



Riktlinjer för vaccination av vuxna inför och efter splenektomi

Innehållsförteckning

Sammanfattning	4
RIKTLINJER FÖR VACCINATION AV SPLENEKTOMERADE	4
RISK FÖR SJUKDOM OCH REKOMMENDATION OM VACCINATION	5
ÖVERSIKT - VACCIN MOT PNEUMOKOCKER OCH MENINGOKOCKER	5
ANDRA VIKTIGA ÅTGÄRDER FÖR ATT MINIMERA RISKEN FÖR OPSI	6
Bakgrund och process	7
PROGRAMGRUPPENS MEDLEMMAR	7
BEVISGRADERINGSSYSTEM	8
Rekommendationens styrka.....	8
Beviskvalitet.....	8
Förkortningar	9
Bakgrund – Hur fungerar mjälten och när ska man vaccinera?	10
MJÄLTENS ROLL OCH MÖJLIGA FÖRKLARINGAR TILL DEN ÖKADE RISKEN FÖR ALLVARLIG INFEKTION VID HYPO- ELLER ASPLENI	10
TIDPUNKT FÖR VACCINATION	11
REKOMMENDATION OM TIDPUNKT FÖR VACCINATION	11
REFERENSER	11
PNEUMOKOCKER	13
BAKGRUND	13
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13
Sjukdom orsakad av pneumokocker.....	13
Epidemiologi	13
RISK FÖR IPD HOS SPLENEKTOMERADE	13
PNEUMOKOCKVACCIN	13
Konjugerade polysackaridvacciner (PCV)	14
<i>Prevenar 13 (PCV13)</i>	14
<i>Vaxneuvance (PCV15)</i>	15
<i>Apexxnar (PCV20)</i>	15
Okonjugerat polysackaridvaccin (PPV)	15
<i>Pneumovax (PPV23)</i>	15
REVACCINATION	15
IPD SEROTYPSFÖRDELNING I SVERIGE OCH SEROTYPER INGÅENDE I DE OLIKA VACCINERNA	16
PNEUMOKOCKVACCINERING AV SPLENEKTOMERADE	16
REKOMMENDATIONER AVSEENDE PNEUMOKOCKVACCIN.....	16
REFERENSER	17
MENINGOKOCKER	18
BAKGRUND	18
<i>Neisseria meningitidis</i>	18
Sjukdom orsakad av meningokocker	18
Epidemiologi	18

RISK FÖR MENINGOKOCKSJUKDOM HOS SPLENEKTOMERADE	18
MENINGOKOCKVACCIN	19
Konjugerat vaccin mot serogrupp ACWY (MenACWY)	20
Konjugerat vaccin mot MenACWY till splenektomerade.....	20
Vaccin mot serogrupp B (MenB)	20
Trumenba	21
Bexsero	21
Vaccin mot MenB till splenektomerade	21
REKOMMENDATIONER AVSEENDE MENINGOKOCKVACCIN	21
REFERENSER	22
<u>HAEMOPHILUS INFLUENZAE SEROTYP B</u>	24
BAKGRUND	24
<i>Haemophilus influenzae</i>	24
Sjukdom orsakad av <i>Haemophilus influenzae</i> serotyp b	24
Epidemiologi	24
RISK FÖR HIB EFTER SPLENEKTOMI	25
VACCIN MOT HIB	25
REKOMMENDATIONER AVSEENDE HIB-VACCIN	25
REFERENSER	25
<u>INFLUENZA</u>	27
REFERENSER	27
<u>Antibiotikaprofylax.....</u>	27
REFERENSER	27
<u>Vaccinationsrekommendationer i andra länder.....</u>	28
<u>Patientinformation.....</u>	29

Sammanfattning

Riktlinjer för vaccination av splenektomerade

VACCINATION AV SPLENEKTOMERADE

Vaccinationen avslutas senast 14 dagar före splenektomin eller påbörjas tidigast 14 dagar efter ingreppet **(AII-CIII)**¹. Vid risk för fördröjd vaccination kan vaccinationen påbörjas innan patienten lämnar sjukhuset även tidigare än 14 dagar efter operationen.

Vaccin mot pneumokocker

Till tidigare ovaccinerad rekommenderas vaccination oavsett tid sedan splenektomin.

- En dos PCV20 (Apexxnar) följt av en dos PPV23 (Pneumovax) minst 8 veckor senare **(AIII)**
- Revaccination med en dos PPV23 vart 5:e år **(CII)**

Vaccin mot meningokocker

Till tidigare ovaccinerad, 25 år eller yngre, rekommenderas vaccination oavsett tid från splenektomin. Till tidigare ovaccinerad äldre än 25 år rekommenderas vaccination i normalfallet endast om det gått mindre än 5 år sedan splenektomin.

- Grundvaccination med en dos konjugerat MenACWY vaccin (Menveo eller Nimenrix) samt vaccination mot MenB (2 doser Bexsero eller 3 doser Trumenba) **(CIII)**
- Boostervaccination till patienter upp till och med 25 års ålder med en dos MenB efter 1 år och en dos MenACWY efter 5 år **(CIII)**

Meningokockvaccination kan bli aktuell till patienter äldre än 25 år även om längre tid än fem år förflutit efter splenektomin vid till exempel pågående utbrott, inför utlandsresa eller vid annan samtidig immunbrist.

Vaccin mot säsongsinfluensa

- Årlig influensavaccination **(CIII)**

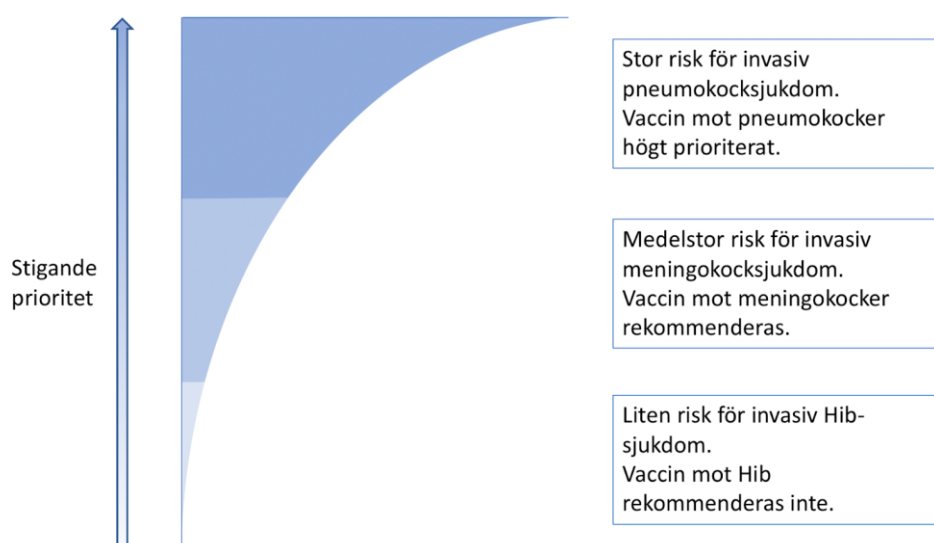
Vaccin mot Haemophilus influenzae serotyp b

- Ges inte i normalfallet **(DIII)**

Faktaruta 1. Sammanfattande rekommendationer för vaccination av vuxna inför och efter splenektomi.

¹Bevisgraderingssystem, se sid 8.

Risk för sjukdom och rekommendation om vaccination



Figur 1. Schematisk riskprofil och sammanfattande vaccinkommendation för splenektomerade.

Översikt - vaccin mot pneumokocker och meningokocker

Vaccintyp	Antal ingående serotyper	Förkortning	Namn
Konjugerat	13	PCV13	Prevenar13
	15	PCV15	Vaxneuvance
	20	PCV20	Apexxnar
Okonjugerat	23	PPV23	Pneumovax

Tabell 1. Pneumokockvacciner för vuxna.

Vaccin mot	Förkortning	Namn
Meningokocker serogrupp ACWY	MenACWY	Menveo
		Nimenrix
Meningokocker serogrupp B	MenB	Bexsero ¹
		Trumenba ¹

Tabell 2. Meningokockvacciner för vuxna.

¹Observera att Bexsero och Trumenba inte är utbytbara utan grundvaccination och booster-doser måste ges med samma sorts vaccin.

Andra viktiga åtgärder för att minimera risken för OPSI

Endast optimal vaccinering räcker inte för att minimera risken för Overwhelming Post Splenectomy Infection (OPSI).

Utöver vaccination behövs även nedanstående åtgärder:

1. Tydlig information till patienter som saknar mjälte eller har nedsatt mjältfunktion
 - a. om risken för svår infektion och vikten av att snabbt söka sjukvård vid infektionssymtom (framför allt vid feber)
 - b. att vaccinering minskar, men inte eliminerar, risken för svår infektion

Ge helst både muntlig och skriftlig information för att i möjligaste mån undvika att patienten dröjer med att söka vård. Uppmana patienten att ta med den skriftliga patientinformationen, se sidan 29, vid sjukvårdskontakt.

2. Säkerställ god kunskap om OPSI inom sjukvården så att patienten snabbt blir omhändertagen när hen söker vård. Snabbt insatt empirisk antibiotikabehandling och låg tröskel för inläggande observation kan vara avgörande.
3. Överväg antibiotikaprofylax i utvalda fall.

Faktaruta 2. Information kring åtgärder för att minska risken för OPSI.

Bakgrund och process

Det har saknats svenska nationella rekommendationer kring vaccination och andra förebyggande åtgärder mot infektioner för splenektomerade vuxna patienter, vilket resulterat i betydande skillnader i handläggningen mellan olika regioner. Det verkar inte heller finnas internationell konsensus (se Tabell 5, sist i dokumentet). Detta leder till att splenektomerade är vaccinerade i varierande utsträckning, eller inte alls, och att många har fått bristfällig information om den förhöjda risken för allvarlig infektion. Dessa riktlinjer har tagits fram av Svenska Infektionsläkarföreningens programgrupp för vaccination för att skapa en mer homogen handläggning av splenektomerade patienter, avseende prevention av allvarlig invasiv infektion, med förhoppning om att uppnå en mer jämlik vård över hela landet.

Riktlinjerna har tagits fram genom litteraturstudier med fokus på de infektioner som riskerar medföra allvarliga konsekvenser vid splenektomi och som går att förebygga med vaccin. Vi har främst fokuserat på vuxna, men vid brist på tillämpbara studier har även data från barnstudier inkluderats. Då antalet splenektomerade är relativt få, finns det ett begränsat antal, om ens några, randomiserade kontrollerade studier (RCT) med effektmåttet "förekomst av relevant infektion". Beslutsunderlaget till respektive rekommendation har därför baserats på en samlad bild av nedan belysta frågor:

- Hur vanligt förekommande är infektionen i den allmänna populationen och är risken att drabbas större för patienter efter splenektomi?
- Hur länge efter splenektomin kvarstår en eventuellt förhöjd risk?
- Kan man förvänta sig att splenektomerade får ett allvarligare förlopp av infektionen?
- Finns absolut eller relativt stöd för att vaccinet förhindrar den aktuella infektionen hos splenektomerade?
- Föreligger stöd för förbättrat skydd vid eventuell påfyllnadsdos och när ska den i sådana fall ges?

Följande har getts möjlighet att kommentera innan publicering: Folkhälsomyndigheten, Svensk förening för allmänmedicin, Svensk hematologisk förening, Barnläkarföreningen, Svensk kirurgisk förening, Svensk förening för obstetrik och gynekologi, Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist och STRAMA (angående antibiotikaprofylax).

