

Auswirkungen der systematischen Pneumokokken-Konjugatimpfung auf die nasopharyngeale bakterielle Besiedlung bei Kindern bis zum sechsten Lebensjahr in Deutschland

Markus A. Rose¹, Matthias Imöhl², Maren Laurenz³, Ralf Sprenger³, Mark van der Linden²
¹Klinikum St. Georg Leipzig und Goethe Universität Frankfurt am Main; ²Nationales Referenz Zentrum für Streptokokken, Aachen; ³Pfizer Pharma GmbH, Berlin

Ratio

Die Routine-Säuglings-Impfung mit Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff (PCV) erfolgt in Deutschland seit STIKO-Empfehlung in 2006. PCV7 wurde 2009 durch PCV10 und PCV13 ersetzt. Wir untersuchen im Rahmen der WHO-geforderten Surveillance von Impfprogrammen die Auswirkungen auf die nasopharyngeale bakterielle Besiedlung.

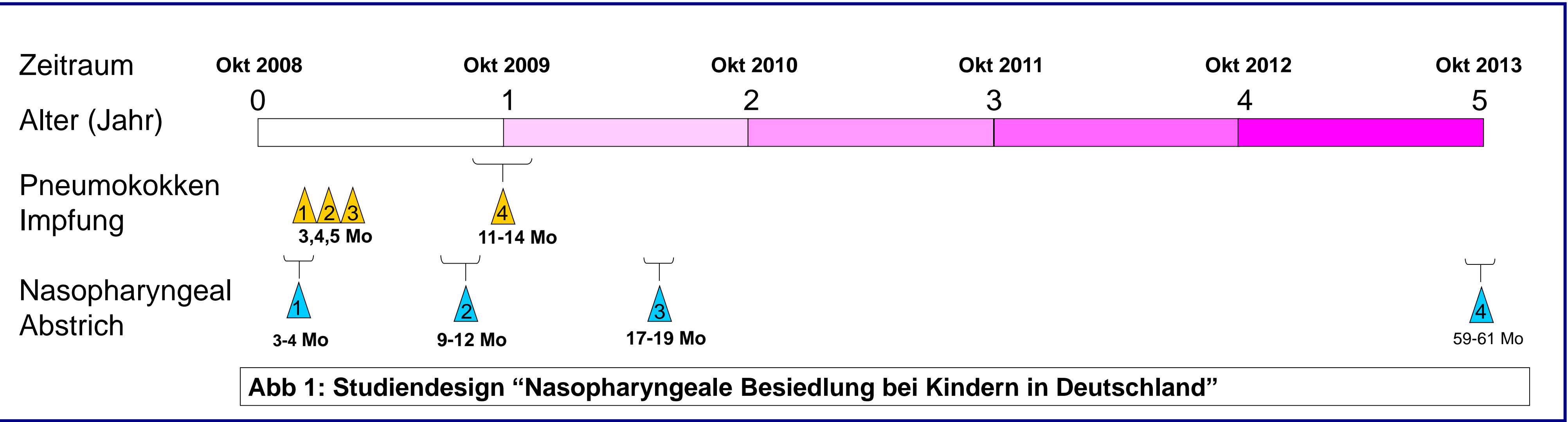
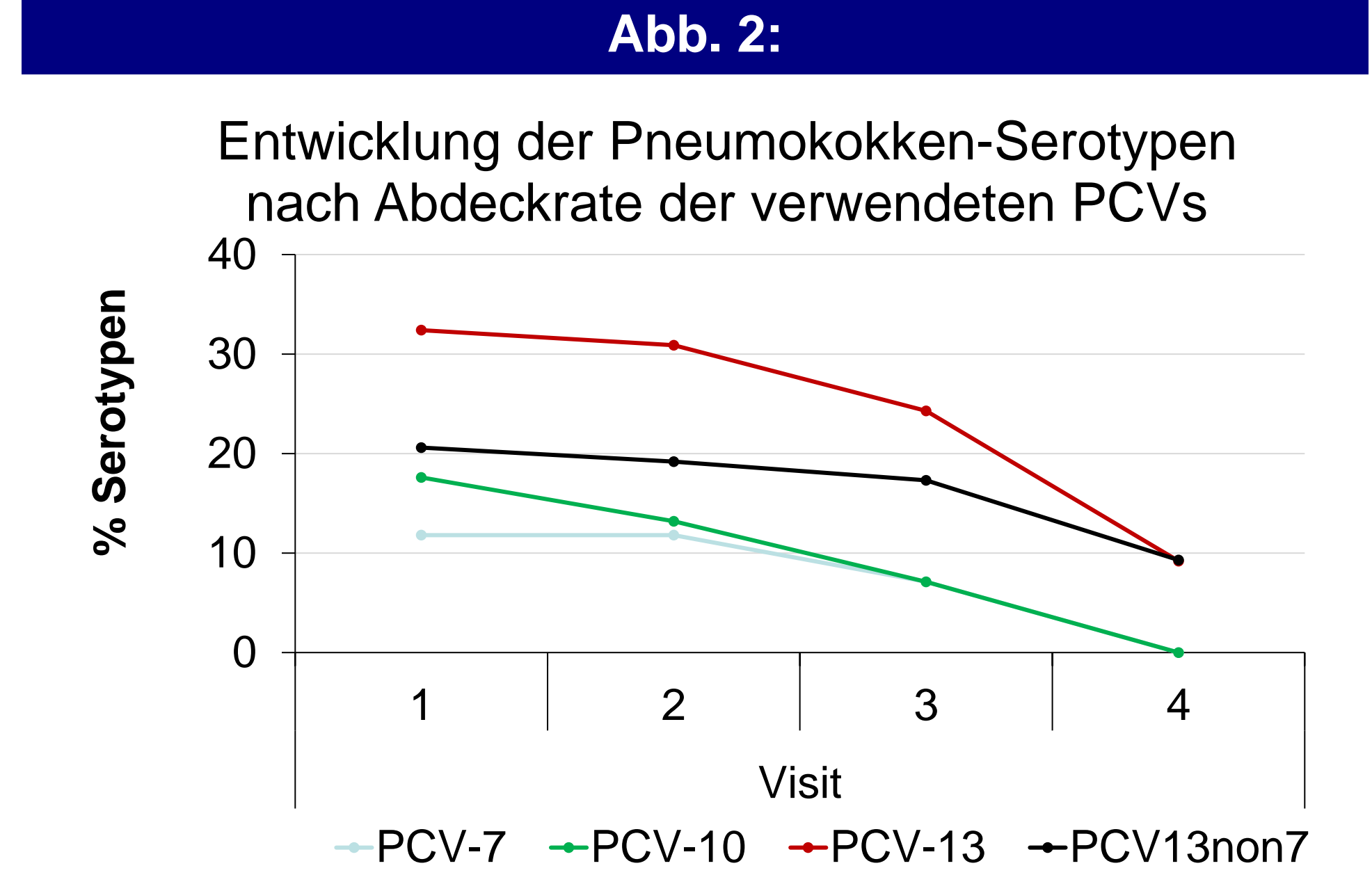
Material und Methoden

