

Pneumokokkvaccination

Christer Mehle

Infektionskliniken, NUS

Pneumkokkbakterien och sjukdomsassociation

- Pasteur och Sternberg, bakteriens upptäckt och association till pneumoni slutet av 1800-talet
- Neufeld serotyper 1902
- Mer än 90 serotyper
- Obligat humanpatogen
- Biofilmbildning

- Kan vara asymptomatisk bärare i nasofarynx
- Övre luftvägsinfektion – rinit, sinuit, otit
- Nedre luftvägsinfektion – bronkit, pneumoni
- Invasiv pneumokocksjukdom (IPS) – bakteremisk pneumoni, meningit, artrit, pleurit. Förekomst i normalt sterila lokaler.

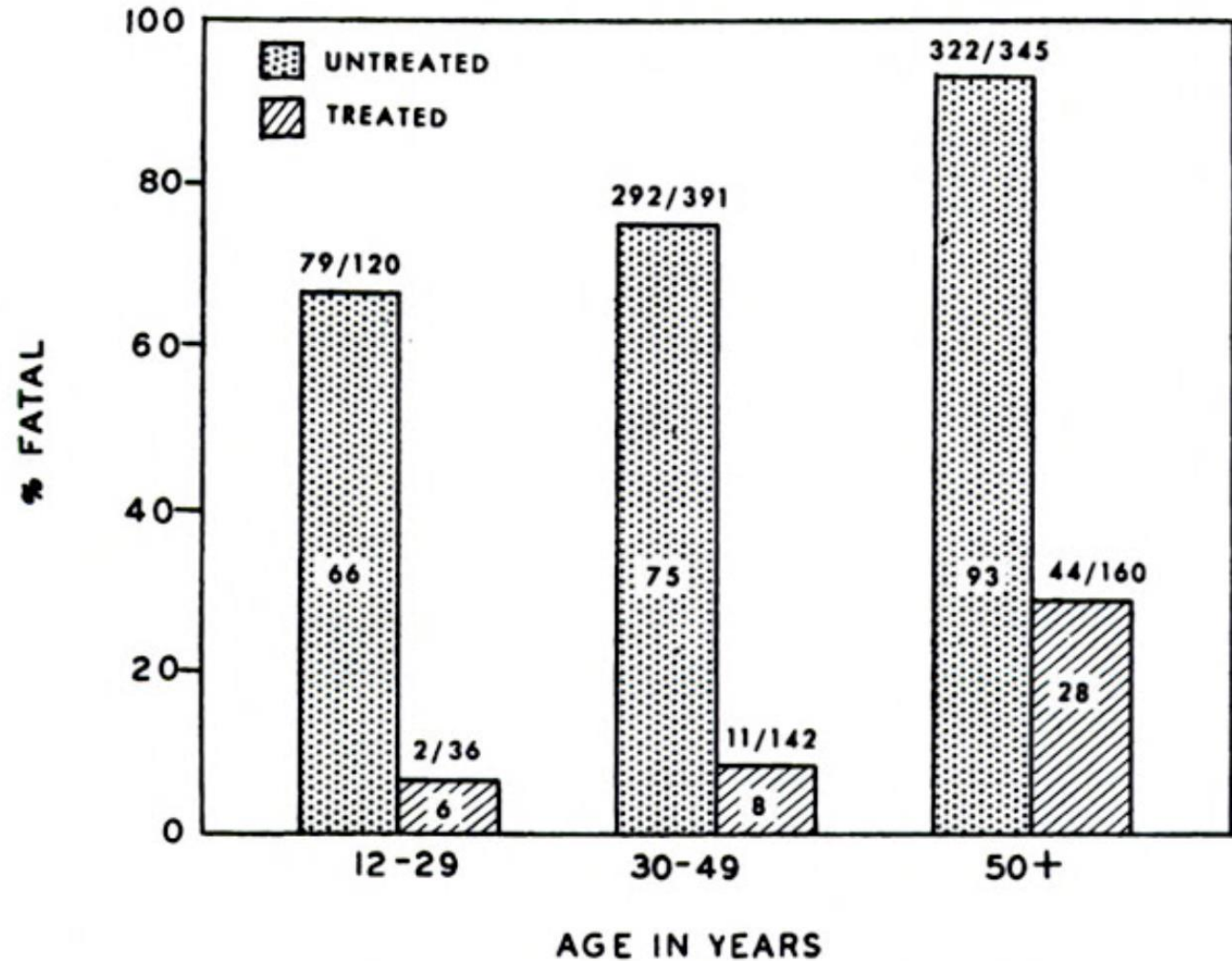
Vaccinutveckling

- Wright första vaccinationsförsök med helcellsvaccin 1914
- Första tetravalenta polysackaridvaccinet 1945

**Pneumococcal Bacteremia with
Especially Reference to
Bacteremic Pneumococcal
Pneumonia**

*R Austrian, J Gold
Ann Intern Med 1964*

**AGE ADJUSTED FATALITY IN UNTREATED AND PENICILLIN
TREATED PNEUMOCOCCAL BACTEREMIA**



Bärarskap

- Upp till 70% av barn över 6 mån i förskoleålder är bärare av pneumokocker
- Av vuxna kan upp till 70% av friska föräldrar och far/morföräldrar till förskolebarn vara bärare
- Rökare, i synnerhet med kronisk bronkit/KOL, högre frekvens kolonisation
- Inflammation i slemhinnor ger högre kolonisationsgrad
- 5-10% hos friska vuxna utan förskolebarn
- Frekvent byte av serotyper hos barn

