

Pneumokokken-Infektionen

Präventionsmaßnahmen im Vergleich

Mathias W. Pletz

Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene



**Universitätsklinikum
Jena**



Pneumokokkenvakzine - Inhalte

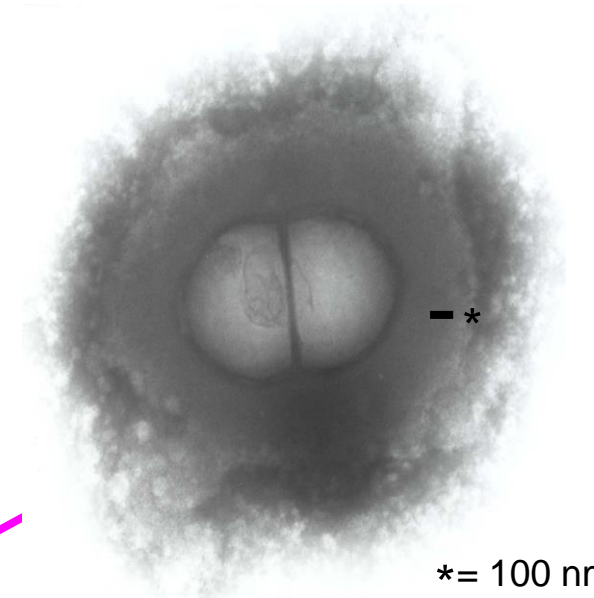
1. Konjugierte vs. nicht-konjugierte Vakzine
2. Wirksamkeit
3. Herdenprotektion und Replacement
4. Konjugatvakzine für Erwachsene?

Pneumokokken-Bakteriologie

- **Hauptvirulenzfaktor: PS-Kapsel**

- schützt vor Phagozytose
- über 94 verschiedene Kapseltypen (Serotypen)
- wenig immunogen

Kapselpolysaccharide



Serotyp 19F (Foto von Rob Smith)

- **Hauptabwehrmechanismus:**

- Antikörper-vermittelte Phagozytose (IgG 2A)

Verfügbare Impfstoffe

konjugierte Vakzine

- (7)10/13 Serotypen
- konjugiert
- B- und T-Zell Antwort
- Memory Effekt, Antikörperreifung
- hochavide Antikörper

nicht-konjugierte Vakzine

- 23 Serotypen
- nicht konjugiert
- nur B-Zell Antwort
- kein Memory-Effekt
- keine hochaviden IgG Antikörper

Konjugatvakzine induziert T-Zell-Hilfe

Pletz, Chemotherapie J, 2010

Protein-Konjugation



T-Zell-Antwort



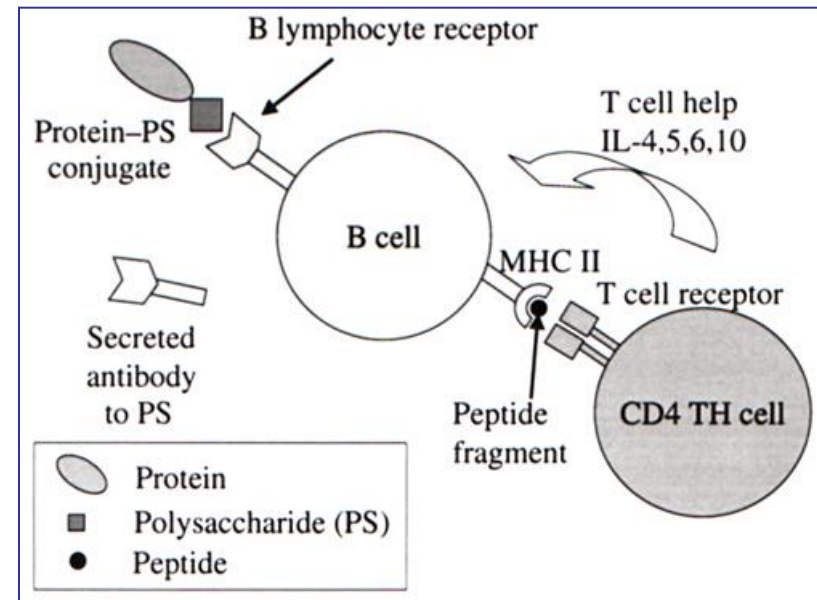
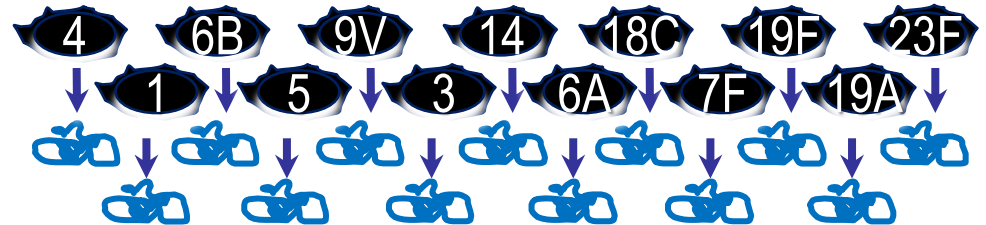
Klassenwechsel (s IgA), Aviditätsreifung



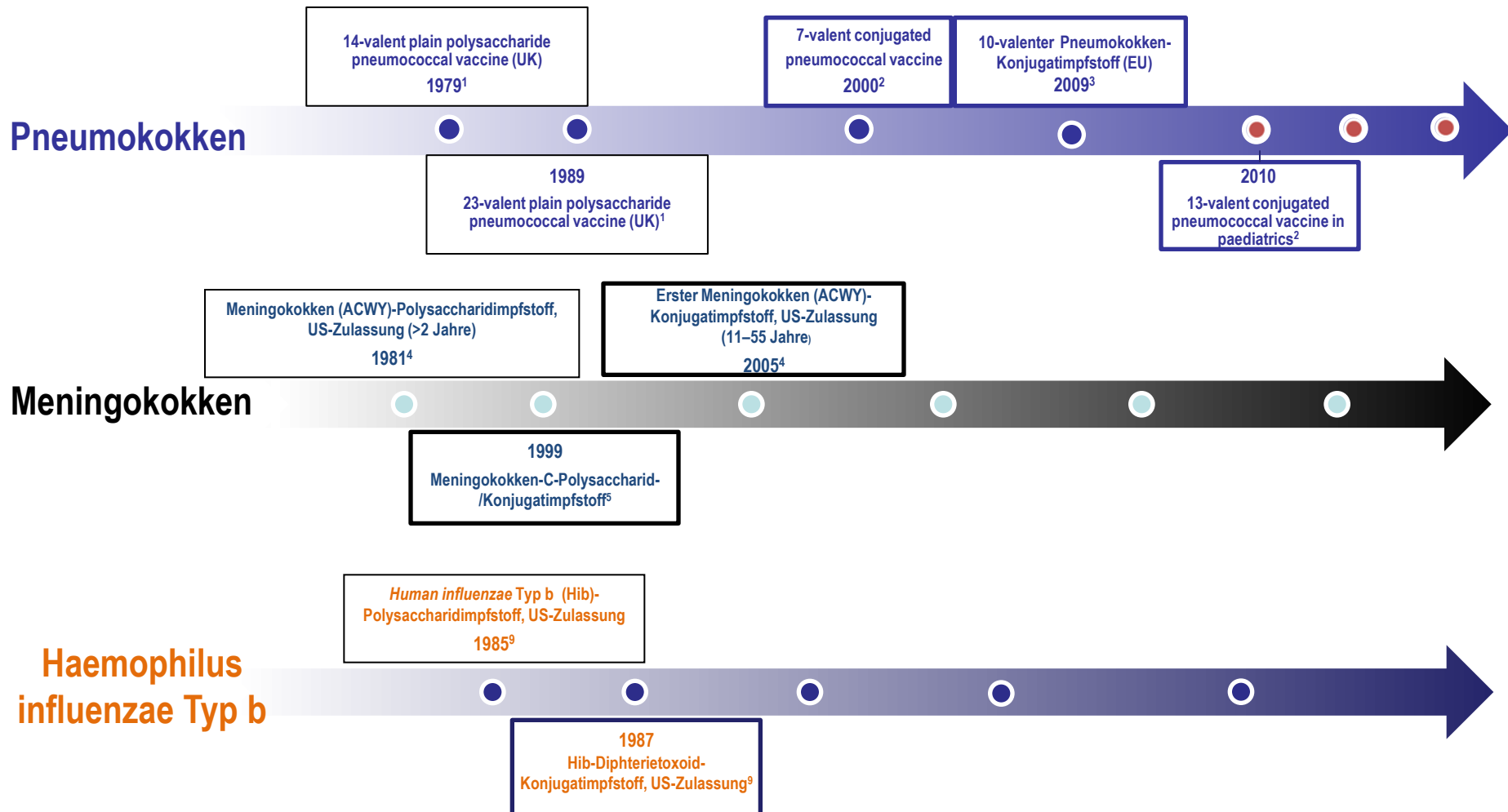
Mukosale Immunität, Verhinderung der Infektion



