Giftiges Webinar der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

"Pneumokokken bei Adulten und Risikogruppen"

(25 min)

29.06.2020

Holger Flick
Klinischen Abteilung für Lungenkrankheiten, Medizinische Universität Graz
Spezialambulanz für seltene Lungenerkrankungen und pulmonale Infektionen, LKH/MUGraz
ÖGP-Arbeitskreis für pulmonale Infektionen
holger.flick@medunigraz.at

Landeskrankenhaus - Universitätsklinikum Graz

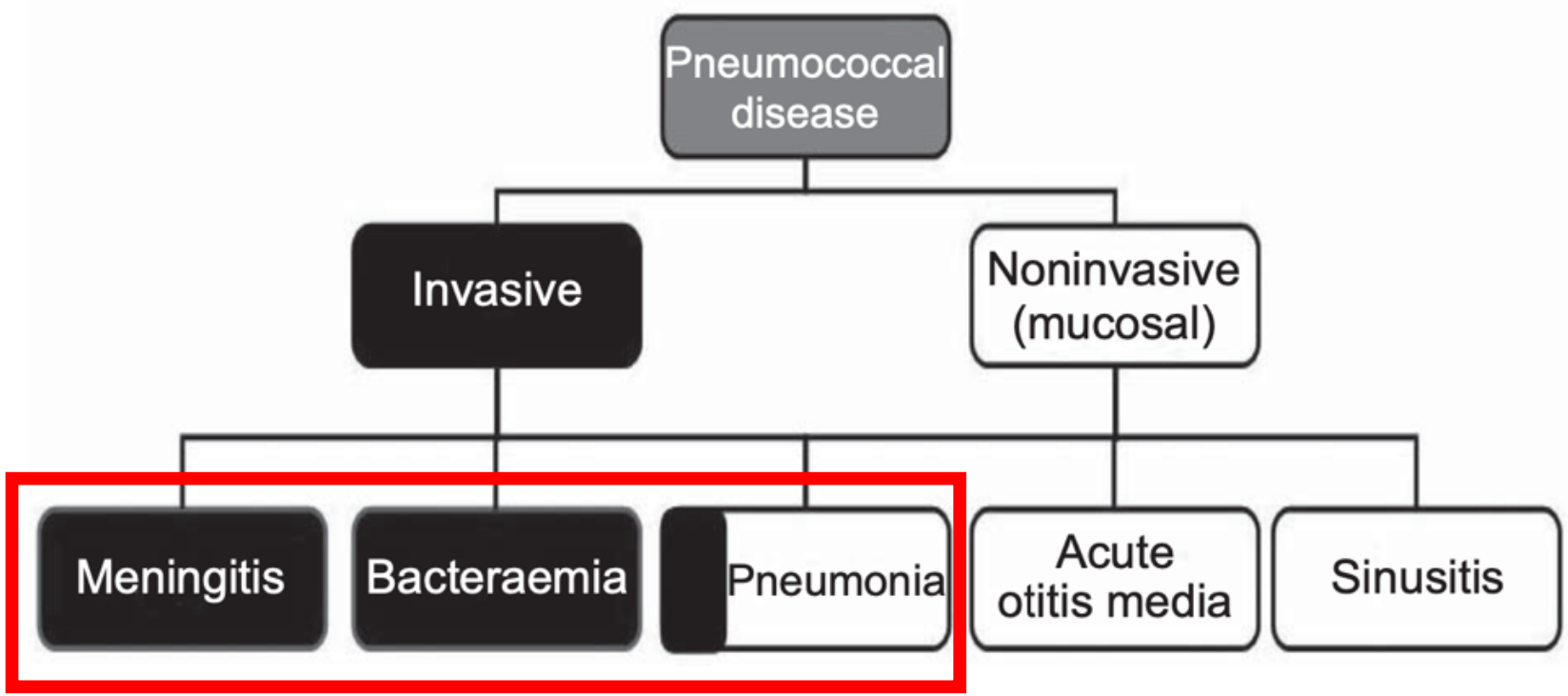
Medical University of Graz

Conflict of Interest

Actavis (Colistin), Astellas, AOP (Tadim), AstraZeneca (Ceftazidim-Avibactam, Fluenz), Bayer (Avelox, Ciprofloxacin), Boehringer Ingelheim (Spiriva, Spiolto, Nintedanib), BMS (Ipilimumab), Cellestis (IGRA), Chiesi (Prolastin), GSK (Relvar), INSMED (liposmales Amikacin), MSD (Isentress, Cubicin, Pneumovax23), Novartis (Xolair), Oxford Immunotec (IGRA), Pfizer (Prevenar13, Unasyn, Zithromax, Isavuconazol), Roche (Pirfenidon, Rituximab, Mycophenolat, Tocilizumab), Sandoz (viele beta-Laktam-Antibiotika)