Sohail
Front immunol 2018

Blasi
Eur J int Med 2017

Lijek
Curr op immunol 2012

Inflammation som sammanbindande länk till många riskfaktorer

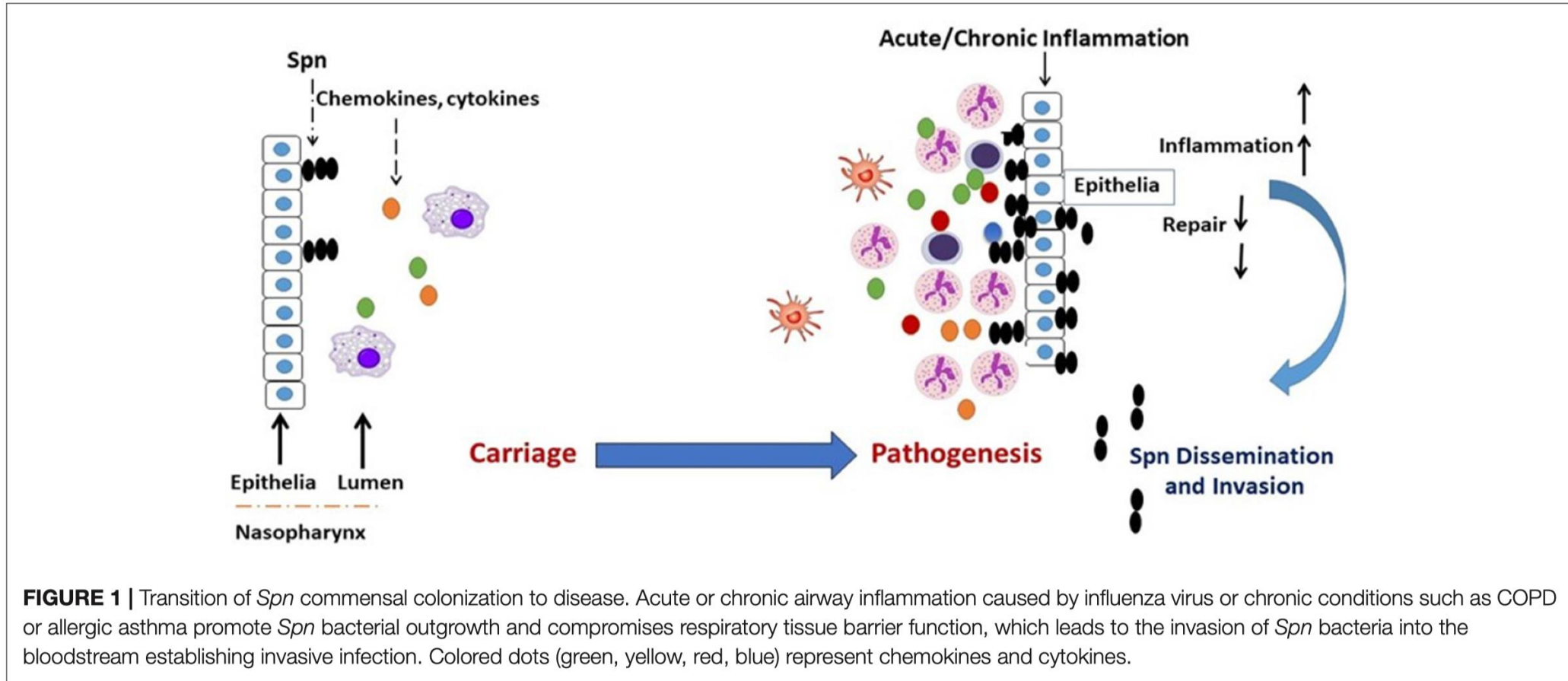


FIGURE 1 | Transition of *Spn* commensal colonization to disease. Acute or chronic airway inflammation caused by influenza virus or chronic conditions such as COPD or allergic asthma promote *Spn* bacterial outgrowth and compromises respiratory tissue barrier function, which leads to the invasion of *Spn* bacteria into the bloodstream establishing invasive infection. Colored dots (green, yellow, red, blue) represent chemokines and cytokines.

- Första 14-valenta polysackaridvaccinet 1977
- 23-valent polysackaridvaccin 1983, (PPV23)
- 7-valent konjugatvaccin 2000, (PCV7)
- 10-valent konjugatvaccin 2009, (PCV10)
- 13-valent konjugatvaccin 2010, (PCV13)
- Två nya konjugatvaccin nyligt godkända i Europa 2022, (PCV20 och PCV15)
- Försök med utveckla vaccin oberoende av serotyp

Riskfaktorer att utveckla invasiv pneumokocksjukdom i Sverige Västra Götaland 1996-2008

Table 1 Predisposing factors in 2977 patients with invasive pneumococcal disease: proportion, incidence rates and risk of death