Programgruppens medlemmar

Helena Hervius Askling, Stockholm, Ordförande

Martin Angelin, Umeå

Fredrik Kahn, Lund/Malmö

Anna Ljunghill Hedberg, Uppsala

Anja Rosdahl, Örebro

Paul Skorup, Uppsala

Simon Werner, Lund/Malmö

Susanne Woxenius, Göteborg

Bevisgraderingssystem

Vi har använt den amerikanska infektionsläkarföreningens (IDSA) bevisgraderingssystem; bevisgradering = evidensgradering. Varje rekommendation består av en bokstav som anger styrkan i rådet. En romersk siffra anger vad rekommendationen grundas på. Varje rekommendation ges inom parentes efter den aktuella rekommendationen.

Rekommendationens styrka

- A. Bra bevis till stöd för en rekommendation om användning/åtgärd
- B. Måttliga bevis till stöd för en rekommendation om användning/åtgärd
- C. Svaga bevis till stöd för en rekommendation om användning/åtgärd
- D. Måttliga bevis till stöd för en rekommendation mot användning/åtgärd
- E. Bra bevis till stöd för en rekommendation mot användning/åtgärd

Beviskvalitet

- I. Bevis från minst en adekvat RCT
- II. Bevis från minst en väl designad klinisk studie (utan randomisering), från kohort- eller fall/kontrollstudier (helst från > 1 center) eller från multipla serier av fallbeskrivningar
- III. Åsikter från respekterade auktoriteter, baserade på klinisk erfarenhet, deskriptiva studier eller rapporter från expertkommittéer

Förkortningar

EMA	Europeiska läkemedelsverket
Fohm	Folkhälsomyndigheten
Hi	<i>Haemophilus influenzae</i>
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> serotyp b
IPD	invasiv pneumokocksjukdom
LLOQ	lower limit of quantification
MenACWY	meningokocker serogrupp ACWY
MenB	meningokocker serogrupp B
MenC	meningokocker serogrupp C
OPA	opsonophagocytic activity
OPSI	overwhelming post-splenectomy infection
PCV	konjugerat pneumokockpolysackaridvaccin
PCV13	konjugerat pneumokockpolysackaridvaccin 13 serotyper (Prevenar13)
PCV15	konjugerat pneumokockpolysackaridvaccin 15 serotyper (Vaxneuvance)
PCV20	konjugerat pneumokockpolysackaridvaccin 20 serotyper (Apexxnar)
PPV	okonjugerat pneumokockpolysackaridvaccin
PPV23	okonjugerat pneumokockpolysackaridvaccin 23 serotyper (Pneumovax)
RCT	randomiserad, kontrollerad studie
hSBA	human serum bactericidal assay
rSBA	rabbit serum bactericidal assay

Bakgrund – Hur fungerar mjälten och när ska man vaccinera?

Årligen genomgår cirka 600 personer i Sverige ingrepp på mjälten (1). Den stora majoriteten av ingreppen utgörs av splenektomier. Utöver patienter som genomgått splenektomi föreligger en rad sjukdomar som i sig själva eller på grund av given behandling medför obefintlig eller reducerad mjältfunktion, dvs funktionell aspleni eller hypospleni. Risken för invasiv pneumokocksjukdom (IPD) är kraftigt förhöjd hos dessa patienter. Risken för invasiv meningokock- och *Haemophilus influenzae*-sjukdom är väsentligt mindre jämfört med IPD-risken (2). Invasiv sjukdom orsakad av ovan nämnda polysackaridkapslade bakterier är anmälningspliktiga enligt svensk smittskyddslag.

Mjältens roll och möjliga förklaringar till den ökade risken för allvarlig infektion vid hypo- eller aspleni

Mjälten är kroppens största lymfoida organ och spelar en viktig roll i kroppens immunförsvar. Varje minut cirkulerar ca 10-15 % av kroppens blodvolym genom mjälten. Minskning av mjältens filtrerande funktion kan detekteras vid hyposplenism, bland annat genom påvisandet av Howell-Jolly kroppar (erythrocyter med kvarvarande kärnrester). Påvisande av Howell-Jolly kroppar i blod bör därför leda tankarna mot hyposplenism.

Det är fortfarande inte helt klarlagt vilka mekanismer som mjälten har vid försvaret mot vissa kapslade bakterier. Många bakterier opsoneras direkt av komplement och kan därför tas om hand av makrofager i lever och mjälte. Kapslade bakterier är dock till stor del skyddade från denna komplementdeposition. Här antar man istället att antikroppar, främst pentamer IgM, är viktiga. Detta IgM produceras till stor del av IgM-positiva minnes-B-celler, som framför allt finns i mjältens marginalzon, och dessa kan aktiveras oberoende av T-celler (3). Produktion av IgG2 mot polysackaridantigen kan ske på liknande sätt. Det har dock framförts teorier och djurexperimentella data om att detta kanske inte är hela förklaringen eftersom produktionen av antikroppar inte sker förrän efter något dygn, samtidigt som dödsfallen vid fulminanta infektioner hos splenektomerade ofta inträffar inom 24 timmar. För att förklara detta har man fört ett teoretiskt resonemang och i vissa djurexperimentella studier undersökt och kunnat visa hur mjältspecifika makrofager och även mjältresidenta neutrofiler samverkar i försvaret mot pneumokocker (4).

Overwhelming Post Splenectomy Infection syndrome (OPSI) är en fruktad komplikation till splenektomi. Tillståndet kan börja med lindriga influensaliknande symtom för att sedan snabbt utvecklas till fulminant sepsis. Mortaliteten är hög, ca 50-70%, även om en något lägre mortalitet har rapporterats hos välinformerade patienter som söker vård tidigt (5, 6). Infektion med *Streptococcus pneumoniae* är den vanligaste orsaken till OPSI men andra kapslade bakterier såsom *Neisseria meningitidis* och *Capnocytophaga canimorsus* har rapporterats (7). Även intraerytrocytära parasiter som malaria och babesia ger en allvarligare sjukdomsbild hos splenektomerade. Senare studier har dessutom påvisat en ökad risk för infektioner med Gramnegativa tarmbakterier (8). Risken för OPSI och utgången av infektionen påverkas också av andra bakomliggande sjukdomar och orsaken till splenektomin, där risken är högre om det föreligger annan samtidig hematologisk sjukdom jämfört med till exempel splenektomi till följd av trauma. Risken för OPSI kvarstår livslångt men verkar minska med tiden och den högsta risken förefaller föreligga de första två åren efter splenektomi (7).

Individer med medfödd eller funktionell aspleni, såsom vid sicklecellanemi, har en ökad risk att drabbas av svår infektion varför de bör vaccineras såsom splenektomerade. Individer som genomgår mjältembolisering istället för splenektomi till följd av trauma, bedöms inte behöva vaccination förutsatt att endast en mindre del av mjältens funktion försvinner vid emboliseringen (9). Individer som istället genomgår mjältembolisering av medicinsk orsak, till exempel vid uttalad trombocytopeni, förlorar en del av mjältens funktion och vaccination bör övervägas beroende på kvarvarande mjältfunktion (10).

Tidpunkt för vaccination

Mjälten har en viktig roll i utmognaden av immunsvaret och lagrar dessutom under normala omständigheter 15-25% av kroppens lymfocyter. Splenektomi förväntas därför ge åtminstone en tillfällig obalans i immunsvaret. Efter splenektomi ses en reduktion av mängden minnes-B-celler, medan den totala mängden B-celler förblir oförändrad (11). Djurstudier och studier på pneumokockvaccin (se nedan) har visat att vaccination i direkt anslutning till stor kirurgi, även utan splenektomi, leder till ett sämre vaccinsvar, varför tidpunkten för vaccination är av betydelse. Risken för en tidig akut infektion på grund av fördröjd alternativt bortglömd vaccination efter utskrivning från sjukhus ställs mot risken med ett reducerat vaccinsvar och därmed möjligt försämrat skydd mot invasiv sjukdom.

Det vetenskapliga stödet för lämplig tidpunkt för vaccination är begränsat och de studier som finns gäller endast för okonjugerat pneumokockpolysackaridvaccin (PPV). Av praktiska skäl kan det vara lämpligt att erbjuda alla planerade vaccinationer vid samma tillfällen och i väntan på evidens bygger vår rekommendation därför på de data som finns avseende PPV. Konradsen et al visade 2002 att individer som vaccinerats med PPV23 inom intervallet två veckor före till två veckor efter splenektomi i större utsträckning behövde revaccineras på grund av låga antikropps nivåer vid uppföljning (12). Shatz et al visade att vaccinsvaret efter vaccination med PPV23 en eller sju dagar efter splenektomi blev sämre jämfört med vaccination efter 14 dagar (13). Vaccinsvaret förbättrades dock inte ytterligare av att vänta till dag 28 efter splenektomi (14).

När konjugatvaccin introducerades behöll man den inarbetade rutinen att vaccinera två veckor efter splenektomi och det saknas fortfarande evidens för optimal tidpunkt av vaccination med PCV.

De flesta experter verkar överens om att vaccinationen bör vara avslutad minst 14 dagar före planerat ingrepp vid elektiv kirurgi, dock kan det ta längre tid för adekvat antikroppsproduktion hos äldre och immunsupprimerade patienter. Om planerat vaccinationsschema kan avslutas mer än 14 dagar före splenektomin är det sannolikt att föredra åtminstone för dessa grupper, även om studier som stödjer detta saknas.

I de fall då vaccination inte kan göras före ingreppet är det gängse tillvägagångssättet att vaccinationen påbörjas tidigast 2 veckor efter operationen. I Finland rekommenderas dock vaccination så snart patientens tillstånd är stabilt efter operationen. Även lokalt i Sverige förespråkas att vaccinationen inleds före utskrivning efter splenektomin, för att undvika dröjsmål vid remittering till vaccinationsmottagning eller att vaccinationen helt glöms bort.

Rekommendation om tidpunkt för vaccination

Vid elektiv splenektomi bör vaccination påbörjas i god tid så att om möjligt samtliga vaccinationer hinner avslutas minst 14 dagar innan ingreppet. Om så inte är fallet, ges resterande doser efter ingreppet. För äldre individer och immunsupprimerade kan intervallet mellan avslutad vaccination och splenektomi med fördel förlängas.

Vid akut kirurgi rekommenderas att vaccination påbörjas 14 dagar postoperativt. I fall med förväntad hög risk för infektion eller om man befärar att den lokala organisationen inte kan garantera att vaccination påbörjas i tid rekommenderas istället vaccination när patientens tillstånd stabiliserats, men innan patienten skrivs ut från vårdavdelning, eftersom risken för OPSI är högst tidigt efter splenektomin.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens statistikdatabas (2023-02-04). https://sdb.socialstyrelsen.se/if_ope/val.aspx. Socialstyrelsen.
2. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg*. 1991;78(9):1031-8.
3. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*. 2011;378(9785):86-97.
4. Deniset JF, Surewaard BG, Lee WY, Kubes P. Splenic Ly6G(high) mature and Ly6G(int) immature neutrophils contribute to eradication of *S. pneumoniae*. *J Exp Med*. 2017;214(5):1333-50.

5. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol.* 2001;54(3):214-8.
6. Brigden ML. Overwhelming postsplenectomy infection still a problem. *West J Med.* 1992;157(4):440-3.
7. Sinwar PD. Overwhelming post splenectomy infection syndrome - review study. *Int J Surg.* 2014;12(12):1314-6.
8. Tahir F, Ahmed J, Malik F. Post-splenectomy Sepsis: A Review of the Literature. *Cureus.* 2020;12(2):e6898.
9. Freeman JJ, Yorkgitis BK, Haines K, Koganti D, Patel N, Maine R, et al. Vaccination after spleen embolization: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Injury.* 2022;53(11):3569-74.
10. Ahuja C, Farsad K, Chadha M. An Overview of Splenic Embolization. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(4):720-5.
11. Cameron PU, Jones P, Gorniak M, Dunster K, Paul E, Lewin S, et al. Splenectomy associated changes in IgM memory B cells in an adult spleen registry cohort. *PLoS One.* 2011;6(8):e23164.
12. Konradsen HB, Rasmussen C, Ejstrup P, Hansen JB. Antibody levels against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in a population of splenectomized individuals with varying vaccination status. *Epidemiol Infect.* 1997;119(2):167-74.
13. Shatz DV, Schinsky MF, Pais LB, Romero-Steiner S, Kirton OC, Carlone GM. Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy. *J Trauma.* 1998;44(5):760-5; discussion 5-6.
14. Shatz DV, Romero-Steiner S, Elie CM, Holder PF, Carlone GM. Antibody responses in postsplenectomy trauma patients receiving the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 14 versus 28 days postoperatively. *J Trauma.* 2002;53(6):1037-42.

PNEUMOKOCKER

Bakgrund

Streptococcus pneumoniae

Pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*) innefattar ett 90-tal humanpatogena serotyper som kan särskiljas genom sin polysackaridkapsel. Kapseln är antifagocytär och antikroppar som binder till kapseln möjliggör fagocytos. Antikroppar tillsammans med komplement är därför de viktigaste delarna i immunsvaret mot pneumokocker. Det finns ett visst samband mellan kapselserotyp och bakteriens virulens, men flera andra faktorer har också betydelse för dess sjukdomsframkallande förmåga. Aktuella vacciner mot pneumokocker baseras på ett begränsat antal av kapselpolysackariderna.

Sjukdom orsakad av pneumokocker

Pneumokocker ingår i normalfloran i näsan hos små barn, varav de flesta inte drabbas av allvarlig infektion, men är också en vanlig orsak till bakteriella luftvägsinfektioner såsom pneumoni, otit och sinuit. Pneumokocker är också en vanlig orsak till bakteriell meningit och sepsis. Invasiv sjukdom, IPD, innebär att bakterierna påvisas i en annars steril lokal, såsom blod, likvor eller ledvätska.

Epidemiologi

Invasiva pneumokockinfektioner drabbar främst de allra yngsta och äldsta individerna i en ovaccinerad befolkning, men förekommer i alla åldrar. Under åren 2013-2019 smittskyddsanmäldes cirka 1300 fall/år (13 fall/100 000 invånare och år) av IPD i Sverige, men under pandemiåren 2020-2021 minskade incidensen till 700 fall/år (7/100 000).

Risk för IPD hos splenektomerade

Avsaknad av mjälte medför kraftigt förhöjd risk för OPSI. *Streptococcus pneumoniae* är den vanligaste bakomliggande bakterien. För att få en uppfattning om andelen av OPSI som orsakats av pneumokocker i en ovaccinerad population krävs studier från pre-vaccinationseran. I en översiktsartikel, där man retrospektivt sammanställt data från fallserier och individuella fallrapporter om splenektomerade patienter från olika delar av världen publicerade 1952-1987, gjordes en särskild analys av infektioner efter splenektomi (1). Bland 349 episoder av sepsis hos 316 splenektomerade patienter (inklusive ett fåtal med annan orsak till aspleni) i alla åldrar, var pneumokocker orsaken till 57% av sepsisfallen medan meningokocker och *E. coli* vardera orsakade 4% av sepsisfallen. I sammanställningen var dödligheten vid sepsis med eller utan meningit hög. Bland patienter med pneumokockorsakad sepsis dog 58% och motsvarande siffror för sepsis orsakad av meningokocker respektive *E. coli* var 62 respektive 77% (1).

Risken för invasiv pneumokocksjukdom i en ovaccinerad population är uppskattningsvis mer än 15 gånger större hos splenektomerade än hos dem som har sin mjälte kvar (2). Risken för OPSI minskar med tiden, men fulminant sepsis har beskrivits så länge som 20-40 år efter splenektomin och den förhöjda risken bedöms därför kvarstå livet ut (3).

Pneumokockvaccin

I Sverige finns i nuläget tre konjugatvaccin (PCV) innehållande 13, 15 respektive 20 pneumokockserotyper och ett 23-valent okonjugerat polysackaridvaccin (PPV) med indikation för vuxna, se tabell 3.

Serotyp	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20	
PCV13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■										
PCV15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■									
PCV20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPV23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

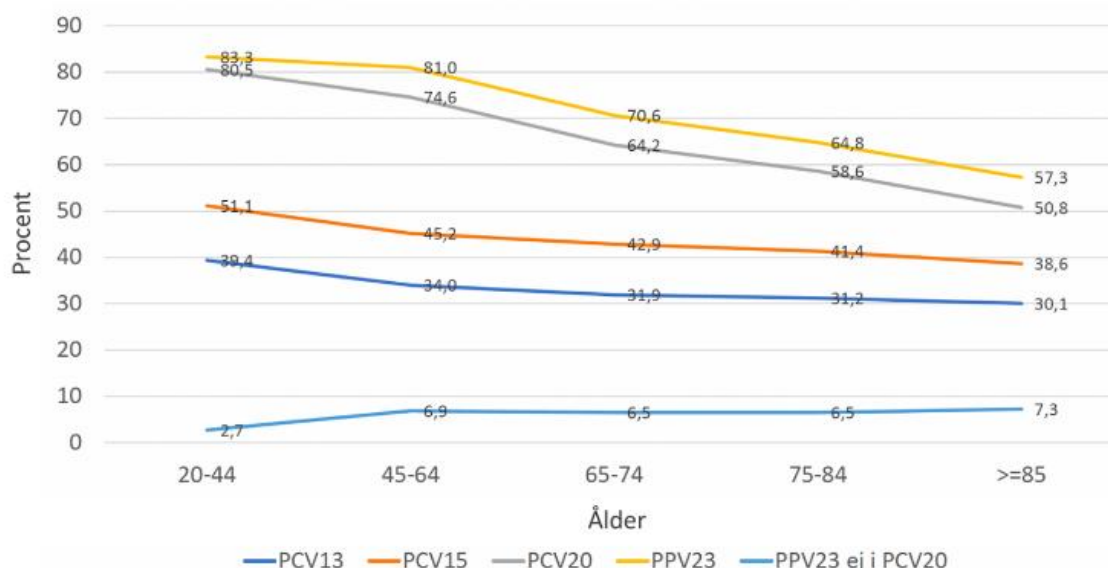
■	Serotyper ingående i PCV13, PCV15, PCV20 och PPV23
■	Serotyper ingående i PCV15, PCV20, PPV23 som inte ingår i PCV13
■	Serotyper ingående i PCV20, PPV23 som inte ingår i PCV13 eller PCV15
■	Serotyper ingående i PPV23 men inte i övriga vacciner
■	Serotyp ingår inte i vaccinet

Tabell 3. Översikt av pneumokockserotyper i pneumokockvacciner som är godkända för vuxna i Sverige

Konjugerade polysackaridvacciner (PCV)

Prevenar 13 (PCV13)

Konjugerade polysackaridvaccin utvecklades initialt för att skydda små barn mot svår pneumokocksjukdom. För att studera den kliniska effekten hos vuxna genomfördes CAPITA-studien i Nederländerna 2015. Den jämförde PCV13 med placebo i en RCT med mer än 80 000 deltagare över 65 år och en uppföljningstid på 5 år. Vaccineffekt mot IPD orsakad av PCV13-serotyp var 76% och mot IPD orsakad av alla serotyper 48% (4). Idag är serotypsfördelningen i Sverige helt annan än den var i Nederländerna under tiden då studien pågick. En betydligt större andel av cirkulerande serotyper var då PCV13-serotyper. I Sverige har PCV13-serotyper minskat från cirka 60 till nu drygt 30% bland typade IPD-isolat, se figur 2.



Figur 2. Procentuell andel av typade IPD-stammar i Sverige 2018-19 som ingår i de olika pneumokockvaccinerna. Typning av IPD-stammar har utförts på isolat från en delvis vaccinerad befolkning varför vaccinationsgrad i olika åldersgrupper får beaktas. Källa: Presentation Åke Örtqvist, baserad på statistik från Fohm (SmiNet-lab-anmälningar IPD). ÅÖ och Fohm har godkänt publikation av bilden i detta dokument.

Vaxneuvance (PCV15)

Detta konjugatvaccin introducerades i Sverige 2022 och innehåller de 13 serotyper som ingår i PCV13 plus ytterligare två serotyper. I underlaget för EMAs godkännande 2021 användes opsonophagocytic activity (OPA) som surrogatmarkör för skydd, men kliniska effektdata saknas än så länge. "Noninferiority-criteria" avseende OPA uppnåddes för de 13 serotyper som är gemensamma med PCV13 men en tendens till lägre OPA uppmättes för 7 av 13 serotyper. "Superiority-criteria" uppnåddes för serotyp 3, som ingår i båda vaccinen, och för de två serotyper, 22F och 33F, som ingår i PCV15 men inte i PCV13 (5). Serotyp 3 orsakar nu cirka 15% av IPD i Sverige. De två serotyper som är unika för PCV15 jämfört med PCV13 har under de senaste åren stått för cirka 7% av IPD-fallen, efter att incidensen av 22F sjunkit betydligt.

Apexxnar (PCV20)

PCV20 är en vidareutveckling av PCV13, med ytterligare sju serotyper, och introducerades i Sverige 2022. EMA-godkännandet 2022 bygger på analys av OPA, och i likhet med PCV15 saknas kliniska effektstudier.

I jämförelse med PCV13 visades "noninferiority" i OPA för de 13 gemensamma serotyperna, men en tendens till lägre OPA uppmättes. De sju serotyper som är unika för PCV20 jämfört med PCV13 har jämförts med immunsvaret för PPV23, där alla sju serotyperna ingår. Mätt med OPA uppfyllde PCV20 "noninferiority-criteria" för 6 av serotyperna, men för serotyp 8 uppnåddes inte "noninferiority-criteria" (6). Detta kan ha klinisk betydelse eftersom serotyp 8 ökat på senare år till cirka 12% av IPD i Sverige 2022.

Okonjugerat polysackaridvaccin (PPV)

Pneumovax (PPV23)

PPV23 har använts till vuxna sedan 1980-talet, men det saknas fortfarande en adekvat dimensionerad RCT för att mäta klinisk effekt. En systematisk review och meta-analys från 2017 av patienter över 60 år med en uppföljningstid på fem år, visade att PPV23 skyddar mot IPD oavsett serotyp. I fyra kliniska prövningar var den sammanvägda vaccineffekten 73% (95% CI 10-92%), i tre kohortstudier 45% (95% CI 15-65%) och i tre fall-kontrollstudier 59% (95% CI 35-74%) jämfört med ovaccinerade (7). En dansk kohortstudie från 2022 på personer över 65 års ålder visade en vaccineffekt av PPV23 på 58% (95% CI 21-78%) mot IPD orsakad av PPV23-serotyp och 42% vaccineffekt (95% CI 9-63%) mot alla serotyper-IPD jämfört med ovaccinerade (8).