242 gesunde Säuglinge, verteilt über acht Kinderarztpraxen in Deutschland, wurden im Alter von 2-4 Monaten in die Studie aufgenommen und bis ins sechste Lebensjahr nachverfolgt. Es wurden vier nasopharyngeale Abstriche gem. WHO Working Group Standards entnommen: Visite 1 (V1) vor erster PCV-Impfung (Alter 2-4 Monate), V2 nach Grundimmunisierung (Alter 9-12 Mo.), V3 nach Auffrischimpfung (Alter 17-19 Mo.), V4 im Vorschulalter (59-61 Mo., **Abb. 1**).

Die Isolate wurden auf *S. pneumoniae* (PnC), *S. pyogenes*, *Haemoph. influenzae* und *Moraxella catarrhalis* untersucht. Die PnC-Serotypisierung erfolgte durch die Neufeld'sche Quellungsreaktion. Die *S. pyogenes*-Typisierung erfolgte mittels DNA Sequenzierung des *emm*-Gens, für *Haemophilus influenzae* mittels Typ-spezifischen Antiseren.

Pneumokken-Schleimhautbesiedlung und Invasive Erkrankungen: Um unsere Kolonisierungsdaten auch für die allgemeine PnC-Surveillance anzuwenden, erfolgte ein Abgleich mit den im jeweiligen Zeitraum gewonnenen Serotypisierungen aus Körperflüssigkeiten altersbezogener akuter Fälle Invasiver Pneumokokken Erkrankungen (IPE) vom Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken, Aachen.

| Tab. 1: Merkmale und Risikofaktoren | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
| | Visite 1 | | Visite 2 | | Visite 3 | | Visite 4 | |
| | total (N=236) | | total (N=217) | | total (N=203) | | total (N=155) | |
| Alter [Monate] ¹ | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Median | 2.3 | | 11.8 | | 18.6 | | 60.4 | |
| Minimum | 1.9 | | 8.6 | | 16.4 | | 59.0 | |
| Maximum | 4.9 | | 14.9 | | 26.1 | | 68.0 | |
| Geschwister | | | | | | | | |
| ja | 119 | 50.4 | 114 | 52.5 | 112 | 55.2 | 117 | 75.5 |
| nein | 117 | 49.6 | 103 | 47.5 | 91 | 44.8 | 38 | 24.5 |
| Alter d. Gschwister | | | | | | | | |
| [Jahre] | Total (N=173) | | total (N=163) | | total (N=159) | | total (N=166) | |
| Median | 5.0 | | 5.0 | | 6.0 | | 8.0 | |
| Minimum | 0.0 | | 1.0 | | 0.0 | | 0.0 | |
| Maximum | 18.0 | | 19.0 | | 20.0 | | 17 | |
| KiTa, Kindergarten | | | | | | | | |
| ja | 1 | 0.4 | 5 | 2.3 | 25 | 12.3 | 151 | 97.4 |
| nein | 235 | 99.6 | 212 | 97.7 | 178 | 87.7 | 4 | 2.6 |
| Geschwister in KiTa/KiGa | | | | | | | | |
| ja | 97 | 41.1 | 102 | 47.0 | 102 | 50.3 | 101 | 65.2 |
| nein | 117 | 49.6 | 104 | 47.5 | 91 | 44.8 | 38 | 24.5 |
| unbekannt | 22 | 9.3 | 12 | 5.5 | 10 | 4.9 | 16 | 10.3 |
| Zigarettenrauch-Exposition | | | | | | | | |
| ja | 76 | 32.2 | 65 | 30.0 | 61 | 30.0 | 44 | 28.4 |
| nein | 160 | 67.8 | 152 | 70.0 | 142 | 70.0 | 111 | 71.6 |



Ergebnisse

Von 66,4% der initialen Kohorte konnte im sechsten Lebensjahr ein vierter Abstrich gewonnen werden. Alle Kinder waren vollständig PCV-geimpft.

Die Besiedlung mit potentiell pathogenen Bakterien stieg von anfangs (V1) 27,2% der nachgewiesenen Keime auf 70,1% (V4) an, davon 38,0% mit *S. pneumoniae*, 22,2% mit *Moraxella catarrhalis*, 35,7% mit *H. influenzae* und 4,1% mit *S. pyogenes* (**Tab.2**). Relativ zu allen jeweils abgestrichenen Kindern waren 14,7% bei V1 mit PnC besiedelt, 31,5% bei V2, 34,8% bei V3 und 42,2% bei V4.

Bei Abschluss der Studie im sechsten Lebensjahr waren keine PCV7- oder PCV10 Serotypen mehr nachweisbar und nur noch sechs Fälle von PCV13-Serotypen (Serotyp 3 und 19A).

Die insgesamt häufigsten nicht-PCV-Serotypen waren 11A (10,8%), 24F (9,2%), 23A (7,7%), 3 und 22F (jeweils 6,2%). Hierbei zeigten sich die Effekte der Dekolonisierung jeweils mit Zeitverzögerung und ab dem Booster (**Abb.2**).

Haemophilus influenzae zeigte einen Anstieg von initial 25,0% der insgesamt nachgewiesenen Isolate auf 35,7% bei Visite 4, überwiegend nicht-bekapselt/nicht-typisierbar.

M. catarrhalis war von 30,0% bei Studienbeginn auf abschliessend 22,2% rückläufig. *S. pyogenes* zeigte mit 2,5% bei Visite 1 und 4,1% bei V4 keine wesentlichen Veränderungen.

Der Datenabgleich mit PnC-Serotypen von IPE Fällen zeigt einen ähnlichen Rückgang der invasiven Erkrankungsfälle mit der mukosalen Dekolonisierung (**Abb.3a-d**).