Predisposing Factor	No. of episodes (%)	Died (No.)	CFR (%)	RR of death (95 % CI)	No. of Pat. with Factor ^c	Incidence ^d (No./100,000/y.)	RR to get IPD (95 % CI)
Cardiovascular disease	720 (24)	126	18	2.35 (1.90–2.92) ^a			
Pulmonary disease	531 (18)	51	10	0.97 (0.73–1.29)			
- COPD	307 (10)	38	12	1.29 (0.94–1.78)	49,000	48	3.52 (3.12–3.98) ^a
- Asthma	145 (5)	4	3	0.27 (0.10–0.71) ^b	130,000	9	0.57 (0.48–0.68) ^b
Malignancy	485 (16)	87	18	2.16 (1.71–2.72) ^a	72,000	52	4.09 (3.69–4.52) ^a
- Haematological	257 (9)	35	14	1.43 (1.03–1.99) ^a	4,900	403	29.16 (25.66–33.13) ^a
- - Myeloma	128 (4)	23	18	1.89 (1.28–2.78) ^a	440	2,238	154.37 (132.51–179.84) ^a
- - Chronic Lymphatic Leukemia	53 (2)	4	8	0.76 (0.29–1.96)	950	429	28.86 (22.13–37.63) ^a
- Solid tumors	158 (5)	50	32	3.66 (2.82–4.73) ^a	67,200	18	1.26 (1.07–1.48) ^a
- - Lung	52 (2)	21	40	4.33 (3.05–6.13) ^a	1,200	333	22.40 (17.11–29.33) ^a
- - Breast	23 (1)	0	0	n.a.	14,600	12	0.81 (0.53–1.22)
- - Colon	22 (1)	4	18	1.85 (0.76–4.53)	4,600	37	2.44 (1.61–3.72) ^a
- - Prostate	46 (2)	5	11	1.10 (0.48–2.54)	11,900	30	1.99 (1.49–2.67) ^a
Diabetes mellitus	336 (11)	36	11	1.10 (0.79–1.52)	60,500	43	3.18 (2.83–3.57) ^a
Autoimmune Disease	227 (8)	26	11	1.17 (0.80–1.72)			
- Rheumatoid Arthritis	80 (3)	8	10	1.01 (0.52–1.97)	8,500	72	4.91 (3.93–6.14) ^a
- Polymyalgia rheumatica	44 (1)	7	16	1.63 (0.82–3.23)			
- Systemic Lupus Erythematosus	23 (1)	2	9	0.88 (0.23–3.32)	830	213	14.19 (9.64–21.28) ^a
Liver disease	99 (3)	11	11	1.13 (0.64–1.99)			
Renal disease	109 (4)	17	16	1.61 (1.03–2.53) ^a			
- Haemodialysis	17 (1)	5	29	3.01 (1.43–6.34) ^a	385	340	22.56 (14.15–35.98) ^a
- Peritoneal dialysis	5 (0)	1	20	2.03 (0.35–11.75)	137	281	18.57 (7.85–43.96) ^a
Immune deficiency	93 (3)	7	8	0.76 (0.37–1.55)			
- HIV	13 (0)	1	8	0.78 (0.12–5.13)	407	246	16.30 (9.53–27.87) ^a
- Bone Marrow Transplant	20 (1)	2	10	1.01 (0.27–3.79)			
- Hypogammaglobulinemia	22 (1)	0	0				
- MGUS	26 (1)	2	8	0.59 (0.16–2.26)	17,000	12	0.81 (0.56–1.19)
Immunosuppressive treatment	279 (9)	36	13	1.35 (0.97–1.87)			
- Asplenia	41 (1)	5	12	1.24 (0.54–2.84)	1,500	210	14.08 (10.38–19.10) ^a
Alcohol Dependency	220 (7)	23	10	1.06 (0.71–1.59)			
≥ 1 predisposing factor ^e	1,994 (67)	257	12.9	3.43 (2.45–4.81) ^a			
All Episodes	2,977 (100)	294	9.9		1,512,233	15	

