

Die Prävention von Pneumokokkeninfektionen durch die Impfung¹

K. Mühlemann, P. Francioli
und die Kommission* für Epidemiologie von Infektionskrankheiten
der Schweizerischen Gesellschaften für Infektiologie, Mikrobiologie,
Tropenmedizin und Sozial- und Präventivmedizin

Die Bedeutung der Pneumokokkeninfektionen

Streptococcus pneumoniae ist eines der bedeutendsten humanpathogenen Bakterien weltweit. Pneumokokken sind der zweithäufigste Erreger einer bakteriellen Meningitis und die häufigste Ursache einer ambulant erworbenen Pneumonie und einer akuten Otitis media. Bakteriämie, Sinusitis und Bronchitis sind weitere klinische Manifestationsarten einer Pneumokokkeninfektion. Betroffen sind am häufigsten Kleinkinder unter 2 Jahren und Erwachsene über 64 Jahren sowie Personen mit chronischen Grunderkrankungen. Die durch Pneumokokken verursachte Morbidität und Mortalität ist trotz verfügbarer Antibiotikatherapie hoch. Die weltweit rasch zunehmende Häufigkeit und Verbreitung von Pneumokokken mit einer Penizillinresistenz bildet ein ernstes Problem.

Häufigkeit der invasiven Pneumokokkeninfektion in der Schweiz

Häufigkeitsangaben über Pneumokokkeninfektionen stehen nur wenige zur Verfügung. Dies beruht hauptsächlich auf einem Fehlen von einfachen, sensitiven und spezifischen Hilfsmitteln zur Diagnose und Überwachung von invasiven und nicht-invasiven Pneumokokkeninfektionen in der ambulanten Praxis und im Spital. Pneumokokkeninfektionen waren in der Schweiz bis anhin nicht meldepflichtig. Mit der neuen

Meldeverordnung werden ab 1999 kulturell bestätigte, invasive Infektionen erfasst. Basierend auf Spitalstatistiken werden in der Schweiz jährlich mindestens 1500 Patienten mit einer Pneumokokkenpneumonie, 100 mit einer Pneumokokkenmeningitis und 150 mit einer Pneumokokkenbakteriämie hospitalisiert [1]. Die Inzidenz einer hospitalisationsbedürftigen Pneumokokkenpneumonie beträgt demnach in der Schweiz 15 Fälle pro 100 000 Einwohner insgesamt. Von den in der Schweiz etwa 1500 hospitalisierten Patienten mit einer Pneumokokkenpneumonie sind etwa zwei Drittel über 64 Jahre alt. Die Inzidenz beträgt demnach etwa 50 Fälle pro 100 000 Erwachsene über 64 Jahre [1]. Die jährliche Inzidenz bei Kindern unter 2 Jahren beträgt etwa 11 Fälle pro 100 000 [2]. Dies entspricht etwa der Hälfte aller hospitalisationsbedürftigen Kinder mit einer invasiven Pneumokokkeninfektionen. Die hier genannten Zahlen liegen in Wirklichkeit wahrscheinlich einiges höher. Einerseits ist die Datenerhebung mittels der Spitalstatistik unvollständig, und es werden nur hospitalisierte und entsprechend abgeklärte Fälle berücksichtigt. Andererseits wird ein grosser Anteil der Pneumokokkenpneumonien ambulant behandelt. Zudem kann bei einer Pneumokokkenpneumonie oft keine Erregerdiagnose gestellt werden.

Entgegen Berichten aus anderen Ländern konnte in der Schweiz zumindest bei Kindern in den letzten Jahren keine Zunahme der Infektionshäufigkeit durch Pneumokokken beobachtet werden [2, 3]. Pneumokokkeninfektionen zeigen eine saisonale Häufung in den Wintermonaten. In der Literatur werden mehrere Epidemien von Pneumokokkenpneumonien bei (nicht geimpften) Personen in Institutionen wie Pflege- und Altersheimen oder Gefängnissen beschrieben [4–8]. Epidemien sind aber insgesamt selten. Bei hospitalisierten Patienten mit einer invasiven Pneumokokkeninfektion müssen keine speziellen Hygienemassnahmen getroffen werden.

Letalität

Die Letalität einer invasiven (bakteriämischen) Pneumokokkeninfektion ist trotz verfügbarer Antibiotikatherapie hoch, vor allem bei älteren Personen, Splenektomierten und Patienten mit Grunderkrankungen. Sie wird auf 15–20% bei Erwachsenen und 30–40% bei über 64jährigen Personen geschätzt. Bei Kindern in der Schweiz beträgt die Letalität einer invasiven Pneumokokkeninfektion etwa 6%. Sie ist höher bei einer Meningitis (8,5%) und einer Sepsis (8,8%) als bei einer Pneumonie (0,9%). In den USA verursachen Pneumokokkeninfektionen etwa 40 000 Todesfälle pro Jahr [5]. Auf die Schweiz extrapoliert ergäbe dies etwa 1100 Todesfälle pro Jahr.

Antibiotikaresistenz

Angesichts dieser beträchtlichen Morbidität und Mortalität kommt der Prävention von Pneumokokkeninfektionen ein hoher Stellenwert zu. Zudem lässt die weltweit rasch zunehmende Häufigkeit von Pneumokokkenisolaten mit verminderter Empfindlichkeit gegen Penizillin und Multiresistenz gegen

¹ Dieser Beitrag wurde von der Schweizerischen Kommission für Impffragen eingesehen und gutgeheissen.