I Sverige täcker PPV23, de senaste åren, ca 65% av typade IPD-isolat. PPV23 täcker fyra serotyper som inte ingår i PCV20. Dessa fyra har orsakat cirka 5% av IPD i Sverige de senaste åren, se figur 2.

Revaccination

Grabenstein et al beskrev i en översiktsartikel 2012 att både IgG och de funktionella antikroppstitrarna kvarstod minst 5-10 år efter PPV23 vaccination (9). De skrev också att revaccination med PPV23 med minst 5 års mellanrum gav signifikant antikroppsstegring. Caya et al gjorde 2015 en systematisk sammanställning gällande booster-doser av PPV23 och man fann att data talar för att ge upprepade doser, men att studier saknas (10). Frenck et al visade 2016 att antikroppstitrar kvarstår minst 5 år efter initial vaccination med PCV13 (11). I en japansk studie studerades serotypspecifikt IgG och "opsonization index" efter en, två eller tre doser PPV23 till äldre personer med underliggande kronisk lungsjukdom. Resultaten visade, enligt författarna, ett bibehållet funktionellt svar till och med efter tre doser och stärkt rekommendation att revaccinera äldre med PPV23 (12). En annan japansk studie påvisade immunogenicitet efter revaccination med PPV23 hos 70-åringar (13). Detta stödjer revaccination av äldre för att boosta skyddet mot pneumokocksjukdom. Fohm rekommenderar sedan november 2022 revaccination av PPV23, med minst 5 års intervall till föregående dos, till äldre och riskgrupper för invasiv pneumokocksjukdom (14).

IPD serotypsfördelning i Sverige och serotyper ingående i de olika vacciner

Serotypernas förändring över tid och serotypernas fördelning vid olika åldrar har betydelse för vaccinrekommendationerna. Sedan konjugerat pneumokockvaccin, PCV, infördes i det svenska barnvaccinationsprogrammet, först med PCV7 år 2009 och sedan 2010 PCV10 eller PCV13, har serotypsfördelningen bland anmälda fall av IPD förändrats. Serotyper som ingår i dessa vacciner har sammantaget minskat till en lägre andel av IPD i alla åldersgrupper (15). Detta kan förklaras av att PCV har effekt mot bärarskap av pneumokocker i de övre luftvägarna hos små barn, och de serotyper som finns i deras luftvägar är avgörande för vilka serotyper som sprids även till vuxna.

Cirka 30% av serotyperna som orsakar IPD ingår inte i något av vacciner. Andelen ökar med stigande ålder och för personer över 85 år täcks över 40% inte av något av vacciner. Under 65 års ålder täcks en stor andel serotyper som orsakar IPD av PCV20 respektive PPV23 men inte av PCV15 eller PCV13, se figur 2.

Pneumokockvaccinering av splenektomerade

Det finns ett flertal studier, både för PPV23 och PCV, som visar adekvat antikropssvar efter vaccinering hos splenektomerade. Många av studierna är små eller har av andra skäl hög risk för bias med undantag av Shatz et al, som studerat antikropssvar efter vaccination 14 respektive 28 dagar efter splenektomi jämfört med frisk kontrollgrupp (16). Övriga studier visade varierande resultat, men sammantaget har inte någon säker skillnad mellan splenektomerade och friska kontroller kunnat påvisas avseende antikropssvar. Avseende cellulärt svar respektive effekt mot invasiv sjukdom, finns för få studier för att kunna dra några slutsatser om skillnaden mellan splenektomerade patienter och friska (17).

Eftersom det endast finns få välgjorda studier på pneumokockvaccin till splenektomerade patienter baseras nedanstående rekommendationer främst på vaccinstudier på icke splenektomerade individer samt på aktuell serotypsfördelning.

Rekommendationer avseende pneumokockvaccin

Pneumokockvaccination rekommenderas till alla splenektomerade oavsett ålder och tid sedan splenektomin. För att ge denna grupp ett så brett skydd som möjligt mot en förhållandevis vanlig sjukdom som IPD, rekommenderas i nuläget vaccination med både PCV20 och PPV23. Tillägget av PPV23 motiveras dels av innehållet av fyra unika serotyper, dels av att PPV23 ger högre OPA än PCV20 mot den i nuläget allt vanligare serotyp 8, och dels av att avsaknaden av effektstudier med PCV20 innebär en osäkerhet om detta vaccin ensamt ger ett optimalt skydd mot IPD.

Revaccination med PPV23 rekommenderas vart femte år. Hyporespons efter upprepad dos av PPV23 är kopplad till för kort intervall mellan doserna.

Vaccinationsstatus	Vaccin
Inte vaccinerad med pneumokockvaccin eller enbart PCV13	En dos PCV20 ¹ och minst 8 veckor senare en dos PPV23
Tidigare vaccinerad med PPV23 eller PCV13 + PPV23	En dos PCV20 ¹ minst 1 år efter senaste dosen och en dos PPV23 minst fem år sedan föregående dos PPV23 men tidigast 8 veckor efter PCV20.
Tidigare vaccinerad med PCV20 + PPV23	En dos PPV23 rekommenderas vart femte år. Behovet av boosterdos med PCV är inte klarlagt.

Tabell 4. Rekommendation för pneumokockvaccination till splenektomerade vuxna. (PCV13=Prevenar13, PCV20=Apexxnar, PPV23=Pneumovax). ¹ För optimal vaccinationstidpunkt i förhållande till splenektomi, se sidan 11.

Referenser

1. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg.* 1991;78(9):1031-8.
2. Aavitsland P, Frøholm LO, Høiby EA, Lystad A. Risk of pneumococcal disease in individuals without a spleen. *Lancet.* 1994;344(8935):1504.
3. Lee GM. Preventing infections in children and adults with asplenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):328-35.
4. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372(12):1114-25.
5. Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A, et al. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine.* 2022;40(1):162-72.
6. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥ 18 Years. *Clin Infect Dis.* 2022;75(3):390-8.
7. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169368
8. Nielsen KF, Nielsen LB, Lomholt FK, Norgaard SK, Slotved HC, Dalby T, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease among 948,263 individuals ≥ 65 years of age: a Danish cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41(12):1473-7.
9. Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine.* 2012;30(30):4435-44.
10. Caya CA, Boikos C, Desai S, Quach C. Dosing regimen of the 23-valent pneumococcal vaccination: a systematic review. *Vaccine.* 2015;33(11):1302-12.
11. Frenck RW, Jr., Fiquet A, Gurtman A, van Cleeff M, Davis M, Rubino J, et al. Immunogenicity and safety of a second administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine 5 years after initial vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine.* 2016;34(30):3454-62.
12. Ohshima N, Akeda Y, Nagai H, Oishi K. Immunogenicity and safety after the third vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(9):2285-91.
13. Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, Toshimizu N, Takahashi K, Sterling T, et al. Revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Japanese elderly is well tolerated and elicits immune responses. *Vaccine.* 2016;34(33):3875-81.
14. Folkhälsomyndigheten: Rekommendationer om pneumokockvaccination till riskgrupper (2022-11-25) <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-om-pneumokockvaccination/?pub=569142022>
15. Folkhälsomyndigheten: Pneumokockinfektion (invasiv) - sjukdomsstatistik (2023-01-18) <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/pneumokockinfektion-invasiv/?p=114010#statistics-nav2022>
16. Shatz DV, Romero-Steiner S, Elie CM, Holder PF, Carlone GM. Antibody responses in postsplenectomy trauma patients receiving the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 14 versus 28 days postoperatively. *J Trauma.* 2002;53(6):1037-42.
17. Lenzing E, Reza Hosseini O, Burgdorf SK, Nielsen SD, Harboe ZB. Efficacy, immunogenicity, and evidence for best-timing of pneumococcal vaccination in splenectomized adults: a systematic review. *Expert Rev Vaccines.* 2022;21(5):723-33.

MENINGOKOCKER

Bakgrund

Neisseria meningitidis

Meningokocker (*Neisseria meningitidis*) infekterar enbart människa. Det finns 13 serogrupper av meningokocker varav sex, serogrupperna A, B, C, W, X och Y, är ansvariga för majoriteten av all klinisk sjukdom. Bärarskap är vanligt och det uppskattas att 5-10% av populationen är bärare av meningokocker vid ett givet tillfälle. Meningokocker smittar från person till person via droppsmitta från luftvägarna eller saliv vid nära kontakt (1, 2).

Sjukdom orsakad av meningokocker

Invasiv meningokocksjukdom är ovanlig och manifesterar sig oftast som sepsis med eller utan meningit. Det finns en viss association mellan serogrupper och klinisk manifestation där t ex serogrupp A och C främst orsakar meningit hos barn (3), medan serogrupp Y och W är vanligare hos äldre (4) och W oftare orsakar pneumoni eller artrit (2, 5, 6). Inkubationstiden är kort, endast några dagar. Sjukdomen utvecklas ofta snabbt till en fulminant bild och mortaliteten är hög. Invasiv sjukdom anses orsakas av smitta med ny stam och inte av eget pågående bärarskap (7, 8).

Epidemiologi

I Sverige har incidensen av invasiv meningokocksjukdom de senaste 20 åren varit 0,5-0,8 fall/100 000 invånare och år, förutom år 2012 då den var högre 1,1/100 000 och under covid-pandemiåret 2020/21 då den var lägre (0,1-0,3/100 000). Det saknas information om hur många av de drabbade individerna som var splenektomerade. Serogrupp W och Y är för närvarande vanligast i Sverige och orsakade 2016-2020 58-67% av rapporterade fall. Serogrupp B står för 10-20% av fallen under samma tidsperiod från att ha varit den vanligaste serogrupperna 2000-2009. Incidensen av invasiv meningokocksjukdom i Sverige de senaste åren är högst för barn yngre än 1 år, ungdomar 15-19 år och för äldre över 80 år (9). I EU har incidensen av invasiv meningokocksjukdom minskat de senaste 20 åren, från 1,6/100 000 invånare och år 2000 till 0,57 år 2019. Några länder har infört meningokockvaccin i sitt nationella barnvaccinationsprogram under perioden. Det är olika typer av program och olika varianter av vaccin. Belgien, Irland, Island, Litauen, Malta, Nederländerna och Storbritannien har alla haft en högre incidens med över 1 fall/100 000 invånare och år under 2015-2019 (10). Serogrupp B har varit vanligast i EU sedan epidemiologisk övervakning infördes 1999 och stod 2018 för 51% av fallen. Andelen serogrupp B minskar med stigande ålder i EU och 2018 var andelen 71% hos barn yngre än ett år men bara 25% hos vuxna över 65 år (4). Den globala serogrupsdistributionen varierar men grupp B var fortsatt vanlig i många regioner 2019. I det så kallade meningitibältet söder om Sahara i Afrika har stora vaccinationskampanjer mot serogrupp A lett till en kraftig minskning av antalet fall. Serogrupperna C, W och X är nu vanligast i meningitibältet (11).

Risk för meningokocksjukdom hos splenektomerade

Risken för meningokocksjukdom hos splenektomerade är svårvärderad. Baserat på den ökade risken för svår pneumokocksjukdom har man traditionellt antagit att denna ökade risk även gäller andra kapslade bakterier såsom meningokocker, trots att data som stödjer detta mest baseras på olika fallrapporter. De splenektomerade utgör en heterogen grupp med t ex underliggande hematologisk sjukdom alternativt traumatisk splenektomi. Dessa olika grupper har varierande risk för meningokocksjukdom.

