

Infektiologie:

Schutz vor dem «Captain of the men of death»

Neues zur Pneumokokkenprävention: warum, für wen, womit?

Werner C. Albrich

Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital, St. Gallen

Pneumokokken sind die führenden Erreger der akuten Otitis media und der ambulant erworbenen Pneumonie. Invasive Pneumokokkenerkrankungen (IPE) wie Pneumonie, Meningitis und Sepsis haben eine hohe Morbidität und Mortalität. Betroffen sind vorwiegend kleine Kinder und ältere Menschen sowie Personen mit Komorbiditäten und Immunsuppression, wobei die Letalität mit zunehmendem Alter drastisch zunimmt. Dies hat den Pneumokokken durch Sir William Osler den Beinamen des «Captain of the men of death» eingebracht. Pneumokokkenimpfungen existieren seit über 100 Jahren. Erste zelluläre Pneumokokkenimpfstoffe zeigten unter südafrikanischen Minenarbeitern ab 1911 einen nur mässigen, lediglich 4 Monate währenden Schutz und wurden spätestens mit der Entdeckung des Penicillins verlassen.

Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffe

In der Folge wurden Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffe (PPV) entwickelt, die mehrere kapsuläre Polysaccharide enthalten. Etwa zeitgleich mit dem Aufkommen multiresistenter Pneumokokken wurde 1977 der 14-valente PPV14 eingeführt. Dieser wurde 1983 durch PPV23 ersetzt, der 23 Serotypen enthält, die mehr als 80% aller Pneumokokkeninfekte verursachen. PPV23 war bisher in der Schweiz für Erwachsene ab 65 Jahren und Personen ab 2 Jahren mit Risikofaktoren empfohlen. Seine Wirksamkeit ist jedoch umstritten. Die meisten Studien und die neueste Cochrane-Metaanalyse [1] zeigen eine Reduktion von IPE, aber nicht von nicht-invasiven Pneumonien oder Mortalität. Epidemiologische Untersuchungen ergaben selbst bei hoher Durchimpfungsrate keine Reduktion von Pneumokokkenerkrankungen. Problematisch ist die rasch nachlassende Wirkung. Bei Gesunden währt der Schutz etwa 5 Jahre, bei Patienten mit Komorbiditäten lediglich etwa 2 Jahre und in höherem Alter noch kürzer. Nach Wiederholungsimpfung wird insbesondere in den ersten Jahren eine «Hyporesponsiveness» beobachtet, d.h. ein Nachlassen der Impfantwort mit geringeren Antikörperspiegeln als nach der ersten Impfung. Daher überrascht nicht, dass weniger als 10% der über 65-jährigen Schweizer PPV23 erhalten haben. Andererseits wäre dies bei mehr als 50% der Fälle von IPE indiziert gewesen [2].



Werner Albrich

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe

Polysaccharide sind T-Zell-unabhängige Antigene. Durch Konjugation mit einem Trägerprotein können sie T-Zellen

stimulieren und werden damit für das unreife Immunsystem von Kindern unter 2 Jahren immunogen. Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe (PCV) erzeugen keine Hyporesponsiveness nach wiederholter Impfung, sondern eine immunologische Gedächtnisantwort und einen Booster-Effekt bei wiederholtem Antigenkontakt. In der Schweiz ist seit 2001 PCV7 und seit 2011 der 13-valente PCV13 für alle Kinder unter 5 Jahren empfohlen. PCV13 ist gegen 13 der mehr als 90 bekannten Serotypen gerichtet, die am häufigsten IPE und Antibiotikaresistente Pneumokokkenerkrankungen verursachen. Im Gegensatz zu PPV erzeugen PCV eine mukosale Immunität und verhindern die Kolonisation des Nasopharynx mit Pneumokokken, und so deren Übertragung auf andere Personen. Damit werden auch nicht geimpfte Personen geschützt (Herdenchutz).

In 4 grossen Zulassungsstudien in den USA, Südafrika und Gambia betrug die Wirksamkeit gegen IPE durch Vakzinserotypen bei Kindern 77–97%. In zahlreichen Surveillance-Studien seit Einführung der PCV im Kindesalter wurden diese direkten Vakzineffekte bestätigt, mit teilweise noch grösseren Effekten durch den Herdenchutz. Durch direkte und indirekte Effekte reduzieren PCV:

- IPE;
- Pneumonie und akute Otitis media durch Pneumokokken und «all-cause»;
- Infektionen mit Antibiotika-resistenten Pneumokokken;
- nasopharyngeale Kolonisation.

Nachteilig wirkt sich jedoch nach Einführung der PCV aus, dass Nicht-Vakzinserotypen zunehmend zu Pneumokokkenerkrankungen führen. Dieses Serotypen-Replacement ist jedoch deutlich geringer als die Reduktion der Vakzinserotypen, so dass eine deutliche Nettoreduktion von Pneumokokkenerkrankungen resultiert [3].