Holger Flick
Klinischen Abteilung für Lungenkrankheiten, Medizinische Universität Graz
Spezialambulanz für seltene Lungenerkrankungen und pulmonale Infektionen, LKH/MUGraz
ÖGP-Arbeitskreis für pulmonale Infektionen
holger.flick@medunigraz.at

Pneumokokken Infektionen

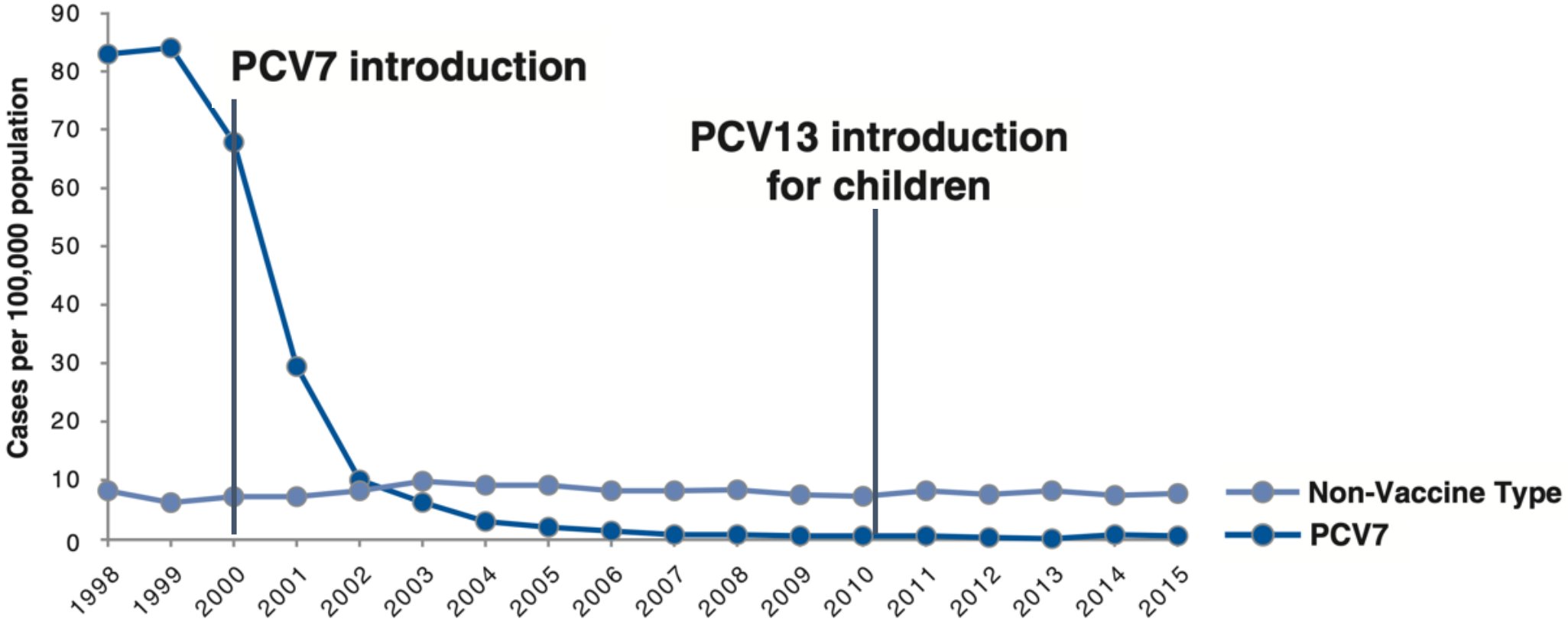


Pneumokokken-Infektionen mit relevantem Mortalitätsrisiko

Ludwig E et al. The remaining challenges of pneumococcal disease in adults. Eur Respir Rev 2012; 21: 123, 57–65

IPD stellten für Kinder in der Vergangenheit ein relevantes Problem dar (Bsp. USA)

