

# 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

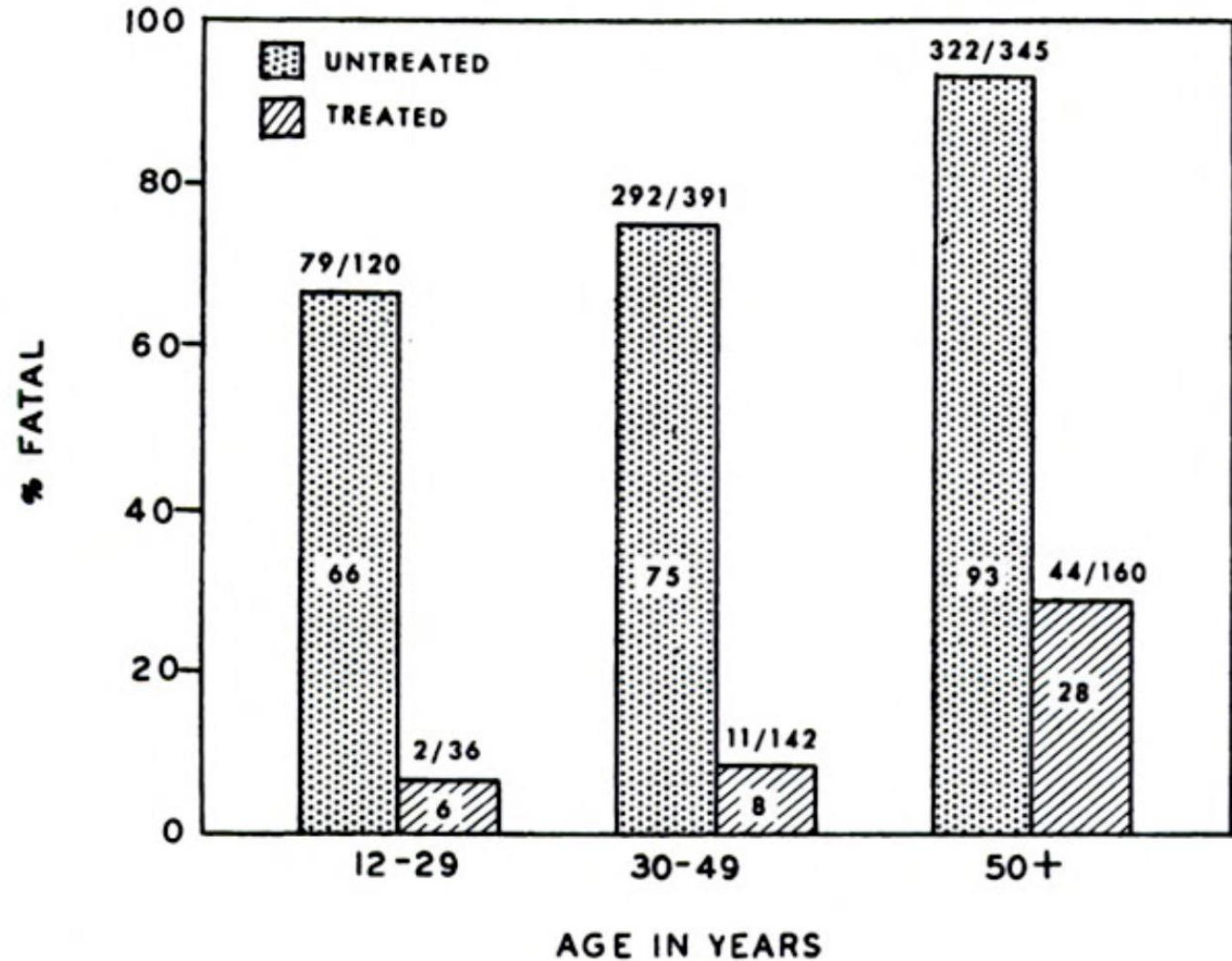
- Kan vara asymptomatisk bärare i nasofarynx
- Övre luftvägsinfektion – rinit, sinuit, otit
- Nedre luftvägsinfektion – bronkit, pneumoni
- Invasiv pneumokocksjukdom (IPS) – bakteremisk pneumoni, meningit, artrit, pleurit. Förekomst i normalt sterila lokaler.