I en dansk kohortstudie från 1983 följdes 456 splenektomerade barn under sammanlagt 2381 personår. Bland dessa sågs 1 fall av meningokocksjukdom (42 fall / 100 000 individer /år). I samma studie var frekvensen 630 fall/100 000 individer och år för pneumokocker och 126 för *Haemophilus influenzae* (12). I en studie från Australien följdes 1490 splenektomerade under totalt 7825 personår mellan åren 1971-1983 men inga fall av meningokocksjukdom hittades

(13), dock sågs 33 fall av allvarlig infektion varav 3 fall klassificerades som OPSI. Hazard Ratio för allvarlig infektion gentemot befolkningen var 12.6 för hela den splenektomerade gruppen, och 8.6 för de som splenektomerats på grund av trauma. Waghorn publicerade en sammanställning baserad på passiv inrapportering av OPSI från mikrobiologer i UK under perioden 1992-1997 (14). Totalt rapporterades 42 fall varav 37 orsakades av pneumokocker men inga fall av meningokocksjukdom. En dansk studie från åren 1984-1993 följde 538 splenektomerade under totalt 1731 personår (15). Studien rapporterade 23 infektioner med positiv blododling / 1000 personår och av dessa inträffade 45% inom 30 dagar från splenektomi. Inga av fallen orsakades av meningokocker. Ytterligare en dansk studie undersökte alla 416 personer som splenektomerats i Danmark mellan 1996-2005 under totalt 1127 personår och matchade dessa mot tre kontroller per patient (16). I denna studie fann man inga fall av meningokocksjukdom och de vanligaste invasiva infektionerna orsakades av *E. coli* följt av *S. aureus*, övriga *Enterobacteriaceae* och pneumokocker (4%). Risken för infektion ett år efter splenektomi var cirka 1.9 gånger högre än för kontrollerna. Författarna påpekade att endast pneumokockvaccination var rekommenderat för splenektomerade i Danmark under studietiden. Ytterligare en stor studie genomfördes 1998-2006 i Australien där 2472 splenektomerade studerades under 8648 personår (17). I denna studie fann man 4 fall av meningokocksjukdom. Av invasiva infektioner inträffade 25% inom 2 år, 50% inom 3.7 år och 75% inom 5.7 år. Chong studerade splenektomerade i Australien under totalt 38 681 personår och fann totalt 47 fall av OPSI vilket gav en incidens på 110 fall OPSI / 100 000 personår (18). Av dessa orsakades 16 av pneumokocker och en av *H. influenzae*. Inga fall av meningokocker påträffades. Det finns utöver detta ett flertal fallrapporter om meningokocksjukdom efter splenektomi.

En nationell fransk studie från 2021 utgick istället från alla invasiva meningokockinfektioner (n=3532) baserat på diagnoskoder i Frankrike under 2012-2017 (19). Incidensen i studien var kongruent med den i andra europeiska länder med runt 1 fall / 100 000 personår. Fallen i studien matchades med 10 590 kontroller och riskfaktorer som pekats ut i olika nationella rekommendationer för meningokockvaccination undersöktes. Totalt fann man 20 fall av meningokockinfektion hos patienter med aspleni eller hypospleni vilket gav ett Odds Ratio (OR) för invasiv meningokocksjukdom på 6.7 [3.0-14.7]. Vaccinationsstatus för splenektomerade framgick inte av studien. Som jämförelse såg man även att individer med bland annat autoimmun sjukdom (5.4), HIV (11.3) och HSCT (15.0) hade ungefär samma eller högre OR för invasiv meningokocksjukdom. Även stora patientgrupper som de med diabetes (3.0), celiaki (3.0) eller cancer (1.9) hade en ökad risk för meningokocksjukdom.

Sammantaget verkar en viss ökad risk för invasiv meningokocksjukdom föreligga men med den låga risk som finns hos normalbefolkningen kan oftast inga eller endast enstaka fall upptäckas i kohorter av splenektomerade.

Meningokockvaccin

I Sverige finns två konjugerade vaccin mot serotyperna ACWY; Nimenrix respektive Menveo. Vaccinerna bedöms vara i stort sett likvärdiga och utbytbara (20). Det finns även två vaccin mot serogrupp B, Bexsero och Trumenba, vilka riktar sig mot olika antigen och är därför inte utbytbara varken för primär- eller boostervaccination. Det pågår fas-3 studier avseende ABCWY-vaccin för både barn och vuxna.

Studier med meningokocksjukdom som primärt utfallsmått är svåra att genomföra på grund av den förhållandevis låga incidensen av invasiv meningokocksjukdom. I studierna används baktericid effekt av antikroppar riktade mot polysackarider i kapseln eller mot proteinantigen i närvaro av komplement (Serum Bactericidal Assay - SBA) som vaccineffektmått angivet i spädningstiter. Analyser kan använda sig av humant (hSBA) eller kanin (rSBA) komplement. Det finns konsensus om skydd vid en hSBA titer på minst 1:4 eller en rSBA titer på minst 1:8 alternativt en fyrfaldig titerökning (21) även om en hSBA nivå på 1:8 används i en del studier som mått på skydd. Lower limit of quantification (LLOQ) används också vilket anses vara ett känsligare mått (22). Det varierar mellan en hSBA titer på 1:8 till 1:16 beroende på vilken antikropp man analyserar.

Konjugerat vaccin mot serogrupp ACWY (MenACWY)

Efter en dos konjugerat MenACWY-vaccin uppnås 62-98% seroprotektion mot serogrupp CWY hos friska vuxna, och något lägre 58-86% mot serogrupp A (23-27). Det saknas uppföljande data på vuxna men hos ungdomar 11-18 år sågs redan efter 1-2 år en kraftig minskning av antikropps nivåer mot framför allt serogrupp A (28, 29), men därefter ligger antikropps nivåerna tämligen stabilt under 3-5 år. Efter en boosterdos ses ett robust immunsvår mot samtliga serogrupper ($\geq 94\%$ seroprotektion), men liksom vid primärvaccinationen sjunker framförallt antikroppstitrar mot serogrupp A under de två första åren (30). Möjligen är hSBA nivån ett sämre mått på immunitet för serogrupp A jämfört med för övriga serogrupper (31). Nivån av rSBA sjunker inte lika snabbt för serogrupp A som hSBA nivån efter vaccination. Samma fenomen ses inte för övriga serogrupper (30, 32). Snabbt sjunkande hSBA nivåer ses även efter vaccination med ett konjugerat Men A vaccin, MenAfriVac (ej tillgängligt i Sverige) (33). Incidensen av MenA sjukdom har minskat påtagligt efter att MenAfriVac använts i vaccinationskampanjer i endemiska områden (34), talande för ett gott skydd mot invasiv MenA sjukdom trots låga hSBA nivåer.

Konjugerat vaccin mot MenACWY till splenektomerade

I de flesta internationella riktlinjer för vaccination av patienter vid splenektomi rekommenderas 2 doser konjugerat vaccin mot MenACWY. Dessa rekommendationer baseras på 3 studier med konjugerat MenC. Meerveld-Egginks studie (35) omfattar 116 vaccinerade patienter men saknar kontrollgrupp och 15 % av studiedeltagarna hade tidigare vaccinerats med polysackaridvaccin. I denna studie analyserades ej SBA utan endast antikropps nivå mot MenC, även om skyddseffekt av vaccination framförallt baseras på SBA nivå (se ovan). Tolv procent hade redan skyddande antikropps nivåer innan vaccination och ytterligare 67% fick det efter en dos vaccin, så totalt 80% erhöill skyddande nivåer. De 38 patienter som inte svarade på vaccination erbjöds en andra dos. Av dessa 38 provtogs 22 patienter efter dos 2 och 13 (59%) erhöill skyddande antikropps nivå. I en studie av Balmer et al (36) jämfördes immunsvaret hos 130 vuxna med aspleni med data från historiska kontroller. Även i denna studie var flera studiepatienter vaccinerade med polysackaridvaccin sedan tidigare och i studien ingick även patienter med immunsuppressiv behandling och olika kroniska sjukdomar. Immunsvaret i rSBA var signifikant lägre i studiegruppen men 80% uppnådde rSBA på 1:8 eller högre spädning. De som svarat dåligt erbjöds booster och fick ett signifikant ökat immunsvår, men fortfarande generellt lägre antikropps nivåer än övriga splenektomerade och friska kontroller efter dos 1. I en studie av Spoulou et al (37) jämfördes vaccinsvaret av konjugerat MenC vaccin hos 57 splenektomerade vuxna med *Beta-thalassemi* med 57 friska kontroller, båda grupperna var tidigare ovaccinerade. För de som var splenektomerade fick 63% (29/46) en skyddande antikropps nivå mot MenC jämfört med 90% i kontrollgruppen (40/44). Ingen skillnad sågs dock i SBA nivå mellan grupperna efter vaccination.

Det finns en studie av konjugerat vaccin mot serogrupp MenACWY (Nimenrix) på patienter med hypo-/aspleni (38). Studien är en öppen kontrollerad studie på barn 1-17 år med 43 deltagare i respektive grupp, varav 29 är barn över 11 år. Barnen vaccinerades med två doser Nimenrix med 2 månaders intervall och blodprov togs för bedömning av vaccinsvar 4 veckor efter varje dos. Ingen skillnad kunde ses avseende vaccinsvar mellan friska kontroller och barn med hypo/aspleni. Barn i studiegruppen och friska kontroller hade ett vaccinsvar för rSBA (minst 1:32) på >93% oavsett serogrupp, medan vaccinsvar mätt i hSBA (minst 1:8) var 56-77% respektive 61-76% efter en dos. Efter booster dosen uppmättes marginell skillnad i rSBA medan vaccinsvar i hSBA ökade till 73-100% respektive 73-85 %.

En studie på barn med sicklecellsanemi och hypospleni visade på snabbt avtagande antikropps nivåer efter konjugerat vaccin mot serogrupp C hos framför allt de som var yngre än 2 år vid vaccinationstillfället (39). Uppföljningsstudier på vuxna med hypo/aspleni saknas.

Vaccin mot serogrupp B (MenB)

Primärvaccination mot meningokocker serogrupp B kan ske med antingen Trumenba eller Bexsero. Primärvaccination med Bexsero sker med 2 doser med minst 4 veckors mellanrum medan Trumenba ges med antingen 2 doser med minst

6 månaders mellanrum eller 3 doser med 1 respektive 4 månaders mellanrum. Ett tredos-schema med Trumenba ger snabbare tillslag och något högre antikropps nivåer än ett tvådos-schema och rekommenderas därför till splenektomerade (40-42).

De olika vaccinerna mot meningokock B utvärderas med olika analyser och mot olika stammar (som dock motsvarar majoriteten av de stammar som cirkulerar i Europa och USA) och man kan därför inte direkt jämföra resultaten från studier på Trumenba och Bexsero.

Trumenba

Hos friska barn och unga vuxna som erhållit ett 3-dos schema med Trumenba uppvisar mellan 84-99% en hSBA titer på minst 1:8 för samtliga testade stammar (41). Redan 6-12 månader efter vaccination sjunker hSBA titern mot testade referensstammar för att sedan ligga på ungefär samma nivå fram till fyra år efter avslutad grundvaccination hos barn 11-18 år (42-44). Vid analys 12 månader efter vaccination med 3 doser låg LLOQ på 41%-54% för referensstam A22, 69%-74% för referensstam A56, 41-55% för referensstam B24 och 23- 29% för referensstam B44. En månad efter en boosterdos fyra år efter ett grundschema med 3 doser var LLOQ 95-100% mot alla fyra testade stammar (42, 44). Vid analys 12 månader efter given boosterdos var LLOQ för de fyra referensstammarna 74-91% och efter 26 månader 67-83% (42).

