

Die Sterblichkeit invasiver Pneumokokken-erkrankungen ist hoch – Tun wir alles, um die Letalität zu senken?

The Burden of Invasive Pneumococcal Disease is High – Are we Doing Everything to Reduce the Mortality?

Autor

T. Welte

Institut

Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover

eingereicht 12. 7. 2012
akzeptiert nach Revision
17. 7. 2012

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1310131>
Online-Publikation: 16.8.2012
Pneumologie 2012; 66: 523–525
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Tobias Welte
Klinik für Pneumologie
Medizinische Hochschule
Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Welte.tobias@mh-hannover.de

Einleitung

Die Krankheitslast durch invasive Pneumokokkenerkrankungen (Invasive Pneumococcal Disease, IPD) ist nach wie vor hoch [1,2] und wird aufgrund demografischer Veränderungen mit einem Anstieg der Zahl älterer Patienten weiter steigen. Als häufigster Erreger oberer wie unterer Atemwegserkrankungen (Otitis media, ambulant erworbene Pneumonie) und als einer der wesentlichen Ursachen für eine Meningitis kommt *S. pneumoniae* bei Kindern und bei Erwachsenen eine herausragende Bedeutung zu. Pneumokokken besitzen eine Vielzahl verschiedener Pathogenitätsfaktoren, die einerseits die Translokation von Bakterien in die Blutbahn, also die Bakteriämie, begünstigen und andererseits für das Ausmaß des lokalen Gewebes Schadens wesentlich sind [3,4]. Im Gegensatz zu anderen Erregern ist bei Pneumokokken die Pathogenität und nicht eine zunehmende Resistenzentwicklung als wesentlicher Grund für die hohe Sterblichkeit anzusehen, die sich über Jahrzehnte nicht wesentlich verändert hat [1]. Neben der hohen Morbidität und Letalität sind die durch IPD und andere Pneumokokken-bedingte Erkrankungen verursachten Kosten für die Gesundheitssysteme erheblich.

Welche Möglichkeiten gibt es, dieser Entwicklung entgegenzusteuern?

Die Neuentwicklung von Antibiotika wird keinen Effekt auf die Krankheitslast von Pneumokokken-erkrankungen haben, und auch die Sterblichkeit von IPD würde wohl nicht wesentlich beeinflusst. Zwar ist in einigen Ländern ein Anstieg der Resistenz von Pneumokokken gegenüber den primär empfohlenen Beta-Laktam-Antibiotika und Alternativsubstanzen wie Makroliden oder Fluorchinolonen zu erkennen. Allerdings handelt es sich in der Regel um eine sogenannte Low-Level-Re-

sistenz, die bei ausreichender Dosierung dieser Substanzen keine klinischen Konsequenzen hat [5]. Zudem ist die Letalität an IPD zwischen Ländern mit niedriger und hoher Resistenzrate vergleichbar.

Aus dem gleichen Grunde kommt auch einer Verbesserung von Diagnostikverfahren zur schnelleren Erkennung von Pneumokokken keine wesentliche Bedeutung zu, da eine Pneumokokken-wirksame Therapie Bestandteil jeder Initialtherapie bei Atemwegsinfekten oder Meningitis ist.

Nicht antibiotische, primär gegen Virulenzfaktoren von Pneumokokken gerichtete Therapieverfahren (z.B. IgM-angereicherte Immunglobuline) sind zwar in der Entwicklung. Es wird jedoch noch viele Jahre dauern, bis Daten zur Effektivität und Sicherheit dieser Substanzen vorliegen.

Daher erscheint die Impfung gegen Pneumokokken die einzig bereits verfügbare und direkt umsetzbare Alternative zur Reduktion der durch diesen Erreger bedingten Krankheitslast. Mit der Einführung einer generellen Impfpflicht für Säuglinge und Kleinkindern bis 2 Jahre in vielen Ländern weltweit konnte eine dramatische Reduktion der Morbidität und Letalität von Kindern unter 5 Jahren erreicht werden [6]. Überraschenderweise konnte zusätzlich eine als Herdeneffekt beschriebene Reduktion der Erkrankungen nicht geimpfter Erwachsener um bis zu 50% beobachtet werden, die zudem noch mit einer Reduktion der Resistenz von Pneumokokken gegen die wesentlichen antibiotischen Substanzen einherging [7]. Grund hierfür ist, dass Kinder häufig asymptomatische Träger von Pneumokokken im Atemwegstrakt sind und diese Erreger dann an Erwachsene weitergeben, die dadurch schwer erkranken können. Im Kinderimpfprogramm kam ein gegen die sieben wichtigsten Pneumokokken gerichteter Konjugatimpfstoff (Prevenar®) zum Einsatz, der im Gegensatz zu dem bei Erwachsenen eingesetzten 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (z.B: Pneumovax®) sowohl eine B- als auch eine T-Zell-

