

Stellungnahme der Infektliga e.V. zur Pneumokokkenimpfung

Prof. Dr. Dr. Dieter Adam, Dr. Klaus-Friedrich Bodmann

Pneumokokkeninfektionen in Deutschland

Trotz einer bestehenden Empfehlung für den Einsatz des Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffs^{24,27} werden in Deutschland weiterhin relativ häufig Pneumokokkeninfektionen beobachtet. Dem Robert-Koch-Institut wurden seit 2007 (Start des PneumoWeb) ca. 13.500 Pneumokokken-Bakteriämien und -Meningitiden gemeldet, davon jeweils ca. 1.000 Fälle pro Jahr alleine in der Altersgruppe ≥ 60 .² Neben diesen invasiven Pneumokokkeninfektionen besitzen vor allem die durch Pneumokokken verursachten ambulant erworbenen Pneumonien eine herausragende Bedeutung. Auf der Basis von Daten aus dem CAPNETZ wurde geschätzt, dass in Deutschland jedes Jahr 400.000 - 680.000 neue, ambulant-erworbene Pneumonien auftreten,³ bei welchen Pneumokokken mit Abstand am häufigsten nachgewiesen werden.⁴ Diese Schätzung steht im Einklang mit den Daten des Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA-Institut, ein fachlich unabhängiges und interessenneutrales Beratungs- und Forschungsunternehmen im Gesundheitswesen), da davon ausgegangen werden kann, dass jeder zweite bis dritte Patient mit einer ambulant erworbenen Pneumonie hospitalisiert werden muss. Das AQUA-Institut dokumentierte für das Jahr 2013 – bei einer Letalität im Krankenhaus von ca. 13 - 14% – ca. 260.000 stationär behandelte Patienten über 18 Jahre mit einer ambulant erworbenen Pneumonie.⁵

Verfügbare Pneumokokkenimpfstoffe

Die begrenzte Wirksamkeit des bislang hauptsächlich eingesetzten Polysaccharid-Impfstoffs könnte eine Erklärung für diese hohe Krankheitslast durch Pneumokokken sein.^{6,7} In einer Metaanalyse von Huss et al.⁶ bzgl. der Prävention von Pneumonien konnte gezeigt werden, dass in Studien von adäquatem Evidenzgrad keine signifikante Wirksamkeit der Impfung mit einem Polysaccharid-Impfstoff nachzuweisen war.⁶ Die Immunantwort nach Vakzinierung mit einem Polysaccharid-Impfstoff resultiert offenbar bei eingeschränkter oder fehlender T-Zell-Antwort in einer qualitativ und quantitativ reduzierten Antikörperbildung und damit zu einem geringen Schutz insbesondere bei der Prävention der Pneumonie.^{8-14,16} Auch die fehlende

Boosterfähigkeit und sog. „Hyporesponsiveness“ nach Vorimmunisierung mit dem Polysaccharid-Impfstoff, d.h. die deutlichverminderte Antikörperbildung bei einer nachfolgenden Impfung, konnte inzwischen in verschiedenen Studien nachgewiesen werden,¹⁵ genauso wie eine heterogene und relativ niedrige Immunantwort nach Impfung mit dem Polysaccharid-Impfstoff bei Älteren und anderen Patientengruppen, bei denen das Risiko für eine Pneumokokkeninfektion erhöht ist.^{8,10,11,12,13,14}