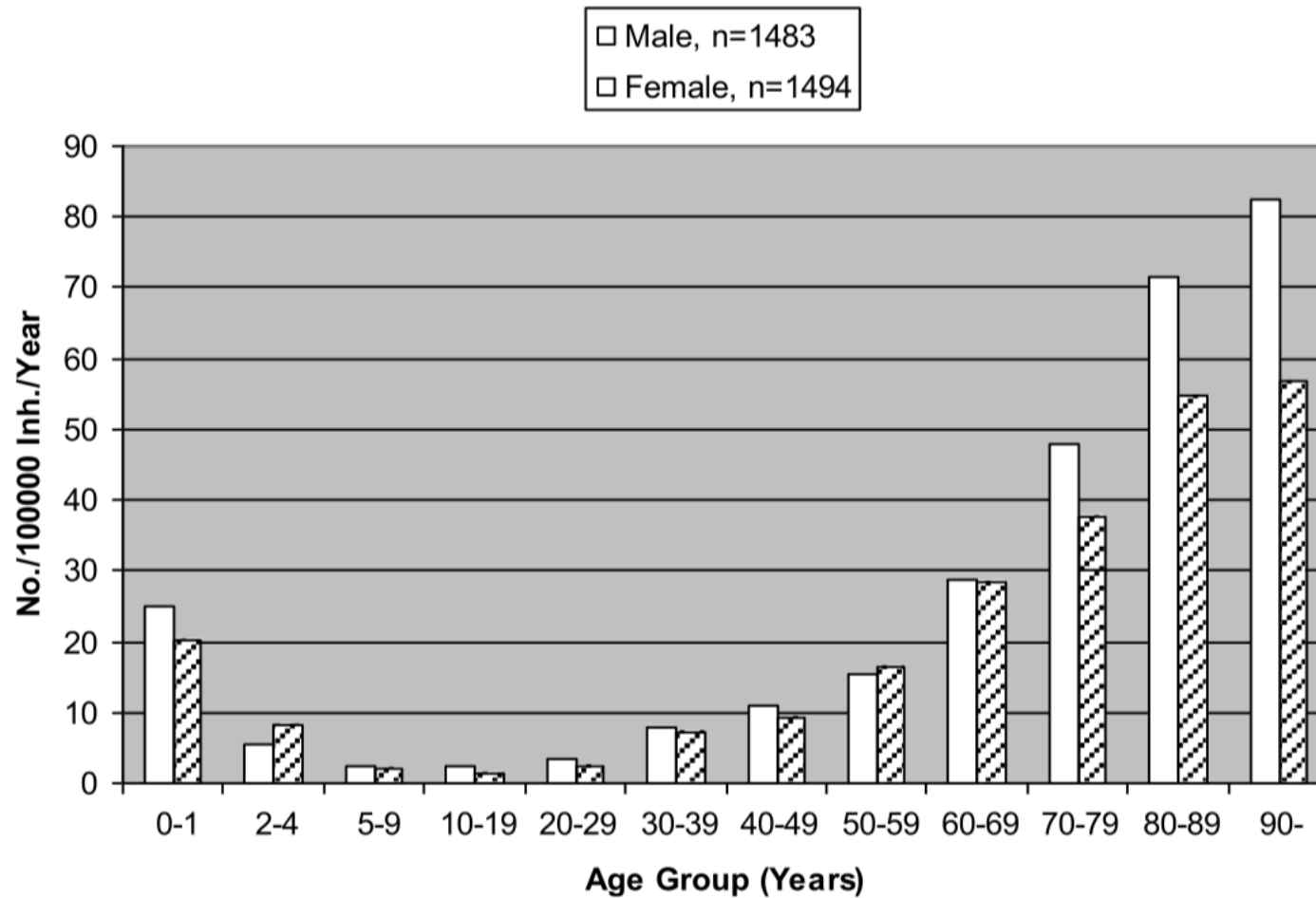


Fig. 1 Age-specific incidence rates of invasive pneumococcal disease in men and women in different age groups

Hur har då barn- vaccinations programmet påverkat

- Minskat hos barn 68.5%