Bexsero

En månad efter primärvaccination med två doser Bexsero av friska barn och ungdomar hade 99-100% en hSBA titer på minst 1:4 beroende på testad stam (45, 46). Vid kontroll 18-24 månader efter primärvaccination av barn i åldern 11-17 år hade 64% en hSBA nivå på minst 1:4 mot de 3 referensstammarna (fHbp, NadA, PorA), motsvarande siffra i en ovaccinerad kontrollgrupp var 15% (47). Fyra år efter primärvaccinationen kvarstod skyddande antikropps nivåer i varierande grad beroende på testade referensstammar, 30% för fHbp, 84% för NadA, 70% för NHBA och 9% för PorA (48). Antikropps nivåerna i en ovaccinerad kontrollgrupp var 5% för fHbp, 7% för NadA, 64% för NHBA och 0% för PorA. En månad efter boosterdos given 4 eller 7,5 år efter primärvaccinationen uppnådde > 93% hSBA på minst 1:4 mot alla fyra testade referensstammar (48). Vaccinsvaret mot andra MenB stammar än de fyra referensstammarna är inte lika väl studerat. Två månader efter vaccination med två doser Bexsero analyserades vaccinsvaret hos 106 individer (18-25 år) mot MenB stammar från fyra olika sjukdomsutbrott (49). Andelen individer med hSBA nivå på minst 1:4 mot de fyra respektive utbrottsstammarna var: 93%, 73%, 71% och 57%. Efter sju månader analyserades vaccinsvaret igen hos 42 individer, andelen skyddade var då 86%, 57%, 38% och 31% mot respektive utbrottsstam.

Skydd mot att insjukna i invasiv meningokocksjukdom orsakat av serogrupp B på 79-80% har påvisats i vaccinationsprogram med Bexsero i Storbritannien (barn <1 års ålder) (50) och Quebec, Canada (individer <20 års ålder) (51), under 3 respektive 4 år efter att vaccinationsinsatsen initierats.

Vaccin mot MenB till splenektomerade

Det saknas studier på vuxna med aspleni. En studie av Bexsero på barn med hypospleni visar likartat antikropps svar som hos friska kontroller (52).

Rekommendationer avseende meningokockvaccin

Då risken för invasiv meningokocksjukdom är högst hos barn och ungdomar har vi valt att rekommendera att splenektomerade upp till och med 25 års ålder vaccineras mot meningokocker oavsett tid sedan splenektomi. För personer över 25 år rekommenderas vaccination i normalfallet endast om det gått mindre än 5 år sedan splenektomin. Vi rekommenderar 1 dos av konjugerat vaccin MenACWY som primärvaccination och 2 respektive 3 doser av vaccin mot MenB beroende på fabrikat (Bexsero respektive Trumenba). Vid allvarlig immunbrist utöver splenektomi kan i utvalda fall en extra dos konjugerat vaccin MenACWY övervägas 1-2 månader efter den första.

Boosterdos rekommenderas upp till 25 års ålder, med MenB vaccin 1 år och med konjugerat MenACWY vaccin 5 år efter grundvaccinationen. Behovet av ytterligare booster av MenB vaccin är för närvarande inte känt. För de som är 25 år eller äldre kan man i normalfallet avstå från boosterdos. Individuella riskfaktorer ska alltid vägas in och meningokockvaccination vid resa eller vid annan samtidig immunbrist kan bli aktuellt utöver rekommendationerna ovan.

Referenser

1. Garland JM. An Update on Meningococcal Vaccination. *R I Med J* (2013). 2020;103(6):41-3.
2. Sall O, Stenmark B, Jacobsson S, Eriksson L, Thulin Hedberg S, Hertting O, et al. Atypical presentation of *Neisseria meningitidis* serogroup W disease is associated with the introduction of the 2013 strain. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e126.
3. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 2007;369(9580):2196-210.
4. ECDC. Invasive meningococcal disease - Annual Epidemiological Report for 2018 (2022-06-30). <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-Invasive-meningococcal-disease-2018.pdf>. European Centre for Disease Prevention and Control.
5. Wang JL, Liu DP, Yen JJ, Yu CJ, Liu HC, Lin CY, et al. Clinical features and outcome of sporadic serogroup W135 disease Taiwan. *BMC Infect Dis.* 2006;6:7.
6. Vienne P, Ducos-Galand M, Guiyoule A, Pires R, Giorgini D, Taha MK, et al. The role of particular strains of *Neisseria meningitidis* in meningococcal arthritis, pericarditis, and pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2003;37(12):1639-42.
7. Edwards EA, Devine LF, Sengbusch GH, Ward HW. Immunological investigations of meningococcal disease. III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. *Scand J Infect Dis.* 1977;9(2):105-10.
8. Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31(1):52-63.
9. Folkhälsomyndigheten. Meningokockinfektion (invasiv) – sjukdomsstatistik (2023-01-16). <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/meningokockinfektion-invasiv>.
10. ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases (2023-01-16). <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>: European Centre for Disease Prevention and Control.
11. WHO. Invasive Meningococcal Disease - Serogroup distribution of invasive meningococcal disease, 2019 (2020-01-01). https://cdn.who.int/media/images/default-source/health-topics/meningitis/map-serogroup-distribution-2019.png?sfvrsn=af422ab2_2. World Health Organization.
12. Pedersen FK. Postsplenectomy infections in Danish children splenectomized 1969-1978. *Acta Paediatr Scand.* 1983;72(4):589-95.
13. Cullingford GL, Watkins DN, Watts AD, Mallon DF. Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg.* 1991;78(6):716-21.
14. Waghorn DJ, Mayon-White RT. A study of 42 episodes of overwhelming post-splenectomy infection: is current guidance for asplenic individuals being followed? *J Infect.* 1997;35(3):289-94.
15. Ejstrup P, Kristensen B, Hansen JB, Madsen KM, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(5):521-5.
16. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2009;151(8):546-55.
17. Dendle C, Sundararajan V, Spelman T, Jolley D, Woolley I. Splenectomy sequelae: an analysis of infectious outcomes among adults in Victoria. *Med J Aust.* 2012;196(9):582-6.
18. Chong J, Jones P, Spelman D, Leder K, Cheng AC. Overwhelming post-splenectomy sepsis in patients with asplenia and hyposplenia: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect.* 2017;145(2):397-400.
19. Taha MK, Weil-Olivier C, Bouee S, Emery C, Nachbaur G, Pribil C, et al. Risk factors for invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(6):1858-66.
20. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(9):1-41.
21. Borrow R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection--serum bactericidal antibody activity. *Vaccine.* 2005;23(17-18):2222-7.
22. Richmond PC, Marshall HS, Nissen MD, Jiang Q, Jansen KU, Garcés-Sánchez M, et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(8):597-607.
23. Esteves-Jaramillo A, Koehler T, Jeanfreau R, Neveu D, Jordanov E, Singh Dhingra M. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in >=56-year-olds: A Phase III randomized study. *Vaccine.* 2020;38(28):4405-11.
24. Ilyina N, Kharit S, Namazova-Baranova L, Asatryan A, Benashvili M, Tkhostova E, et al. Safety and immunogenicity of meningococcal ACWY CRM197-conjugate vaccine in children, adolescents and adults in Russia. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(8):2471-81.
25. Kirstein J, Pina M, Pan J, Jordanov E, Dhingra MS. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adults 56 years of age and older: a Phase II randomized study. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(6):1299-305.
26. Lalwani S, Agarkhedkar S, Gogtay N, Palkar S, Agarkhedkar S, et al. Safety and immunogenicity of an investigational meningococcal ACWY conjugate vaccine (MenACWY-CRM) in healthy Indian subjects aged 2 to 75 years. *Int J Infect Dis.* 2015;38:36-42.

27. Stambouliau D, Lopardo G, Lopez P, Cortes-Barbosa C, Valencia A, Bedell L, et al. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal CRM(197) conjugate vaccine, MenACWY-CRM, compared with licensed vaccines in adults in Latin America. *Int J Infect Dis.* 2010;14(10):e868-75.
28. Gill CJ, Baxter R, Anemona A, Ciavarró G, Dull P. Persistence of immune responses after a single dose of Novartis meningococcal serogroup A, C, W-135 and Y CRM-197 conjugate vaccine (Menveo(R)) or Menactra(R) among healthy adolescents. *Hum Vaccin.* 2010;6(11):881-7.
29. Jackson LA, Jacobson RM, Reisinger KS, Anemona A, Danzig LE, Dull PM. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(2):86-91.
30. Baxter R, Reisinger K, Block SL, Izu A, Odrliin T, Dull P. Antibody persistence and booster response of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. *J Pediatr.* 2014;164(6):1409-15 e4.
31. Baxter R, Keshavan P, Welsch JA, Han L, Smolenov I. Persistence of the immune response after MenACWY-CRM vaccination and response to a booster dose, in adolescents, children and infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(5):1300-10.
32. Baxter R, Reisinger K, Block SL, Percell S, Odrliin T, Dull PM, et al. Antibody persistence after primary and booster doses of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(11):1169-76.
33. Price G PB, Hollander A, et al. Comparison of different serogroup A immunoassays following a single dose of either MenAfriVac or quadrivalent polysaccharide vaccine in healthy Africans 2- to 29- years of age. (2023-01-16) https://neisseria.org/ipnc/2014/IPNC_2014_abstracts.pdf: Presented at International Pathogenic Neisseria Conferences 2014, Asheville NC, USA.; 2014.
34. Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, Naibei N, Mbainadji L, Narbe M, et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study [corrected]. *Lancet.* 2014;383(9911):40-7.
35. Meerveld-Eggink A, de Weerd O, de Voer RM, Berbers GA, van Velzen-Blad H, Vlaminckx BJ, et al. Impaired antibody response to conjugated meningococcal serogroup C vaccine in asplenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(5):611-8.
36. Balmer P, Falconer M, McDonald P, Andrews N, Fuller E, Riley C, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun.* 2004;72(1):332-7.
37. Spoulou V, Tzanakaki G, Lekka S, Chouliaras G, Ladis V, Theodoridou M. Natural and vaccine-induced immunity to Neisseria meningitidis serogroup C in asplenic patients with β -thalassemia. *Vaccine.* 2011 Jun 15;29(27):4435-8.
38. Klein NP, Habanec T, Kosina P, Shah NR, Kolhe D, Miller JM, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in splenectomized or hyposplenic children and adolescents: Results of a phase III, open, non-randomized study. *Vaccine.* 2018;36(17):2356-63.
39. Souza AR, Maruyama CM, Safadi MA, Lopes MH, Azevedo RS, Findlow H, et al. Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease. *Vaccine.* 2016;34(36):4327-34.
40. Ostergaard L, Vesikari T, Absalon J, Beeslaar J, Ward BJ, Senders S, et al. A Bivalent Meningococcal B Vaccine in Adolescents and Young Adults. *N Engl J Med.* 2017;377(24):2349-62.
41. Vesikari T, Ostergaard L, Diez-Domingo J, Wysocki J, Flodmark CE, Beeslaar J, et al. Meningococcal Serogroup B Bivalent rLP2086 Vaccine Elicits Broad and Robust Serum Bactericidal Responses in Healthy Adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5(2):152-60.
42. Ostergaard L, Vesikari T, Senders SD, Flodmark CE, Kosina P, Jiang HQ, et al. Persistence of hSBA titers elicited by the meningococcal serogroup B vaccine menB-FHbp for up to 4 years after a 2- or 3-dose primary series and immunogenicity, safety, and tolerability of a booster dose through 26 months. *Vaccine.* 2021;39(32):4545-54.
43. Marshall HS, Richmond PC, Beeslaar J, Jiang Q, Jansen KU, Garces-Sanchez M, et al. Meningococcal serogroup B-specific responses after vaccination with bivalent rLP2086: 4 year follow-up of a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(1):58-67.
44. Vesikari T, Ostergaard L, Beeslaar J, Absalon J, Eiden JJ, Jansen KU, et al. Persistence and 4-year boosting of the bactericidal response elicited by two- and three-dose schedules of MenB-FHbp: A phase 3 extension study in adolescents. *Vaccine.* 2019;37(12):1710-9.
45. Read RC, Dull P, Bai X, Nolan K, Findlow J, Bazaz R, et al. A phase III observer-blind randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine. *Vaccine.* 2017;35(3):427-34.
46. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Munoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2012;379(9816):617-24.
47. Santolaya ME, O'Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Munoz A, et al. Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(11):2304-10.
48. Nolan T, Santolaya ME, de Looze F, Marshall H, Richmond P, Henein S, et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine.* 2019;37(9):1209-18.
49. Lujan E, Winter K, Rovaris J, Liu Q, Granoff DM. Serum Bactericidal Antibody Responses of Students Immunized With a Meningococcal Serogroup B Vaccine in Response to an Outbreak on a University Campus. *Clin Infect Dis.* 2017;65(7):1112-9.
50. Argante L, Abbing-Karahagopian V, Vadivelu K, Rappuoli R, Medini D. A re-assessment of 4CMenB vaccine effectiveness against serogroup B invasive meningococcal disease in England based on an incidence model. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1244.
51. Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Beling JF, De Serres G, De Wals P. Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine.* 2019;37(31):4243-5.
52. Martinon-Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, Esposito S, Szenborn L, Marti MC, et al. Meningococcal B Vaccine Immunogenicity in Children With Defects in Complement and Splenic Function. *Pediatrics.* 2018;142(3).