# 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



- 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)
- Nytt konjugatvaccin på gång i kliniska studier
- Försök med utveckla vaccin oberoende av serotyp

# 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 kroniskbronkit/KOL, högre frekvens kolonisation
- Inflammation i slemhinnor ger högre kolonisationsgrad
- 5-10% hos friska vuxna utan förskolebarn
- Frekvent serotypbyte hos barn

*Sohail*

*Front immunol 2018*

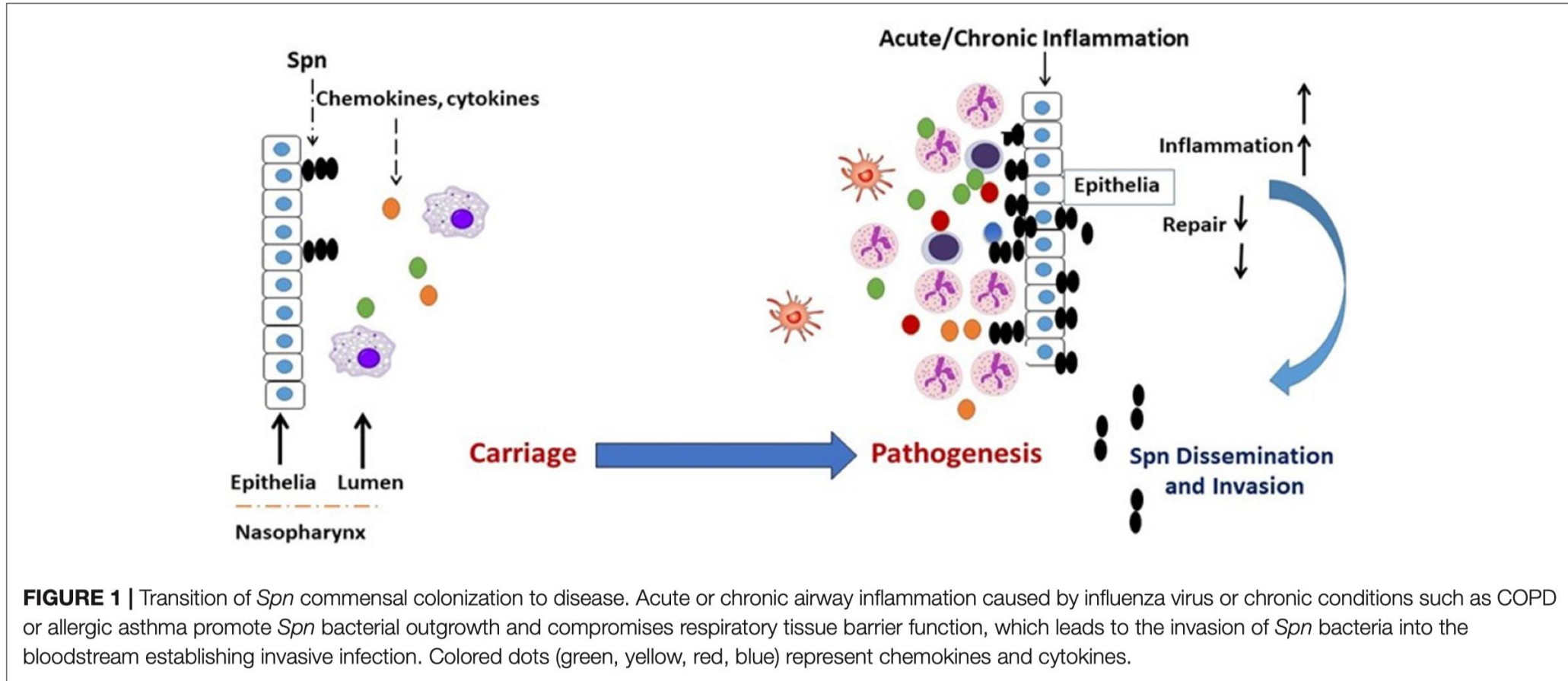
*Blasi*

*Eur J int Med 2017*

*Lijek*

*Curr op immunol 2012*

# Inflammation som sammanbindande länk till många riskfaktorer



Sohail

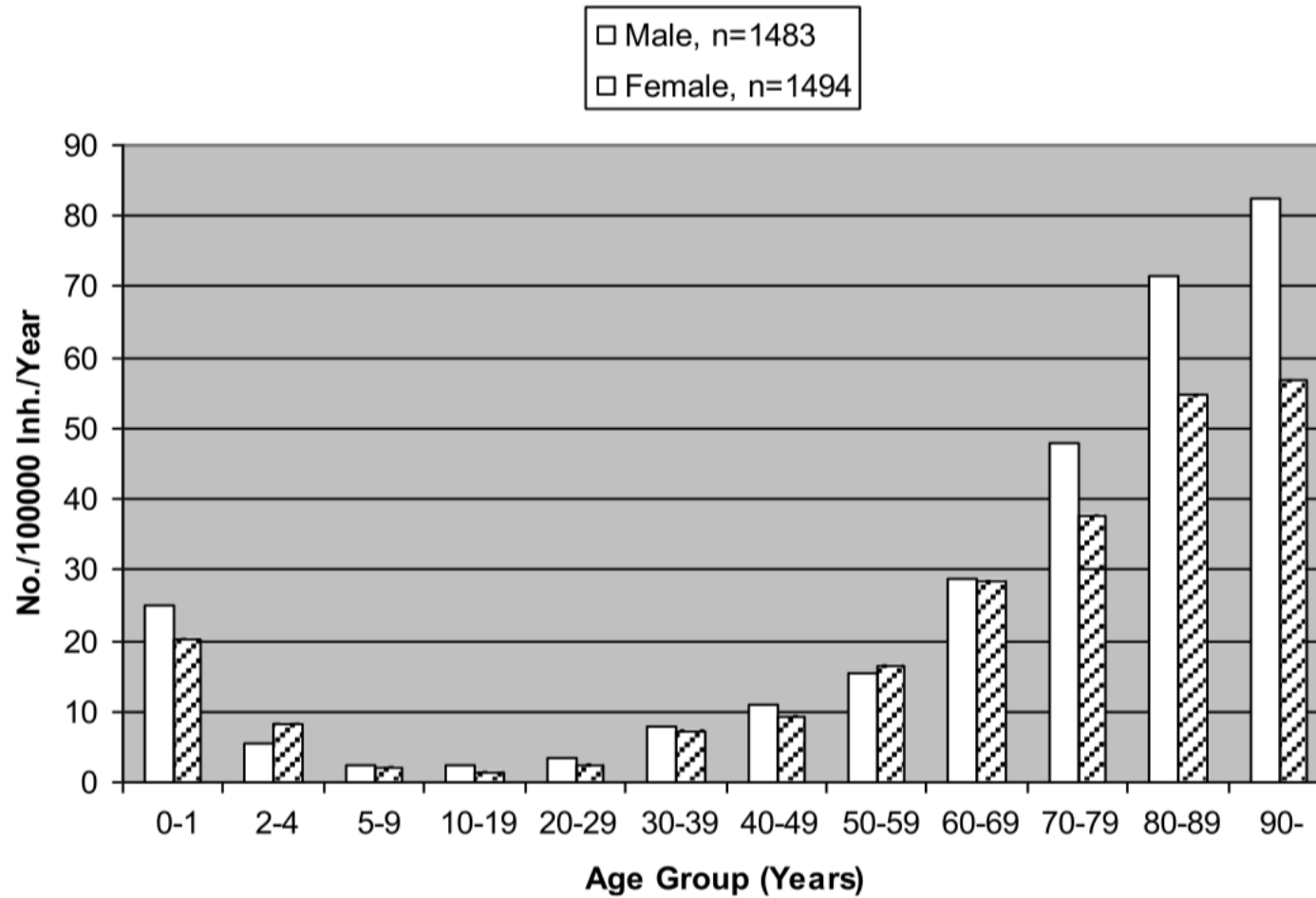
Front immunol 2018



# 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

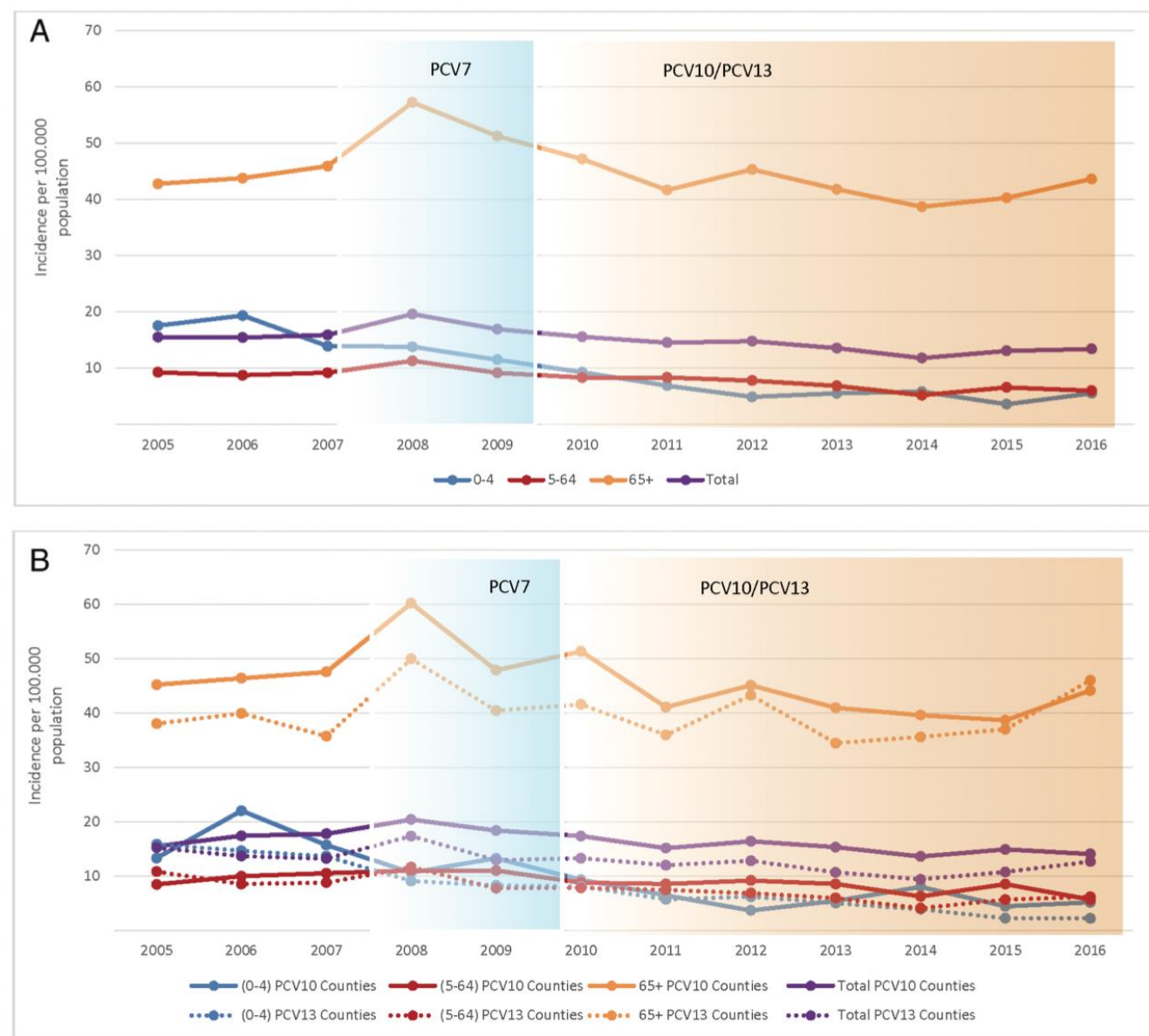