- Minskat hos befolkningen som helhet 13.5%
- Ökat hos äldre med 2% pga ickevaccin-serotyper
- 6C o 19A ökat vid PCV10
- Totalt sett likvärdig effekt PCV10 och 13

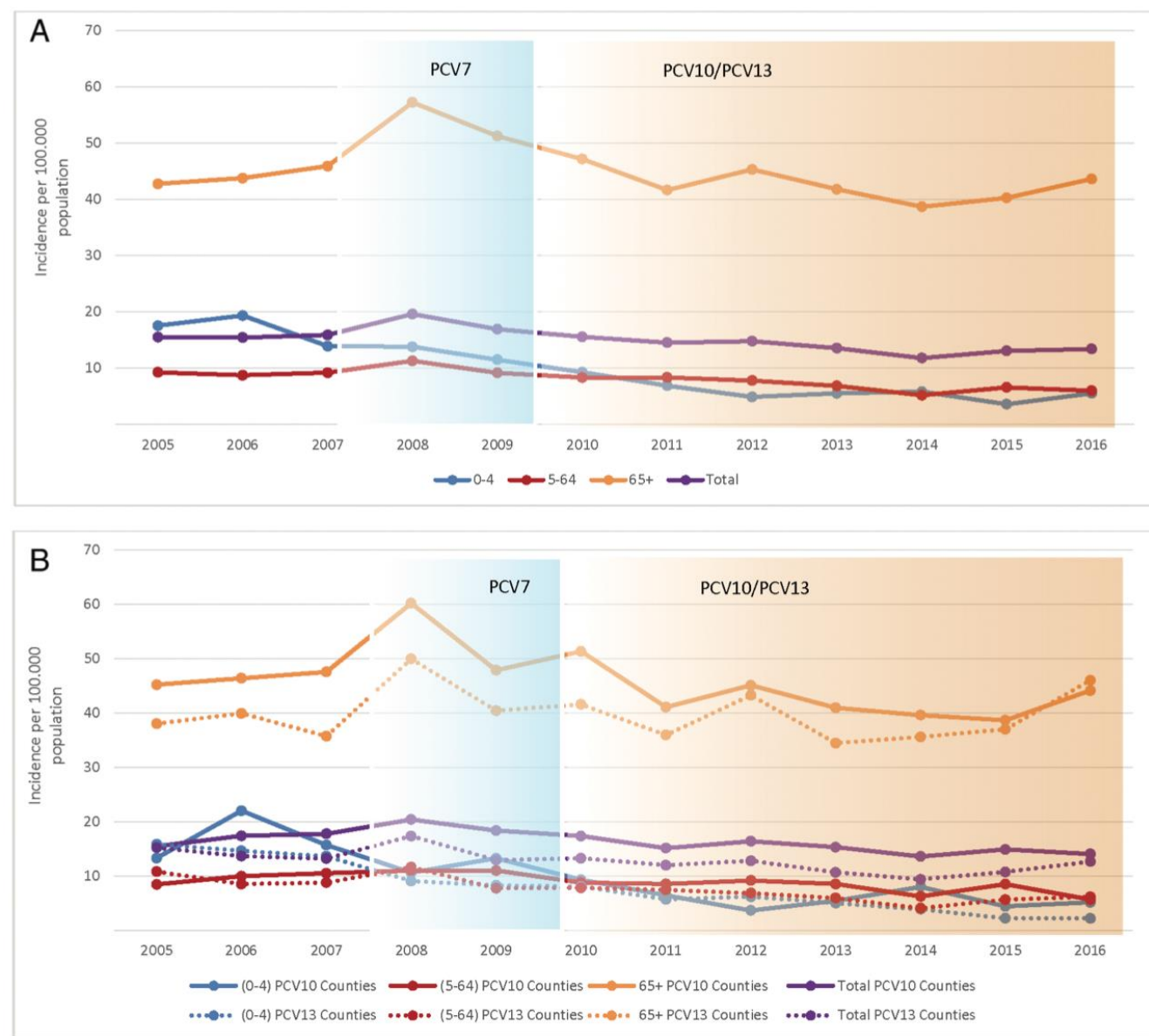
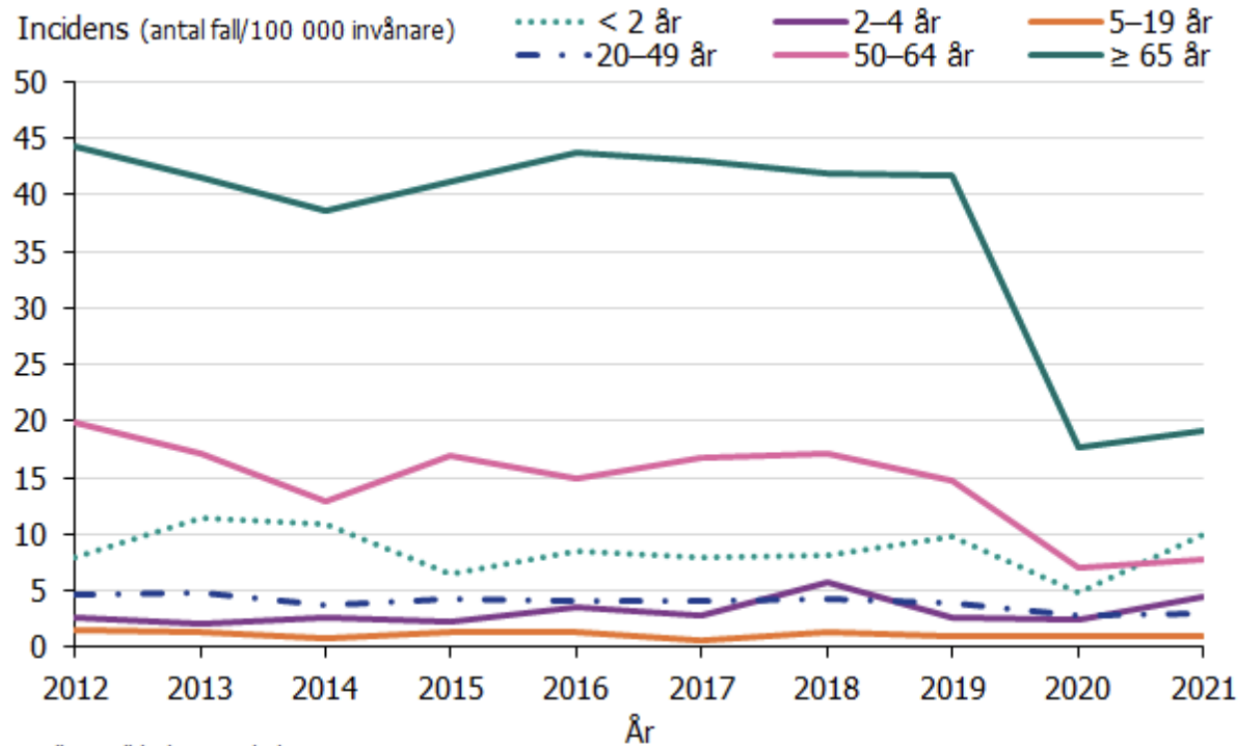