* Mitglieder: Dominique Blanc, André-P. Burnens, Patrick Francioli (Präsident), Daniel Germann, Christoph Hatz, Kathrin Mühlemann, Didier Pittet, Pierre-Alain Raebler, Robert Steffen, Nicolas Troillet, Rainer Weber, Andreas Widmer

Korrespondenz:
Dr. Kathrin Mühlemann
Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universität Bern
Friedbühlstrasse 51
CH-3010 Bern
E-mail: muehlemann@imm.unibe.ch

Tabelle 1

Indikationen für eine Pneumokokkenimpfung und Boosterdosis gemäss den Empfehlungen der Centers for Diseases Control (CDC) 1997.

Impfindikation	Evidenz ^a	Effizienz ^b	Boosterdosis ^c
immunkompetente Personen			
Personen >64 Jahre	A	75%	zweite Dosis nach 5 Jahren (wenn <65 Jahre bei erster Impfung)
Personen 2–64 Jahre mit chronischer Herz- oder Lungenerkrankung ^d oder Diabetes mellitus	A	65%–84%	keine
Personen 2–64 Jahre mit funktioneller oder anatomischer Asplenie ^e	A	77%	falls >10 Jahre zweite Dosis nach 5 Jahren, falls <11 Jahre zweite Dosis nach 3 Jahren
Personen 2–64 Jahre mit Alkoholabusus, chronischer Leberzirrhose oder zerebraler Liquorfistel	B		keine
immunsupprimierte Personen			
Personen über 2 Jahre mit HIV-Infektion, Leukämie, Lymphom, Morbus Hodgkin, Multiplem Myelom, generalisiertem Malignom, chronischer Niereninsuffizienz oder nephrotischem Syndrom, immunsuppressiver Therapie (inklusive langzeitige Steroidtherapie) und Organ- oder Knochenmarkstransplantation	C	? ^b	falls >10 Jahre zweite Dosis nach 5 Jahren, falls <11 Jahre zweite Dosis nach 3 Jahren

^a A = starke epidemiologische Evidenz und klinischer Nutzen stützen die Impfpflichtung.

B = nur mässige Evidenz für die Impfpflichtung.

C = Impfeffizienz nicht bewiesen; das hohe Risiko einer schweren Pneumokokkeninfektion, der mögliche Nutzen und die Sicherheit der Impfung rechtfertigen jedoch eine Impfpflichtung.

^b Basierend auf Butler et al. 1993 [17]. Die Daten zur Schutzwirkung bei immunsupprimierten Patienten bewegen sich zwischen 0% und 64% mit grosser statistischer Unsicherheit.

^c Die Evidenz für diese Empfehlungen entsprechen der Kategorie C.

^d Eingeschlossen: Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, chronische, obstruktive Bronchitis, Emphysem.

^e Sichelzellanämie und Splenektomie.

andere wichtige Antibiotika wie Cephalosporine und Makrolide befürchten, dass schwer verlaufende Pneumokokkeninfektionen in Zukunft noch häufiger werden. Obwohl in der Schweiz Pneumokokken mit einer hohen Penicillinresistenz bis anhin noch selten sind, nehmen sie doch zu (Abb. 1). Penicillinresistente Pneumokokken tragen häufig die Kapsel-Serotypen 6, 14, 19 oder 23, welche alle im gegenwärtigen Impfstoff enthalten sind.

Prävention

Die aktive Schutzimpfung ist z. Z. die wichtigste Strategie zur Prävention von Pneumokokkeninfektionen. Obwohl die Wirksamkeit des derzeit verfügbaren Impfstoffs nicht ideal ist, könnten durch die Impfung etwa die Hälfte der invasiven Pneumokokkeninfektionen verhindert werden [5]. Über 90% der Patienten mit einer invasiven Pneumokokkeninfektion haben mindestens einen bekannten Risikofaktor, sei es Alter >64 Jahre, chronische Herz- und Lungenerkrankungen, Immunsuppression, Asplenie oder eine HIV-Infektion, welche als Impfindikationen gelten.

Im folgenden soll eine Übersicht gegeben werden über die Wirksamkeit des Impfstoffs, seine Sicherheit, die Impfindikationen (gestützt auf die neuesten Emp-

fehlungen des CDC) und dessen Indikationen. Ebenso werden Gründe für eine zu wenig häufige Anwendung des Impfstoffs besprochen.

