

# Impfung gegen Pneumokokken

## Inzidenzen und Serotypenentwicklung seit Einführung der Vakzine

**Pro Jahr verursachen Pneumokokkeninfektionen nach Schätzungen des Bundesamts für Gesundheit bei den unter 5-Jährigen in der Schweiz zirka 27 000 Fälle von Otitis media, 1600 Pneumonien, 70 Fälle schwerer invasiver Infektionen und ein bis drei Todesfälle.**

Vor rund 10 Jahren kam der erste Impfstoff auf den Markt, der 7 der 91 bekannten Serotypen von *S. pneumoniae* abdeckte (PCV7, Prevenar®). In der Zwischenzeit wurden weitere Impfstoffe entwickelt, die 10 (PCV10, Synflorix®; in der Schweiz nicht auf dem Markt) beziehungsweise 13 (PCV13, Prevenar® 13) Serotypen abdecken. An einem Satellitensymposium am ESPID-Kongress in Den Haag ging es um die Frage, ob und wie sich bei Kindern die Inzidenzen bestimmter Krankheiten und das Pneumokokkenserotypenspektrum seit Einführung der Impfung verschoben haben.

### Invasive Pneumokokken

Bei den invasiven Pneumokokkeninfektionen (IPD) sei ein deutlicher Effekt der Impfung zu erkennen, sagte Dr. Mark van der Linden, Leiter des nationalen Referenzzentrums für Streptokokken in Deutschland. In Europa kämen bei den Kindern fast keine durch PCV7-Serotypen verursachte IPD mehr vor.

Während die IPD insgesamt deutlich zurückgegangen sind, kam es zu einem relativen Anstieg anderer Serotypen wie 1, 7F oder 19A, die in der PCV7 nicht enthalten waren. Ob die Einführung von PCV13, der auch diese Serotypen abdeckt, zu deren Rückgang führen wird, könne man noch nicht mit Sicherheit sagen. Erste Beobachtungen aus England und Wales sprächen dafür, sagte van der Linden, wies jedoch gleichzeitig darauf hin, dass Fluktuationen in der Serotypenverteilung auch natürlicherweise vorkommen können.

### Pneumonie: Nur die Spitze des Eisbergs?

Die Pneumonie gehört mit weltweit 19 Prozent zu den häufigsten Todesursachen bei Kindern unter 5 Jahren und ihre Inzidenz wird für Europa und die USA in dieser Altersgruppe mit 34 bis 40 Fällen pro 1000 Kinder pro Jahr angegeben. Es sei aber schwer zu sagen, wie gross die Rolle der Pneumokokken bei einer ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern wirklich ist, sagte Dr. Iris De Schutter von der Universitätsklinik Ziekenhuis, Brüssel. Meist würde der Erreger erst gar nicht identifiziert.

So sollen gemäss Daten aus Italien nur 2,9 Prozent der ambulant erworbenen Pneumonien bei Kindern unter 2 Jahren von Pneumokokken verursacht sein, mit einem rückläufigen Trend nach Einführung von PCV7. Suchte man im Labor hingegen nicht mit der üblichen Blutkultur, sondern mittels PCR nach dem Erreger, fanden sich Pneumokokken bei 15 bis 20 Prozent der Pneumonien. «Möglicherweise sehen wir nur die Spitze des Eisbergs», sagte De Schutter. Für die Annahme, dass Pneumokokken doch eine bedeutendere Rolle bei der Pneumonie spielen, spricht auch die Tatsache, dass die Hospitalisierungen bei Kindern in allen Altersgruppen nach Einführung der PCV7 zurückgegangen sind. Beispielsweise sah man in Grossbritannien bei den unter 15-Jährigen einen Rückgang um 19 Prozent und in den USA bei den unter 2-Jährigen um 39 Prozent.