Reduktion der Trägerraten (60%
Kolonisation bei Kindern =
Hauptreservoir)



Bekapselte Bakterien – von Polysaccharid- zu Konjugatvakzinen



PPV induziert „Hyporesponsiveness“

Beobachtung

PPV vorgeimpfte Personen bilden bei einer 2. Impfung weniger Antikörper als Erstgeimpfte

ähnliche Daten bei HiB und Meningokokken-Polysaccharidvakzine

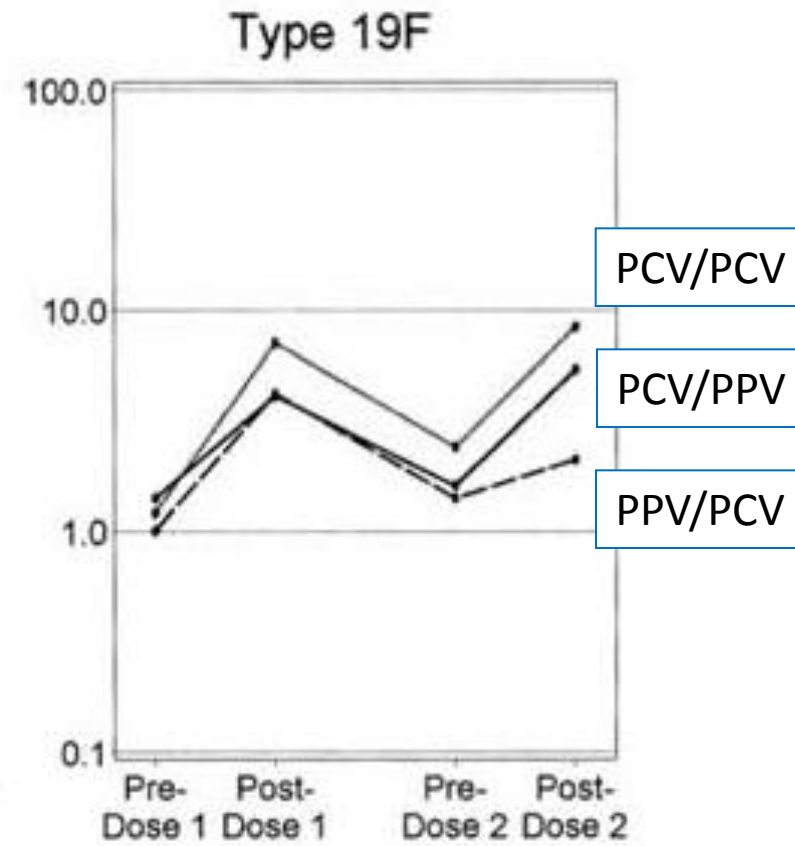
Studie

de Roux, CID 2008

PPV vermindert PCV Impfantwort
(>70 Jahre, 1 Jahr Abstand)

Comparison of Pneumococcal Conjugate Polysaccharide and Free Polysaccharide Vaccines in Elderly Adults: Conjugate Vaccine Elicits Improved Antibacterial Immune Responses and Immunological Memory

Andrés de Roux,¹ B. Schmöle-Thoma,⁴ G. R. Siber,⁴ J. G. Hackell,⁴ A. Kuhnke,² N. Ahlers,⁴ S. A. Baker,⁴ A. Razmpour,² E. A. Emimi,⁴ P. D. Fernsten,¹ W. C. Gruber,⁴ S. Lockhart,³ O. Burkhardt,⁴ T. Welte,³ and H. M. Lode³



Nachteil PPV : Depletion von Gedächtniszellen

MAJOR ARTICLE

Clutterbuck, CID, 2012

Pneumococcal Conjugate and Plain Polysaccharide Vaccines Have Divergent Effects on Antigen-Specific B Cells

Elizabeth A. Clutterbuck,^{1a} Rajeka Lazarus,^{1,a} Ly-Mee Yu,² Jaclyn Bowman,¹ Elizabeth A. L. Bateman,^{1b} Linda Diggle,^{1,c} Brian Angus,³ Tim E. Peto,³ Peter C. Beverley,⁴ David Mant,⁵ and Andrew J. Pollard¹

Design

PCV7-PCV7-23vP vs 23vP-PCV7-PCV7

Blutentnahme vor und nach Impfung

Patienten

n=150, 50-70 J

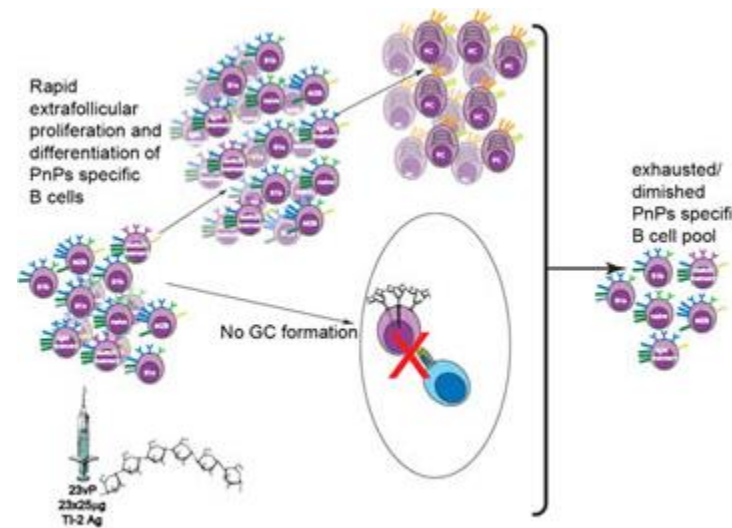
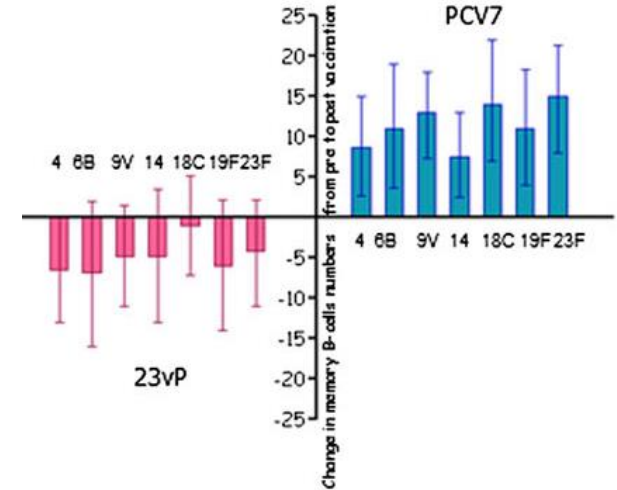
Ergebnisse

