

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.

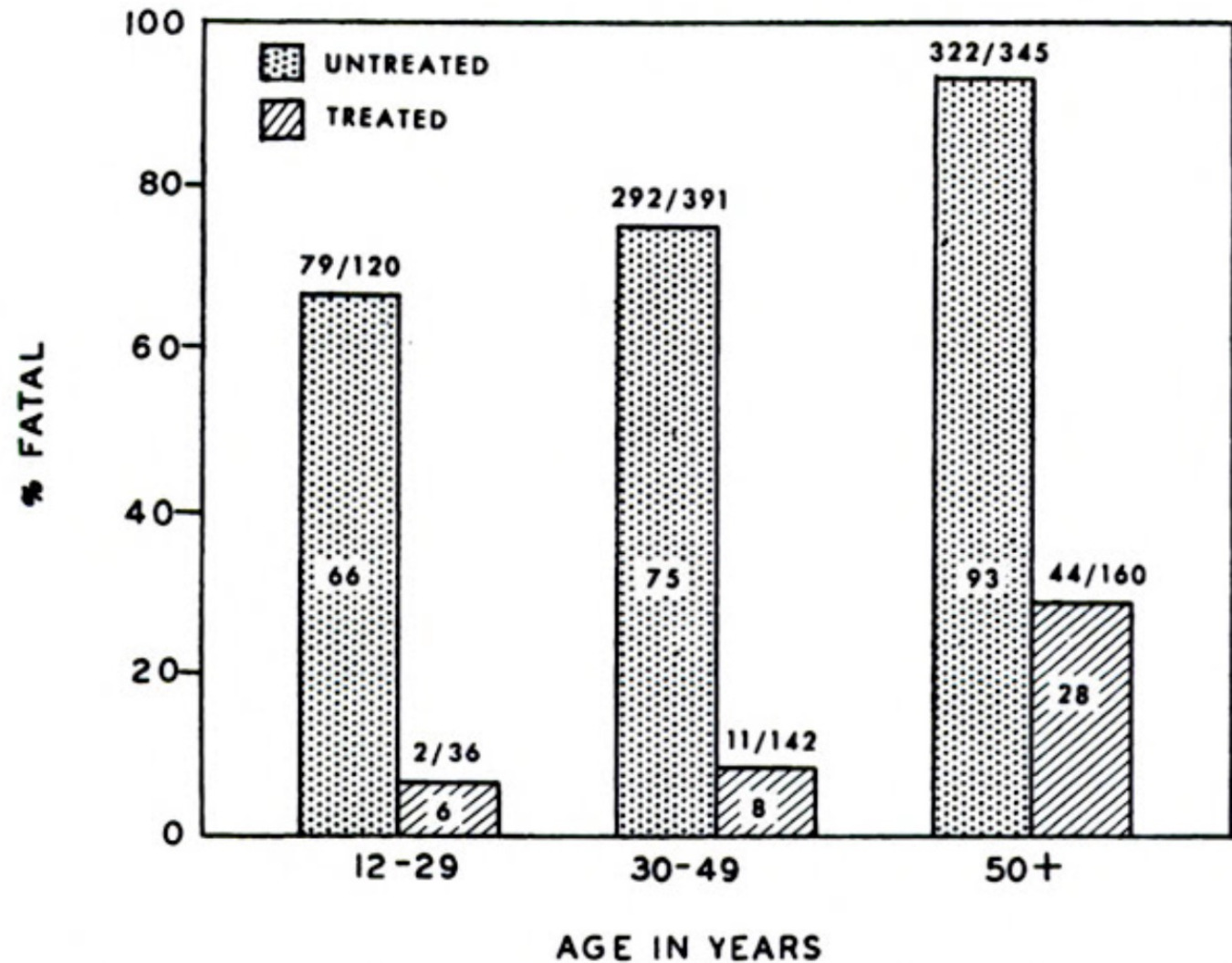
Vaccinutveckling

- 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

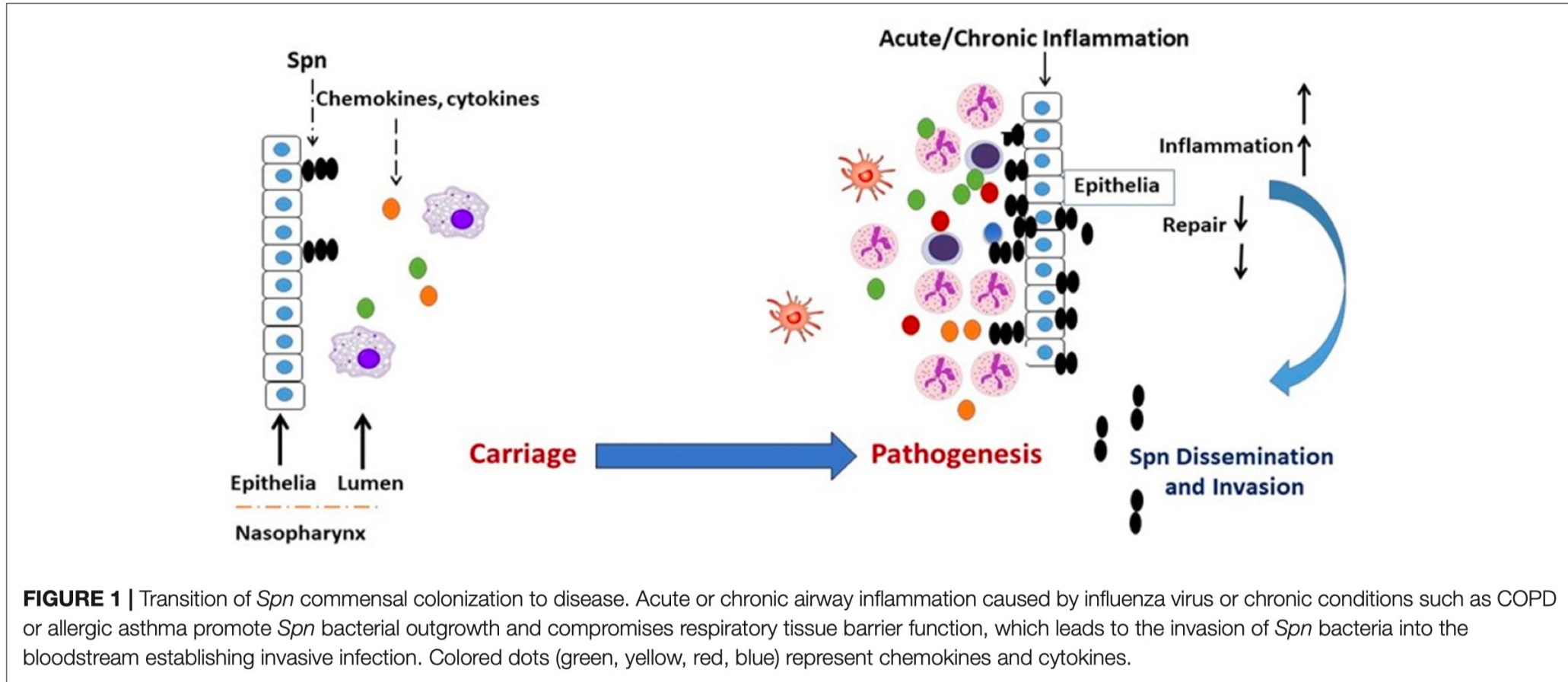
- Upp till 70% av barn över 6 mån i förskoleålder är bärare av pneumokocker
- Av vuxna kan upp till 70% av friska föräldrar och far/morföräldrar till förskolebarn vara bärare
- Rökare, i synnerhet med kronisk bronkit/KOL, högre frekvens kolonisation
- Inflammation i slemhinnor ger högre kolonisationsgrad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



- 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	4900	403	29.16 (25.66–33.13) ^a
- - Myeloma	128 (4)	23	18	1.89 (1.28–2.78) ^a	440	2238	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	1200	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)	4600	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)	8500	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)	1500	210	14.08 (10.38–19.10) ^a
Alcohol Dependency	220 (7)	23	10	1.06 (0.71–1.59)			
≥ 1 predisposing factor ^e	1994 (67)	257	12.9	3.43 (2.45–4.81) ^a			
All Episodes	2977 (100)	294	9.9		1,512,233	15	