Als Einflussfaktoren für Pneumokokken-Besiedlung identifizierten wir Unterbringung in Gemeinschaftseinrichtungen (V3: 45,8% versus 33,3% bei daheim versorgten Kindern).

Bemerkenswerterweise waren Kinder mit Geschwistern in Gemeinschaftseinrichtungen zwar früher und stärker PnC-besiedelt (V1: 27,4 vs. 0,9%, V2 48,0 vs. 15,7%) aber ab V3 (um den 20. Lebensmonat, 24,7 vs. 44,1%) bis ins sechste Lebensjahr wendete sich das Blatt als Ausdruck "immunologischen Trainings" (V4 38,6 vs. 55,3%).

| Tab. 2: Nasopharyngeale Besiedlung | | | | | | | | | |
|--|----------|------|----------|------|----------|------|----------|------|--|
| Nachgewiesene pot. pathogene Bakterien | Visite 1 | | Visite 2 | | Visite 3 | | Visite 4 | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| | n = 80 | | n = 163 | | n = 189 | | n = 171 | | |
| <i>S. pneumoniae</i> | 34 | 42.5 | 68 | 41.7 | 70 | 37.1 | 65 | 38.0 | |
| <i>M. catarrhalis</i> | 24 | 30.0 | 58 | 35.6 | 67 | 35.5 | 38 | 22.2 | |
| <i>H. influenzae</i> | 20 | 25.0 | 36 | 22.1 | 49 | 25.9 | 61 | 35.7 | |
| <i>S. pyogenes</i> | 2 | 2.5 | 1 | 0.6 | 3 | 1.6 | 7 | 4.1 | |

