

# Invasive Pneumococcal Disease Among Immunocompromised Persons: Implications for Vaccination Programs.

Shigayeva, A., Rudnick, W., Green, K., Chen, D. K., Demczuk, W., Gold, W. L., et al. (2015). *Clinical Infectious Diseases ahead of print*

## Hintergrund & Zielsetzung

- Pneumokokkeninfektionen sind in den Industrieländern die häufigste impfpräventable bakterielle Infektion.
- Alle Impfstoffe basieren auf der Pneumokokken-Kapsel, die jedoch in Ihrer Polysaccharid-Struktur extrem variabel ist (aktuell 91 Kapseltypen bekannt)
- Der 23-valente Polysaccharidimpfstoff hat eine gute Abdeckung der klinisch häufigsten Serotypen, ist aber bei Kleinkindern unwirksam und bei Erwachsenen mässig wirksam (ca. 50% gegen invasive Infektionen (IPD))
- Seit 2001 ist der 7-valenter Konjugatimpfstoff für Kinder eingeführt worden, der deutlich besser wirksam war
- Es trat jedoch rasch ein Serotypen-Shift bei Kindern UND Erwachsenen ein
- Seit 2012 ist nun ein 13-valenter Konjugatimpfstoff verfügbar, der die entstandene Lücke schliessen soll
- CAPITA Studie: PCV-13 gegen IPD und Pneumokokkeninfektion durch PCV-13 Serotypen NICHT gegen Pneumokokken-Pneumonie per se.
- Wechsel Impfeempfehlung BAG 2014: NUR noch Impfung mit PCV-13, keine Booster geplant
- Ist dieser Impfstoff bei der sich rasch verändernden Seroepidemiologie in der Lage, IPD bei Erwachsenen zu verhindern?

## Methodik

### Studiendesign

- Prospektive, populationsbezogene Surveillancestudie

### Setting

- Metropolregion Toronto (4.2 Mio Einwohner) mit 28 Spitalern und 25 mikrobiologischen Laboren

### Datenerhebung

- Übermittlung von Pneumokokkenisolaten allen aus einer normalerweise sterilen Kompartiment an Studienteam  
→ Erfassen klinischer & epidemiologischer Daten anhand Krankenakten/Interview Arzt mit standardisiertem Fragebogen
- Erfassung von Komorbidität, Immunsuppressiva, Impfanamnese Pneumokokken
- Ermittlung Prävalenz von Grunderkrankung von anderen Querschnittsuntersuchungen
- Attributierbare Mortalität: Tod innerhalb 30 Tage nach ED IPD
- Serotypisierung aller Isolate mit Latex-Agglutination und Quellung-Reaktion

### Statistik

- Errechnung von Inzidenzraten anhand der bekannten Prävalenz der Subpopulation und Errechnung von der Inzidenzratenratio (IRR)
- Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher für den Vergleich von Raten
- Poisson Regression und logistische Regression
- Vergleich von 3 Perioden: 1995/96 (vor Einführung von PPV-23), 1997- 2001 (nach PPV-23 und vor PCV-7 Einführung), 2002 – 2012 (nach PCV-7 Einführung)

## Ergebnisse

- Insgesamt 7902 Episoden von IPD 1995 – 2012 in Toronto, davon für 96% klinische Information und 91% Serotyp verfügbar, 77% Impfstatus dokumentiert
- 27,8% (2115 Fälle) von IPD bei Immunkompromittierten, 37% (2815) bei nicht-Immunkompromittierten aber mit Komorbiditäten, 35% bei Patienten ohne Immunschwäche oder Komorbidität
- IPD bei Immunkomprimittierten: 9% Kinder, 35% 15-64J, 30% > 65J.

- Insgesamt 35% PPV-23 geimpft, 28% 15 – 64J, 47% 65J oder älter
- Mit der Einführung von PPV-23 fiel die IRR bei Erwachsenen immungesunden (IRR 0.7) und immunkompromittierten (IRR 0.5) (Figure 1B/D). Keine Änderung bei Kindern
- Nach der Einführung von PCV-7 sank die IRR auf 0.35 bei immungesunden Kindern, keine Veränderung bei Kindern mit Immunschwäche (IRR 1.78, KI 95% 0.5-6)
- Bei Erwachsenen fiel die IRR auf 0.75 (Immungesunde) nach Einführung von PCV-7
- Bei immunkompromittierten Erwachsenen fiel die IRR von 16.5 → 11.2 (2010/2011) bzw. Abfall IRR 0.57
- Nach Einführung von PCV-7 deutliche Zunahme von Non-PCV-7 Serotypen bei immungesunden (IRR 2.46) und immunkompromittierten Kindern (IRR 6.6, KI95% 0.8-54) und immungesunden Erwachsenen (1.78)
- PPV-23 Serotypen über Beobachtungszeitraum stabil
- Deutliche Zunahme von Serotypen, die in keiner Vakzine enthalten sind (IRR 2.26 bzw. IRR 2.37)
- 2011/2012 PCV-13 Serotypen 37% bei Immunkompromittierten und 55% bei Immunkompetenten (p=0.003)
- 2011/2012 Non-Vakzine Serotypen 36% bei Immunkompromittierten und 23% bei Immunkompetenten (p=0.003)

## Diskussion

- |              |   |
|--------------|---|
| Kernaussagen | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etwa 30% von IPD bei Immunkompromittierten – vergleichbar mit anderen Kohorten</li> <li>• Abnahme des relativen Risikos im Verlauf der Studie und mit Einführung von PPV-23 und PCV-7</li> <li>• Mit PCV-7 Impfung von Kindern Abnahme von PCV-7 IPD bei Erwachsenen → Herdenimmunität</li> <li>• Sehr hohe Krankheitslast IPD bei hämatologischer Neoplasie</li> <li>• Mehr IPD durch Non-Vakzine-Serotypen bei Immunkompromittierten → Infektionen durch niedrig-virulente Serotypen?</li> </ul> |
| Stärken      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grosse Studie mit sehr sauber erhobenen Daten über einen sehr langen Zeitraum</li> </ul>   |
| Limitationen | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detaillierte Erfassung der Krankheitslast bei Immunkompromittierten</li> <li>• Unterschiedliche Seroepidemiologie und Impfpraxis in anderen Regionen (schlechtere Compliance CH)</li> <li>• Errechnung von Inzidenzraten anhand von unterschiedlichen Prävalenzerhebungen</li> <li>• Keine Angaben zur Prävalenz mit Patienten mit mehr als einem Immundefekt</li> </ul>   |
| Fazit        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Pneumokokken-Impfung von Immunkompromittierten und insbesondere Patienten mit hämatologischen Neoplasien ist hochprioritär</li> <li>• Die BAG Empfehlung NUR mit PCV-13 zu impfen muss überdacht werden, insbesondere bei Immunsupprimierten (hier keine Schweizer Surveillance-daten verfügbar)</li> <li>• Alternative: Grundimmunisierung 1 x PCV-13, Booster 2- 5 Monate später mit PPV-23</li> <li>• Wir brauchen bald einen PCV-23 Impfstoff (in Entwicklung)</li> </ul>                  |