Pneumokokkenimpfung

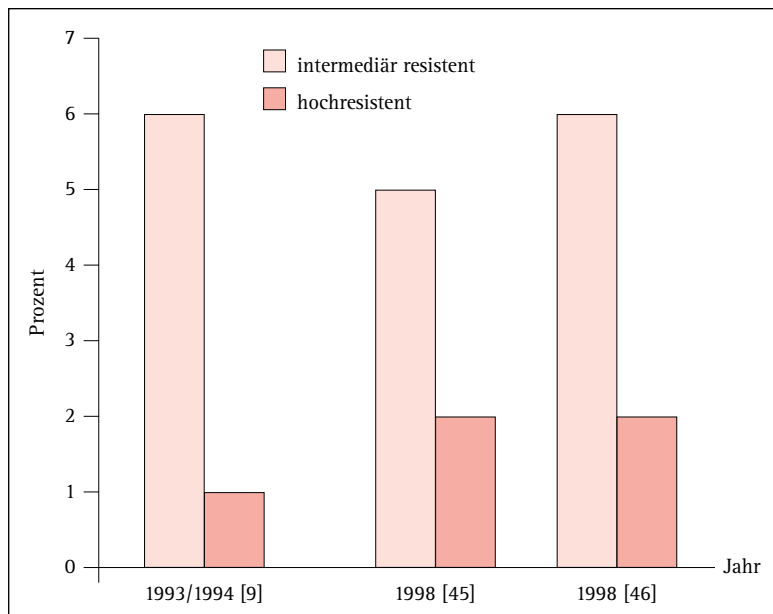
Der 23-valente Polysaccharidimpfstoff

Seit 1977 stand ein zunächst 14-valenter und heute 23-valenter Pneumokokkenimpfstoff zur Verfügung. Gegenwärtig sind zwei gleichwertige Produkte im Handel: Pneumovax[®] 23 (Merck & Co) und PNU-Imune[®] 23 (Lederle Laboratorien). Der Impfstoff enthält die gereinigten Kapselpolysaccharide der 23 epidemiologisch wichtigsten Pneumokokkenserotypen. In der Schweiz werden damit über 90% der invasiven Serotypen erfasst [9]. Polysaccharide in nicht-konjugierter Form sind schlechte Immunogene und erzeugen keine T-Zell-abhängige Immunantwort und somit kein Immungedächtnis. Die Schutzwirkung von Polysaccharidimpfstoffen ist deshalb vor allem bei Kindern unter 2 Jahren und bei Personen mit einer geschwächten Immunabwehr beschränkt (siehe unten).

Der Impfstoff wird als 0,5-ml-Dosis intramuskulär oder subkutan verabreicht. Andere Impfstoffe, z. B.

Abbildung 1

Penicillinresistenz bei Pneumokokken in der Schweiz.



gegen Influenza, Diphtherie-Tetanus (kombiniert) und Poliomyelitis, können ohne ein Risiko von verstärkten Nebenwirkungen gleichzeitig, aber örtlich getrennt, verabreicht werden [10]. Für ausgewählte Risikogruppen (siehe unten und Tab. 1), bei denen Antikörpertiter nach der Impfung rasch abfallen, wird eine Boosterdosis nach 3 bis 5 Jahren empfohlen.

Nebenwirkungen

Basierend auf einer langjährigen, klinischen Erfahrung kann der Pneumokokkenimpfstoff als sicher beurteilt werden. Ungefähr 30–50% der Geimpften entwickeln leichte Lokalreaktionen (Rötung, Schwellung oder Schmerz), welche innert 48 Stunden wieder abklingen. Mässige systemische Symptome (Fieber, Unwohlsein) oder schwere Lokalreaktionen werden selten beobachtet. Ebenso sind schwere Allgemeinreaktionen wie z.B. eine Anaphylaxie sehr selten. Neurologische Erkrankungen wie Parästhesien und Guillain-Barré-Syndrom wurden sehr selten nach einer Impfung beobachtet, konnten aber nicht kausal mit dieser in Zusammenhang gebracht werden. Die Boosterimpfung kann häufiger Lokalreaktionen erzeugen und das Risiko einer Nebenwirkung korreliert mit der Höhe des Antikörpertiters vor Impfung. Zum Beispiel wurden in einer kürzlich erschienenen Arbeit bei 11% der Patienten mit einer Boosterdosis und 3% der Patienten mit einer ersten Dosis eine Lokalreaktion von mehr als 10 cm beobachtet [11]. Die Reaktionen bildeten sich aber nach kurzer Zeit (Mittel 3 Tage) wieder zurück. Die höhere Rate von relativ harmlosen Nebenwirkungen ist aber keine Kontraindikation für eine Boosterdosis.

Eine Boosterdosis war früher mit 14-valentem Polysaccharidimpfstoff wegen möglicher allergischer Komplikationen kontraindiziert. Dieses Problem be-

steht mit dem heute verfügbaren 23-valenten Impfstoff nicht mehr. Es kann deshalb auch bei unbekannter Impfanamnese geimpft werden.

Schutzwirkung der Impfung

Invasive Infektionen

Kontrollierte Studien, die vor der Einführung der Impfung durchgeführt wurden, ergaben eine signifikante Reduktion von Pneumonien durch die Impfung bei Goldminenarbeitern in Südafrika und jungen Erwachsenen in den USA [5, 12]. Spätere kontrollierte Studien in Risikopopulationen zeigten jedoch widersprüchliche Resultate (geschätzte Schutzwirkung von 0–100% in den verschiedenen Studien). Methodologische Schwierigkeiten, wie statistische Impräzision durch zu kleine Studienpopulationen, fehlende Vergleichbarkeit von geimpften und nicht-geimpften Kollektiven und mangelnde Sensitivität und Spezifität der Diagnostik von Pneumokokkeninfektionen können mindestens zum Teil für diese Diskrepanzen verantwortlich gemacht werden. Eine erst kürzlich erschienene, kontrollierte Studie aus Schweden fand keine Schutzwirkung der 23-valenten Pneumokokkenimpfung bei Patienten mit einer kürzlich durchgemachten, ambulant erworbenen Pneumonie [13]. Von den insgesamt 35 beobachteten Pneumokokkenpneumonien konnten aber nur 6 durch eine positive Blutkultur bestätigt werden (einmal bei einem Geimpften und 5 Fälle bei Placebokontrollen). In 21 Fällen wurde die Diagnose mittels eines Antikörpertests und in 8 Fällen aufgrund einer positiven Sputumkultur gestellt. Das negative Resultat könnte deshalb auf einer ungenügenden Spezifität der Diagnostik für eine *invasive* Pneumokokkenpneumonie beruhen.