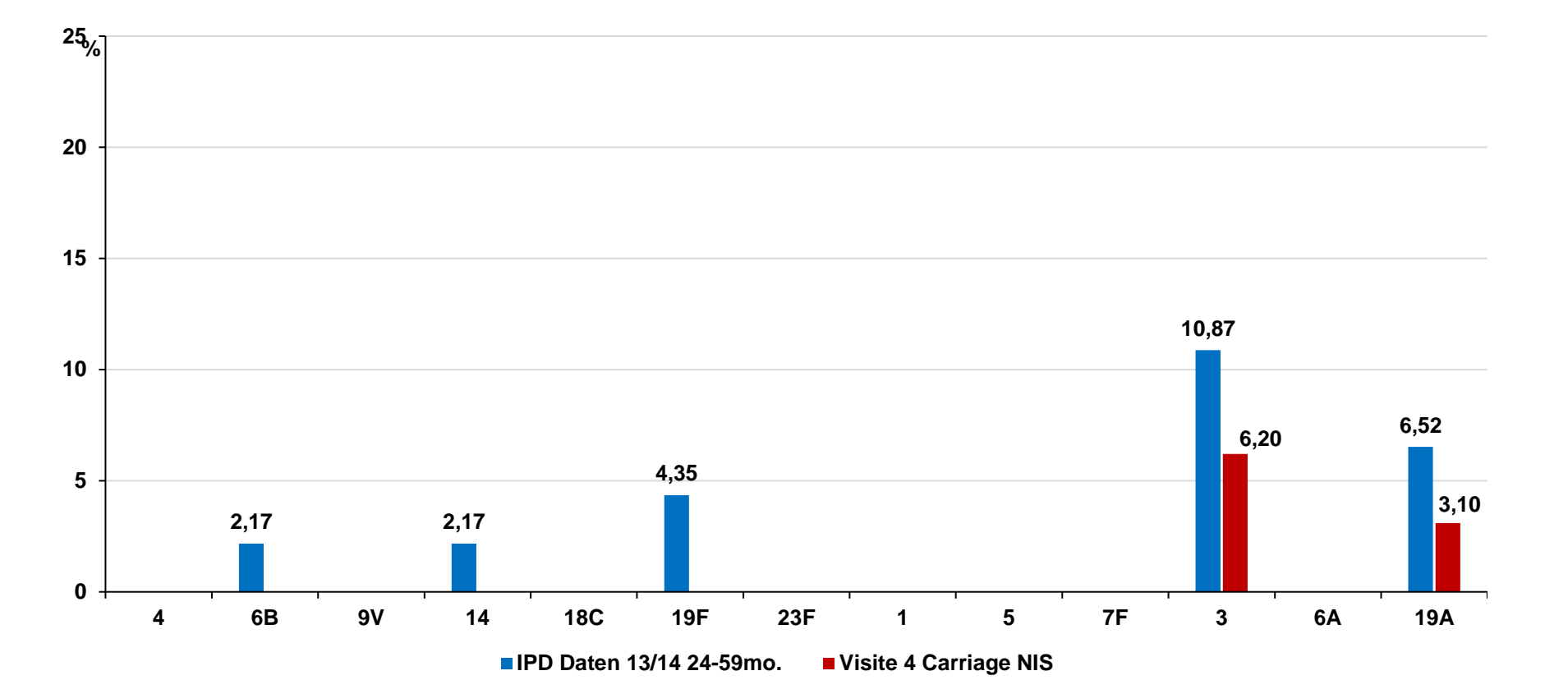