Figure 1. Incidence of invasive pneumococcal disease by age group in Sweden during 2005–2016. *A*, All counties. *B*, Counties using only pneumococcal conjugate vaccine 10 (PCV10) or pneumococcal conjugate vaccine 13 (PCV13). Age group 0–4 years in blue; age group 5–64 years is shown in red; age group ≥65 years is shown in green; total incidence in purple. The solid line indicates counties using PCV10. The dotted line indicates counties using PCV13. Blue background indicates when PCV7 was used in the child immunization program. Yellow background indicates when PCV10 or PCV13 was used in the child immunization program. Abbreviations: PCV7, pneumococcal vaccine 7; PCV10, pneumococcal conjugate vaccine 10; PCV13, pneumococcal conjugate vaccine 13.

Sammanställning från FoHM

Figur 1. Incidensen av invasiv pneumokockinfektion per åldersgrupp under åren 2012–2021.



Källa: Folkhälsomyndigheten

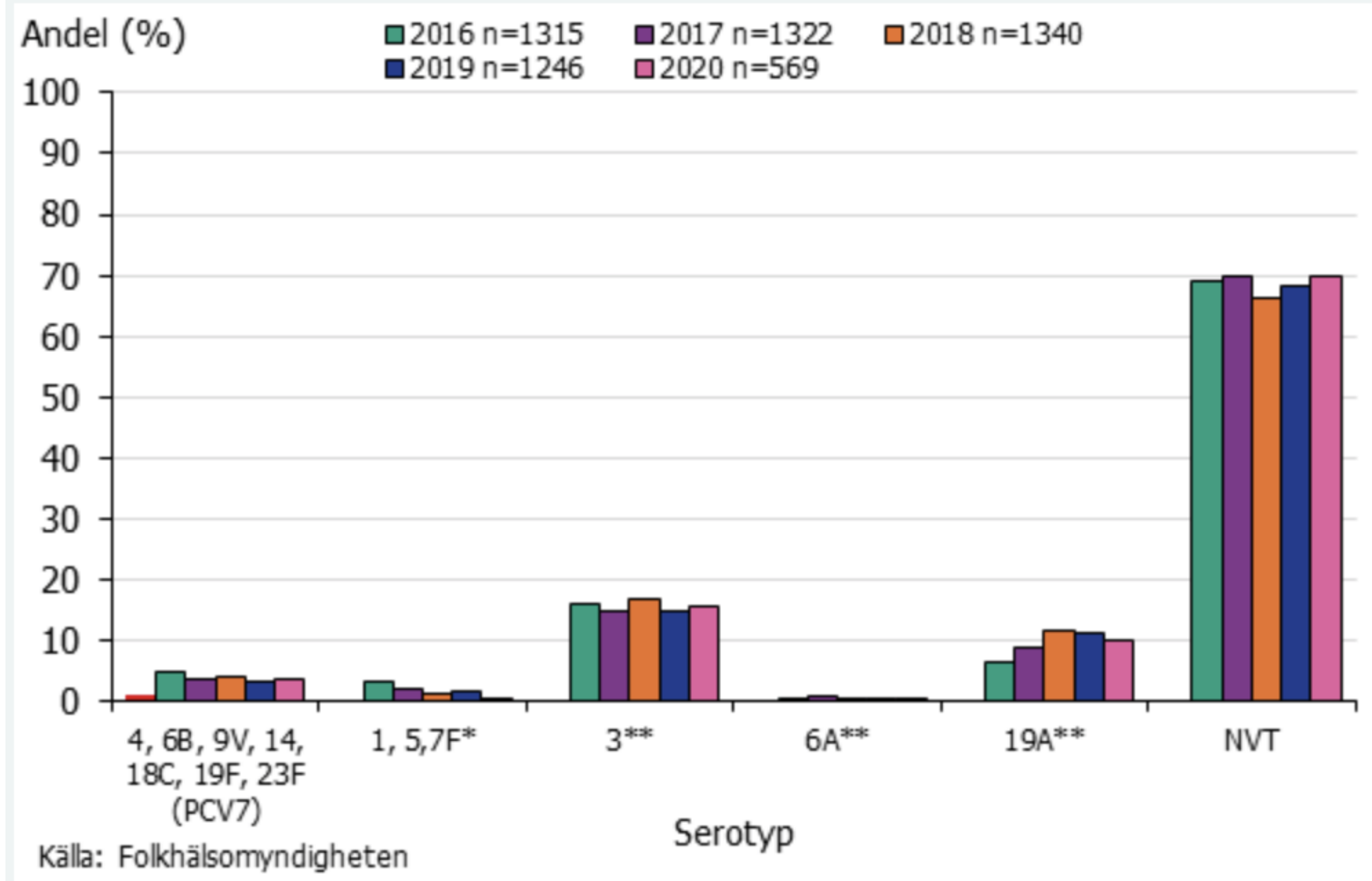
Barnvaccinationsprogrammet PNK

- Fram till 2019 varierande PCV13 (prevernar13) och PCV10 (synflorix) mellan regioner
- Från 2019 samtliga regioner PCV10
- Från aug 2023 PCV 10, 13 och 15 godkända för barn
- 1 sept 2023 byte till PCV15

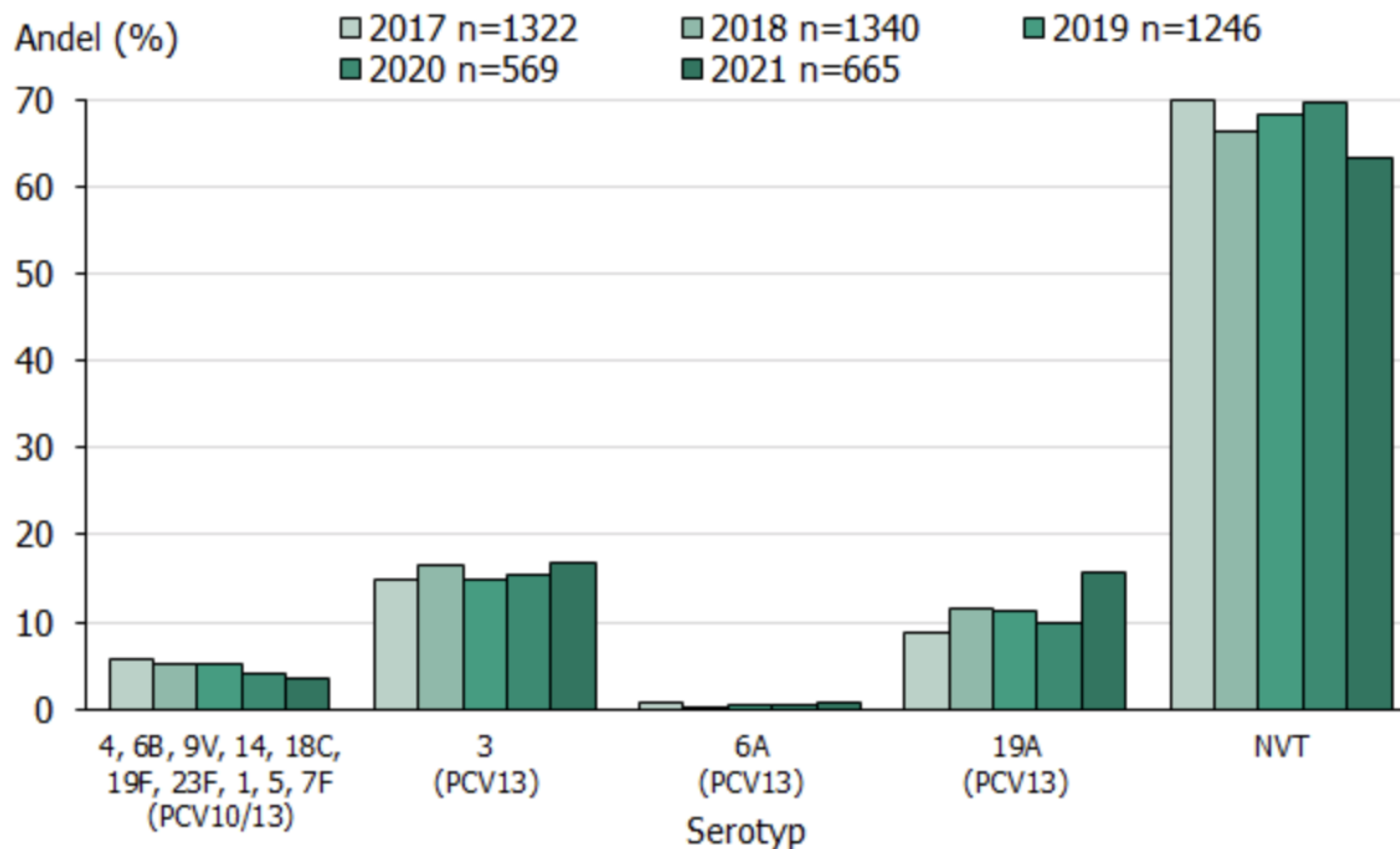
- Under 2021
 - typats 91% och vanligaste serotyper 3, 19A, 8 och 6C
 - Serotyper exklusivt i PCV13 ökade
 - 72% serotyper ingående i PPV23