In jüngerer Zeit wurden mehrere nicht-kontrollierte Studien (Fall-Kontrollstudien und indirekte Kohortenstudien) durchgeführt mit ebenfalls uneinheitlichen Resultaten. Die geschätzte Schutzwirkung gegen invasive, bakteriämisch verlaufende Pneumokokkeninfektionen schwankte in diesen Studien zwischen 48 und 81% [5]. Zwei nicht-kontrollierte Studien, beide in der gleichen Population durchgeführt, ergaben keine Schutzwirkung [14]. Nicht-kontrollierte Studien haben die Tendenz, die wahre Schutzwirkung zu unterschätzen. Dies beruht darauf, dass die Pneumokokkenimpfung gezielt an Personen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verabreicht wird. Es ist oft schwierig, in einer nicht randomisierten Studie Kontrollgruppen zu wählen, die bezüglich des Erkrankungsrisikos vergleichbar sind. Dieses Phänomen dürfte zum Beispiel für das negative Resultat in den zwei oben genannten Studien verantwortlich sein [14]. Relativ einheitliche Resultate zeigten drei methodologisch einwandfreie Studien, zwei Fall-Kontrollstudien und eine indirekte Kohortenstudie [15–17]. In den ersten beiden wurde durch rigoroses Matching von Fällen und Kontrollen eine gute Vergleichbarkeit der Patientengruppen erreicht. Die letztere ist interessant durch ihre Studienanordnung. In

Tabelle 2

Pneumokokkenimpfung: Wichtiges in Kürze.

aktive Schutzimpfung mit 23-valentem Polysaccharidimpfstoff
schützt vor einer invasiven Pneumokokkeninfektion
indiziert bei Alter > 64 Jahre, Asplenie, chronisches Grundleiden
Schutzwirkung bei Pat. > 64 Jahre 75%, bei Asplenie 77%
Eine Boosterdosis für Splenektomierte und Immunsupprimierte nach 5 Jahren bei Erwachsenen, nach 3 Jahren für Kinder zwischen 3–10 Jahren bei Erstimpfung.

einem Kollektiv von Patienten mit einer Pneumokokkeninfektion wurde zwischen Geimpften und nicht Geimpften der Anteil der Infektionen verglichen, die durch einen in der Impfung enthaltenen Kapsel-Serotyp verursacht wurden. In guter Übereinstimmung mit den anderen zwei Untersuchungen [15, 16] ergab sich ein Schutzwirkung von insgesamt 57% (95% Vertrauensintervall 45%–66%), 75% für immunkompetente Personen > 64 Jahre, 77% für anatomische Asplenie, 73% bei koronarer Herzkrankheit, 65% bei chronischer Lungenerkrankung, und 84% bei Diabetes mellitus [17].

In allen drei Studien konnte eine nur schlechte Schutzwirkung für Personen mit schweren Grundleiden oder schwerer Immunsuppression wie chronische Niereninsuffizienz, Leukämie, Lymphom, Multiples Myelom nachgewiesen werden. Zu kleine Zahlen von Probanden könnten mindestens zum Teil für das negative Resultat verantwortlich sein. Es scheint aber, dass der Impfstoff in Risikogruppen mit schwerer Immunsuppression wenig wirksam ist.

Nicht-invasive Infektionen

Im Gegensatz zur bakteriämischen Infektion fehlen heute abschliessende Daten, die eine Schutzwirkung des Pneumokokkenimpfstoffes gegen eine nicht-bakteriämische Pneumokokkeninfektion in Risikogruppen belegen oder widerlegen [5]. Eine Metaanalyse über neun kontrollierte Studien fand keine Schutzwirkung gegen eine nicht-bakteriämische Pneumonie [18]. Es kann aber sowohl bei den in dieser Analyse berücksichtigten Studien als auch bei der weiter oben zitierten Schwedischen Studie [13] nicht ausgeschlossen werden, dass methodologische Schwierigkeiten, wie zu kleine Studiengrösse und mangelnde Diagnostik, für dieses negative Resultat verantwortlich sind.

Zusammenfassung Wirksamkeit

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass heute die vertrauenswürdigsten Resultate zur Pneumokokkenimpfung von nicht-kontrollierten Studien stammen, die eine Schutzwirkung von insgesamt etwa 57% vor einer *invasiven* Pneumokokkeninfektion ergaben. Die Impfung bietet älteren, immunkompetenten Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren mit Risikofaktoren wie Asplenie, chronischen Herz- oder Lungenerkrankungen eine gute Schutzwirkung gegen eine invasive Pneumokokkeninfektion. Der Impfstoff ist nicht wirksam bei Kindern unter 2

Monaten, und eine Schutzwirkung ist ungewiss bei Patienten mit schwerer Immunsuppression. Ebenso ist eine abschliessende Beurteilung der Schutzwirkung des Impfstoffs gegen nicht-bakteriämisch verlaufende Pneumonien zur Zeit nicht möglich.

Kosten-Nutzen-Verhältnis

Mehrere Untersuchungen in verschiedenen Ländern, unter anderem auch in der Schweiz, haben das Kosten-Nutzen-Verhältnis des Pneumokokkenimpfstoffs evaluiert [1, 19–24]. Sie kommen zum Schluss, dass eine Impfung aller älteren Personen Kosten-Nutzen-effizient ist auch unter der Annahme, dass der Impfstoff nur gegen bakteriämisch verlaufende Pneumonien schützt. Das Kosten-Nutzen-Verhältnis der Pneumokokkenimpfung ist vergleichbar mit demjenigen anderer, etablierter Präventionsprogramme [25]. Zudem muss heute auch der legale Aspekt berücksichtigt werden. Das Unterlassen der Pneumokokkenimpfung zum Beispiel bei einem splenektomierten Patienten mit nachfolgender letaler Pneumokokkensepsis kann rechtliche Folgen haben. Wir wurden erst kürzlich mit einem solchen Fall konfrontiert.