PCV bei älteren Erwachsenen

Aufgrund der Probleme des PPV bei älteren Personen und Patienten mit Komorbiditäten und der grossen Erfolge von PCV bei Kindern wurden in den letzten Jahren zahlreiche Studien zu PCV bei Erwachsenen durchgeführt. Bei immunkompetenten älteren Erwachsenen ohne vorherige Pneumokokkenimpfung waren Antikörpertiter und Funktionalität nach Impfung mit PCV mindestens gleichwertig oder höher als mit PPV23. Im Gegensatz zu PPV wurde nach PCV keine Hyporesponsiveness festgestellt und der Titerabfall über die Zeit war weniger ausgeprägt.

PCV bei Erwachsenen mit Immunsuppression

Immunogenitätsstudien zeigen sowohl bei Patienten mit M. Hodgkin als auch bei Stammzelltransplantierten höhere Antikörpertiter nach PCV als nach PPV23. Auch bei Nierentransplantierten führte trotz insgesamt nur mässiger Immunogenität PCV7 zu höheren Antikörpertitern als PPV23.

In einer randomisierten kontrollierten Studie in Uganda war bei HIV-infizierten Erwachsenen das Risiko für IPE nach PPV23 im Vergleich zu Plazebo nicht signifikant erhöht (HR: 1,47; 95%-CI: 0,7–3,3). Dagegen war bei HIV-infizierten Erwachsenen in Malawi das Risiko für

IPE nach PCV13 im Vergleich zu Plazebo um 74% (95%-CI: 30–90%; bei CD4 <200/µl 86%, 95%-CI: 41–97%) reduziert mit jedoch raschem Abfall der Schutzwirkung nach dem 1. Jahr [4].

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit von PCV13 ist vergleichbar mit PPV23, der aufgrund langer Erfahrung als sicher gilt. Am häufigsten sind meist leichte Lokalreaktionen, vorwiegend Schmerzen an der Einstichstelle. Systemische Reaktionen wie Fieber sind selten [2].


Tabelle 1

Personen mit erhöhtem Risiko und Indikation für PCV13 gemäss BAG [2].

	Risiko	Anzahl und Zeitpunkt der Impfungen
Kinder unter 5 Jahren	Empfohlene ergänzende Impfung	Säuglinge: 2, 4, 12 Monate Nicht geimpfte Kinder im Alter von 12–23 Monaten: 2 Dosen im Abstand von mindestens 8 Wochen Nicht geimpfte Kinder im Alter von 24–59 Monaten: 1 Dosis Vollständig mit PCV7 geimpfte Kinder bis 59 Monate: 1 Dosis
Chronische Krankheiten		
Herz	Herzinsuffizienz	1× ab NYHA 3 oder bei Verschlechterung
Lunge	Chronisch obstruktive Pneumopathie	Ab Stadium GOLD 3 oder bei Verschlechterung
	Schweres Asthma: bei verlängerter oder häufiger Behandlung mit oralen Steroiden	1× ab Diagnose
	Bronchiektasen durch Antikörpermangel	1× ab Diagnose
Leber	Leberzirrhose	1× ab Diagnose
Milz	Anatomische oder funktionelle Asplenie	1× ab Diagnose
Niere	Niereninsuffizienz	1× wenn Kreatinin-Clearance <30 ml/min oder bei Verschlechterung
	Nephrotisches Syndrom	1× ab Diagnose
Blut	Sichelzellanämie	1× ab Diagnose
Stoffwechsel	Schlecht eingestellter Diabetes mellitus mit Herz- oder Niereninsuffizienz	1× ab Diagnose
Neoplasien, Transplantation		
Neoplasien	Lymphome, Leukämie, Myelome	1× während Erhaltungstherapie
Transplantation	Solide Organtransplantation	Kandidaten: 1× spätestens bei Listung Empfänger: 12 Monate nach Transplantation (falls vor Transplantation nicht geimpft: 6 und 12 Monate nach Transplantation)
	Stammzelltransplantation: Empfänger	3× + Booster: 3, 4, 5 Monate und 12(–24) Monate nach Transplantation
Störungen des Immunsystems		
Autoimmunität	Autoimmunerkrankung, die wahrscheinlich Immunsuppression erfordert	1× vor Beginn der immunsuppressiven Behandlung
Immunsuppression	Iatrogene Immunsuppression (inkl. systemische Langzeitkortikoidtherapie und Radiotherapie)	1× ab Diagnose / während geringstmöglicher Immunsuppressiva-Dosis
HIV	CD4-Zellen ≥15% (Erwachsene: ≥200/µl)	1× ab Diagnose
	CD4-Zellen <15% (Erwachsene: <200/µl)	1× ab Diagnose und 1× nach Wiederherstellung der Immunität
Immundefizienz	Kongenitale Immundefizienz, Variables Immundefektsyndrom, Polysaccharid-Antikörper-Mangel, Mangel an Mannose-bindendem Lektin	1× ab Diagnose
Varia		
Frühgeburt	Geburt <33. Schwangerschaftswoche oder Geburtsgewicht <1500 g	4× mit 2, 3, 4 und 12 Monaten
HNO	Cochlea-Implantat, in situ oder geplant	1× ab Diagnose
Schädel	Schädelbasisfraktur/-missbildung, zerebrospinale Liquorfistel	1× ab Diagnose
Personen ab 65 Jahren ohne Risikofaktoren		Basisimpfung entfällt