immunität induziert und damit eine mukosale Immunität erzeugen kann [8]. Im Gegensatz zum Polysaccharidimpfstoff wird damit nicht nur die Bakteriämie beeinflusst, sondern es wird auch die Kolonisation des Erregers in den Atemwegen der Kinder verhindert, die die wesentliche Voraussetzung für die Übertragung des Erregers auf Erwachsene ist. Nicht kolonisierte Kinder haben zudem auch weniger Atemwegsinfekte und werden daher seltener antibiotisch behandelt, was den Rückgang der Antibiotikaresistenzen erklären könnte.

Für Erwachsene stand bisher nur der bereits erwähnte, gegen 23 Serotypen wirksame Polysaccharidimpfstoff zu Verfügung, für den ein Rückgang der Bakteriämierate und damit der Sterblichkeit an IPD belegt werden konnte. Ein Rückgang der Pneumonierate, also der Erkrankung, die im Wesentlichen zur Krankheitslast beiträgt, konnte nicht sicher belegt werden. Mehrere Meta-Analysen kamen zu dem Ergebnis, dass die Studien zu unterschiedlich im Design waren, um eine abschließende Aussage über die Effektivität des Polysaccharidimpfstoffs in dieser wichtigen Frage geben zu können [9, 10]. Herdenimmunität und Effekte auf die Antibiotikaresistenz waren aufgrund der fehlenden mukosalen Immunität ohnehin nicht zu erwarten.

Ein wesentliches Problem der Polysaccharidimpfstoffe war die Tatsache, dass die Immunogenität dieser Impfstoffe, gemessen als Produktion opsonierender Antikörper, mit zunehmendem Alter nachlässt [11]. Obwohl Antikörpertiter als Surrogatparameter für eine positive Impfantwort anerkannt sind, ist es jedoch unklar, welche Titer notwendig sind, um eine klinisch relevante Impfantwort auszulösen, und ab wann man mit einem Impfvorsagen rechnen muss. Eine japanische Studie zeigte einen Rückgang an IPD und an Pneumonien bei über 85-jährigen Altenheimbewohnern durch eine Impfung mit dem Polysaccharidimpfstoff [12]. Allerdings wurden in der Publikation eine Reihe von wesentlichen Fragen wie die begleitende Influenzaimpfung oder die Vergleichbarkeit der Patienten im Hinblick auf Begleiterkrankungen nicht thematisiert. Ein wesentliches Problem des Polysaccharidimpfstoffs könnte darin begründet sein, dass es gerade beim alten Menschen relativ schnell zu einem Abfall der Antikörpertiter kommt. Lange Jahre wurde daher weltweit – auch in Deutschland von der Ständigen Impfkommission (STIKO) – eine Auffrischungsimpfung nach fünf Jahren empfohlen. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Zweitimpfung nur in geringem Maße oder gar überhaupt nicht zu einer erneuten Antikörperbildung beiträgt [13]. Der Grund für dieses, Hyporeponsivitäts-Syndrom genannte Phänomen ist nicht abschließend geklärt. Möglicherweise werden Polysaccharidpartikel nicht vollständig abgebaut und langfristig in Immunorganen wie den Lymphknoten gelagert, was die Induktion einer Immunantwort negativ beeinflusst [8]. Die Wiederholungsimpfung wird daher nur noch in Ausnahmefällen (angeborene oder erworbene Immundefekte mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion, chronische Nierenkrankheiten/nephrotisches Syndrom) empfohlen [14].

Mit der Zulassung eines 13-valenten Konjugatimpfstoffes durch die EMA steht jetzt für Erwachsene ab 50 Jahre auch ein Konjugatimpfstoff zur Verfügung. Wenig überraschend hat dieser gegenüber dem 7-valenten um weitere sechs Serotypen erweiterte Impfstoff im Säuglings- und Kleinkindalter seine Wirksamkeit gezeigt [15]. Studien bei Erwachsenen über 50 Jahren zeigten für praktisch alle 13 im Impfstoff enthaltenen Serotypen eine bessere Antikörperantwort im Vergleich zum Polysaccharidimpfstoff. Effektivitätsstudien zur Reduktion der Prävalenz von Pneumokokkenerkrankungen beim Erwachsenen stehen aus.

