest, spearman korrelasjonstest og ulike logistiske regresjonstester. Statistiske analyser ble gjennomført i programmet STATA.</p>	<p>Hovedfunn</p> <p>Bivirkninger innen 4 dager (hhv. gr. 1, gr. 2 og gr. 3).</p> <p>Feber>37,5: (3%, 6% og 4%)</p> <p>Leddsmerter: (20%, 38% og 33%)</p> <p>Frostrier: (6%, 13% og 13%)</p> <p>Utmattelse: (17%, 29% og 26%)</p> <p>Hodepine: (9%, 25% og 13%)</p> <p>Erytem: (18%, 20% og 22%)</p> <p>Hevelse: (17%, 30% og 33%)</p> <p>Redusert armbevegelighet: (4%, 13% og 13%).</p> <p>Det var ingen assosiasjon mellom alder/kronisk sykdom og bivirkninger.</p>	<p>Formålet til studien er klart definert, og resultater/konklusjon svarer på formålet. Studien undersøker sammenhengen mellom forekomst av bivirkninger og revaksinasjon med PPV23. Studien har klare kriterier for de inkluderte deltakerne, slik at utgangspunktet i gruppene er likt. Studien undersøker kun individer mellom 55-74 år, og kan dermed kun brukes til å si noe om risikoen i denne aldersgruppen. Øvrig er gruppene tilsynelatende like Studien bruker rapporteringskort i 4 dager etter vaksinasjon, samt telefonisk kontakt etter 30 dager for å undersøke for alvorlige bivirkninger. 4 dager er kort tid til registrering av bivirkninger sammenlignet med lignende studier. Utfall ble målt likt i alle gruppene. Studien er prospektiv, og har en grei størrelse. Det er ikke i tilstrekkelig grad tatt hensyn til andre konfunderende faktorer (annen immunitet, alder, og lignende). Gruppene er like hverandre, og resultatene er derfor sannsynlig reelle og troverdige. Funnene i studien samsvarer med annen litteratur.</p> <p>Det foreligger en seleksjonsbias både i form av alder og geografisk tilhørighet.</p> <p>Forfatterne oppgir utfyllende opplysninger om finansiering og økonomiske interessekonflikter. Studien har uavhengige finansieringskilder, og gjør at studien kan vurderes uten betydelig risiko for interessekonflikter.</p>

Referanse: Ciprero K, Zykov KA, Briko NI, Shekar T, Sterling TM, Bitieva E, et al. Safety and immunogenicity of a single dose 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Russian subjects. Hum Vaccin Immunother. 2016;12(8):2142-7.			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet LAV
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke immunogenisitet bivirkninger av PPV23-vaksinasjon hos russiske individer.	<p>Populasjon/metode: Studien følger 102 russiske individer vaksinert med PPV23-vaksine. Individene er mellom 2-49 år med økt risiko for pneumokokksykdom, eller over 50 år. Hvert individ ble fulgt 5 dager med tanke på lokale bivirkninger, samt et møte etter 14 dager hvor det ble oppsummert systemiske bivirkninger. Alvorlige bivirkninger ble registrert 28 dager etter vaksinasjon.</p> <p>Statistiske metoder Det er kun gjennomført enkle frekvensberegninger, og ingen statistisk signifikansberegning.</p>	<p>Hovedfunn bivirkninger</p> <p>Bivirkninger: Systemiske bivirkninger (18,6%) Lokale bivirkninger (14,7%): Erytem (12,7%) Smerte (1%) Hevelse (1%)</p> <p>24,5% rapporterte en eller flere bivirkninger etter vaksinasjon. Systemiske bivirkninger inkluderer én målt feber temp 37,8 grader axillært, men er ellers ikke nærmere spesifisert.</p>	<p>Formålet ved studien er klart formulert og resultat/konklusjon besvarer formålet. Gruppene er rekruttert fra samme populasjon (Russland), men fra ulike steder i landet. Det er gruppert i to grupper (etter alder), og gruppene må derfor tolkes hver for seg, heller enn å sammenlignes. Gruppene er tilsynelatende representative for de respektive befolkningene, men inneholder nesten utelukkende etnisk hvite mennesker, og kan dermed ikke generaliseres utover dette. Det er brukt samme metode for registrering av endepunkter hos alle individene, og er gjennomført etter validert praksis, dog noe kort oppfølgingstid med hensyn til lokale bivirkninger (5 dager), sammenlignet med lignende studier. Det skal bemerkes at lokale bivirkninger nesten