Empfehlungen

Schon 1989 empfahl die Weltgesundheitsorganisation (WHO), dass alle älteren Personen und Personen mit einem erhöhten Risiko für eine schwere Pneumokokkeninfektion geimpft werden sollten [26]. In vielen industrialisierten Ländern existieren heute Richtlinien für die Pneumokokkenimpfung [21], und in den meisten Ländern basieren diese Empfehlungen auf einer Liste von Risikogruppen. In einer kürzlichen Übersicht empfahlen aber nur 11 von 21 Ländern die Pneumokokkenimpfung für immunokompetente Personen über 64 Jahre und in nur 6 Ländern für Insassen von Pflege- und Altersheimen. In nur 2 Ländern wird die Impfung vom Gesundheitswesen gefördert. In der Schweiz wird die Impfung seit 1996 für Hochrisikogruppen (z.B. Asplenie, Immunsuppression) empfohlen. Es existiert aber noch keine generelle Empfehlung für ältere Personen. Es liegt im Ermessen der Krankenkassen, ob die Impfkosten übernommen werden. Wir sind der Meinung, dass auch in der Schweiz die Impfung generell bei Personen über 64 Jahre angewendet werden sollte.

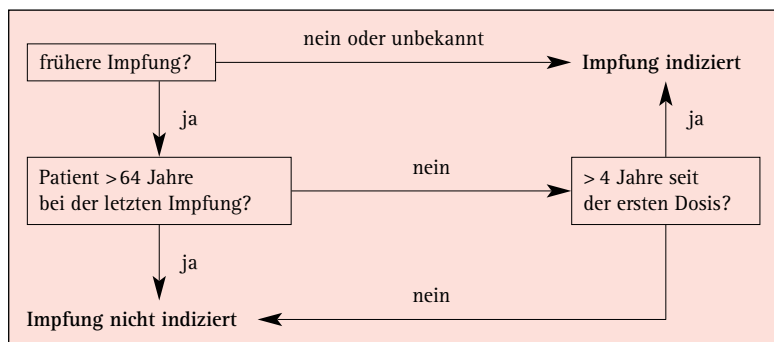
Indikationen

Immunkompetente Personen über 2 Jahre

Das CDC empfiehlt die Impfung für alle Personen über 64 Jahre und für Personen zwischen 2 und 64 Jahren mit einer Prädisposition für eine Pneumokokkeninfektion (Tab. 1). Personen mit einer Impfindikation aber unbekannter Impfanamnese sollten geimpft werden. Figur 2 stellt den vom CDC vorgeschlagenen Algorithmus zum Gebrauch der Impfung bei Personen über 64 Jahre dar [5]. Bei einer elektiven Splenektomie sollte die Impfung mindestens 2 Wochen

Abbildung 2

Impfalgorithmus für Patienten über 64 Jahre.



zuvor durchgeführt werden. Ist dies nicht möglich oder unterblieben, dann sollte möglichst bald postoperativ nach klinischer Stabilisierung und noch vor Austritt geimpft werden [27, 28]. Patienten mit einer Asplenie müssen darüber instruiert werden, dass die Impfung keinen absoluten Schutz gegen eine schwere Pneumokokkeninfektion bietet. Eine Anamnese von rezidivierenden oberen Luftwegsinfektionen, wie Otitis media oder Sinusitis bei Kindern, ist wegen fehlendem Nachweis einer Schutzwirkung keine Impfindikation.

Personen mit Immunabwehrschwäche

Patienten über 2 Jahre mit einem erhöhten Risiko einer schweren Pneumokokkeninfektion durch eine geschwächte Immunabwehr sollten ebenfalls geimpft werden (Tab. 1). Obwohl die Schutzwirkung in diesem Kollektiv wahrscheinlich niedriger respektive nicht belegt ist, rechtfertigt der potentielle Nutzen den Gebrauch der Impfung. Wiederum gilt, dass bei unbekanntem Impfstatus geimpft werden soll. Bei HIV-infizierten Patienten sollte die Impfung so früh wie möglich nach der Diagnosestellung verabreicht werden, da die Schutzwirkung wahrscheinlich mit zunehmender Immunsuppression abnimmt. Obwohl in einer Studie nach Impfung eine transiente Erhöhung der Virämie beobachtet wurde, konnte dieses Resultat in anderen Studien nicht bestätigt werden, und die Pneumokokkenimpfung zeigte keine negative Auswirkung auf das Langzeitüberleben von HIV-Patienten [29, 30].

Falls eine immunsuppressive Therapie, z.B. eine Chemo- oder Radiotherapie, bei Patienten mit Morbus Hodgkin oder Organtransplantation geplant ist, sollte die Impfung mindestens 2 Wochen vor Beginn der Therapie durchgeführt werden. Eine Impfung unter Radio- oder Chemotherapie wird nicht empfohlen und sollte frühestens 6 Monate nach Therapieabschluss verabreicht werden [5, 27]. Welches Zeitintervall nach Absetzen der Therapie optimal ist, ist im einzelnen nicht bekannt. Dies richtet sich theoretisch nach dem Grad der Immunsuppression und dem Grundleiden und muss deshalb individuell beurteilt werden. Nach einer Knochenmarkstransplantation kann wahrscheinlich erst nach Ablauf von 1–2 Jahren damit gerechnet werden, dass eine Pneumokokkenimpfung eine Schutzwirkung erzeugt [31].