Eine große, Placebo-kontrollierte Studie in den Niederlanden (CAPITA) – wo die Impfung mit Polysaccharid bisher nicht empfohlen war – läuft zurzeit, wird jedoch frühestens in zwei Jahren Ergebnisse liefern [16].

Die STIKO hat in einer Stellungnahme zur Zulassung von Prevenar13[®] erklärt, dass sie derzeit keine ausreichende Evidenzgrundlage für eine Änderung ihrer geltenden Empfehlung zur Pneumokokkenimpfung sieht (23-valente Polysaccharidimpfstoffe bei Patienten über 60 Jahre) [17]. Damit ist der 13-valente konjugierte Pneumokokkenimpfstoff zwar zugelassen, aber nicht erstattungsfähig. Dazu hätte es eines positiven Votums des gemeinsamen Bundesausschusses bedurft, der sich wiederum an den Empfehlungen der STIKO orientiert. Die STIKO begründet ihren Standpunkt damit, dass die Zulassung alleine aufgrund von Daten zur Immunogenität (Induktion opsonierender Antikörper) begründet ist und dass Effektivitätsdaten zur Verringerung der IPD und der Pneumonierate fehlen. Sie kündigt an, die Datenlage kritisch zu beobachten und nach Veröffentlichung der CAPITA-Studie möglicherweise neu zu entscheiden. Allerdings wird zu CAPITA bereits kritisch bemerkt, dass dies ja ein Vergleich mit Placebo sei und nicht etwa mit dem in Deutschland empfohlenen Polysaccharidimpfstoff. Die Stellungnahme der STIKO zeigt das ganze Dilemma im Bereich der Impfstoffentwicklung auf. Der 13-valente Konjugatimpfstoff ist deutlich teurer als der bisher benutzte Polysaccharidimpfstoff. Zudem ist er für Menschen über 50 Jahren zugelassen, sodass bei einer Bestätigung der Zulassung durch eine STIKO-Empfehlung größere Kosten durch die mehr geimpften Patienten auf die Gemeinschaft zukämen. Andererseits sind die Krankheitslast durch Pneumokokkenerkrankungen und damit die Kosten für diese Erkrankung bereits jetzt hoch. Da jedoch die Zahl der älteren und multimorbiden Patienten, die ein besonderes Risiko für Pneumokokkenerkrankungen haben, bei uns im Wachsen begriffen ist, werden diese Kosten noch ansteigen. Eine erfolgreiche Präventionsmaßnahme könnte also erheblich Kosten einsparen [18].

Natürlich hat die STIKO mit ihrem Argument Recht, dass Effektivitätsstudien bei Erwachsenen für den neuen Impfstoff fehlen. Allerdings sind die Studien zum bisher empfohlenen Polysaccharidimpfstoff auch nur bedingt überzeugend. Zumindest für IPD gibt es eine gewisse Sicherheit, für Pneumonien, die Erkrankung mit der wesentlich höheren Krankheitslast, ist dies jedoch umstritten. Im Säuglings- und Kleinkinderbereich hat der Konjugatimpfstoff überzeugende Ergebnisse in vielerlei Hinsicht geliefert. Zwar sind diese Ergebnisse nicht unbedingt direkt auf den Erwachsenenbereich übertragbar, aber die im Vergleich zu den Polysaccharidimpfstoffen deutlich besseren Immunogenitätsdaten lassen eine höhere Effektivität auch beim Erwachsenen vermuten [19]. Große klinische Impfstudien mit mehr als 100 000 Patienten sind teuer und zeitaufwendig. Sie sind auch gar nicht einfach durchführbar, weil man ja in Ländern, in denen die Polysaccharidimpfung seit Jahren durchgeführt wird, nur schwer Patienten rekrutieren kann, die noch nicht geimpft sind. Man kann jedoch den Effekt eines neuen Impfstoffs nur in impfnativen Patientengruppen wirklich beurteilen. Die CAPITA-Studie ist deswegen in die Niederlande vergeben worden, weil es dort bisher keine Impfempfehlung gab, sodass die Gesamtbevölkerung für die Studie rekrutierbar war. Weil jedoch die Niederländer dem Polysaccharidimpfstoff bis dato skeptisch gegenüberstanden, planten sie logischerweise eine Placebo-kontrollierte Studie, die dann möglicherweise in Deutschland nicht anerkannt wird, weil hier ja der Polysaccharidimpfstoff positiv gesehen wird und man lieber einen Head-to-Head-Vergleich zwischen beiden Impfstoff-

fen gehabt hätte. Was dann? Eine weitere große Effektivitätsstudie mit all den Kosten und Schwierigkeiten in der Rekrutierung, die dann vielleicht 2018 oder noch später fertig wird? Nehmen wir nur einmal an, dass sich am Ende eine Überlegenheit des Konjugatimpfstoffs zeigen lässt, wofür es ja durchaus Anhaltspunkte gibt. Dann wird die Empörung groß sein, weil wir über Jahre der Bevölkerung den vielleicht besseren Impfstoff vorenthalten haben, mit allen Konsequenzen im Hinblick auf die Krankheitslast an Pneumokokken-Erkrankungen.