Predisposing Factor	No. of episodes (%)	Died (No.)	CFR (%)	RR of death (95 % CI)	No. of Pat. with Factor <sup>c</sup>	Incidence <sup>d</sup> (No./100,000/y.)	RR to get IPD (95 % CI)
Cardiovascular disease	720 (24)	126	18	2.35 (1.90–2.92) <sup>a</sup>			
Pulmonary disease	531 (18)	51	10	0.97 (0.73–1.29)			
- COPD	307 (10)	38	12	1.29 (0.94–1.78)	49,000	48	3.52 (3.12–3.98) <sup>a</sup>
- Asthma	145 (5)	4	3	0.27 (0.10–0.71) <sup>b</sup>	130,000	9	0.57 (0.48–0.68) <sup>b</sup>
Malignancy	485 (16)	87	18	2.16 (1.71–2.72) <sup>a</sup>	72,000	52	4.09 (3.69–4.52) <sup>a</sup>
- Haematological	257 (9)	35	14	1.43 (1.03–1.99) <sup>a</sup>	4900	403	29.16 (25.66–33.13) <sup>a</sup>
- - Myeloma	128 (4)	23	18	1.89 (1.28–2.78) <sup>a</sup>	440	2238	154.37 (132.51–179.84) <sup>a</sup>
