

## CAPNETZ

## Einfluss der Pneumokokkenimpfung auf die Serotypenverteilung im Erwachsenenalter

*Streptococcus pneumoniae* ist nach wie vor der häufigste und wichtigste bakterielle Erreger der ambulant-erworbenen Pneumonie (CAP). Darüberhinaus stellt die Pneumokokken-Pneumonie die Hauptlast der Pneumokokken-Erkrankungen im Erwachsenenalter und ihre Prävention damit ein wichtiges Impfziel dar.

Zur Verfügung stehen dafür 2 bei Erwachsenen zugelassene Impfstoffe: Die 23-valente Polysaccharidvakzine (PPV23) mit gesicherter Wirksamkeit gegen die Pneumokokkenbakteriämie aber fraglicher Wirksamkeit bei der nicht-bakteriämischen Pneumokokken-Pneumonie und die schmalere, 13-valente Konjugat-Vakzine (PCV13, ehemaliger „Kinderimpfstoff“) mit gesicherter Wirksamkeit bei Bakteriämie und nicht-bakteriämischer Pneumokokken-Pneumonie [1, 3].

Derzeit wird eine rege Diskussion zwischen den Fachgesellschaften und Impfkommissionen geführt, welches die beste Impfstrategie zur Prävention von Pneumokokken-Erkrankungen beim Erwachsenen ist [5]. Die aktuelle Impfempfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch Institut sieht für die Standardimpfung ab 60 Jahren weiterhin die Einmalgabe von PPV23 vor,

während PCV13 derzeit nur für die Indikationsimpfungen empfohlen wird [9]. Die sächsische und die US-amerikanische Impfkommission hingegen empfehlen eine sequenzielle Impfung mit zunächst PCV13 gefolgt von PPV23 als Standardimpfung im Erwachsenenalter [2, 8]. Die STIKO empfiehlt dieses Vorgehen lediglich bei Patienten mit Immunsuppression [9]. Argumente der STIKO gegen den Einsatz von PCV13 als Standardimpfung beim Erwachsenen sind u.a. die Herdenprotektionseffekte nach Einführung der Konjugatvakzinen (PCV7 in 2006 abgelöst durch PCV13 in 2009) bei Kleinkindern.

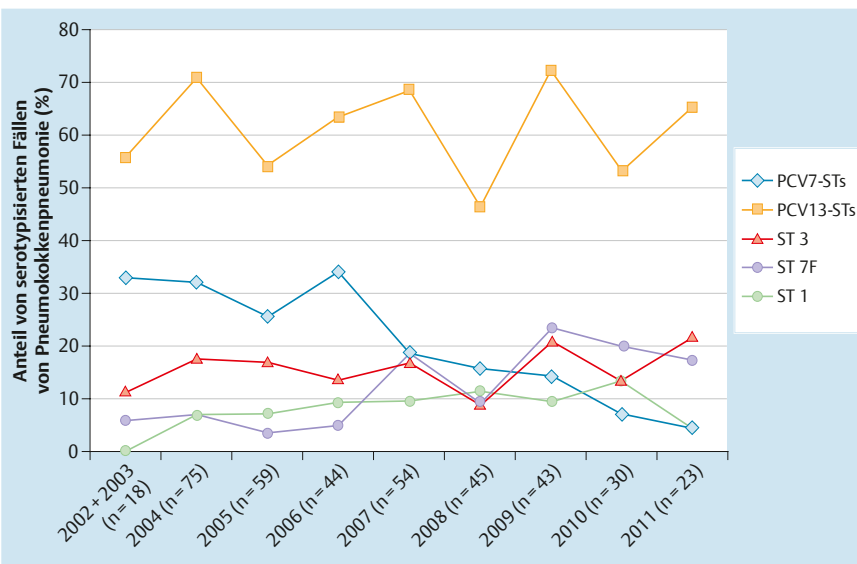
Die Impfung der Kleinkinder, die das Hauptreservoir der Pneumokokken darstellen, mit PCV7 führte in vielen Ländern zu einem deutlichen Rückgang der 7 Serotypen auch bei Infektionen von ungeimpften Erwachsenen. Diese Herden-

protektionseffekte sind für alle Altersklassen v.a. für invasive Pneumokokken-Infektionen (IPD) mit Nachweis des Erregers in sterilem Material wie Blut, Pleuraflüssigkeit oder Liquor belegt [4]. Allerdings bleibt unklar, wie stark diese Herdenprotektionseffekte bei nicht-bakteriämischer Pneumokokken-Pneumonie ausgeprägt sind, denn die meisten Pneumokokken-Pneumonien werden in der Praxis mit dem klassischen Urinantigentest diagnostiziert, der keine Differenzierung der Pneumokokken-Serotypen zulässt [7].