Gleichzeitig erkannte man, dass schwere, ambulant erworbene Pneumonien eher mit Serotypen assoziiert sind, die nicht in PCV7 enthalten waren, nämlich die Serotypen 1, 3 und 19A, berichtete De Schutter. Auch auf die Empyem-Inzidenz sehe man keinen Effekt durch PCV7, was wenig erstaunlich sei angesichts der Tatsache, dass Empyeme in der Lunge häufig von Pneumokokken-Serotypen verursacht werden, die nicht in PCV7 enthalten waren (1, 3, 5, 7F, 19A). In

### TAKE HOME MESSAGE

- Nach Einführung der Pneumokokkenimpfung kam es zu einem Rückgang der Erkrankungen bei den geimpften Kindern.
- Dieser Rückgang fand sich nur bei Erkrankungen, die durch Pneumokokkenserotypen verursacht wurden, welche vom Impfstoff abgedeckt wurden: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F.
- Bei den Erkrankten wurden vermehrt Serotypen gefunden, die nicht in der PCV7-Vakzine enthalten waren, wie 1, 3, 7F und 19A. Diese sind nun in der PCV13 enthalten.
- Die Pneumokokkenimpfung schützt zum Teil auch vor Otitis media.

einigen Jahren wird sich zeigen, ob PCV13, die nun auch diese Serotypen abdeckt, hier eine Verbesserung bringen wird.

### So schützt die Pneumokokkenimpfung vor Otitis media

In den Zulassungstudien zeigte sich kein eindrucklicher Effekt der Pneumokokken-Impfung auf die Inzidenz der akuten Mittelohrentzündung, aber es fiel auf, dass rezidivierende und chronische Mittelohrentzündungen bei den geimpften Kindern seltener auftraten. Professor Ron Dagan von der Soroka Universität, Beer-Sheva, Israel, erläuterte in Den Haag, wie man sich dieses Phänomen erklären kann.

Betrachtet man alle Mittelohrentzündungen, dann stecken dahinter auf den ersten Blick je zur Hälfte Pneumokokken und Haemophilus-Bakterien. Auf den zweiten Blick jedoch zeigt sich, dass Haemophilus eher mit den schwierigeren, rezidivierenden und chronischen Mittelohrentzündungen assoziiert ist, während Pneumokokken bei den erstmaligen, akuten Otitiden das entscheidende Pathogen sind. Des Weiteren gibt es Anhaltspunkte dafür, dass eine gemischte Besiedelung mit Pneumokokken und Haemophilus mit Therapieresistenz, rezidivierender Otitis, Chronifizierung und vermindertem Ansprechen auf Antibiotika assoziiert ist.

«Man sieht ein deutliches Muster», sagte Dagan, «je komplizierter die Sache ist, umso eher handelt es sich um eine Mischinfektion.» Pneumokokkus und Haemophilus seien bei der Mittelohrentzündung nicht einfach zwei zufällig gleichzeitig vorkommende Erreger, sondern eher Kollaborateure in einer Biofilm-ähnlichen Lebensgemeinschaft. In einem Biofilm zu leben, ist von Vorteil für Bakterien, denn es macht sie unter anderem weniger angreifbar für Antibiotika. Tierversuche belegten, dass die Infektion mit Pneumokokken ohne Biofilm «kein Problem», Pneumokokken im Biofilm «ein gewisses Problem» und Pneumokokken plus Haemophilus im Biofilm «ein grosses Problem» seien, fasste Dagan Resultate der Grundlagenforschung zusammen, die seine These unterstützen. Demnach ist Pneumokokkus bei Otitis media der Pionier, auf dessen Boden sich mehr und mehr Haemophilus-Bakterien ausbreiten. Umkehrschluss: Verhindert man die Pneumokokkeninfektion, beugt man damit allem weiteren Ungemach im Mittelohr vor.