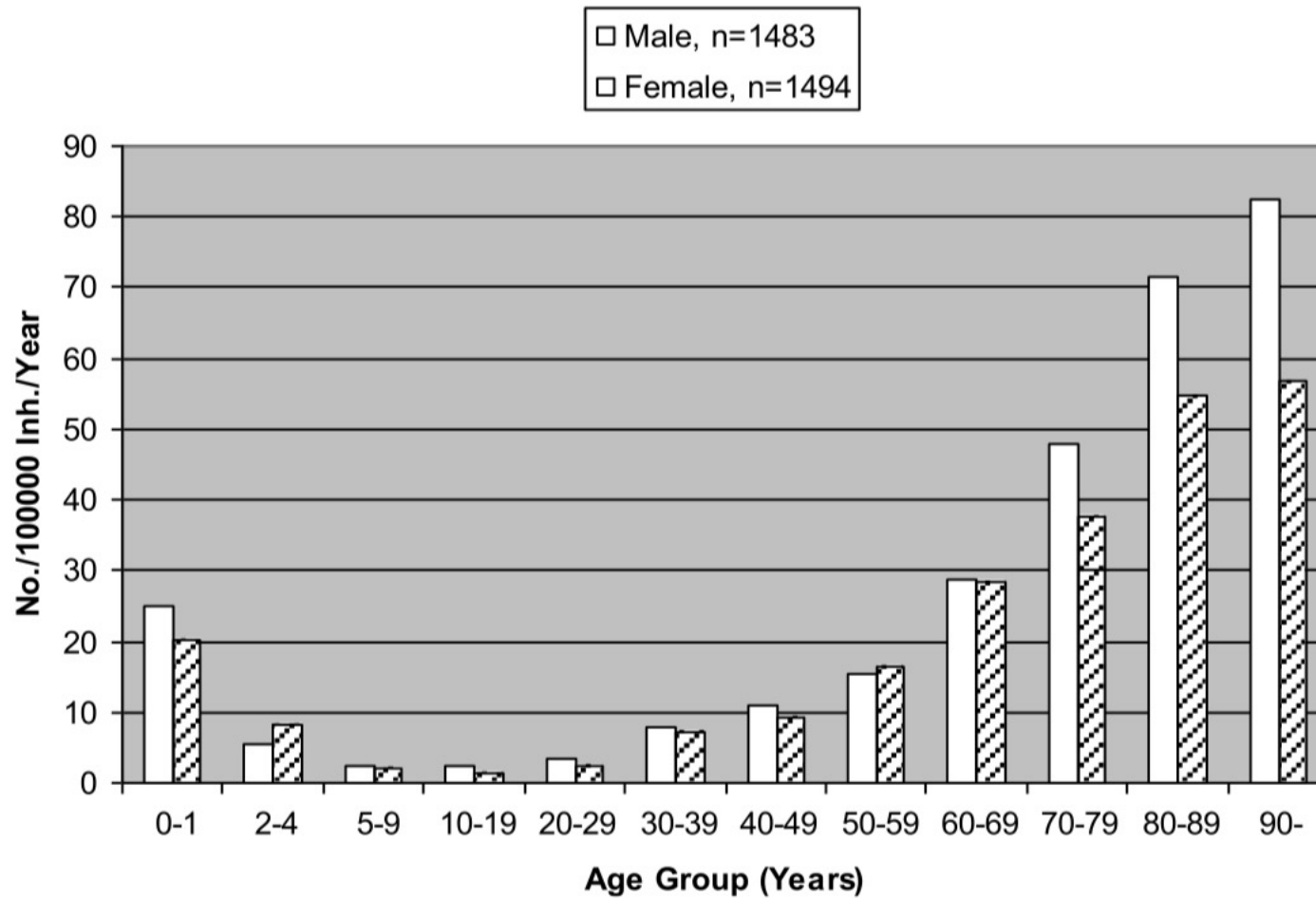


Fig. 1 Age-specific incidence rates of invasive pneumococcal disease in men and women in different age groups

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 ickevaccin-serotyper
- 6C o 19A ökat vid PCV10
- Totalt sett likvärdig effekt PcV10 och 13