>80% mit spezif. B-Gedächtniszellen VOR Impfung

PCV7 steigert, PPV23 reduziert B-Gedächtniszellen

Conclusion

“PPV-induced depletion of memory and B1b-cell subsets may provide a basis for antibody hyporesponsiveness and the limited effectiveness of 23vP”



Keine generelle Wiederholungsimpfung bei Polysaccharidvakzine wegen Nebenwirkung und Hyporesponsiveness

Epi. Bulletin 32/2009

*Im Jahr 2007 hat die STIKO die Impfempfehlung einer Neubewertung unterzogen. Grund der Neubewertung waren Meldungen an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) über vermehrte Verdachtsfälle ausgeprägter **Lokalreaktionen nach Wiederholungsimpfungen**. Studienergebnisse zeigten außerdem eine geringere Immunogenität einer Wiederholungsimpfung bei älteren Personen.*

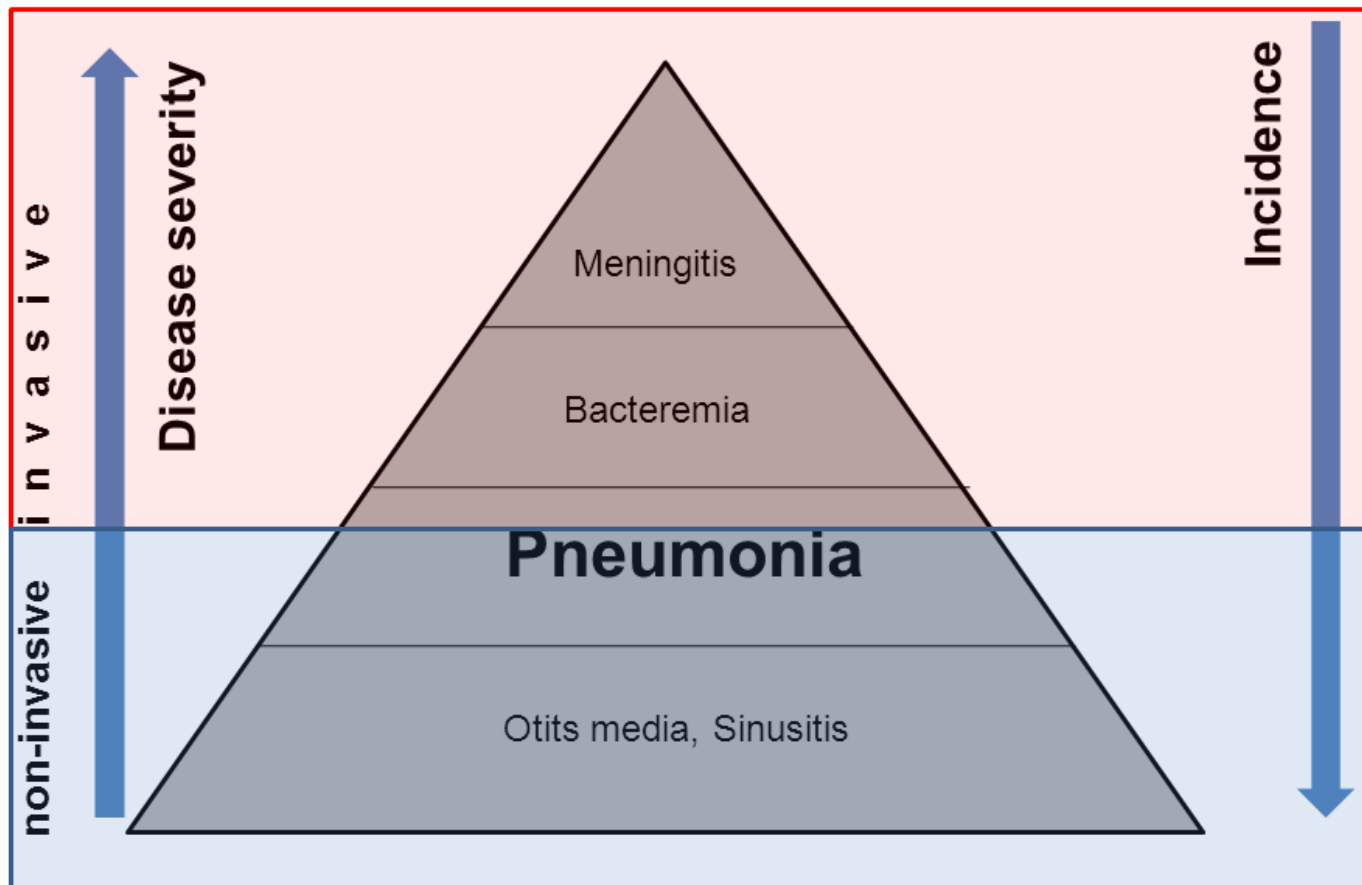
*Nach Prüfung der zur Verfügung stehenden Daten aus dem PEI in Abwägung zu dem nur wenig belegten Nutzen wurde eine Wiederholungsimpfung **nur noch für Personen mit erhöhtem Risiko für schwere Pneumokokken Erkrankungen empfohlen**, d. h. vor einer Wiederholungsimpfung sollte die Gefährdung des zu Impfenden, an einer **invasiven Pneumokokken-Erkrankung (IPD)** zu erkranken, gegen die Möglichkeit, eine verstärkte Impfreaktion zu erleiden, abgewogen werden (Risiko-Nutzen-Abwägung).*

Pneumokokkenvakzine - Inhalte

1. Konjugierte vs. nicht-konjugierte Vakzine
2. **Wirksamkeit**
3. Herdenprotektion und Replacement
4. Konjugatvakzine für Erwachsene?

Spektrum der Pneumokokkeninfektionen

Pletz, Eur Resp Monographs, 2014



IPD in HIV –PPV23

French, Lancet 2000

Design

Double blind RCT in Uganda

Patients

1392 HIV infected adults

Results

22 isolates (88%) of vaccine-specific serogroups

15 (vaccine arm) vs. 7 (placebo arm)

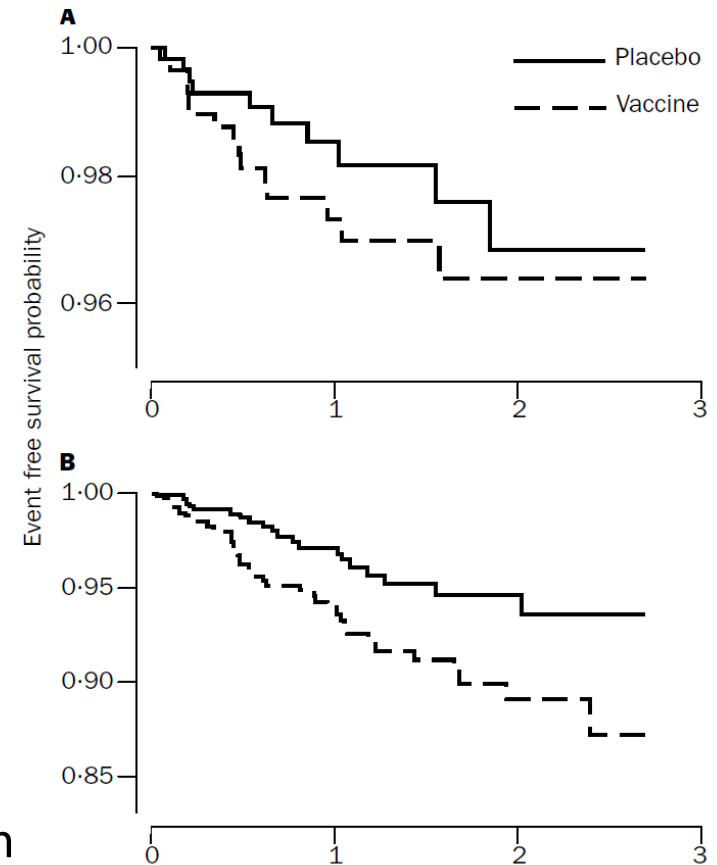
HR of 2.1 (CI 0.9–5.2)

Conclusion

“..23-PPV is ineffective in HIV-1-infected Ugandan adults and probably has little, or no, public health value...”