### Entwicklungen bei Otitis media seit Einführung der Impfung

Als Beispiel, dass seine These durch Erfahrungen in der Praxis bestätigt wird, nannte Dagan unter anderem eine kürzlich publizierte Studie\* aus Griechenland. Dort wurden die Ohrsekrete von Kindern mit Otitis media vor (n=3446) und nach (n=2134) Einführung der PCV7 bakteriell untersucht sowie der Anteil der Notfallkonsultationen wegen Otitis media mit Otorrhö vor und nach der Einführung von PCV7 gezählt. Das Resultat: Der Anteil der Notfallkonsultationen ging von 133/10000 auf 83/10000 zurück, ein Rückgang um 38 Prozent. Dieser Rückgang war grösstenteils den Pneumokokken-assoziierten Otitiden geschuldet (-48%; Haemophilus-assoziiert: -20%). Der Anteil an

Otitis media mit dem Pneumokokkuserotyp 19A (nicht in PCV7) stieg im Lauf der Jahre von 2 auf 25 Prozent. Penizillin-resistente Pneumokokken stiegen von 4 auf 13 Prozent, während der Anteil der Makrolid-resistenten Pneumokokken im gleichen Zeitraum von 44 auf 35 Prozent fiel.

Ähnliche Erfahrungen berichtete Dagan anhand seiner eigenen, noch unpublizierten Daten aus Israel.

Es sei plausibel, dass eine beachtliche Reduktion der Fälle komplizierter und chronischer Fälle von Otitis media zu erreichen ist, wenn mittels Impfung zumindest der Teil der Erstinfektionen mit den durch den Impfstoff abgedeckten Pneumokokkuserotypen verhindert werde, so Dagan. Auch wenn man nur einen Teil der akuten Mittelohrentzündungen im Kindesalter verhindere, habe das doch eine erhebliche Bedeutung für das Gesundheitswesen. So sei die Anzahl der Konsultationen und Verschreibungen im Zusammenhang mit Otitis media in den USA nach Einführung der Vakzine um zirka 40 Prozent gesunken, sagte Dagan.

### Wirtschaftlichkeit und Herdeneffekt

Auf die Kosten-Nutzen-Rechnung bezüglich der Pneumokokkenimpfung ging Professor Lorenzo Mantovani vom Zentrum für Pharmaökonomie, Federico Universität Neapel, näher ein. Er kam zu dem Schluss, dass aus wirtschaftlichen Überlegungen eine Durchimpfungsrate von 80 Prozent erreicht werden müsse. Andernfalls könne man das Geld sinnvoller im Gesundheitswesen investieren.

Diese 80-Prozent-Marke deckt sich mit den Empfehlungen, die eine Schweizer Autorengruppe bereits 2003 für PCV7 errechnet hatte. In der Schweiz wird dieses Soll erfüllt. Hier beträgt die PCV-Durchimpfungsrate bei den unter 2-Jährigen 85 Prozent, bei den 2- bis 4-Jährigen sind es 77 Prozent.

Ron Dagan wollte die rein wirtschaftliche Betrachtungsweise so nicht stehen lassen und wies in einem Pressegespräch zusätzlich auf die Bedeutung der Pneumokokkenimpfung auch für ältere, nicht geimpfte Personen hin. In den USA, Australien und Grossbritannien sei ein klarer Herdeneffekt zu erkennen, von dem auch nicht Geimpfte, wie beispielsweise die Grosseltern der geimpften Kleinkinder, profitierten. Pro geimpftes Kind seien statistisch betrachtet 2,2 Personen zusätzlich geschützt, sagte Dagan. Wie an der Impftagung in Fribourg im letzten Jahr berichtet wurde, ist ein entsprechender Herdeneffekt in der Schweiz bis anhin noch nicht erkennbar.

**Renate Bonifer**

29<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Satellitensymposium Pfizer: Addressing the new expectations in the prevention of pneumococcal diseases, Den Haag, 8. Juni 2011 und Pressekonferenz mit Ron Dagan, Scheveningen 9. Juni 2011.

\*Stamboulidis K et al. The Impact of the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine on the Epidemiology of Acute Otitis Media Complicated by Otorrhea. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2011; 30 (7): 551–555.

Dieser Bericht wurde von Pfizer finanziell unterstützt.