Seit Juli 2013 ist PCV13 als erster Pneumokokken-Konjugatimpfstoff auch für Erwachsene ab 18 Jahren (und damit für Patienten aller Altersklassen ab 6 Wochen, d.h. ab dem Säuglingsalter) zugelassen.^{18,20} Im Unterschied zum Polysaccharid-Impfstoff sind bei PCV13 die Kapselpolysaccharide der Pneumokokken an ein Protein (Diphtherie-Toxinmutante CRM197) konjugiert, was zur Folge hat, dass eine T-Zell abhängige Immunantwort induziert und polysaccharidspezifische B-Gedächtniszellen produziert werden.^{17,18} In verschiedenen Phase III-Studien wurden mehr als 6000 Personen unterschiedlicher Altersgruppen eingeschlossen,¹⁸ darunter Personen mit verschiedenen Begleiterkrankungen sowie Personen mit PPV23- (Polysaccharid-Impfstoff) Vorimmunisierung (>5 Jahre vor Einschluss in die Studie).^{1,8,10,11,15,18} Die Immunantwort auf eine Impfung mit PCV13, bestimmt mittels Opsonophagozytose-Assay, wurde jeweils gemessen im Vergleich zu der Immunantwort nach Impfung mit dem Polysaccharid-Impfstoff^{8,9,10,15} alleine. Unabhängig von Begleiterkrankungen oder Vorimpfung war die Antikörperbildung von PCV13 bei allen untersuchten Personen der Immunantwort nach Impfung mit dem Polysaccharid-Impfstoff nicht unterlegen (jeweils im Vergleich der gemeinsamen zwölf Serotypen). Die Immunantwort auf den Serotyp 6A, der nur durch PCV13 abgedeckt wird, war ebenfalls robust. Bei der Mehrzahl (d.h. bei 8 bis 10 Serotypen) der gemeinsamen 12 Serotypen war die Immunantwort nach Impfung mit PCV13 bei guter Verträglichkeit sogar der des Polysaccharid-Impfstoffs signifikant überlegen, d.h. verstärkt in höheren Altersgruppen.^{8,9,15} In weiteren Studien zur sequentiellen Impfung zeigte sich, dass PCV13 im Unterschied zum Polysaccharid-Impfstoff keine „Hyporesponsiveness“ bewirkt und somit – unabhängig von der Art einer nachfolgenden Pneumokokken-Impfung mit PCV13 oder dem Polysaccharid-Impfstoff - zuerst gegeben werden sollte.^{15,18}

Im März 2014 wurden die ersten Ergebnisse der bisher weltweit größten Impfstudie, der CAPiTA (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults) - Studie mit ca. 85.000 Teilnehmern im Alter von mindestens 65 Jahren, vorgestellt. Diese Studie zeigte im primären Endpunkt (PP - Analyse) insgesamt $n = 139$ Ereignissen ($n_{\text{PCV13}} = 49$; $n_{\text{Plazebo}} = 90$) eine signifikante Reduktion von 45,56% ($p=0,006$) der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) der durch die im 13-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff (Handelsname Prevenar 13) abgedeckten Serotypen gegenüber Plazebo. Im sekundären Endpunkt bzgl. der ersten Episode der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) (nicht bakteriämisch, nicht invasiv) war eine Verringerung um 45% ($p=0,0067$) und bei der invasiven Pneumokokkeninfektion um 75% ($p=0,0005$) zu sehen. Die MITT-Analyse mit $n = 172$ Ereignissen ($n_{\text{PCV13}} = 66$; $n_{\text{Plazebo}} = 106$) unterscheidet sich nicht signifikant in den Ergebnissen (Reduktion von 37,7%; $p=0,007$).¹⁹

Die nachgewiesenen, umfassenden Erfolge der Impfungen mit den Konjugat-Impfstoffen bei Kindern und den Studienergebnissen bei älteren Menschen ab 65 Jahren - die substantielle Reduktion der invasiven und nicht-invasiven Pneumokokkeninfektionen (z.B. Pneumonien)^{21,22,23} - lassen auf dieser Grundlage vermuten, dass der Einsatz des Konjugat-Impfstoff zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitslast durch Pneumokokkeninfektionen führen wird.

Weiterhin befindet sich ein 10-valenter Pneumokokken-Conjugatimpfstoff (kombiniert mit Polysaccharid-Antigenen) (Synflorix®) im Markt, der ebenfalls ausreichenden Impfschutz gegen invasive Pneumokokken-Infektionen bietet.