23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial

N French, J Nakiyingi, L M Carpenter, E Lugada, C Watera, K Moi, M Moore, D Antvelink, D Mulder, E N Janoff, J Whitworth, C F Gilks



IPD in HIV – PCV7

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults

Neil French, Ph.D., F.R.C.P., Stephen B. Gordon, M.D., F.R.C.P.,
Thandie Mwalukomo, M.B., B.S., Sarah A. White, Ph.D.,
Gershom Mwafulirwa, Dip.Med.Sci., Herbert Longwe, M.Phil.,
Martin Mwaiponya, M.B., B.S., Eduard E. Zijlstra, M.D., Ph.D.,
Malcolm E. Molyneux, M.D., F.R.C.P., and Charles F. Gilks, D.Phil., F.R.C.P.

French, NEJM, 2010

Design

Double blind RCT in Malawi

Patients

496 patients (88% HIV)

Results

74% (95% CI, 30 to 90) vaccine efficacy for vaccine serotypes +6A
HR 0.26; 95% CI, 0.10 to 0.70

Conclusion

„The PCV7 protected HIV-infected adults from recurrent pneumococcal infection caused by VT or serotype 6A.“

Wie effektiv ist PPV23?

Moberley Cochrane Database Syst Rev. 2013

Outcome	OR	95% CI
RCTs (18 RCTs; n=64,852)		
• IPD	0.26	0.14 - 0.45
• IPD-VT	0.18	0.10 - 0.30
• All-cause pneumonia*		
- low-income countries	0.54	0.43 – 0.67
- high income countries	0.71	0.45 – 1.12
- high income countries, chronic illnes	0.93	0.73 – 1.19

Wirkt PPV 23 bei CAP? -Daten aus CAPNETZ (n= 7400)

Pletz, Pneumologie, 2012

kein Schutz vor
CAP oder Tod

Table 5 Impact of vaccination by PPV-23 on hospitalization and outcome. Patients with missing data on vaccination status, hospitalization status or outcome were excluded.

	CAP-P		CAP-nP	
	survived (n, %)	died (n, %)	survived (n, %)	died (n, %)
Not vaccinated	480 (95.0 %)	25 (5.0 %)	4539 (92.2 %)	383 (7.8 %)
Vaccinated	61 (91.0 %)	6 (9.0 %)	661 (93.5 %)	46 (6.5 %)
	Outpatient (n, %)	Inpatient (n, %)	Outpatient (n, %)	Inpatient (n, %)
Not vaccinated	117 (21.8 %)	419 (78.2 %)	1840 (36.0 %)	3273 (64.0 %)
Vaccinated	19 (27.5 %)	50 (72.5 %)	267 (36.8 %)	459 (63.2 %)

All comparisons were not significantly different.

Schutz vor
Bakteriämie (72%)

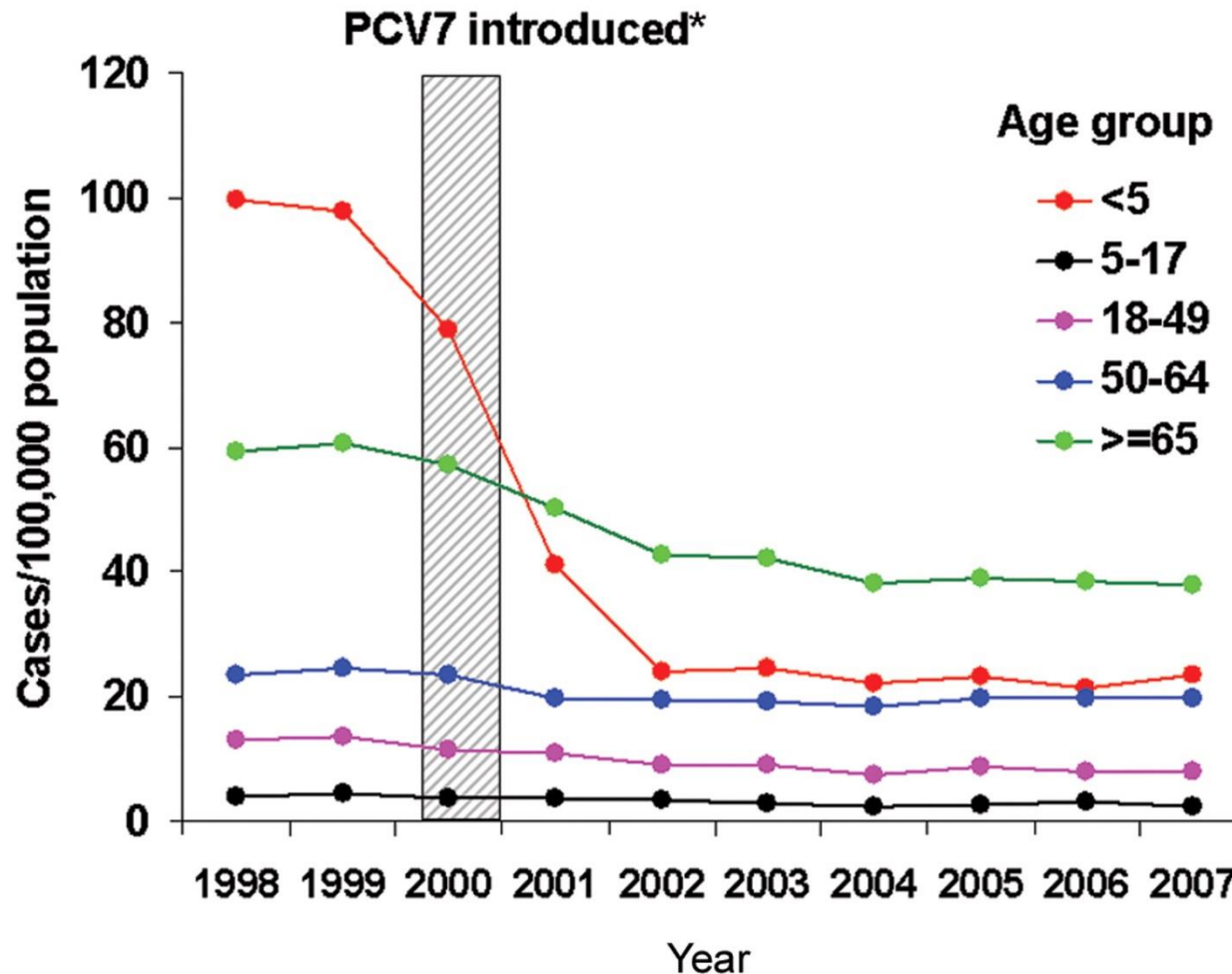
Table 6 Impact of vaccination by PPV-23 on rate of pneumococcal bacteraemia (Chi-square, $p=0.022$), **OR = 0.28** (95 %CI 0.09 – 0.9); 728 patients (9.8 %) with missing data on vaccination status were excluded.