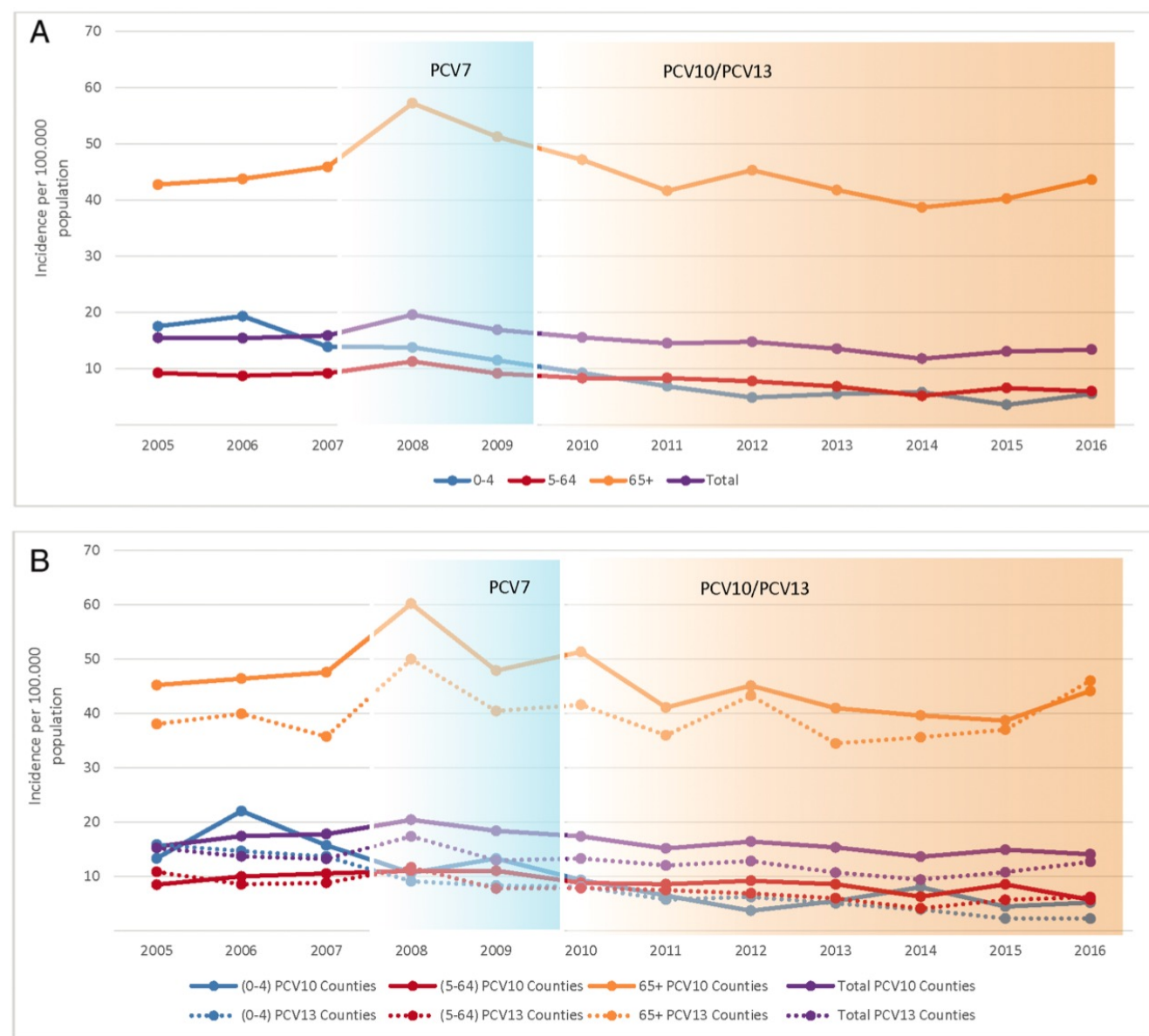