In der kürzlich von der STIKO herausgegebenen aktuellen Impfpfempfehlung (Epi Bull 8/2015)²⁷ wurde die Empfehlung zur Pneumokokkenimpfung für Erwachsene >65 Jahre nicht auf den 13-valenten Konjugatimpfstoff erweitert (parallel zum 23-valenten Polysaccharidimpfstoff). Inwiefern die STIKO die CAPITA- Daten und auch die epidemiologischen Daten des NRZS in die Beurteilung einbezogen hat, ist leider nicht publiziert. In der epidemiologischen Untersuchung von Linden et al²⁸. Dort zeigte sich im Rahmen der seit 2006 empfohlenen Pneumokokkenimpfung mit einem Konjugatimpfstoff im Beobachtungszeitraum von 2007-2014 eine Reduktion der IPD-PCV7-Serotypen bei Jugendlichen und Kindern <16 Jahre von 61,8% auf 5,2%. Auch bei Erwachsenen reduzierte sich im Beobachtungszeitraum der Anteil der im PCV enthaltenen 7 Serotypen von 43,4% auf 8,2%. Allerdings erhöhte sich der Anteil der Nicht-PCV-Serotypen (1,3,7F,19A) im Zeitraum 2007-2010. Mit Einführung des

13-valenten Konjugatimpfstoffs wurde eine Abnahme der Serotypen 1 und 7F beobachtet - dies kann mit einer effektiven Herdenimmunisierung durch Impfung mit dem Konjugatimpfstoffen erklärt werden. Allerdings ist bei Erwachsenen im Gegensatz zu Kindern mit Einführung des 13-valenten Konjugatimpfstoffs keine Verringerung der ST3 Infektionen zu sehen (nach einem signifikanten Anstieg des ST3 nach Einführung von PCV7 und vor Einführung PCV13), so dass durch die Kinderimpfung die Erwachsenen bzw. Älteren bei diesem häufig auftretenden Serotyp (speziell auch bei Pneumonien) keinen Herdenschutz erwarten können. Hinweise darauf, dass der 23-valente Polysaccharidimpfstoff die Häufigkeit der 23 enthaltenen Serotypen seit Einführung im Jahre 1979 und der Impfempfehlung für Erwachsene >60 Jahre in dieser Population verringern konnte, liegen nicht vor.²⁸

Empfehlung der Infektliga zur Pneumokokkenimpfung für Erwachsene

Erwachsene ab 60 Jahren unterliegen einem deutlich erhöhten Risiko für Pneumokokkeninfektionen. Diese Patienten sollten zur Prävention als Erstimpfung bevorzugt den 13-valenten Konjugatimpfstoff erhalten,²⁶ da die CAPiTA-Daten die Effektivität dieser Impfung belegen. Für eine breitere Serogruppenabdeckung kann im Abstand von mindestens 8 Wochen zum 13-valenten Konjugatimpfstoff eine Dosis PPV23 (Polysaccharid-Impfstoff) gegeben werden.

Für Erwachsene (ab 18 Jahre) mit Risikofaktoren²⁴ (u.a. Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten mit T- und / oder B-zellulärer Restfunktion bzw. Immunsuppression, wie z.B. funktionelle oder anatomische Asplenie, Sichelzellanämie, Krankheiten der blutbildenden Organe, neoplastische Krankheiten, HIV-Infektion, Hypogammaglobulinämie, Komplement- und Properdindefekte oder Patienten mit chronischen Krankheiten wie z.B. Herz-Kreislauf Krankheiten, Krankheiten der Atmungsorgane, Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselkrankheiten, chronische Nierenkrankheiten, neurologische Krankheiten oder Liquorzysten etc.)²⁴ und ältere Menschen ab 65 Jahre empfiehlt die Infektliga gemäß den Empfehlungen des „Advisory Committee on Immunization“/“Centers for Disease Control and Prevention“ USA (ACIP/CDC)²⁵ eine Immunisierung zur Prävention von Pneumokokkeninfektionen mit einer Dosis des 13-valenten Konjugatimpfstoffs. Falls eine breitere Serogruppenabdeckung erwogen wird, wird im Zeitabstand von mindestens 8 Wochen eine Dosis PPV23 (Polysaccharid-Impfstoff) empfohlen. Sofern bei Patienten bereits eine Vorimpfung mit PPV23 vorliegt, wird eine Impfung mit PCV13 in einem Mindestabstand von einem Jahr zur Polysaccharidimpfung empfohlen.²⁵