utelukkende oppstår innen 5-7 dager etter vaksinasjon. Det foreligger ingen randomisering eller blinding i denne prospektive studien. Samtlige deltakere blir fulgt opp gjennom studien. Studien tar ikke tilstrekkelig høyde for konfunderende faktorer (herunder spesielt tidligere immunitet), og en stor gruppe mennesker er utelukket fra studien gjennom eksklusjonskriterier. Resultatene i seg selv samsvarer i stor grad med øvrig litteratur og er godt dokumentert, således er resultatene troverdig og kan overføres til den aktuelle befolkningen som er studert. Studien underbygger eksisterende litteratur og tilfører ikke ny kunnskap.</p>
Konklusjon			
<i>Vaksinen er generelt effektiv, trygg og godt tolerert hos russiske individer.</i>			
Land			
Russland			
År data innsamling			
2013			

Referanse: Ohshima N, Nagai H, Matsui H, Akashi S, Makino T, Akeda Y, et al. Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. <i>Vaccine</i> . 2014;32(10):1181-6.			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke immunogenisitet og forekomst av bivirkninger ved revaksinasjon av PPV23, sammenlignet med primærvaksinasjon	<p>Populasjon/metode: Studien er en oppfølgingsstudie av en studie gjennomført i 2001 hvor 101 individer eldre enn 65 år, med kronisk lungesykdom, ble vaksinert med PPV23. I den aktuelle studien undersøkes bl.a. bivirkning etter revaksinasjon hos 40 individer som va inkludert i det opprinnelige studien. Median intervall mellom primær- og re-vaksinasjon var 7 år og 7 mnd. Median alder var 77 år. Deltakerne førte dagbok for å registrere bivirkninger 14 dager etter vaksinasjon.</p> <p>Blodprøver ble sikret før og én måned etter vaksinasjon.</p>	<p>Hovedfunn Studien rapporterer om at frekvensen av lokale reaksjoner, inkludert smerte, hevelse og rødhet, var signifikant høyere ved revaksinasjon sammenlignet med primærvaksinasjon. Systemiske bivirkninger som hodepine, uvelhetsfølelse og muskel-/leddsmerter var også signifikant høyere ved revaksinasjon sammenlignet med primærvaksinasjon. Det ble ikke rapportert om alvorlige bivirkninger etter vaksinasjon.</p>	<p>Formålet med studien er klart definert og oppgaven besvarer formålet. Gruppen består av et relativt lavt antall individer med alvorlig komorbiditet som får blir revaksinert med PPV23. Funnene i denne undersøkelsen kan dermed ikke generaliseres utover den pasientgruppen som er undersøkt. Alle fikk samme oppfølging med hensyn til endepunkter i studien, og er derfor i så måte troverdig. Deltakerne førte dagbok 14 dager etter vaksinasjon som er en metode som ofte benyttes i lignende studier. Det foreligger ingen form for randomisering eller blinding i denne prospektive studien. Alle de 40 individene er inkludert gjennom hele studien. Studietiden vurderes som lang nok til at alvorlige bivirkninger fanges opp. Det er ikke i tilstrekkelig grad tatt høyde for konfunderende faktorer (alder/tidligere immunitet) i denne studien. Resultatene er for øvrig plausible, og sammenfaller med øvrig litteratur. Resultatene kan ikke overføres til den generelle befolkningen.</p> <p>Forfatterne oppgir kilder til økonomiske midler, som er helsedepartementet i Japan. Studien har god troverdighet med hensyn til uavhengighet.</p>
Konklusjon			
<i>Revaksinasjon gir økt immunogenisitet. Forekomsten av lokale reaksjoner er signifikant høyere ved revaksinasjon sammenlignet med primærvaksinasjon</i>			
Land			
Japan	Studien rapporterer bivirkningene fra dag 0 til dag 6, med antall og prosent som opplevde bivirkninger hver enkelt dag. Det er dermed ikke mulig å hente ut en sum for stor andel av deltakerne som opplevde bivirkninger.		
År data innsamling			
2009	<p>Statistiske metoder Studien oppgir hvilke analysemetoder som er brukt. I denne studien er data undersøkt med Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test. Frekevensen av bivirkninger ble sammenlignet av student t-test. Verdier $p < 0,05$ ble regnet som signifikant.</p>		