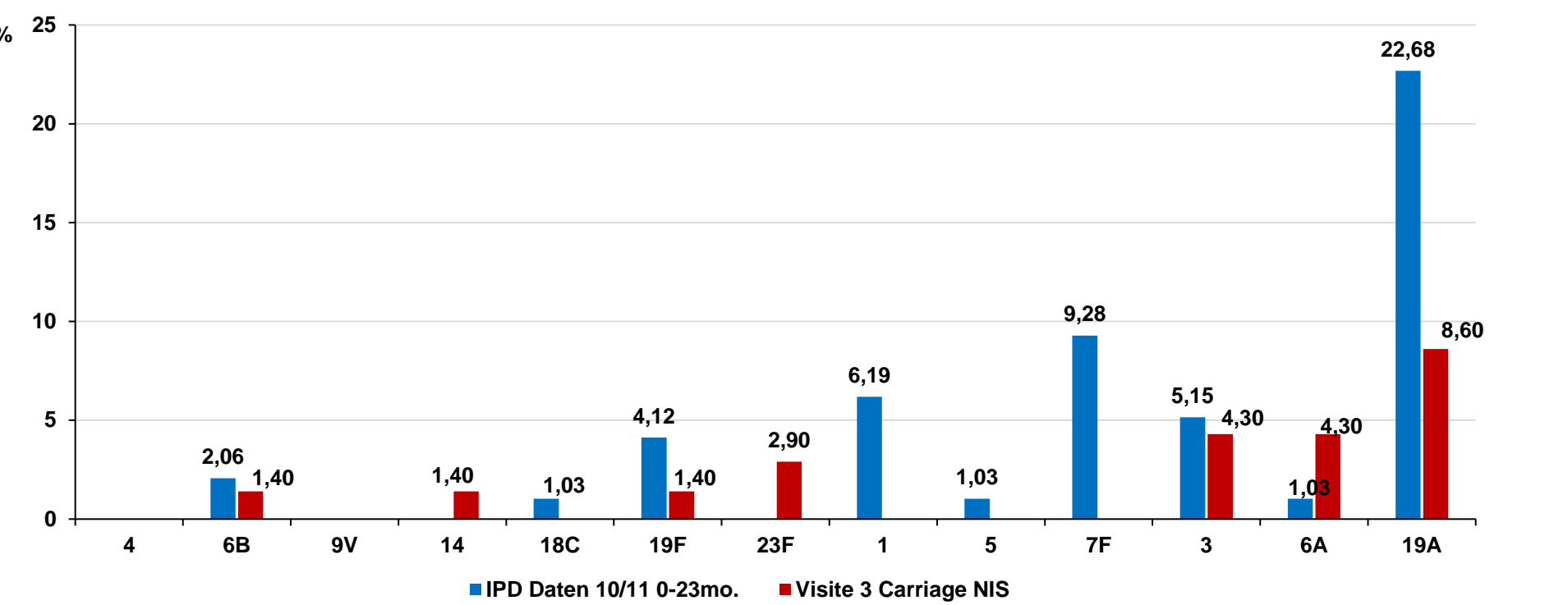
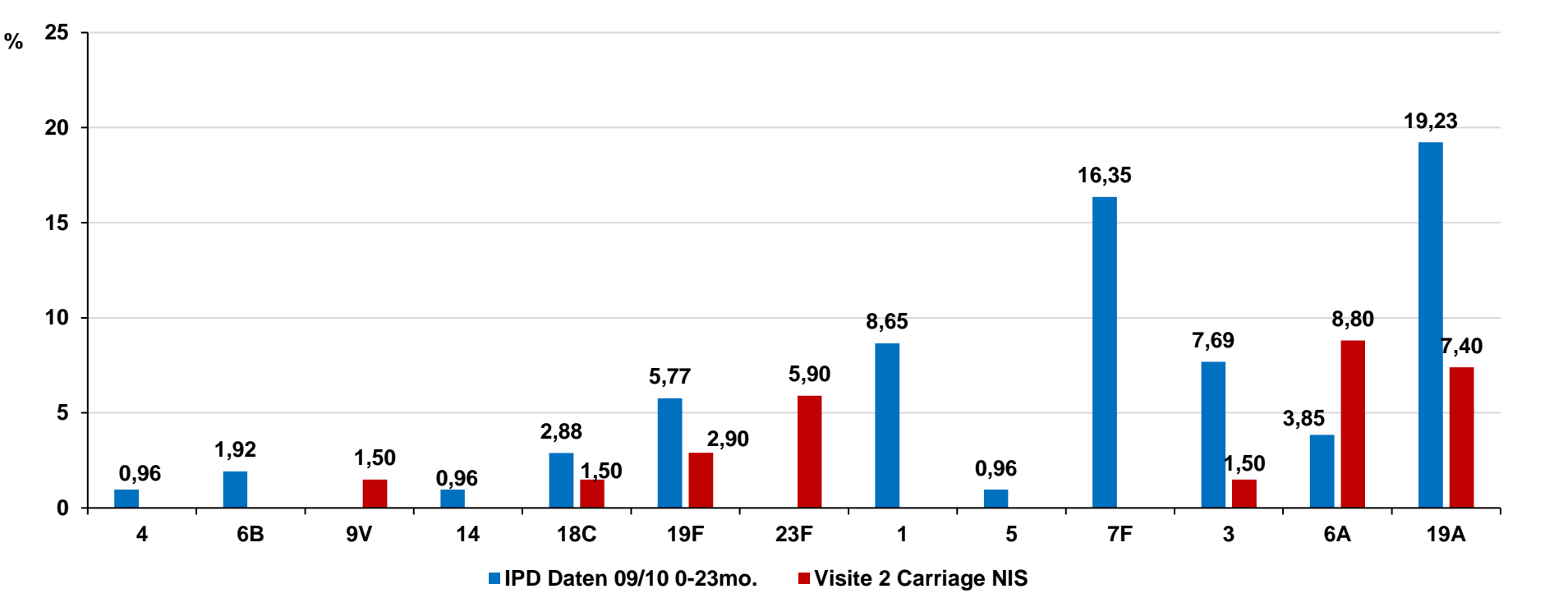