PPV-23 status	Pneumococcal bacteraemia?	
	no	yes
Not vaccinated	5774 (98.7 %)	75 (1.3 %)
Vaccinated	820 (99.6 %)	3 (0.4 %)

Pneumokokkenvakzine - Inhalte

1. Konjugierte vs. nicht-konjugierte Vakzine
2. Wirksamkeit
3. Herdenprotektion und Replacement
4. Konjugatvakzine für Erwachsene?

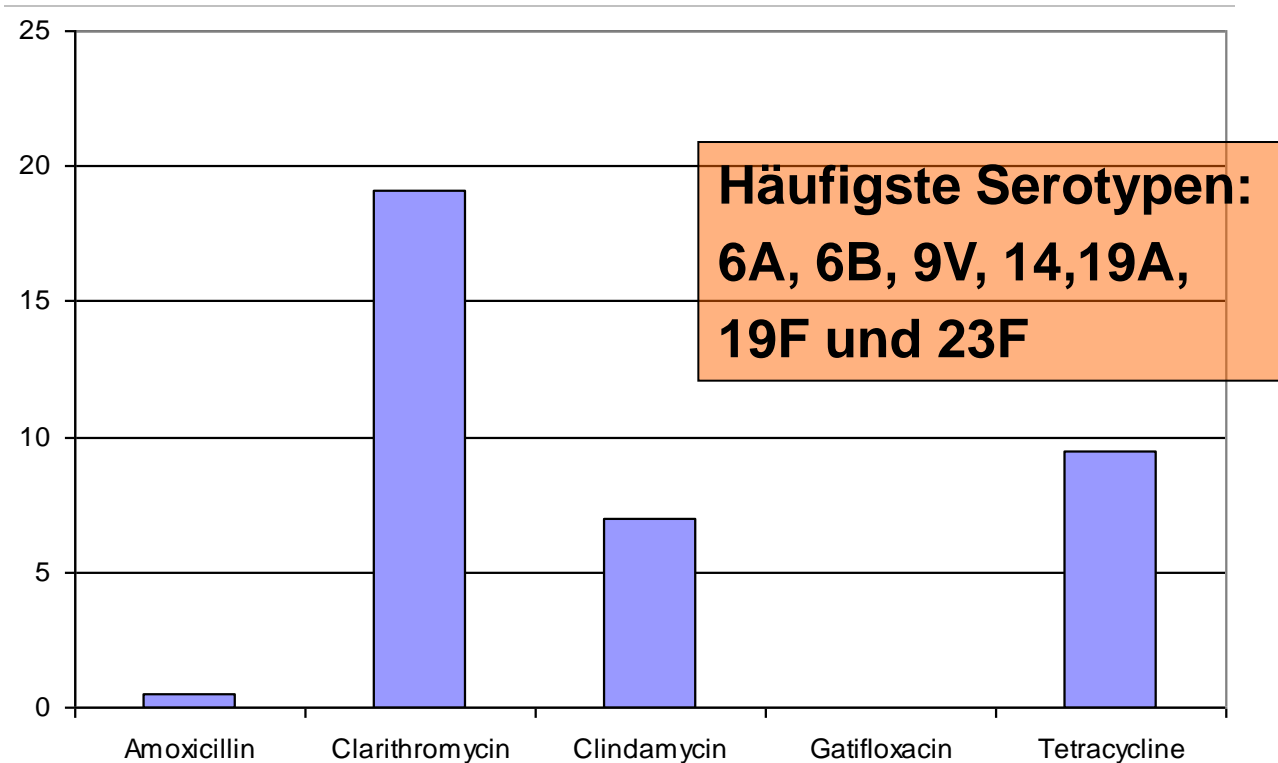
10 Jahre PCV7 in den USA: Veränderung der IPD-Inzidenzen



Herdenprotektion – Erwachsene profitieren von der Kinderimpfung (1998/9 versus 2007) bei IPD

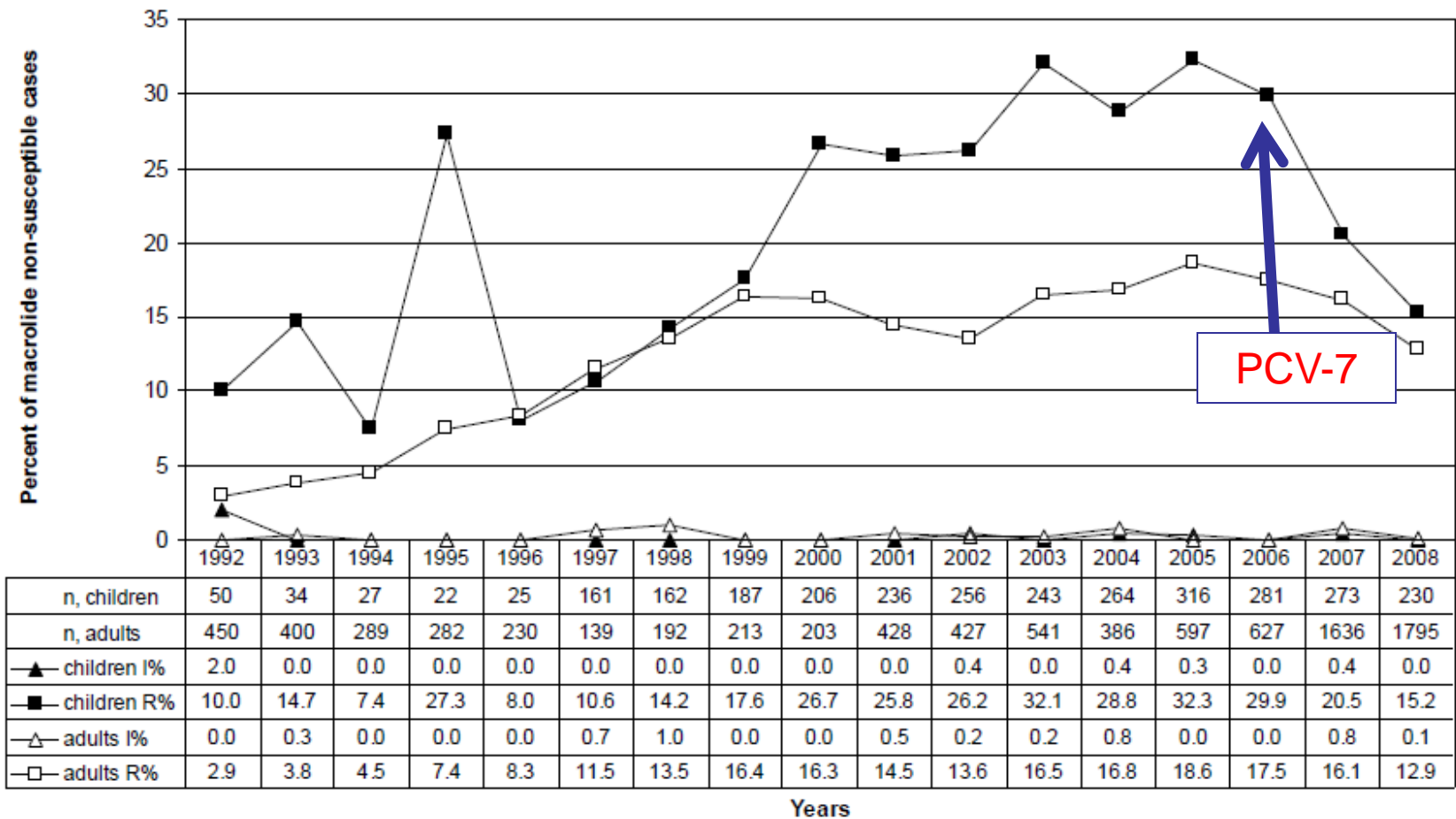
	Inzidenz-Reduktion	(95%CI)
18-49 Jahre	- 40%	(- 45; -35)
50-64 Jahre	-18%	(-25; - 9)
> 65 Jahre	-37%	(- 42; - 32)
alle Alterstufen	- 45%	(- 47, - 42)