Literaturverzeichnis

- 1.) Glesby MJ, Brinson CC, Greenberg RN et al. Poster presentation: Immunogenicity and Safety of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV+ Adults With Prior 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccination. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Atlanta, GA, USA, 03.-06.03.2013.
 - 2.) NRZS, PneumoWeb (Datenstand 14.08.2015)
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Sentinel/Pneumoweb/Monatsstatistik.html?sessionid=789C441C638ADF9B1153BD9C0CD9728F.2_cid363#doc2378878b_odyText3
 - 3.) Schnoor M, Hedicke J, Dalhoff K et al. Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia. J Infect 2007;55 (3):233-239.
 - 4.) <http://capnetz.de/html/docs/marre-berlin06.pdf>
 - 5.) Aqua Qualitätsreport 2013:
<http://www.sgg.de/sgg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2013/AQUA-Qualitaetsreport-2013.pdf>
 - 6.) Huss A, Scott M, Stuck A et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta analysis. CMAJ 2009;180(1):48-58
 - 7.) Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infections in adults (Review). The Cochrane Collaboration, John Wiley & Sons, Ltd. 2013
 - 8.) Jackson L, Gurtman A, Rice K et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Vaccine; 2013; 31:3585– 3593
 - 9.) Jackson L, Gurtman A, Van Cleef M et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. Vaccine 2013; 31:3577– 3584
 - 10.) Schmoele-Thoma B, Jackson L, Greenberg R et al. The immunogenicity of Prevenar 13 in immunocompetent older adults with stable underlying medical conditions is comparable to that in healthy older adults. Poster presentation at the inaugural IDweek. San Diego: 17.-20. Oct. 2012
 - 11.) Kumar D, Chen MH, Welsh B, et al. A randomized, double blind trial of pneumococcal vaccination in adult allogeneic stem cell transplant donors and recipients. Clin. Infect. Dis. 2007;45:1576-82
 - 12.) Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, et al. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2003;101:831-6
 - 13.) Meisel R, Kuypers L, Dirksen U, et al. Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2007;109:2322-6
 - 14.) Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al. Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EBMT IDWP01 trial. Vaccine 2010;28:2730-2734
-

- 15.) Paradiso P. Pneumococcal conjugate vaccine for adults: A new paradigm. *Vaccines*; 2012; (55): 259-264
- 16.) Törling J, Hedlund J, Konradson H et al. Revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine*. 2003;22:96–103
- 17.) Pollard AJ, Perrett K, Bevery P et al. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(3):213–220.
- 18.) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf
- 19.) Bonten, M et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med*. March 19, 2015; 372(12):1114-1125
- 20.) Prevenar13[®] Fachinformation,
- 21.) Angoulvant F et al. Poster ESPID 2013
- 22.) Van der Linden M et al. Poster: Epidemiologie invasiver Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern in Deutschland von 1997-2013: Effekte nach Einführung der Pneumokokken-Konjugatimpfung. DGKJ 2013, PO V1-2.
- 23.) Van der Linden M et al. Oral presentation: Effects of 4 years of immunization with higher valent pneumococcal conjugate vaccines in German children ICAAC 2013.
- 24.) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut/Stand: August 2013. *Epidemiologisches Bulletin* 8/2013;34: 313-344
- 25.) Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Oct 12;61(40):816-9
- 26.) Durando P, Faust SN, Fletcher M et al. Experience with pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (conjugated to CRM119 carrier protein) in children and adults. *Clinical Microbiology and Infection Diseases, CMI* 2013;19 (1):1-9
- 27.) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut/ Stand: August 2015. *Epidemiologisches Bulletin*, 8/2015;34: 327-362
- 28.) M. van der Linden et al. Effects of infant Pneumococcal conjugate vaccination on serotype distribution in invasive pneumococcal disease among children and adults in Germany. *PLOS ONE*, 2015 July: 1-17

Anschrift der Verfasser:

Prof.Dr.Dr. Dieter Adam
 Rainholzstr. 3 c
 D-82031 Grünwald b. München
 Tel. 089/64249595
 Fax 089/64249597
 Mobil: 0171/6241964
 E-Mail: Dieter.Adam@med.uni-muenchen.de

Dr. Klaus-Friedrich Bodmann
 Klinik für internistische Intensiv- und Notfallmedizin und
 Klinik für Infektiologie
 Klinikum Barnim GmbH, Werner Forßmann Krankenhaus
 Rudolf-Breitscheid-Straße 100
 16225 Eberswalde
 Tel. 03334/691802
 Mobil: 0170/8309038
 E-Mail: KF.Bodmann@Klinikum-barnim.de