Ziel der vorliegenden CAPNETZ-Studie war es daher mit Hilfe eines neuen Serotyp-spezifischen Urinantigentests die Verteilung der in der 13-valenten Konjugatvakzine (PCV13)-enthaltenen Impfsertypen bei Erwachsenen mit Pneumokokken-Pneumonie retrospektiv zu untersuchen [6]. Dieser neue Urinantigentest detektiert nur die 13 Serotypen, die durch die Impfung erfasst werden und wird derzeit nur für Forschungsprojekte eingesetzt. Hierfür standen die Urinproben von 618 CAPNETZ-Patienten mit nachgewiesener Pneumokokken-Pneumonie sowie von 100 Patienten mit CAP ohne Erregernachweis zur Verfügung.

Insgesamt wurden 4 verschiedene Patientengruppen untersucht: Die erste Gruppe beinhaltete Patienten mit Pneumokokken-Pneumonie in den Jahren zwischen 2002 und 2006 (vor Einführung von PCV7), bei denen mit kulturellen Standardmethoden der Pneumokokken-Serotyp bestimmt werden konnte. Diese Gruppe von 112 Patienten war erforderlich, um die Treffsicherheit des neuen serotyp-spezifischen Urinantigentests bei Langzeit-eingefrorenen Urinproben zu ermitteln. Der serotypspezifische Urinantigentest erzielte eine hohe Spezifität für alle 13 Impfsertypen (98 – 100%) und eine hohe Sensitivität von 85 – 100% für den Serotyp 1, 7F, 9V, 14, 19A, 23F sowie für alle Serotypen bei bakteriämischer Pneumonie. Eine niedrigere Sensitivität für einige Urinproben bei Patienten mit nicht-bakteriämischer Pneumonie (insbesondere für Serotyp 19F) könnte zu einer Unterschätzung des Anteils der PCV13-Impfsertypen bei CAP in dieser Studie geführt haben.

Um den Einfluss der Kinderimpfung beurteilen zu können, wurden 2 weitere Patientengruppen mit unbekanntem Serotyp vor und nach Einführung von PCV7 verglichen: 196 Patienten im Zeitraum 2002



**Abb. 1** Verteilung der Pneumokokken-Serotypen abgedeckt durch PCV7 (PCV7-STs), PCV13 (PCV13-STs), Serotyp 3 (ST 3), Serotyp 7F (ST 7F) und Serotyp 1 (ST 1) bei Pneumokokken-Pneumonie im Erwachsenenalter in den Jahren von 2002 bis 2011.

bis 2006 (nicht-bakteriämische Pneumonien n=182; bakteriämische Pneumonien n=14) gegenüber 195 Patienten im Zeitraum von 2007 bis 2011 (nicht-bakteriämische Pneumonien n=176; bakteriämische Pneumonien n=19).

Im Beobachtungszeitraum kam es zu einem deutlichen Rückgang der in PCV7 enthaltenen Serotypen von insgesamt 30,6% (60 von 196 Patienten) Prä-PCV7 auf lediglich 13,3% (26 von 195 Patienten) Post-PCV7 ( $p < 0,001$ ). Darüberhinaus zeigte sich in der zweiten Periode das komplette Verschwinden der PCV7-Serotypen bei bakteriämischer Pneumonie. Bis Ende 2011 blieb allerdings die Erfassungsrate durch PCV13 – mit 60% bei nicht-bakteriämischer Pneumonie und 79% bei bakteriämischer Pneumonie – unverändert hoch. Dies war durch einen Anstieg der 6 zusätzlichen, nicht in PCV7 enthaltenen, Impferotypen von PCV13 (Serotyp 1, 5, 3, 6A, 7F und 19A) bedingt. Wie in **Abb. 1** dargestellt, kam es somit nach Einführung der PCV7-Impfung bei Kleinkindern in 2006 zu einem Anstieg von insbesondere Serotyp 3, Serotyp 7F und Serotyp 1 bei Pneumokokken-Pneumonie im Erwachsenenalter.

Desweiteren wurde in der vorliegenden Studie noch eine vierte Gruppe von 97 Patienten mit CAP unklarer Ätiologie inkludiert. Obwohl in dieser Gruppe mittels Standardmethoden kein Erreger nachgewiesen werden konnte, detektierte der neue serotypenspezifische Urinantigentest noch in 7% PCV13-Serotypen und damit eine Pneumokokken-Pneumonie.

## Résumé

Zusammenfassend zeigte unsere Studie nach Einführung der Pneumokokken-Konjugatvaccine bei Kleinkindern ein Verschwinden der PCV7-Serotypen bei bakteriämischer Pneumonie und einen statistisch signifikanten Rückgang bei nicht-bakteriämischer Pneumonie des Erwachsenen. Allerdings fand sich keine Herdenprotektion für die 6 zusätzlichen Serotypen von PCV13, insbesondere nicht für den häufigen Serotyp 3 [2]. Auch aktuelle Daten für IPD in Deutschland 2015/2016 [10] zeigen, dass die 6 zusätzlichen PCV13-non-PCV7-Serotypen noch immer ein Viertel aller Serotypen bei IPD im Erwachsenenalter ausmachen. Insbesondere für den Serotyp 3, der zu den häufigsten Serotypen bei IPD in Deutschland

zählt, zeigte sich kein relevanter Herdenprotektionseffekt. Eine mögliche Limitation unsere Studie ist die kurze Beobachtungszeit von nur 2 Jahren nach der Empfehlung von PCV13 anstelle von PCV7 für die Kinderimpfung in 2009. Eine Folgestudie zur Evaluierung möglicher Herdenprotektionseffekte nach 2011 wird derzeit durchgeführt.