Die STIKO ist sich der Problematik ihrer Entscheidung durchaus bewusst. Sie setzt deswegen noch auf ein zweites Argument zugunsten des Polysaccharidimpfstoffs. Dieser deckt nämlich 23 Pneumokokkenserotypen gegenüber nur 13 des Konjugatimpfstoffs ab, die Coverage ist also deutlich höher. Dem kann man entgegenhalten, dass einerseits die Serotypen, die vor allem mit einer Steigerung der Sterblichkeit von IPD verbunden sind, im 13-valenten Impfstoff enthalten sind [20] und andererseits die Krankheitslast durch die zusätzlich im Polysaccharidimpfstoff enthaltenen Serotypen deutlich geringer ist. Zusätzlich muss gefragt werden – und das scheint mir entscheidend –, was eine erweiterte Serotypenabdeckung nutzt, wenn die Impfantwort geringer ist und damit die Schutzwirkung reduziert sein könnte. Infektionskrankheiten haben über die Jahrzehnte nichts von ihrem Schrecken verloren. Dort, wo sie erfolgreich bekämpft werden konnten, ist das vor allem Präventions- und damit in der Regel Impfstrategien zu verdanken, und nicht primär den Fortschritten in der Therapie. Evidenzbasierte Medizin ist die Basis für Entscheidungen zur Zulassung und Erstattung von Medikamenten, auch von Impfstoffen. In Anbetracht der Bedrohung durch Infektionskrankheiten – und Pneumokokkenerkrankungen kommt hier eine große Bedeutung zu – muss jedoch überprüft werden, wie viel Evidenz notwendig ist, um am Ende zu einer Empfehlung für einen Impfstoff zu kommen. Schaden kann nämlich nicht nur durch eine zu liberale, sondern auch durch eine zu restriktive Empfehlung entstehen. Ich würde mich freuen, wenn die STIKO die Entscheidung zum Konjugatimpfstoff noch einmal kritisch überdenken würde.

Interessenkonflikt



T. Welte hat Gelder für Vorträge von Pfizer, Sanofi Aventis, Novartis und MSD erhalten und ist Mitglied eines Advisory Boards von Pfizer, Novartis und MSD.

Literatur

- 1 Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71–79
- 2 Ludwig E, Bonanni P, Rohde G et al. The remaining challenges of pneumococcal disease in adults. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 57–65
- 3 van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet* 2009; 374 (9700): 1543–1556
- 4 Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T et al. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 557–591
- 5 Yu VL, Chiou CC, Feldman C et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 230–237
- 6 Whitney CG, Plishvili T, Farley MM et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006; 368: 1495–1502
- 7 Stephens DS, Zughair SM, Whitney CG et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet* 2005; 365: 855–863
- 8 Pletz MW, Maus U, Krug N et al. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaptation of the species. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 199–206
- 9 Moberley SA, Holden J, Tatham DP et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23: 01 CD000422
- 10 Huss A, Scott P, Stuck AE et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 48–58
- 11 Lee H, Nahm MH, Kim KH. The effect of age on the response to the pneumococcal polysaccharide vaccine. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 60
- 12 Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c1004
- 13 de Roux A, Schmöle-Thoma B, Siber GR et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1015–1023
- 14 Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2011. *Epid Bull* 2011; 30: 275–294
- 15 Bryant KA, Block SL, Baker SA et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2010; 125: 866–875
- 16 Hak E, Grobbee DE, Sanders EA et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 2008; 66: 378–383
- 17 Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Stellungnahme zur Impfung Erwachsener gegen Pneumokokken. *Epid Bull* 2012; 7: 55–56
- 18 Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP et al. Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 2012; 307: 804–812
- 19 Schwarz TF, Flamaing J, Rümke HC et al. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged ≥65 years. *Vaccine* 2011; 29: 5195–5202
- 20 van der Linden M, Weiß S, Falkenhorst G et al. Four years of universal pneumococcal conjugate infant vaccination in Germany: Impact on incidence of invasive pneumococcal disease and serotype distribution in children. *Vaccine* 2012 Jul 4