- - Chronic Lymphatic Leukemia	53 (2)	4	8	0.76 (0.29–1.96)	950	429	28.86 (22.13–37.63) <sup>a</sup>
- Solid tumors	158 (5)	50	32	3.66 (2.82–4.73) <sup>a</sup>	67,200	18	1.26 (1.07–1.48) <sup>a</sup>
- - Lung	52 (2)	21	40	4.33 (3.05–6.13) <sup>a</sup>	1200	333	22.40 (17.11–29.33) <sup>a</sup>
- - 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)	4600	37	2.44 (1.61–3.72) <sup>a</sup>
- - Prostate	46 (2)	5	11	1.10 (0.48–2.54)	11,900	30	1.99 (1.49–2.67) <sup>a</sup>
Diabetes mellitus	336 (11)	36	11	1.10 (0.79–1.52)	60,500	43	3.18 (2.83–3.57) <sup>a</sup>
Autoimmune Disease	227 (8)	26	11	1.17 (0.80–1.72)			
- Rheumatoid Arthritis	80 (3)	8	10	1.01 (0.52–1.97)	8500	72	4.91 (3.93–6.14) <sup>a</sup>
- 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) <sup>a</sup>
Liver disease	99 (3)	11	11	1.13 (0.64–1.99)			
Renal disease	109 (4)	17	16	1.61 (1.03–2.53) <sup>a</sup>			
- Haemodialysis	17 (1)	5	29	3.01 (1.43–6.34) <sup>a</sup>	385	340	22.56 (14.15–35.98) <sup>a</sup>
- Peritoneal dialysis	5 (0)	1	20	2.03 (0.35–11.75)	137	281	18.57 (7.85–43.96) <sup>a</sup>
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) <sup>a</sup>
- 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)	1500	210	14.08 (10.38–19.10) <sup>a</sup>
Alcohol Dependency	220 (7)	23	10	1.06 (0.71–1.59)			
≥ 1 predisposing factor <sup>e</sup>	1994 (67)	257	12.9	3.43 (2.45–4.81) <sup>a</sup>			
All Episodes	2977 (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 ickevaccinserotyper
- 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.