Prof. Mathias W. Pletz und Dr. Christina Forstner für die CAPNETZ-Gruppe

## Literatur

- 1 Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114–1125
- 2 Kim DK, Bridges CB, Harriman KH et al. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 91–92
- 3 Moberley S, Holden J, Tatham DP et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD000422
- 4 Pilishvili T, Lexau C, Farley MM et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 32–41
- 5 Pletz MW, Ewig S, Heppner HJ et al. Stellungnahme zur Empfehlung der Pneumokokken-Impfung für Erwachsene. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) *Pneumologie* 2015; 69: 633–637
- 6 Pletz MW, Ewig S, Rohde G et al. Impact of pneumococcal vaccination in children on serotype distribution in adult community-acquired pneumonia using the serotype-specific multiplex urinary antigen detection assay. *Vaccine* 2016; DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.03.052
- 7 Pletz MW, von Baum H, van der Linden M et al. The burden of pneumococcal pneumonia – experience of the German competence network CAPNETZ. *Pneumologie* 2012; 66: 470–475
- 8 Sächsische Impfkommission (SIKO). Empfehlungen der Sächsischen Impfkommission zur Durchführung von Schutzimpfungen im Freistaat Sachsen. [www.gesunde.sachsen.de/download/luas/LUA\\_HM\\_Impfempfehlungen\\_E1.pdf](http://www.gesunde.sachsen.de/download/luas/LUA_HM_Impfempfehlungen_E1.pdf); Stand: 1. Januar 2016
- 9 STIKO. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut 2016/2017. *Epidemiologisches Bulletin* 2016; Nr. 34: 301–338
- 10 van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S et al. Effects of infant pneumococcal conjugate vaccination on serotype distribution in invasive pneumococcal disease among children and adults in Germany. *PLoS One* 2015; 10: e0131494

## Migrationsmedizin

# Lungenentzündung durch Trinken von Benzin

Menschen auf der Flucht sind zahlreichen Gefahren ausgesetzt. Wissenschaftler berichten nun erstmals über lebensbedrohliche und teilweise tödliche Lungenentzündungen, die wahrscheinlich durch das Trinken von Benzin während der Bootsflucht über das Mittelmeer verursacht wurden. Die Veröffentlichung (*The Lancet* 2016; 388: 2350–2351) soll Ärzte, die Flüchtlinge behandeln, für diese Erkrankung sensibilisieren. 2015 sind mehr als 1 Mio. Menschen vor Krieg und Vertreibung nach Europa geflüchtet. Auf der gefährlichen Reise über das Mittelmeer versterben jede Woche zahlreiche Flüchtlinge. Während das hohe Risiko bekannt ist, das die Überfahrt in Schlauchbooten mit sich bringt, wurde eine Gesundheitsgefahr für die Flüchtenden bisher nicht wahrgenommen: das Trinken von Benzin. Die Schleuser verabreichen den Menschen auf der Bootsüberfahrt teilweise Benzinmischungen, um sie ruhigzustellen. Das gesundheitliche Risiko ist hoch: Benzin besteht aus aromatischen Kohlenwasserstoffen und kann schwerste Entzündungen der Lunge und andere Vergiftungen verursachen. Besonders problematisch ist, dass die Symptome der Erkrankung wie Fieber und Luftnot zunächst einer „normalen“ bakteriellen Lungenentzündung ähneln. Daher werden sie bei der medizinischen Untersuchung nach der Flucht oft verkannt. Auch in Röntgen- und CT-Aufnahmen lässt sich kein Hinweis auf die Ursache und die Gefährlichkeit der Erkrankung feststellen. Außerdem treten die Symptome oft erst nach Wochen auf. Die Sprachbarriere zwischen Geflüchteten und Ärzten macht es zusätzlich schwierig, den direkten Zusammenhang herzustellen. Den Wissenschaftlern gelang es nach sorgsamem Befragung der Dolmetscher und Patienten sowie gemeinsamer Auswertung von 3 Patientenfällen, den mutmaßlichen Zusammenhang zwischen Benzinmischungen und Lungenentzündung bei Bootsflüchtlingen erstmals zu beschreiben. Einer der Fälle war dabei von einem ehemaligen Mitarbeiter des Klinikums in den USA erfasst worden. Ein Fall verlief tödlich.

Nach einer Mitteilung des Klinikums rechts der Isar der TU München