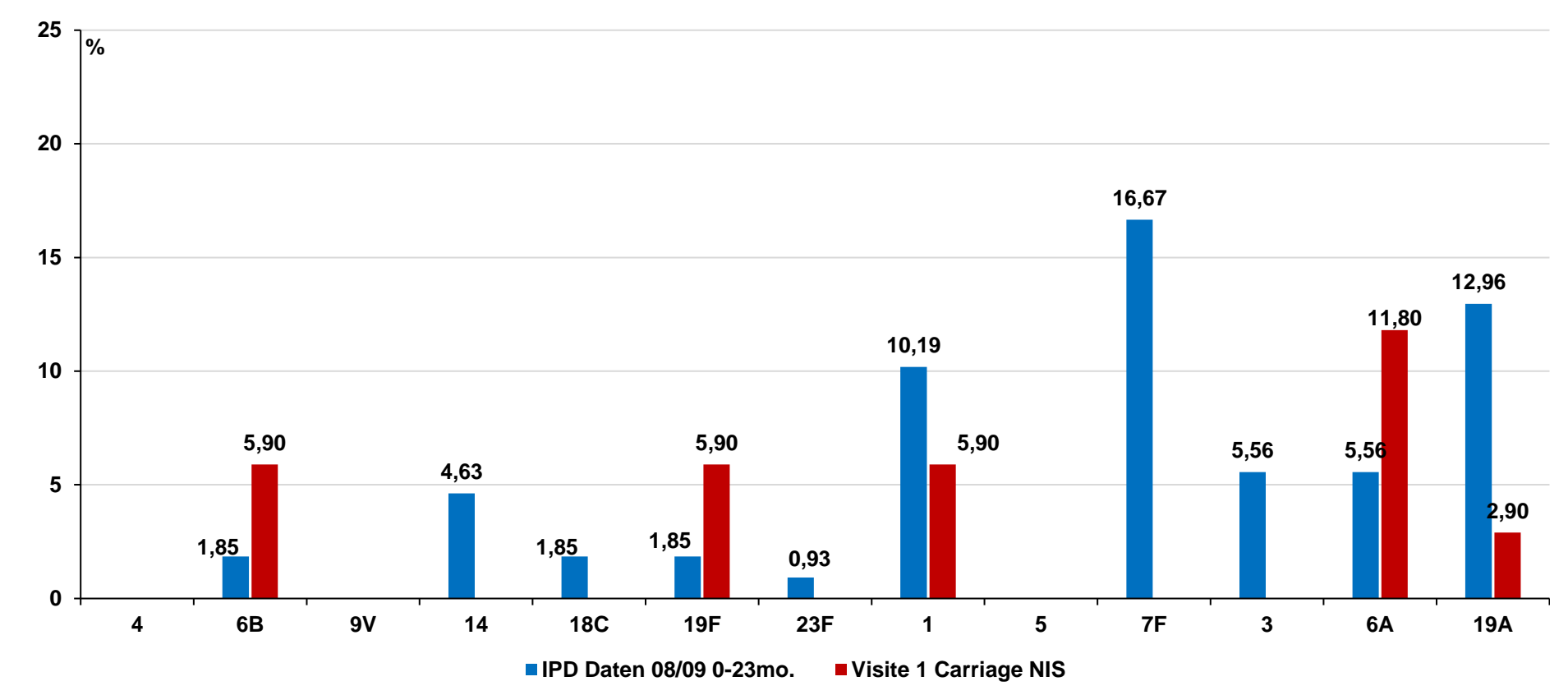