# 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 2år
- Ingen serotypersättning sågs
- Generellt hos riskgrupper och immunsupprimerade låg vaccinationseffekt

# Skillnader mellan vaccin PCV10/13 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
- Boostrar inte bildade ak efter första vaccination
- Mindre bra minnescellbildning pga oförmåga att rekrytera CD4-T celler
- Möjlig B-cellsutarmning vid upprepad vaccination

# PCV10 och 13

- Polysackarider konjugerade med bärarprotein
- Aktiverar även CD4-Tlymfocyter som medverkar till bildning av specifika minnes-B-lymfocyter
- Bildas 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 bakteremi
- 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

## PCV13

- 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

# Vilka är då de som bör vaccineras enl SoS

Tabell 3. Riskgrupper som Folkhälsomyndigheten har föreslagit regeringen ska omfattas av ett nationellt särskilt vaccinationsprogram mot pneumokocksjukdom och som rekommenderas vaccination

	Vaccination rekommenderas	
	Hela gruppen	Efter individuell bedömning
Vuxna och barn över två år med följande diagnoser eller tillstånd:		
• kronisk hjärtsjukdom		X
• kronisk lungsjukdom, såsom KOL eller svår astma		X
• andra tillstånd som leder till nedsatt lungfunktion eller försämrad hostkraft med sekretstagnation, t.ex. kroniska neurologiska sjukdomar eller cystisk fibros		X
• kronisk leversjukdom		X
• kronisk njursvikt		X
• diabetes mellitus		X
• <u>aspleni/hypospleni</u>	X	
• <u>likvorläckage eller barriärskada till följd av kirurgi eller trauma mot skallen</u>	X	
• <u>cochleaimplantat</u>	X	
• tillstånd som innebär kraftigt nedsatt immunförsvar: <u>stamcells- eller benmärgstransplantation, hematologisk cancer, sicklecellsanemi</u>	X	
• andra tillstånd som innebär kraftigt nedsatt immunförsvar pga. sjukdom eller behandling, t.ex. lungcancer, behandling med TNF-alfa-hämmare eller cytostatika		X



Tabell 4. Övriga riskgrupper som rekommenderas vaccination

	<b>Vaccination rekommenderas</b>	
	Hela gruppen	Efter individuell bedömning
• Personer som är 65 år eller äldre	X	
• Personer med alkoholmissbruk		X
• Rökare		X

# Rekommenderas PCV13 i kombination med PPV23

- Aspleni eller hypospleni
- Kraftigt nedsatt immunförsvar; stamcells- eller benmärgstransplantation, hematologisk cancer eller sicklecellsanemi
- Cochleaimplantat
- Likvorläckage eller barriärskada till följd av kirurgi eller trauma mot skallen

# Dosering till rekommenderad grupp

- En dos PCV13
- En dos PPV23 efter tidigast 2 månader

## **Till ben/stamcellstransplanterade:**

- tre doser PCV13 med en månads mellanrum därefter ytterligare en dos efter 6 mån
- En avslutande dos PPV23 efter ytterligare 2 mån

# Efter individuell bedömning PCV13 i kombination med PPV23

- 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

# Dosering till individuellt bedömd grupp

- En dos PCV13
- En dos PPV23 efter tidigast 2 månader

# Revaccination, tidigare vaccinerad, icke riskgrupp

- PCV13 ges ett år efter PPV23
- PPV23 ges tidigast 2 månader efter PCV13
- Revaccination med PPV23 endast en gång
- PPV23 till icke-riskgrupp över 60år

# Världsläget avseende resistens



Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to Penicillins

% Resistant  
(invasive isolates)