Generell: Minimalabstand von 4 Wochen zur Influenzaimpfung. Personen mit vorheriger PPV23-Impfung: Minimalabstand 12 Monate nach der letzten PPV23-Impfung.

Neue Empfehlungen

Aufgrund der exzellenten Wirksamkeit bei Kindern, der wahrscheinlich besseren Immunogenität bei Erwachsenen mit Komorbiditäten und der fehlenden Hyporesponsiveness wurde im Februar 2014 vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) und der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) PCV13 neu bei allen Personen mit Risikofaktoren empfohlen (Tab. 1 ). Auffrischungsimpfungen sind aktuell nicht vorgesehen. PPV23 ist nicht mehr empfohlen. Die Basisimpfung ab 65 Jahren entfällt, wird aber reevaluiert, sobald entsprechende Wirksamkeitsdaten verfügbar sind.

Limitationen

Leider besteht in der Schweiz noch keine Zulassung für PCV13 durch Swissmedic bei Patienten über 5 Jahren, während er sowohl in den USA als auch in Europa durch FDA und EMA bereits für alle Altersgruppen zugelassen ist. Damit kann PCV13 trotz Empfehlung durch BAG und EKIF bei Personen über 5 Jahren nicht durch die obligatorische Krankenversicherung rückvergütet werden. Daher stellt auch der im Vergleich zu dem früher empfohlenen PPV23 deutlich höhere Preis von aktuell CHF 91.20 eine weitere Hürde dar.

Ein Problem des PCV13 bei Personen mit Risikofaktoren ist ironischerweise seine eigene exzellente Wirksamkeit im Kindesalter, die zu einer verminderten Zirkulation der Vakzinserotypen führt. Einige Autoren stellen daher die Sinnhaftigkeit einer Erwachsenenimpfung in Frage. Dies betrifft jedoch vor allem Länder mit hoher Durchimpfungsrate bei Kindern und vermutlich weniger die Schweiz, in der im Jahr 2012 PCV13-Serotypen noch 65% aller IPE ausmachten [2].

CAPiTA-Studie

Im März 2014 wurden die ersten Resultate der CAPiTA-Studie als Abstract vorgestellt. In dieser holländischen

randomisiert doppelblinden Studie von ca. 85 000 mindestens 65-Jährigen führte PCV13 im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten 45%igen Reduktion von Pneumokokkenpneumonien durch Vakzinserotypen und einer 75%igen Reduktion von Vakzinserotyp-IPE [5]. Leider gab es keine Vergleichsgruppe mit PPV23. Die detaillierten Resultate sind noch nicht publiziert, werden aber voraussichtlich die zukünftigen Impfeempfehlungen in der Schweiz beeinflussen.

Fazit

Mit PCV13 steht nun auch für Erwachsene mit Risikofaktoren ein immunogener Pneumokokken-Impfstoff zur Verfügung. Welchen Einfluss er jedoch auf die Zahl der Pneumokokkeninfektionen in der Schweiz haben wird, hängt von seiner Akzeptanz bei Ärzten und Patienten und von der weiteren Entwicklung der Herdenimmunität aufgrund der PCV13-Impfung im Kindesalter ab.

Korrespondenz:

PD Dr. Werner C. Albrich, MSCR
Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
CH-9007 St. Gallen
[Werner.albrich\[at\]kssg.ch](mailto:Werner.albrich[at]kssg.ch)

Literatur

- 1 Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD000422.
- 2 (EKIF) BfGbuEKfL. Pneumokokkenimpfung: Empfehlungen zur Verhinderung von invasiven Pneumokokkenkrankungen bei Risikogruppen. *Bull BAG.* 2014;8:129–41.
- 3 Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med.* 2013;10(9):e1001517.
- 4 French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2010;362(9):812–22.
- 5 Bonten M, Bolkenbaas M, Huijts S, et al. Community acquired pneumonia immunisation trial in adults (CAPiTA). *Pneumonia.* 2014;3(Special Issue: 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Hyderabad, India, 9–13 March 2014):95.