HAEMOPHILUS INFLUENZAE SEROTYP B

Bakgrund

Haemophilus influenzae

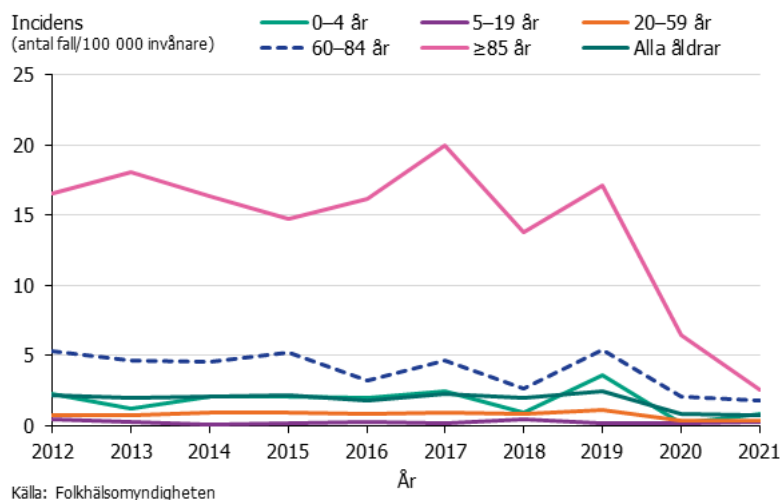
Haemophilus influenzae (Hi) kan vara kapslade eller okapslade bakterier, varav de kapslade består av sex serotyper benämnda A till F. *Haemophilus influenzae* serotyp b (Hib) har en polysackaridkapsel bestående av polyribosyl ribitol fosfat (PRP), som bedöms vara särskilt virulent genom att undkomma fagocytos initierat av komplementsystemet. Antikroppar mot Hib i kombination med komplementsystemet anses vara kroppens viktigaste försvar mot bakterien (1, 2).

Sjukdom orsakad av *Haemophilus influenzae* serotyp b

Hib ingår i normalfloran i nasofarynx hos framförallt barn i en ovaccinerad population. Bakterien kan orsaka infektioner av icke-invasiv karaktär såsom pneumoni, mediaotit och ögoninfektion. I ovanliga fall orsakar Hib invasiv sjukdom i form av bakteriemi, meningit, septisk artrit, perikardit, endokardit, osteomyelit och peritonit (2-4).

Epidemiologi

Maternella antikroppar skyddar fullgångna barn mot Hi under de första månaderna av livet, och därför ser man den högsta förekomsten av invasiv Hib i icke-immunerade populationer i åldersgruppen 6–24 månader innan barnen utvecklar immunitet mot sjukdomen (2, 4-6). Invasiv Hi är anmälningspliktig enligt svensk smittskyddslag och serotypning av alla stammar görs i nuläget på Fohm med några års intervall medan isolat från fall hos barn under 5 år typas kontinuerligt. Incidensen av invasiv Hi i Sverige år 2011-19 var 2,1 fall/100 000 invånare och år för alla åldrar, vilket pandemiåret 2021 minskade till 0,7 fall/100 000 (se figur 3) (7). Under åren 2009-2012 samt 2016 serotypades 836 av samtliga 920 invasiva Hi isolat (91%) varav 40 var Hib (4,8% [95% K.I. 3,6–7,1%]) (8). För perioden 2009-2012 (91% typade) utgjorde Hib 5,8% [95% K.I. 4,1–7,8%] och 0,6% [95% K.I. 0,02–3,4%] 2016 (92% typade). Under antagandet att Hib utgör maximalt cirka 5%, vilket är högt räknat, av de invasiva isolaten skulle incidensen av Hib därmed under 2011-2019 uppskattningsvis vara maximalt 0,1 fall / 100 000 och år. Världshälsoorganisationen har beräknat att år 2000 orsakade Hib fler än 8 miljoner fall av allvarlig sjukdom och 371 000 dödsfall bland barn under fem år i världen (9). Antalet dödsfall har sedan dess minskat drastiskt sedan även låginkomstländer infört Hib-vaccination i sina vaccinationsprogram (3).



Figur 3. Incidensen av invasiv Hi-infektion i olika åldersgrupper i Sverige under åren 2012-2021.

Risk för Hib efter splenektomi

O'Neill et al studerade på 1980-talet 256 splenektomerade patienter under 4 år post splenektomi i jämförelse med 250 icke splenektomerade och fann 7 fall av OPSI i den splenektomerade gruppen varav inget fall var Hi (10). Waghorn et al granskade retrospektivt 77 fall av OPSI hos splenektomerade fram till 2001 och inget av dessa var Hi (11). I Danmark har man aldrig vaccinerat splenektomerade patienter mot Hib och i en studie av Thomsen et al på 3812 danska splenektomerade patienter som följdes under 10 år fann man omkring 60 invasiva infektioner varav ingen Hi (12). En artikel av Chong et al från 2017 som retrospektivt granskat 3274 splenektomerade patienter under 10 år fanns ett fall Hi bland 47 fall av OPSI, men det är oklart om den var av serotyp b respektive om patienten erhållit vaccin mot Hib eller inte (13). Det finns flera fallbeskrivningar av enstaka splenektomerade patienter som drabbats av invasiv Hib (14-16).

Sammantaget finns det i litteraturen inget stöd för att splenektomerade i större utsträckning än andra drabbas av invasiv Hi av serotyp b. Dock saknas stora RCT såsom uttrycks i flertalet review-artiklar (17-20).

Vaccin mot Hib

Det finns endast vaccin mot serotyp b och detta består av PRP-polysackariden (se ovan) konjugerat till ett protein och ger en T-cellsberoende immunitet. Det konjugerade antigenet ingår i de hexavalenta barnvaccinerna och finns även i monovalent form (Act-HIB). I Sverige infördes vaccin mot Hib i barnvaccinationsprogrammet 1993, men ingen "catch-up"-vaccinering har genomförts av äldre barn (9). Enligt Fohms rapport om barnvaccinationsprogrammet i Sverige 2021 är över 97% av Sveriges 2-åringar fullvaccinerade (21). År 2019 hade 98 procent av världens länder infört Hib-vaccination i nationella vaccinationsprogram, där Kina fortfarande är ett viktigt undantag (22).

Vaccinet skyddar mot invasiv sjukdom orsakad av serotyp b men inte mot invasiv sjukdom av andra serotyper. Naturlig booster genom åren sker troligtvis genom att människor i samhället exponeras för bakterien från friska bärare (23), möjligen även genom korsimmunisering från andra bakteriearter, t.ex. *E. coli* (24). En antikropps nivå efter vaccination på >1,0 ug/mL bedöms ge kliniskt skydd mot invasiv sjukdom (25, 26). Vaccination av splenektomerade ger oftare antikropps nivåer <1,0 ug/mL och snabbare sjunkande nivåer över tid än hos icke-splenektomerade enligt flera studier med (27-29) respektive utan kontrollgrupp (30). Även i en nyare studie av Grywalska et al påvisades ett sämre antikropps svar hos 25 splenektomerade, jämfört med hos 15 icke splenektomerade patienter (31).

Källor där inte annat anges: (2) och (9).

Rekommendationer avseende Hib-vaccin

Vaccin mot Hib rekommenderas i normalfallet inte till splenektomerade vuxna. Detta baseras på att incidensen av invasiv Hib i Sverige är mycket låg, sannolikt lägre än 0.1 fall / 100 000 och år och sannolikt i sjunkande baserat på prepandemiska data. Dessutom finns en osäkerhet om splenektomerade överhuvudtaget har en ökad risk för invasiv Hi och eventuellt kan skydd mot Hi även uppstå på grund av korsimmunitet mot andra bakterier. Vaccinet rekommenderas aldrig för splenektomerade vuxna som följt barnvaccinationsprogrammet vilket innebär de som är födda efter januari 1993 eller som tidigare fått en dos Hib-vaccin. För ovaccinerade personer som stadigvarande ska bo i länder med sämre vaccinationstäckning än i Sverige kan särskilda överväganden behöva göras, varvid vaccinet kan ges "off-label" enligt läkarordination då det inte är godkänt för vuxna. I de fall vaccination mot Hib ändå ges rekommenderas en dos vaccin och ingen boosterdos.

Referenser

1. Chandran A. Haemophilus influenzae vaccines. Plotkin's Vaccines. 6th ed. Philadelphia, PA, Saunders- Elsevier: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA; 2013. p. 560-621.
2. Oliver SE. The Pink Book, "Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases," Chapter 8 Haemophilus influenzae (2021) <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html>: Center for Disease Control; 14th.