Patienten mit einer Liquorfistel

Die Wirksamkeit der Impfung bei einer Liquorfistel ist nicht belegt. Trotzdem wird sie in dieser Situation wegen des potentiellen Nutzens bei geringer Nebenwirkungsrate empfohlen. Da der zur Zeit verfügbare, nicht-konjugierte Impfstoff die nasopharyngeale Kolonisationsrate nicht beeinflusst, wird wahrscheinlich das Aufsteigen von Keimen aus dem Nasopharynx in das ZNS nicht verhindert. Die Impfung bietet aber eventuell einen gewissen Schutz vor einem schweren, bakteriämischen Verlauf.

Chemoprophylaxe

Zur Indikation und Wirksamkeit einer Dauerchemoprophylaxe mit Penicillin (oder Aminopenicillinen) gibt es nur wenige Daten. Sie konnte bis anhin nur für Kinder mit einer Sichelzellanämie belegt werden. Einige Autoren empfehlen die Prophylaxe für alle splenektomierten Patienten während 3 Jahren nach Splenektomie [32]. Auch eine Antibiotikaprophylaxe bietet aber keinen absoluten Schutz vor einer invasiven Pneumokokkeninfektion. Eine mögliche Alternative bildet bei Splenektomierten die Selbstmedikation (präemptive Therapie) mit einem oralen Antibiotikum bei Auftreten einer febrilen Erkrankung. Auf jeden Fall ist es wichtig, dass splenektomierte Patienten über ihr erhöhtes Erkrankungsrisiko aufgeklärt werden.

Länge des Impfschutzes und Boosterimpfung

Serotypenspezifische Antikörpertiter fallen nach der Pneumokokkenimpfung über 5–10 Jahre kontinuierlich ab [33–35]. In einigen Risikogruppen, wie Patienten mit Asplenie, nephrotischem Syndrom, schwerer Immunsuppression verläuft dieser Titerabfall rascher. Dies lässt vermuten, dass die Dauer des Impfschutzes zeitlich limitiert ist. Allerdings ist bekannt, dass Serumantikörpertiter nicht mit der klinischen Schutzwirkung vor einer invasiven Pneumokokkeninfektion korrelieren. Besser geeignete Parameter wären die Opsonophagozytosefähigkeit oder die Antikörperavidität. Trotzdem bilden Antikörpertiter heute die Basis zu den Empfehlungen für eine Boosterdosis. Butler und Kollegen beobachteten in ihrer Studie keine Abnahme der Impfeffizienz über 5 bis maximal 9 Jahre nach Impfung [17]. Patienten mit einer Asplenie, Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphom und Multiplem Myelom waren aber von dieser Analyse ausgeschlossen. In der Untersuchung von Shapiro et al. fiel die Impfeffizienz mit zunehmendem Intervall seit der Impfung vor allem bei Personen in hohen Altersklassen ab [15].

Aufgrund der rasch abfallenden Antikörpertiter nach Impfung wird für ausgewählte Risikogruppen (Tab. 1) eine einmalige Boosterdosis nach 5 Jahren (nach 3 Jahren bei Kindern 2–10jährig) empfohlen. Für immunkompetente Personen, bei denen die erste Impfung nach dem 64. Altersjahr durchgeführt wurde, ist heute noch keine Boosterdosis vorgesehen [5]. Dies mag zum Teil darauf basieren, dass bei älteren Personen nach einer zweiten Impfung eine niedrigere Antikörperantwort beobachtet wurde als nach der ersten Dosis [36]. Wiederholte Boosterdosen sind

bislang mit dem heute verfügbaren Impfstoff für keine Risikogruppe vorgesehen.

Praxis der Impfung

Gebrauch der Impfung

Trotz bewiesener Wirksamkeit, Kosten-Nutzen-Effizienz und offizieller Empfehlungen wird die Pneumokokkenimpfung nur sehr ungenügend eingesetzt. Die jährliche Zahl von verkauften Impfungen ist am höchsten in den USA mit 267 Dosen pro 100 000 Einwohner im Jahr 1996. Trotzdem wurden in den USA nur etwa 30 bis 35% der älteren Personen geimpft [5].

Zum Gebrauch der Pneumokokkenimpfung in der Schweiz gibt es nur wenige Zahlen. Die Anzahl der verkauften Dosen erhöhte sich zwischen 1981 und 1996 von etwa 3 pro 100 000 Bevölkerung auf etwa 16 pro 100 000 Bevölkerung (Fedson, persönliche Mitteilung). Diese Zahlen belegen, dass die Impfung relativ selten verabreicht wird. Eine Erhebung von Carey und Kollegen am CHUV in Lausanne zeigte, dass von 85 Patienten mit einer Pneumokokkenbakteriämie nur einer geimpft worden war, obwohl 82% der Fälle mindestens eine Impfindikation hatten [37]. Eine retrospektive Untersuchung über den Gebrauch der Impfung nach Splenektomie am Inselspital Bern über die Zeitperiode 1977 bis 1995 ergab eine kontinuierliche Zunahme des Anteils geimpfter Patienten von praktisch 0% 1977 auf nahezu 100% 1995 [38]. Trotz der aktuell erfreulichen Impf-Compliance musste aufgrund dieser Resultate angenommen werden, dass eine grosse Anzahl von Splenektomierten nicht geimpft wurde und damit auch Jahre nach dem Eingriff noch einem erhöhten Risiko einer fulminanten Pneumokokkeninfektion mit einer hohen Letalität ausgesetzt sind. Analog einer kürzlich erschienenen britischen Studie wurde am Inselspital versucht, solche Patienten nachträglich zu impfen [39].