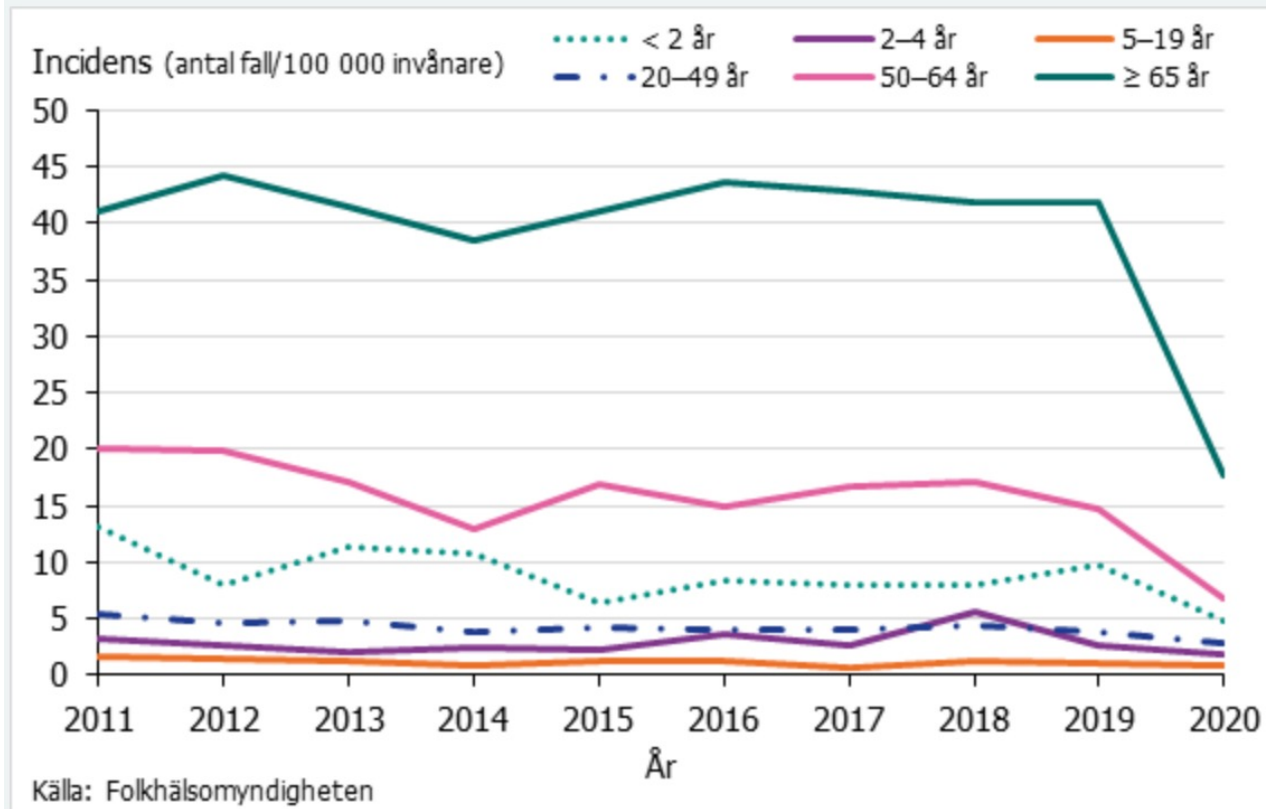