Abb. 3a-d: Serotypen besiedelnder Pneumokokken bei unserer Studien-Population und Isolate aus Invasiven Erkrankungen (Streptokokken-NRZ Aachen)

Diskussion

- Die relativ niedrige PnC-Kolonisierungsrate (V1 14,7%, V4 42,2%) liegt deutlich unter der bei PCV-naiven Populationen (60-80%) und bestätigt Herdenimmunität [Steens 2015].
- Unter PCV-Einfluss bleibt die PnC-Kolonisierungsrate zwar weitgehend stabil, aber die Invasiven Erkrankungen waren netto rückläufig [van der Linden 2015], da nachrückende PnC-Serotypen weniger aggressiv sind (niedrigere Fall / Träger-Rate) [van Hoek 2014].
- Bei Pneumokokken besteht die Hauptkrankheitslast durch nicht-invasive Infektionen (Otitis media, deszendierende Pneumonie) mit hier schwieriger Erregersuche. Daher biete sich das Monitoring der nasopharyngealen Trägerschaft auch zukünftig als Surrogatmarker für Nutzen-Risiko-Abschätzungen und PCV-Komposition an [Cohen 2012].

Schlussfolgerung

- Die nasopharyngeale Pneumokokken-Besiedlung bei gesunden Kindern lag mit max. 42,2% unter derer Ungeimpfter (Herdenimmunität).
- Im sechsten Lebensjahr waren keine PCV7- oder PCV10- und kaum noch PCV13-Serotypen nachweisbar (vereinzelt Serotyp 3 und 19A).
- Unsere aktive Surveillance zeigt hohe PCV-Wirksamkeit auch auf die Schleimhautbesiedelung, begleitet von einem Anstieg weniger-pathogener nicht-PCV-Serotypen und nicht-bekapselter *H. influenzae*. Die Besiedlung mit *M. catarrhalis* war rückläufig.

Literatur: van Hoek AJ et al. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *Vaccine*. 2014;32(34):4349-55. Cohen R et al. Nasopharyngeal flora in children with acute otitis media before and after implementation of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *BMC infectious diseases*. 2012;12:52. van der Linden M 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(7):e0131494. Steens A et al. Decreased carriage and genetic shifts in the Streptococcus pneumoniae population after changing the seven-valent to the thirteen-valent pneumococcal vaccine in Norway. *Pediatr infect Dis J*. 2015;34(8):875-83