3. Jordens JZ, Slack MP. Haemophilus influenzae: then and now. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 1995;14(11):935-48.
4. Fohm. Sjukdomsinformation om Haemophilus influenzae-infektion (2023) <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/haemophilus-influenzae-invasiv/>: Folkhälsomyndigheten.
5. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1996;36(5):248-55.
6. de Voer RM, van der Klis FR, Nooitgedagt JE, Versteegh FG, van Huisseling JC, van Rooijen DM, et al. Seroprevalence and placental transportation of maternal antibodies specific for Neisseria meningitidis serogroup C, Haemophilus influenzae type B, diphtheria, tetanus, and pertussis. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2009;49(1):58-64.
7. Fohm. Haemophilus influenzae (invasiv) – sjukdomsstatistik (2021) <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/haemophilus-influenzae-invasiv/?p=112730#statistics-nav>: Folkhälsomyndigheten.
8. Fohm. Fördjupad mikrobiologisk information om invasiv infektion med Haemophilus influenzae (iHi) (2016) <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/tolkad-rapportering/arsrapporter-anmalningspliktiga-sjukdomar/arsrapporter-2016/fordjupad-mikrobiologisk-information-2016/#ihi>: Folkhälsomyndigheten.
9. Fohm. Vaccination mot Haemophilus influenzae typ b (2023) <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-som-anvands-i-sverige/haemophilus-influenzae-typ-b-hib/>: Folkhälsomyndigheten.
10. O'Neal BJ, McDonald JC. The risk of sepsis in the asplenic adult. *Ann Surg*. 1981;194(6):775-8.
11. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol*. 2001;54(3):214-8.
12. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2009;151(8):546-55.
13. Chong J, Jones P, Spelman D, Leder K, Cheng AC. Overwhelming post-splenectomy sepsis in patients with asplenia and hyposplenia: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect*. 2017;145(2):397-400.
14. Nixon DW, Aisenberg AC. Fatal Hemophilus influenzae sepsis in an asymptomatic splenectomized Hodgkin's disease patient. *Ann Intern Med*. 1972;77(1):69-71.
15. Hays DM, Ternberg JL, Chen TT, Sullivan MP, Tefft M, Fung F, et al. Postsplenectomy sepsis and other complications following staging laparotomy for Hodgkin's disease in childhood. *J Pediatr Surg*. 1986;21(7):628-32.
16. Gillis S, Dann EJ, Berkman N, Koganox Y, Kramer MR. Fatal Haemophilus influenzae septicemia following bronchoscopy in a splenectomized patient. *Chest*. 1993;104(5):1607-9.
17. Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clinical microbiology and infection* : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2001;7(12):657-60.
18. Harji DP, Jaunoo SS, Mistry P, Nesargikar PN. Immunoprophylaxis in asplenic patients. *Int J Surg*. 2009;7(5):421-3.
19. Uhnöo I, Lepp T. [Life-threatening infection in splenectomised patients is preventable. But this requires better vaccination routines, education and antibiotic prophylaxis]. *Lakartidningen*. 2012;109(32-33):1406-10.
20. Bonanni P, Grazzini M, Nicolai G, Paolini D, Varone O, Bartoloni A, et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(2):359-68.
21. Fohm. Barnvaccinationsprogrammet i Sverige 2021 ÅRSRAPPORT (2022) <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/00327c6d073c4f89b3a820b9b7761ee3/barnvaccinationsprogrammet-sverige-2021.pdf>: Folkhälsomyndigheten och Läkemedelsverket.
22. Zhang H, Garcia C, Yu W, Knoll MD, Lai X, Xu T, et al. National and provincial impact and cost-effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in China: a modeling analysis. *BMC Med*. 2021;19(1):181.
23. Barbour ML. Conjugate vaccines and the carriage of Haemophilus influenzae type b. *Emerg Infect Dis*. 1996;2(3):176-82.
24. Insel RA, Anderson PW, Jr. Cross-reactivity with Escherichia coli K100 in the human serum anticapsular antibody response to Haemophilus influenzae type B. *J Immunol*. 1982;128(3):1267-70.
25. Peltola H, Käyhty H, Virtanen M, Makela PH. Prevention of Hemophilus influenzae type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *The New England journal of medicine*. 1984;310(24):1561-6.
26. Hazlewood M, Nusrat R, Kumararatne DS, Goodall M, Raykundalia C, Wang DG, et al. The acquisition of anti-pneumococcal capsular polysaccharide Haemophilus influenzae type b and tetanus toxoid antibodies, with age, in the UK. *Clin Exp Immunol*. 1993;93(2):157-64.
27. Volti SL, Sciotto A, Fisichella M, Sciacca A, Munda S, Mangiagli A, et al. Immune responses to administration of a vaccine against Haemophilus influenzae type B in splenectomized and non-splenectomized patients. *Journal of Infection*. 1999;39(1):38-41.
28. Cimaz R, Mensi C, D'Angelo E, Fantola E, Milone V, Biasio LR, et al. Safety and immunogenicity of a conjugate vaccine against Haemophilus influenzae type b in splenectomized and nonsplenectomized patients with Cooley anemia. *The Journal of infectious diseases*. 2001;183(12):1819-21.
29. Mikoluc B, Motkowski R, Käyhty H, Heropolitanska-Pliszka E, Pietrucha B, Bernatowska E. Antibody response to Haemophilus influenzae type-b conjugate vaccine in children and young adults with congenital asplenia or after undergoing splenectomy. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2012;31:805-9.
30. Konradsen H, Rasmussen C, Ejstrud P, Hansen JB. Antibody levels against Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b in a population of splenectomized individuals with varying vaccination status. *Epidemiology & Infection*. 1997;119(2):167-74.
31. Grywalska E, Siwicka-Gieroba D, Mielnik M, Podgajna M, Gosik K, Dąbrowski W, et al. Effectiveness of Haemophilus influenzae type b vaccination after splenectomy-impact on selected immunological parameters. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(2):339-48.

INFLUENSA

Bakteriell pneumoni är en relativt vanlig komplikation till influensa. Pneumokocker är vanligast orsakande agens men risken för *Staphylococcus aureus*-orsakad pneumoni är också förhöjd (1). Årlig vaccination mot säsongsinfluensa rekommenderas därför med syftet att försöka minska risken för allvarlig sekundär bakteriell infektion.

Referenser

1. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(5):394-403.

Antibiotikaprofylax

I många länder såsom USA, Storbritannien, Frankrike och Australien rekommenderas antibiotikaprofylax till alla splenektomerade patienter oavsett ålder och immunstatus under minst ett år efter splenektomi, ibland längre, men följsamheten rapporteras oftast som låg (1). Liknande riktlinjer finns dock inte i till exempel Finland, Nederländerna och Schweiz. I Sverige har vi inte heller en tradition av antibiotikaprofylax efter splenektomi annat än till barn (2). Det finns studier som påvisar nytta av antibiotikaprofylax hos barn med sicklecellanemi, men för övriga patientgrupper saknas vetenskapligt stöd (3).

Trots brist på evidens kan antibiotikaprofylax övervägas i utvalda fall då risken för invasiv sjukdom bedöms som särskilt hög i väntan på pneumokockskydd, vilket innebär 14 dagar efter fullföljd pneumokockvaccination. Längre antibiotikaprofylax kan bli aktuell till patienter med sjukdom eller behandling som ger upphov till allvarlig B-cellsdefekt, till exempel KLL eller anti-CD20 behandling, där man inte förväntar sig normalt antikroppsvar efter vaccination. Profylaxbehandling med antibiotika kan då behöva fortgå till dess att patientens immunförsvar återhämtat sig. Vid profylax rekommenderas i första hand penicillin V i dosen 500mg x 2.

Referenser

1. Queffelec C, Billet L, Duffau P, Lazaro E, Machelart I, Greib C, et al. Prevention of infection in asplenic adult patients by general practitioners in France between 2013 and 2016 : Care for the asplenic patient in general practice. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):163.
2. Åhlin A, Tedgård U. Splenektomi, aspleni och hyposplenism hos barn och ungdomar - Riktlinjer för utredning och handläggning <https://pho.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/20/2023/01/PM-VPH-aspleni-hyposplenism-splenektomi-230131.pdf>: Vårdplaneringsgruppen för Pediatrik Hematologi; 2023.
3. Gaston MH, Verter JJ, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med*. 1986;314(25):1593-9.

Vaccinationsrekommendationer i andra länder

		Vaccinationsrekommendationer vid splenektomi i vissa länder oktober 2022							
Vaccin	Land	Australien	Danmark	Finland	Frankrike	Kanada	Norge	Storbritannien	USA
	Hib	Ja, men endast om tidigare ovaccinerad	Nej	Ja, men endast om tidigare ovaccinerad	Ja	Ja	Nej	Nej	Ja, men endast om tidigare ovaccinerad
	Pneumokock	Ja *	Ja *	Ja *	Ja *	Ja *	Ja *	Ja *	Ja *
	Meningokock MenACWY (konj)	2 doser; booster vart 5e år	Nej	2 doser; booster vart 5e år	2 doser; booster vart 5e år	2 doser; booster vart 5e år	2 doser; booster vart 5e år (Menveo) alt vart 10e år (Nimenrix) om fortsatt indikation	1 dos; ingen booster	2 doser; booster vart 5e år
	Meningokock MenB	2 st (Bexsero) eller 3 st (Trumenba); ingen booster	Nej	2 st (Bexsero); ingen booster	2 st; eventuell booster oklar	2 st (Bexsero) eller 3 st (Trumenba); ingen booster	2 st (Bexsero) eller 3 st (Trumenba); booster om fortsatt indikation	2 st; ingen booster	2 st (Bexsero) eller 3 st (Trumenba); booster efter 1 år och sedan var 2e-3e år

Tabell 5. Vaccinationsrekommendationer vid splenektomi i några andra länder. Ovanstående information är hämtad från "[Vaccine Scheduler | ECDC \(europa.eu\)](#)" samt websidor från respektive lands folkhälsomyndighet eller motsvarande. *Gällande pneumokockvaccination förväntas omfattande uppdateringar göras under 2023, varför detaljerad information ej ges här.

Patientinformation

Utarbetad av Svenska Infektionsläkarföreningen 2023



Information till dig som saknar mjälte

Mjälten har en viktig roll i försvaret mot bakterier och parasiter som tar sig in i blodbanan. Om man saknar mjälte har man därför ökad risk att få allvarlig infektion av vissa bakterier. Man kan få så kallad sepsis eller, på svenska, blodförgiftning.

Vaccinering är viktigt

Störst är risken för sepsis orsakad av pneumokockbakterier. Om du saknar mjälte är det därför viktigt att du vaccineras mot pneumokocker. En påfyllnadsdos av pneumokockvaccin ges vart femte år. Risken för sepsis orsakad av meningokockbakterier är mindre. Meningokockvaccin rekommenderas till vissa som saknar mjälte såsom yngre personer och de som nyligen fått mjälten bortopererad. Du bör också ta säsongsinfluensavaccin årligen för att skydda mot bakterieinfektioner som man kan få till följd av influensa.

Sök snabbt vård om du får feber

Vaccinering minskar risken för sepsis men ger inte ett fullständigt skydd. Du kan ändå bli allvarligt sjuk av pneumokocker eller av andra bakterier. Om antibiotikabehandling ges tidigt vid infektion är risken däremot liten att få allvarlig sepsis.

Det är därför viktigt att du inte väntar med att söka akut sjukvård om du får feber eller frossa och att du berättar att du saknar mjälte!

Om du blir biten av hund eller katt finns ökad risk för allvarlig infektion orsakad av bakterier som finns i djurens saliv. Därför ska du söka läkare om du blir biten.

Risken att insjukna i allvarlig infektion är större de första åren efter att mjälten opererats bort men är fortsatt förhöjd hela livet.

Sök rådgivning inför utlandsresa

Om du planerar att resa utomlands finns det andra infektioner, bland annat malaria, där risken för allvarlig infektion är större om man saknar mjälte. Rådgör därför med en resemedicinsk mottagning i god tid före avresa.

Tag gärna med dig och visa denna information om du söker läkare på grund av feber.