Faktoren, die den Einsatz der Impfung beeinflussen

Die Erfahrung in anderen Ländern zeigt, dass der Gebrauch der Pneumokokkenimpfung von verschiedenen Faktoren abhängt. Diese umfassen offizielle Empfehlungen zur Impfung, die Übernahme der Impfkosten durch das Gesundheitssystem, eine sachgerechte Information der Gesundheitsorgane und Ärzte über die Impfung und die Perzeption, dass die Impfung wirksam ist. Zum Beispiel scheinen in Island, Norwegen, Schweden, Belgien und anderen Ländern ein steigendes Verständnis für die Bedeutung der Pneumokokkeninfektionen, die Akzeptanz der klinischen Wirksamkeit der Impfung und die wachsende Besorgnis über die zunehmende Antibiotikaresistenz von Pneumokokken die treibenden Kräfte für die Anwendung der Pneumokokkenimpfung zu sein. Als jedoch im Jahr 1996 die Resultate der weiter oben zitierten, schwedischen Studie bekannt wurden, die keine Schutzwirkung für den Pneumokokkenimpfstoff ergab, führte dies in Schweden zu einem starken Rückgang des Impfverbrauchs um ca. 50% ([13], Fedson, persönliche Mitteilung).

Neue Pneumokokkenimpfstoffe

Der 23-valente Pneumokokkenimpfstoff bietet für wichtige Hochrisikogruppen wie Kinder unter 2 Jahren und Patienten mit schwerer Immunsuppression einen unsicheren Schutz. Es besteht deshalb ein Bedarf an neuen Pneumokokkenimpfstoffen. Basierend auf den guten Erfahrungen mit konjugierten Polysaccharidimpfstoffen gegen *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) werden zur Zeit analoge, konjugierte Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffe entwickelt [5, 40]. Solche Impfstoffe erzeugen durch die Konjugation des Polysaccharids an ein Trägerprotein eine T-Zell-abhängige Immunantwort und ein Immungedächtnis auch bei Kindern unter 2 Jahren. Erste Untersuchungen zeigten eine gute Immunogenität [40, 41]. Die ersten Resultate einer grossen klinischen Studie mit einem 7-valenten Impfstoff bei Kleinkindern in den USA bezeugen eine gute Schutzwirkung gegen invasive Infektionen. Zudem scheint dieser konjugierte Pneumokokkenimpfstoff auch gegen nicht-bakteriämische Pneumokokkeninfektionen und Otitis media zu schützen [42]. Analog zu den Hib-Impfstoffen zeigten konjugierte Pneumokokkenimpfstoffe eine Verringerung der nasopharyngealen Kolonisationsrate [43]. Polysaccharidimpfstoffe schützen nur gegen die im Impfstoff enthaltenen Kapselserotypen, und die Herstellung von multivalenten konjugierten Impfstoffen ist derzeit technisch noch schwierig. Deshalb bestehen auch Bestrebungen, Impfstoffe zu entwickeln, die auf alternativen Antigenen wie zum Beispiel Membranproteinen basieren [44]. Die Registrierung der ersten konjugierten Pneumokokkenimpfstoffe dürfte schon bald erfolgen. Wenn sie die in sie gesetzten Erwartungen auch nur einigermaßen erfüllen können, wird die Epidemiologie der Pneumokokkeninfektionen eine einschneidende Wendung nehmen.

Literatur

- 1 Grob M. Pneumokokkeninfektionen: Epidemiologie und Prävention. Beratung für Pharma & Biotechnologie. CH-8803 Rüschlikon. 1997.
- 2 Venetz I, Schopfer K, Mühlemann K. Pediatric, invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985-1994. *Int J Epidemiol* 1998;27:1101-4.
- 3 Ekdahl K, Martensson A, Kamme C. Bacteraemic pneumococcal infections in Southern Sweden 1981-96: trends in incidence, mortality, age-distribution, serogroups and penicillin-resistance. *Scand J Infect Dis* 1998;30:257-62.
- 4 Anonymous. Outbreaks of pneumococcal pneumonia among unvaccinated residents in chronic-care facilities-Massachusetts, October 1995, Oklahoma, February 1996, and Maryland, May-June 1996. *JAMA* 1997;277:452-3.
- 5 Centers for Disease Control. Prevention of Pneumococcal Disease. *MMWR* 1997;46:1-24.
- 6 Hoge CW, Reichler MR, Dominguez EA, Bremer JC, Mastro TD, Hendricks KA, et al. An epidemic of pneumococcal disease in an overcrowded, inadequately ventilated jail. *N Engl J Med* 1994;331:643-8.
- 7 Nuorti PJ, Butler JC, Crutcher JM, et al. An outbreak of multi-drug-resistant pneumococcal pneumonia and bacteremia among unvaccinated nursing home residents. *N Engl J Med* 1998;338:1861-916.