CAPNETZ: Pneumokokken-Resistenz (nicht-empfindliche Isolate)



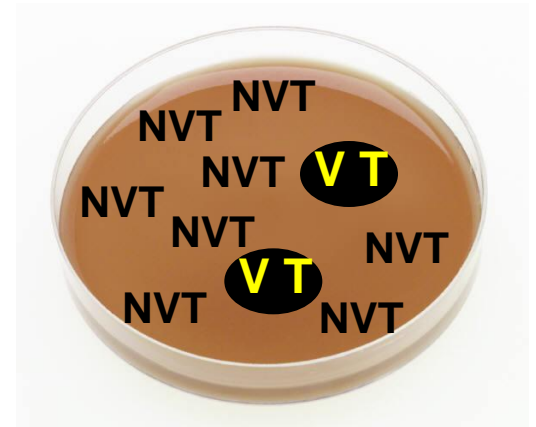
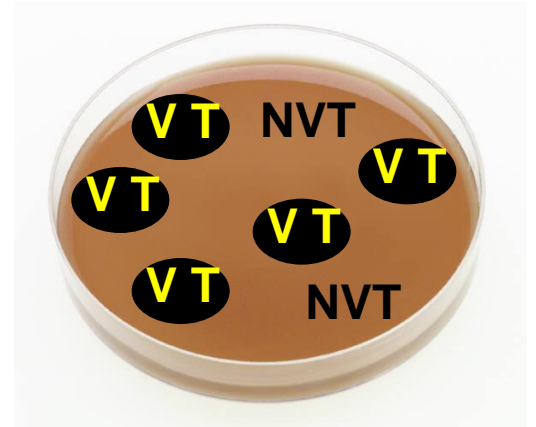
Quelle CAPNETZ, n=199

Rückgang der Makrolidresistenz nach Einführung der Konjugatvakzine (D)

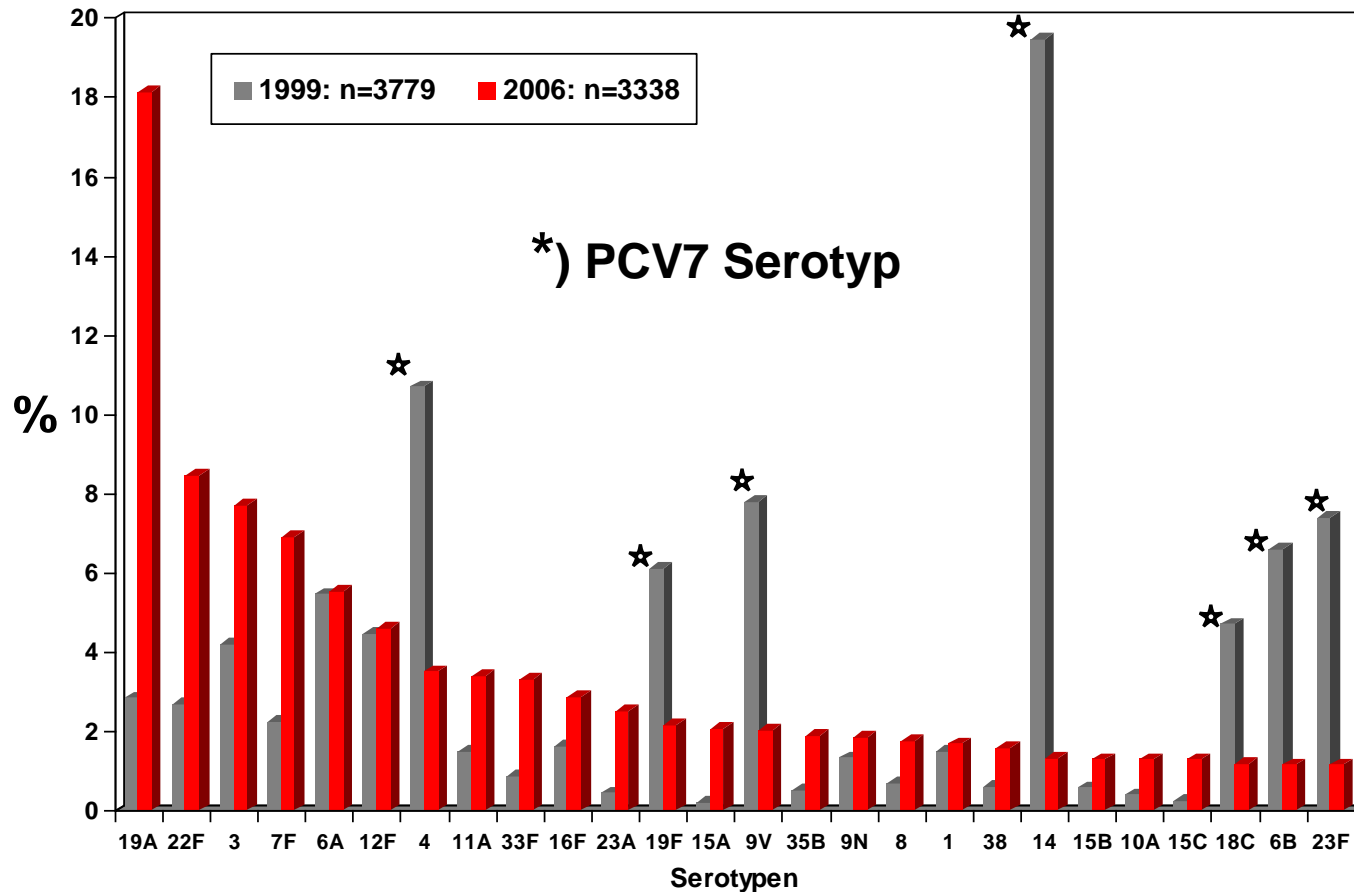


Van der Linden, ICAAC 2010

Replacement?