Figure 1. Incidence of invasive pneumococcal disease by age group in Sweden during 2005–2016. *A*, All counties. *B*, Counties using only pneumococcal conjugate vaccine 10 (PCV10) or pneumococcal conjugate vaccine 13 (PCV13). Age group 0–4 years in blue; age group 5–64 years is shown in red; age group ≥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.

Seanst sammanställning från FoHM

Figur 1. Incidensen av invasiv pneumokockinfektion per åldersgrupp under åren 2011–2020.



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 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 samt PCV 15 och 20

- Polysackarider konjugerade med bärarprotein
- Aktiverar även CD4-T-lymfocyter 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 vaccinerna 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

PCV13, PCV15 och PCV20

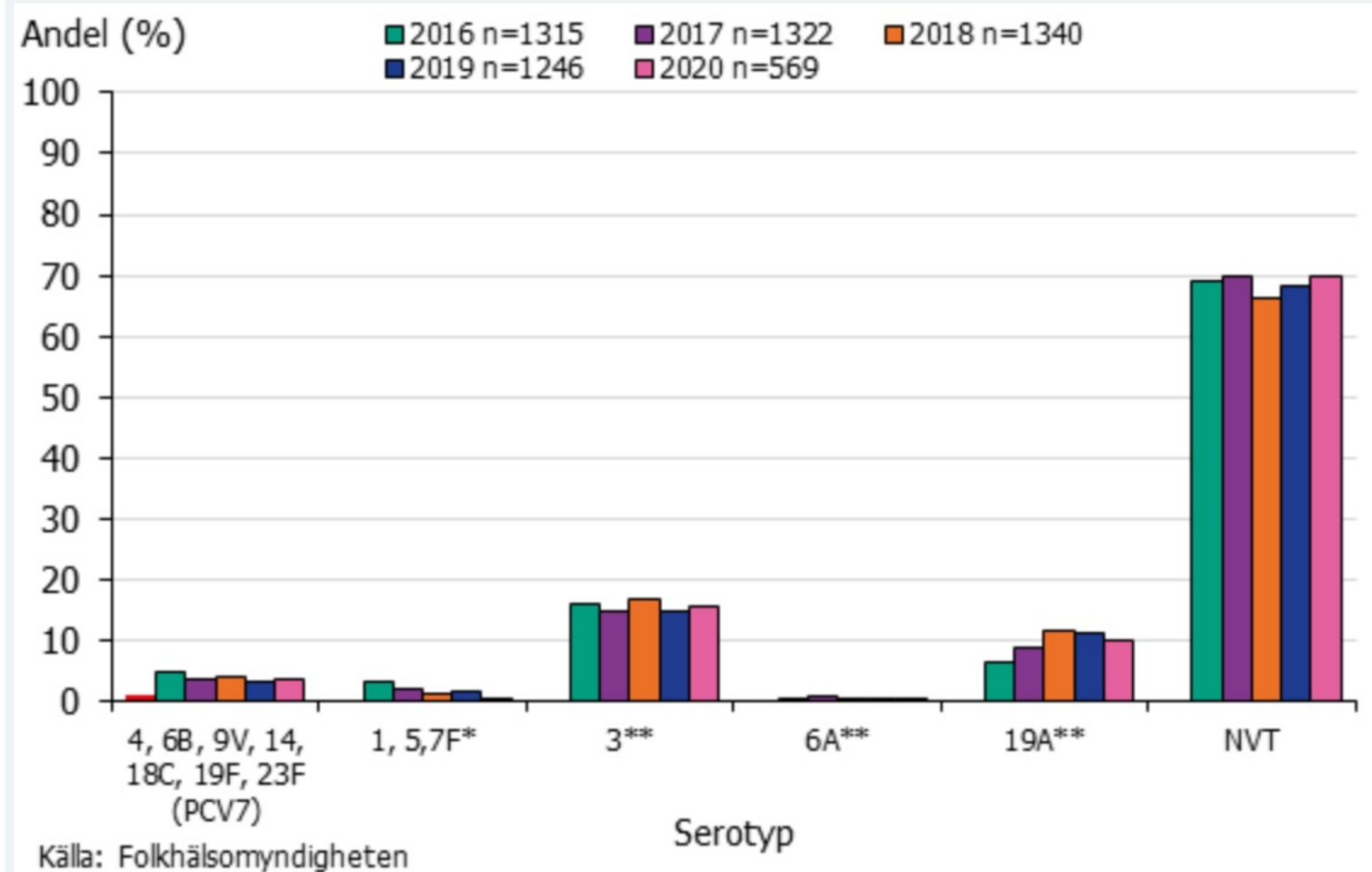
- Skydd mot invasiv sjukdom
- Effekt mot bärarskap av de i vaccinet ingående serotyperna
- Skydd mot pneumoni, otit och sinuit
- Sannolikt skydd vid högre ålder
- Skydd även vid immunbristtillstånd

Hur skiljer sig då de fyra 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	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	X		X	X	X	X	X	X			X				X			X	X	X				X	
Apexxnar	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X			X	X	X
Vaxneuvance	X		X	X	X	X	X	X			X				X			X	X	X			X	X	X