- 8 Quick RE, Hoge CW, Hamilton DJ, Whitney CJ, Borges M, Kobayashi JM. Underutilization of pneumococcal vaccine in nursing homes in Washington State: report of a serotype-specific outbreak and a survey. *Am J Med* 1993;94:149-52.
- 9 Wüst J, Huf E, Kayser FH. Antimicrobial susceptibility and serotypes of invasive *streptococcus pneumoniae* strains in Switzerland. *J Clin Microbiol* 1995;33:3159-63.
- 10 Honkanen PO, Keistinen T, Kivelä SL. Reactions following administration of influenza vaccine alone or with pneumococcal vaccine to the elderly. *Arch Intern Med* 1996;156:205-8.
- 11 Jackson LA, Benson P, Sneller V-P, Butler JC, Thompson RS, Chen RT, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999;281:243-8.
- 12 Broome CV. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *Rev Infect Dis* 1981;3:S82-S88.
- 13 Örtqvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Hofer M, Leinonen M, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1996;351:399-403.
- 14 Forrester HL, Jahnigen DW, LaForce FM. Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population. *Am J Med* 1987;83:425-30.
- 15 Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60.
- 16 Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, King LR, Zwick WC, Schwartz JS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988;108:653-7.
- 17 Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-31.
- 18 Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:2666-77.
- 19 Baltussen RM, Ament AJ, Leidl RM, van Furth R. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia in the Netherlands. *Eur J Pub Health* 1997;7:153-61.
- 20 Fedson DS. Seminars in Respiratory Infections. Saunders WB. Pneumococcal vaccination in the prevention of community-acquired pneumonia: an optimistic view of cost-effectiveness. Orlando: WB Saunders Company 1993. p. 285-293.
- 21 Fedson DS. Pneumococcal vaccination in the United States and 20 other developed countries, 1981-1996. *Clin Infect Dis* 1998;26:1117-23.
- 22 Jimenez FJ, Guallar P. Cost-Effectiveness analysis of pneumococcal vaccination in the elderly Spanish population. *Br J Med Economy* 1996;10:193-202.
- 23 Sisk JE, Riegelman RK. Cost effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia: an update. *Ann Intern Med* 1986;104:79-86.
- 24 Sisk JE, Moskowitz AJ, Whang W, Lin JD, Fedson DS, McBean AM, et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997;278:1333-9.
- 25 Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Analysis* 1995;15:369-90.
- 26 Fedson DS, Henrichsen J, Mäkelä PH, Austrian R. Immunization of elderly people with polyvalent pneumococcal vaccine. *Infect* 1989;17:437-41.
- 27 Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Br Med J* 1996;312:430-4.
- 28 Rutherford EJ, Livengood J, Higginbotham M, Miles WS, Koestner J, Edwards KM, et al. Efficacy and safety of pneumococcal revaccination after splenectomy for trauma. *J Trauma: Injury, Infect, Crit Care* 1995;39:448-52.
- 29 Brichacek B, Swindells S, Janoff EN, Pirruccello S, Stevenson M. Increased plasma HIV-1-burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996;174:1191-9.
- 30 Katzenstein TL, Gerstoft J, Nielsen H. Assessment of plasma HIV RNA and CD4 cell counts after combined Pneumovax and tetanus-toxoid vaccination: no detectable increase in HIV replication 6 weeks after immunisation. *Scand J Infect Dis* 1996;28:239-41.
- 31 Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. Third ed Chap. 22: p. 553-607; 1998.
- 32 Gilbert DN, Moellering RC, Sande, MA (eds). *The Sanford Guide to antimicrobial therapy*. 29th edition Hyde Park: Antimicrobial Therapie Inc., USA; 1999.
- 33 Konradsen HB. Quantity and avidity of pneumococcal antibodies before and up to five years after pneumococcal vaccination of elderly persons. *Clin Infect Dis* 1995;21:616-20.
- 34 Mufson MA, Krause HE, Schiffman G, Hughey DF. Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. *Am J Med Sci* 1997;293:279-89.
- 35 Musher DM, Luchi M, Watson DA, Hamilton R, Baughn RE. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide. *J Infect Dis* 1990;161:728-35.
- 36 Mufson MA, Hughey DF, Turner CE, Schiffman G. Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination. *Vaccine* 1991;9:403-7.
- 37 Carey I, Glauser MP, Bille J. Bactériémie à pneumocoques: quoi de neuf? *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:952-8.
- 38 Felder M, Mühlemann K, Vogt A, Cerny A. Pneumococcal vaccine use in splenectomized patients at a Swiss tertiary care center between 1978-95. 10th International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host, 21-24 June 1998, Davos, Switzerland.
- 39 Kinnersley P, Wilkinson C, Srinivasan J. Pneumococcal vaccination after splenectomy: survey of hospital and primary records. *Br Med J* 1993;307:1398-9.
- 40 Käythy H, Eskola J. New vaccines for the prevention of pneumococcal infections. *Emerg Infect Dis* 1996;2:289-95.
- 41 Rennels MB, Edwards K, Keyserling H, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States Infants. *Pediatr* 1998;101:604-11.
- 42 Black S, Shinefield H, Ray P, et al. Efficacy of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Wyeth Lederle) in 37000 infants and children: impact on pneumonia, otitis media, and an update on invasive disease-resultant of The Northern California Kaiser Permanente Efficacy Trial. (Abstract #1398) 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapie, San Francisco, 1999.
- 43 Dagan RR, Melamed M, Muallem L. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996;174:1271-8.
- 44 Wu HY, Nahm MH, Guo Y, Russell MW, Briles DE. Intranasal immunization of mice with PspA (pneumococcal surface protein A) can prevent intranasal carriage, pulmonary infection, and sepsis with *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1997;175:839-46.
- 45 Bannerman E, Wenger A, Pagano E, Bille J. Serotype repartition and susceptibility to penicillin of *Streptococcus pneumoniae* invasive strains isolated in Switzerland in 1998. (Abstract) 58th Annual Assembly of the Swiss Society for Microbiology. La Chaux-de-Fonds, March 18-19, 1999.
- 46 Mühlemann K, Täuber MG, Bodmer T, et al. Population based antimicrobial resistance surveillance of pneumococcus using a national sentinel surveillance system and nasopharyngeal swabs. (Abstract) 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapie (ICAAC). San Francisco, CA, USA, September 26-29, 1999.