Serotypen in den USA vor und nach Einführung der Konjugatvakzine



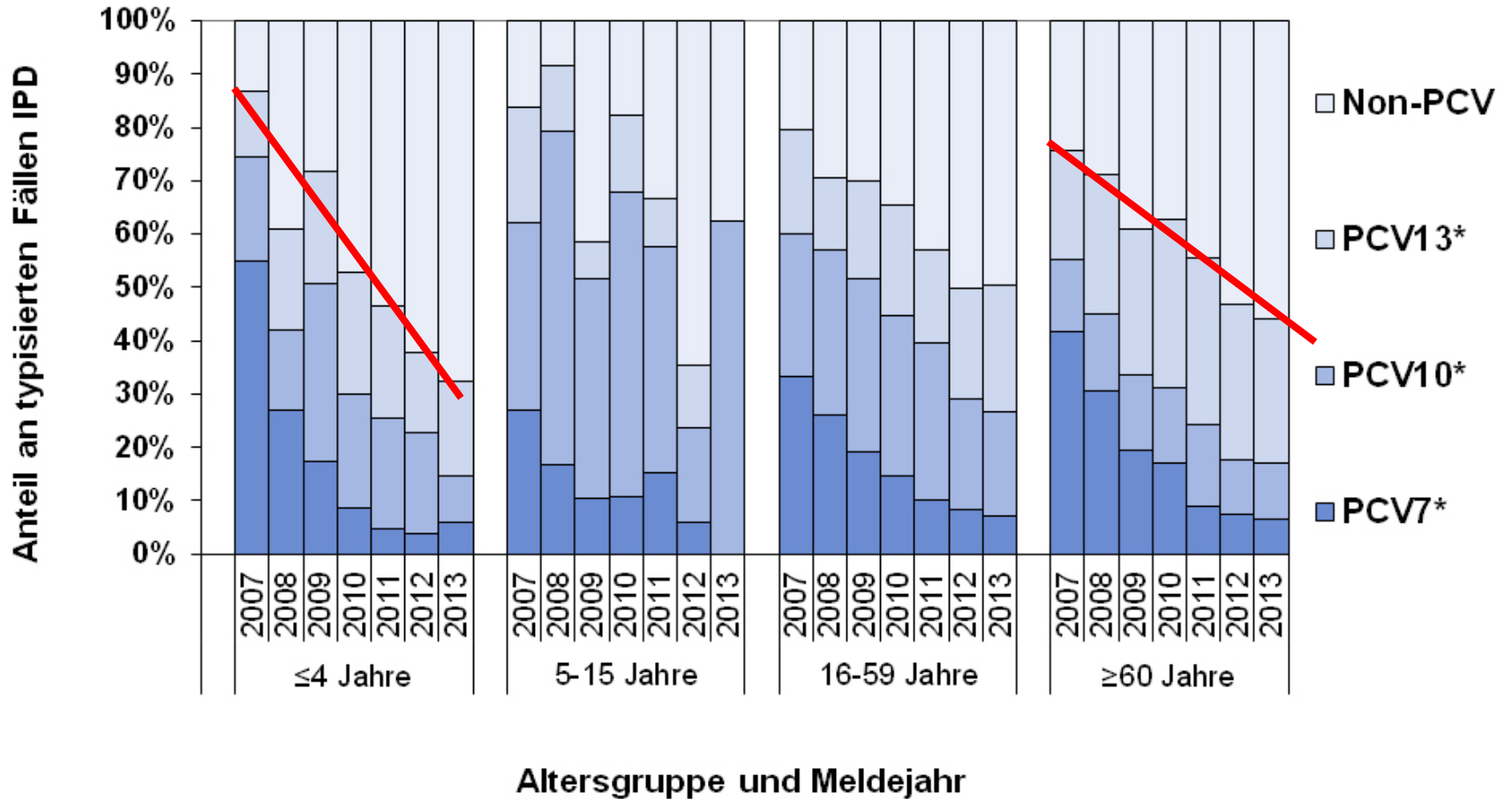
Beall, #633, ICAAC, 2007

Rationale für die Aufnahme neuer Serotypen in PCV10 und PCV13

Serotyp 1	<ul style="list-style-type: none">• Invasive Erkrankungen, regional vorkommend, vor allem bei Kindern >2 Jahre
Serotyp 5	<ul style="list-style-type: none">• Häufig epidemische Erkrankungen, selten akute Otitis media
Serotyp 7F	<ul style="list-style-type: none">• Invasive Erkrankungen, selten akute Otitis media• Hohe Mortalität
Serotyp 3	<ul style="list-style-type: none">• Komplikationsreiche Pneumonien/Empyeme und akute Otitis media• Assoziiert mit hoher Invasivität und Mortalität.
Serotyp 6A	<ul style="list-style-type: none">• Invasive Erkrankungen und akute Otitis media.
Serotyp 19A	<ul style="list-style-type: none">• Weltweit vorkommend, häufig antibiotikaresistent.

Dagan, JID 2008; Brueggemann JCM 2003; Nunes, CMI 2008; Romney, CID 2008; Ruckinger, PIDJ 2009; Whitney, Lancet 2006

Replacment nach PCV13 ? – Daten aus Pneumoweb



Pneumokokkenvakzine - Inhalte

1. Konjugierte vs. nicht-konjugierte Vakzine
2. Wirksamkeit
3. Herdenprotektion und Replacement
4. Konjugatvakzine für Erwachsene?

Zulassungserweiterung PCV 13

FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTEL)



Prevenar 13[®] Injektionssuspension

Erwachsene im Alter von 50 Jahren und darüber

Eine Einzeldosis.

seit 2013 zusätzlich alle Altersklassen ab 6 Wochen

Prevenar 13 wurde nicht nachgewiesen.

Ungeachtet des vorbestehenden Pneumokokken-Impfstatus sollte, wenn die Anwendung von 23-valentem Polysaccharidimpfstoff vorgesehen ist, Prevenar 13 zuerst gegeben werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Sächsische Impfkommision: 01.01.2014

Erweiterung der Zulassung von PCV13 in 2011 – Konsequenz:

SIKO-Empfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken-Erkrankungen:

1. Standardimpfung bei Personen ab 60 Jahre und
2. Indikationsimpfung bei Personen 2-59 Jahre
→ mit Konjugat-Impfstoff (13-valent) - neu
3. Die Impfung mit Konjugat-Impfstoff kann durch eine Impfung mit 23-valentem PS-Impfstoff ergänzt werden **im Regelabstand von 4 Jahren (bei Immundefizienz auch früher)**, wenn gegen weitere Pneumokokken-Kapseltypen geschützt werden soll.
4. Bei bereits mit PS-Impfstoff geimpften Personen ist auch Nachimpfung mit dem Konjugat-Impfstoff sinnvoll (**Regelabstand: 5 Jahre**).

Empfehlung der STIKO

Epidemiologisches Bulletin 20.2.2012

Standardimpfung:

Die STIKO sieht deshalb derzeit keine ausreichende Evidenzgrundlage für eine Änderung ihrer geltenden Empfehlung zur Pneumokokkenimpfung von Personen ab 60 Jahren.

Indikationsimpfung:

Bei Personen mit „einer Immundefizienz oder einer chronischen Nierenkrankheit ... ist es möglicherweise sinnvoll, sowohl mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff als auch mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff zu impfen.“

Bundesanzeiger – keine Spezifizierung des Pneumokokkenimpfstoffes bei Erwachsenen mehr

Obwohl die STIKO noch keine ausreichende Evidenzgrundlage für eine Änderung ihrer geltenden Empfehlung zur Pneumokokkenimpfung von Personen ab 60 Jahren gesehen hat, kommt der Gemeinsame Bundesausschuss zu der Auffassung, dass vor dem Hintergrund der bestehenden Zulassung des 13-valenten Konjugatimpfstoffes bei den ≥ 50 -Jährigen für die Indikation „Prävention von invasiven Erkrankungen, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden“ die letztlich durch eine länger zurückliegende Zulassung des Polysaccharid-Impfstoffs bedingte Einschränkung des Anspruches für Leistungen durch eine Schutzimpfung gegen Pneumokokken auf einen konkreten Impfstoff nicht mehr gerechtfertigt ist.

Risk group	Underlying medical condition	PCV13	PPSV23	
		Recommended	Recommended	Revaccination 5 yrs after first dose
Immunocompetent persons	Chronic heart disease [†]		<input type="checkbox"/>	
	Chronic lung disease [‡]		<input type="checkbox"/>	
	Diabetes mellitus		<input type="checkbox"/>	
	Cerebrospinal fluid leak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Cochlear implant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Alcoholism		<input type="checkbox"/>	
	Chronic liver disease, cirrhosis		<input type="checkbox"/>	
	Cigarette smoking		<input type="checkbox"/>	
Persons with functional or anatomic asplenia	Sickle cell disease/other hemaglobinopathy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Congenital or acquired asplenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immunocompromised persons	Congenital or acquired immunodeficiency [†]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Human immunodeficiency virus infection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Chronic renal failure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nephrotic syndrome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Leukemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Lymphoma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hodgkin disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Generalized malignancy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Iatrogenic immunosuppression**	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Solid organ transplant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Multiple myeloma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*All adults aged ≥ 65 years should receive a dose of PPSV23, regardless of previous history of vaccination with pneumococcal vaccine.