Serotypssammansättning 2020 FoHM

Figur 2. Serotypsfördelning av analyserade isolat 2016–2020



Nationellt vaccinationsprogram för pneumokocker sedan mars 2022

- Omfattning inte helt klart ännu
- Fortlöpande uppdateringar på FoHM hemsida
- Inte helt tydligt hur göra med alla grupper

Vilka är då de med mycket hög risk för pneumokocksjudom som bör erbjudas vaccination enl FoHM

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

Rekommendationer för grupper med mycket hög risk

Tabell 2. Vaccinationsschema för personer 18 år och äldre med mycket hög risk för allvarlig pneumokocksjukdom

Vaccinationsstatus	Vaccinationsschema
Inte vaccinerad med pneumokockvaccin	En dos PCV20 (a)
Tidigare vaccinerad med PCV13	En dos PCV20 6–12 månader efter PCV13
Tidigare vaccinerad med PPV23	En dos PCV20 minst ett år efter den senaste PPV23-dosen
Tidigare vaccinerad med PCV13 och PPV23	En dos PPV23 eller PCV20 5-6 år efter den senaste dosen

- a) För personer med aspleni och hypospleni rekommenderas en dos PCV20 följt av en dos PPV23 minst två månader efter PCV20-dosen.

Personer som har genomgått stamcellstransplantation vaccineras efter ett speciellt vaccinationsschema.

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 PCV13 tidigt och vänta 2 mån med PPV23 mindre bra
- Bäst effekt ge PPV23 efter 10-14 dagar och ge PCV13 efter 12 mån
- Byta ovan strategi till PCV20 efter 10-14 dagar?

Dosering till allogen och autolog TX

Till benmärg/stamcellstransplanterade:

- tre doser PCV13 med en månads mellanrum därefter ytterligare en dos efter 6 mån
- En avslutande dos PPV23 efter ytterligare 2 mån
- Exakt hur göra inte klart ännu. Byta till tre doser PCV20 och sedan PPV23?

ACIP CDC –
rekommendationer
2022

TABLE 1. Recommendations for use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in series with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine or 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal conjugate vaccine-naïve adults aged ≥19 years — United States, 2022

Medical indication group	Specific underlying medical condition	Age group, yrs	
		19–64	≥65
None	None	None	1 dose of PCV20 or 1 dose of PCV15 followed by a dose of PPSV23 ≥1 years later*
Underlying medical conditions or other risk factors	Alcoholism Chronic heart disease [†] Chronic liver disease Chronic lung disease [¶] Cigarette smoking Diabetes mellitus Cochlear implant CSF leak Congenital or acquired asplenia** Sickle cell disease or other hemoglobinopathies** Chronic renal failure** Congenital or acquired immunodeficiencies**,†† Generalized malignancy** HIV infection** Hodgkin disease** Iatrogenic immunosuppression**,§§ Leukemia** Lymphoma** Multiple myeloma** Nephrotic syndrome** Solid organ transplant**	1 dose of PCV20 or 1 dose of PCV15 followed by a dose of PPSV23 ≥1 years later [§]	1 dose of PCV20 or 1 dose of PCV15 followed by a dose of PPSV23 ≥1 years 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, cochlear implant, or CSF leak might benefit from shorter intervals such as ≥8 weeks. These vaccine doses do not need to be repeated if given before age 65 years.

[†] Includes congestive heart failure and cardiomyopathies.

[§] Adults with immunocompromising conditions, cochlear implant, or CSF leak might benefit from shorter intervals such as ≥8 weeks.

[¶] 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.

MMWR jan 2022

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

Dosering till individuellt bedömd grupp enligt tidigare förslag

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

FoHM enligt uppdatering 2020

- En dos PPV23
- Revaccination efter 5 år med PPV23
- Inte helt tydligt om PCV15 el PCV20 ska användas alls
- Enligt CDC kostnads kalkyler helt klart stor kostnadsvinst en QALY på ca 400 000kr/år vid vacc av alla över 65 år

Revaccination, tidigare vaccinerad, icke riskgrupp

- Revaccination med PPV23 endast en gång
- PPV23 till icke-riskgrupp över 60år

Världsläget avseende resistens



Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to Penicillins

% Resistant
(invasive isolates)