Serotypsfordelning 2016 - 2020

Figur 2. Serotypsfordelning av analyserade isolat 2016–2020



Serotyps fördelning bland analyserade isolat 2017-2021



Källa: Folkhälsomyndigheten

Hur skiljer sig då de fem PNK-vaccinerna åt

Serotyp		1	2	3	4	5	6a	6b	7F	8	9n	9v	10a	11a	12f	14	15b	17f	18c	19a	19f	20	22f	23f	33f	
Vaccin																										
Pneumovax	23	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prevenar 13	13	X		X	X	X	X	X	X			X				X			X	X	X			X		
Apexxnar/Prevenar20	20	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X			X	X	X
Vaxneuvance	15	X		X	X	X	X	X	X			X				X			X	X	X			X	X	X
Synflorix	10	X			X	X		X	X			X				X			X		X			X		

Hur effektivt är PPV23

- Äldre än 65 år
- non-PPV23 IPS anamnes mellan november 2003 och december 2010
- Gruppen som helhet 15% till 48% vaccinationseffekt
- Skillnad ålder och riskfaktor var inte signifikant
- Ålder 65-74 år utan riskfaktorer 65% (23–84%) vaccinationseffekt efter 2 år
- Ingen serotypersättning ses
- Låg vaccinationseffekt generellt hos riskgrupper och immunsupprimerade

Skillnader mellan vaccin PCV10/13/15/20 och
PPV23

PPV23

- Renade polysackarider
- Stimulerar B-cellsdifferentiering till mogna plasmaceller
- PPV23 ger till största del ospecifika ak
- Ffa bildning av IgG2 och IgM, i mindre utsträckning IgG1
- Således mindre effekt av komplementbindning pga lägre IgG1
- Boostrar inte bildade ak efter första vaccination
- Mindre bra minnescellbildning pga oförmåga att rekrytera CD4-T celler
- Möjlig B-cellsutarmning vid upprepad vaccination framförts

PCV10 och 13 samt PCV 15 och 20

- Polysackarider konjugerade med bärarprotein
- Aktiverar även CD4-T-lymfocyter som medverkar till bildning av specifika minnes-B-lymfocyter
- Bildas förutom IgG2 också polysackaridspecifika plasmaceller som producerar IgG1 och IgG3, vilket möjliggör till komplementbindning
- Ger också upphov till polysackaridspecifika minnes-B-celler

Vad skyddar då vaccinererna mot

PPV23

- Inget säkert skydd mot pneumoni
- Skydd mot bakteriemi
- Ej skydd mot otit
- Sämre skydd vid hög ålder
- Sämre skydd vid immunbrist
- Mindre bra att vaccinera vid yngre ålder pga sämre svar vid en senare dos angivits
- Nyare data visat fullgott immunsvaret trots tidigare doser

PCV13, PCV15 och PCV20

- Skydd mot invasiv sjukdom
- Effekt mot bärarskap av de i vaccinet ingående serotyperna
- Skydd mot pneumoni, otit och sinuit
- Sannolikt skydd vid högre ålder
- Skydd även vid immunbristtillstånd

Nationellt vaccinationsprogram för pneumokocker utrett under lång tid

- Från 2012 nationellt program för riskgrupper
- Riskgrupper och från födelseår 1949 och tidigare (dvs från 75 år)
- Fortlöpande uppdateringar på FoHM hemsida
- Inte helt tydligt hur göra med alla grupper t ex kronisk GvHD
- Finns olika bedömningar hur göra med PCV följt av PSV gällande olika riskgrupper

Vilka är då de med mycket hög risk för pneumokocksjukdom

Tabell 1. Grupper med mycket hög risk för allvarlig pneumokocksjukdom

Riskgrupp	Exempel
Aspleni eller hypospleni	Splenektomerade personer, tillstånd som medför bristande mjältfunktion, planerad splenektomi
Likvorläckage	Likvorläckage eller barriärskada till följd av kirurgi eller trauma mot skallen
Nedsatt immunförsvar	Personer som har genomgått stamcells- eller benmärgstransplantation. Personer med hematologisk cancer, sicklecellsanemi och lungcancer. Nedsatt immunförsvar pga. behandling, t.ex. med TNF-alfa-hämmare, monoklonala antikroppar eller cytostatika
Cochleaimplantat	–
Cystisk fibros	–
Organtransplantation	–