Impfungen bei Asplenie bei Personen >6 Jahren (STIKO 2014)

Pneumokokken

- PCV13 gefolgt von PPV23 (2 Monate)
- Revakzinierung mit PPV23 nach 5 (bzw. 3) Jahren
(bei PPV23 Vorimpfung -> PCV13)

} *entspricht 2014
Empfehlung der
AGIHO*

Meningokokken

- 2 x MenACWY im Abstand von mind. 2 Monaten (auch bei vorheriger Impfung mit MenC oder PSV)
- 2 x MenB (im Abstand von mind. 2 Monaten)

HiB

- 1x Act-HiB (über Apotheke bestellen)

Impfung mind. 14. (bis 3 Tage) vor Splenektomie/Immunsuppression - simultan mgl.

Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults

E. Hak^{1,2*}, D.E. Grobbee¹, E.A.M. Sanders², T.J.M. Verheij¹, M. Bolkenbaas¹, S.M. Huijts¹, W.C. Gruber³,
S. Tansey³, A. McDonough³, B. Thoma³, S. Patterson³, A.J. van Alphen⁴, M.J.M. Bonten^{1,5}

Endpunkt	Vakzin- Effektivität (%)	P- value
Pneumokokkenpneumonie (VT)	45.6	0.0006
nicht-bakteriämische Pneumokokkenpneumonie (VT)	45.0	0.0067
Bakteriämie (VT)	75.0	0.0005

Zusammenfassung - Pneumokokkenimpfung

1. PPV23 („Erwachsenenimpfstoff“)
 - reduziert bakteriämische Verläufe
 - kein immunologisches Gedächtnis, Hyporesponsiveness nach Erstimpfung
 - schlechte Wirksamkeit bei Immunsuppression und nicht bakteriämischer Pneumonie
2. PCV13 (ehemaliger „Kinderimpfstoff“)
 - immunologischen Gedächtnis und keine Hyporesponsiveness
 - Schutzwirkung auch bei nicht-bakteriämischer Pneumokokkenpneumonie und eine bessere Wirksamkeit bei Immunsuppression
 - durch Herdenprotektion (Konjugatvakzine) sinkende „Coverage“
3. STIKO 2014: Bei Patienten mit Asplenie wird die sequentielle Impfung (PCV13-PPV23) empfohlen.

Characteristics	Vaccine group (n=502)	Placebo group (n=504)
Mean (SD) age (years); range	84.7 (7.7); 55-102	84.8 (7.6); 56-105
Age group:		
55-64	9 (1.8)	11 (2.2)
65-74	42 (8.4)	35 (6.9)
75-84	168 (33.5)	182 (36.1)
85-94	236 (47.0)	244 (48.4)
95-105	47 (9.4)	32 (6.3)

Elderly nursing home residents in Japan (mean age 84.7 in the vaccine group).

Use of specimens from non-sterile sites (sputum, urine) may affect the accuracy of a test for identifying causative organisms.

Antibody responses to vaccination were not measured and correlated with clinical outcomes.

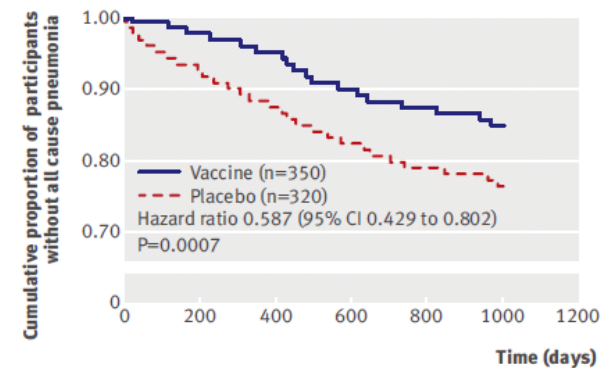


Fig 3 | Kaplan-Meier survival curves of participants without all cause pneumonia in vaccine and placebo groups

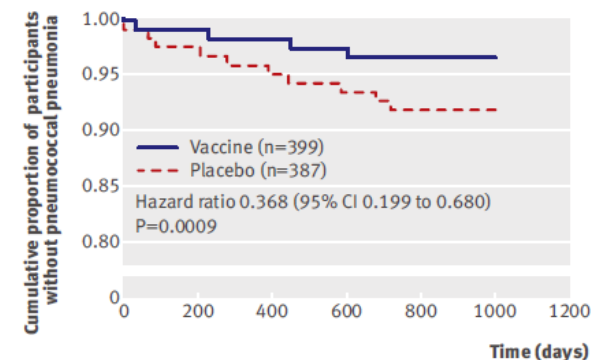


Fig 2 | Kaplan-Meier survival curves of participants without pneumococcal pneumonia in vaccine and placebo groups

Vakzineffektivität von PPV23 bei IPD in England/Wales

Time p.v.	Persons +/- risk	all age groups
<2 yrs	All	<u>48% (32 to 60)</u>
2 to <5 yrs	All	<u>21% (3 to 36)</u>
≥5 yrs	All	<u>15% (-3 to 30)</u>

- Keinerlei Evidenz für eine Abnahme der Inzidenz der vaccine-type-IPD
- Nach PCV7 Einführung:
 - Abnahme der PCV7 Serotypen,
 - Nicht-PCV7- Serotypen nahmen zu
- 16 Serotypen (in PPV23 ex PCV7): kein Rückgang in keiner Altersgruppe

Extremform der IPD: OPSI

Notfallantibiotikatherapie – Optionen

bei Kindern

p.o. Amoxicillin / Clavulansäure 3 x 25 mg/kg/KG
i.v. Ceftriaxon 1 x 80 mg/kg/KG

bei Erwachsenen

p.o. Amoxicillin / Clavulansäure 3 x 1000 mg
i.v. Ceftriaxon 1 x 2000 mg

bei Allergie

Penicillinallergie Cefpodoximproxetil
β-Laktamallergie Clarithromycin

Empfehlungen zur Antibiotikaprophylaxe
siehe www.asplenie-net.de

Erhöhtes Infektionsrisiko

Sepsis mit bekapselten Bakterien: Pneumokokken
(häufig), Meningokokken, *H. influenzae*

Sepsis nach Tierbissen: *Capnocytophaga canimorsus*

Parasitosen: *Babesia* (Zeckenstiche), Malaria

Bei Fieber oder Infektionszeichen ist eine schnelle Antibiotikatherapie angezeigt !

Im Auftrag und mit Unterstützung von:



Deutsche Gesellschaft für Infektiologie



Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie



Deutsche Sepsisgesellschaft



Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie - AG Infektionen



Deutsche Gesellschaft für Chirurgie



Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Impressum: IFB-Zentrum Chronische Immundefizienz (CCI)
und Zentrum Infektiologie & Reisemedizin,
Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetter Str. 55
D-79106 Freiburg im Breisgau
E-mail: aspleniepass@asplenie-net.org
Bestellformulare unter www.asplenie-net.org

9/2009

Aktuelle Empfehlungen zur Infektions-
Prophylaxe und -Therapie bei Asplenie
im Internet unter www.asplenie-net.de

NOTFALLAUSWEIS

Medical Emergency Card Asplenia

Asplenie

(Fehlende Milz / Milzfunktion)

Es besteht ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Infektionen !