Övriga grupper med ökad risk

Tabell 2. Grupper med ökad risk för allvarlig pneumokocksjukdom

Riskgrupp	Exempel
Kronisk hjärtsjukdom	–
Kronisk lungsjukdom	Personer med KOL eller svår astma
Tillstånd som leder till nedsatt lungfunktion eller försämrad hostkraft med sekretstagnation	Personer med vissa kroniska neurologiska sjukdomar eller extrem fetma
Kronisk leversjukdom	–
Kronisk njursvikt	Nefrotiskt syndrom
Diabetes mellitus	–
Personer som är 65 år eller äldre	–
Personer med alkohol- eller narkotikaberoende	–
Rökare	–
Svetsare	Svetsare utsatta för toxisk rök i arbetet

Riskgrupper som omfattas av vaccinationsprogrammet med kostnadsfrihet

- från 75 år
- kronisk hjärtsjukdom
- kronisk lungsjukdom
- andra tillstånd som leder till nedsatt lungfunktion
- kronisk leversjukdom
- kronisk njursvikt
- diabetes mellitus
- bristande mjältfunktion eller saknar mjälte
- cystisk fibros
- likvorläckage eller barriärskada till följd av kirurgi eller trauma mot skallen
- cochleaimplantat
- nedsatt immunförsvar på grund av sjukdom eller behandling
- genomgången organtransplantation.

Omfattas inte av kostnadsfrihet inkluderas i riskgrupper

- personer som är 65 år till 75 år
- personer som har haft invasiv pneumokockinfektion
- personer som röker
- personer med alkohol- eller narkotikaberoende
- svetsare.

Rekommendationer för grupper med mycket hög risk

Vaccinationsstatus	vaccinationsstatus	vaccin
Allmän högriskgrupp	Aldrig vaccinerad	En dos PCV20
Allmän högriskgrupp	PCV13 och/eller PPV23	En dos PCV20 tidigast 1 år efter
Benmärg TX (ECIL)		3 x PCV20 1 mån mellan, 1 år PSV23*. Ny dos PCV20 ev efter 5 år
Likvorläckage och hypospleni		En dos PCV20 och minst 2 mån senare en dos PSV23**

*Vid GVHD istf PSV23 en 4:e dos PCV20

** samma rekommendation förekommer också vid ett antal andra tillstånd t ex vid TNFi-behandling

Likvorläckage/skallbasfraktur (VP bakt CNS infektion)

- När vaccinera? Och hur?
- Vid skalltrauma – neuroinflammation, systeminflammation
- Vid SAB/CNS-kirurgi – neuroinflammation

- Påverkar respons av vaccin sämre när det behövs mest dvs tidigt
- Att ge PCV20 tidigt och vänta 2 mån med PPV23 mindre bra
- Landat i att ge PCV20 efter 10-14 dagar och ge PSV23 efter 2 mån

Efter individuell bedömning PCV13 i kombination med PPV23 har tidigare sagts

- Kronisk hjärtsjukdom
- Kronisk lungsjukdom, t ex KOL eller svår astma
- Andra tillstånd som leder till nedsatt lungfunktion, t ex kroniska neurologiska sjukdomar eller cystisk fibros
- Kronisk leversjukdom
- Kronisk njursvikt
- Diabetes mellitus
- Andra tillstånd som innebär kraftigt nedsatt immunförsvar p g a sjukdom eller behandling, t ex lungcancer, behandling med TNF-alfa-hämmare eller cytostatika
- Personer med alkoholmissbruk
- Rökare

ACIP CDC —
rekommendationer
2023

TABLE 7. Recommendations for use of PCV15 or PCV20 in pneumococcal conjugate vaccine-naïve adults aged ≥19 years — Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023

Medical indication group	Specific underlying medical condition	Age group, yrs	
		19–64	≥65
None	None	None	1 dose of PCV20 alone, or 1 dose of PCV15 followed by a dose of PPSV23 ≥1 year later*
Underlying medical conditions or other risk factors	Alcoholism Chronic heart disease [†] Chronic liver disease Chronic lung disease [§] Chronic renal failure [¶] Cigarette smoking Cochlear implant Congenital or acquired asplenia [¶] Congenital or acquired immunodeficiencies ^{¶,**} CSF leak Diabetes mellitus Generalized malignancy [¶] HIV infection Hodgkin disease [¶] Iatrogenic immunosuppression ^{¶,††} Leukemia [¶] Lymphoma [¶] Multiple myeloma [¶] Nephrotic syndrome [¶] Sickle cell disease or other hemoglobinopathies [¶] Solid organ transplant [¶]	1 dose of PCV20 alone or 1 dose of PCV15 followed by a dose of PPSV23 ≥1 year later*	1 dose of PCV20 alone or 1 dose of PCV15 followed by a dose of PPSV23 ≥1 year later*

Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; PCV15 = 15-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV20 = 20-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23 = 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

* Adults with immunocompromising conditions, a CSF leak, or a cochlear implant might benefit from shorter intervals (e.g., ≥8 weeks). These vaccine doses do not need to be repeated at age ≥65 years if administered at age <65 years.

[†] Includes congestive heart failure and cardiomyopathies.

[§] Includes chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, and asthma.

[¶] Indicates immunocompromising conditions

** Includes B- (humoral) or T-lymphocyte deficiency, complement deficiencies (particularly C1, C2, C3, and C4 deficiencies), and phagocytic disorders (excluding chronic granulomatous disease).

^{††} Diseases requiring treatment with immunosuppressive drugs, including long-term systemic corticosteroids and radiation therapy.

Kostnadsvinst enligt CDC

- Enligt CDC kostnadskalkyler helt klart stor kostnadsvinst en QALY på ca 400 000kr/år vid vacc av riskgrupper med användning av PCV20 i spannet 40-65

Världsläget avseende resistens



Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to Penicillins

% Resistant
(invasive isolates)