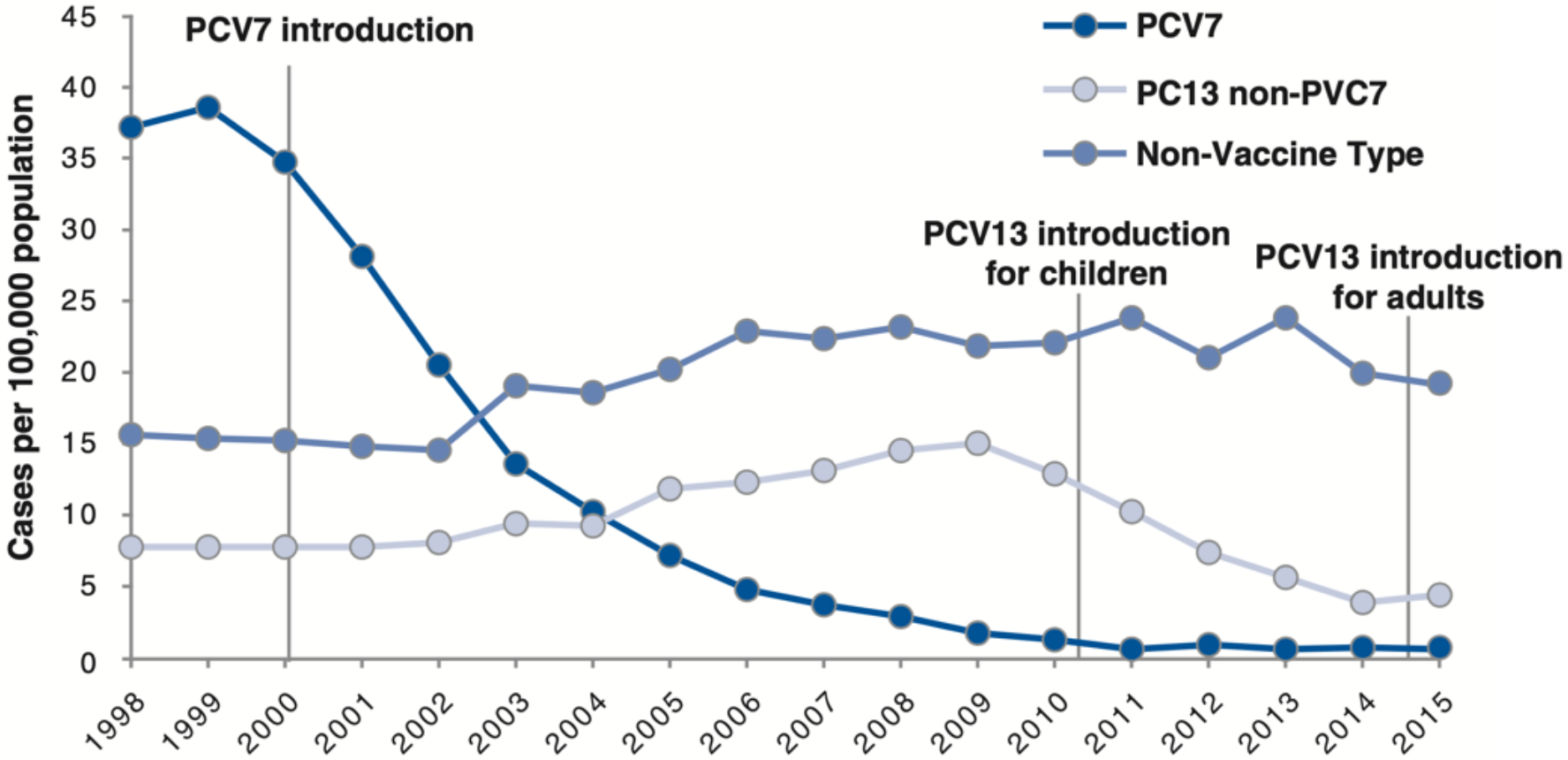
Rates of invasive pneumococcal disease among children <5 years of age, 1998–20153



Ryan Gierke, MPH; Lesley McGee, PhD; Bernard Beall, PhD; Tamara Pilishivili, MPH. CDC. VPD Surveillance Manual. Chapter 11: Pneumococcal, https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt11-pneumo.html

PCV bei Kindern beeinflußt auch IPD bei Erwachsenen

Rates of IPD among U.S. adults >65 years of age, 1998–2015



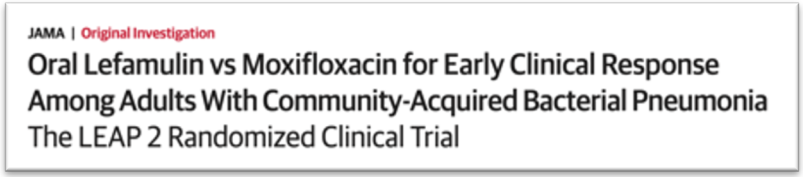
Ryan Gierke, MPH; Lesley McGee, PhD; Bernard Beall, PhD; Tamara Pilishivili, MPH. CDC. VPD Surveillance Manual. Chapter 11: Pneumococcal, https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt11-pneumo.html

Pneumokokken Infektionen

Pneumokokken-Infektion mit relevantem Mortalitätsrisiko	**Inzidenz** (pro 100.000)	**KH-Mortalität**	**Tote pro Jahr in Ö**	**ICU-Mortalität**
Pneumokokken-Pneumonie	**42-141**	**8–12%**	**298-1499**	**18-26%**
- ohne Bakteriämie	127	4%	450	
- mit Bakteriämie	5-18	18-31%	78-494	
Pneumokokken-Bakteriämie (ohne Pneumonie oder Meningitis)	0,8	30%	6-21	
Pneumokokken-Meningitis	0,6	15%	4-8	

https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-pneumokokken/#downloads;
Heo JY, Seo YB, Choi WS, Lee J, Yoon JG, Lee SN, et al. (2018) Incidence and case fatality rates of community-acquired pneumonia and pneumococcal diseases among Korean adults: Catchment population-based analysis. PLoS ONE 13(3): e0194598.
Flick H et al. Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) - Management von Patienten mit SARS-CoV-2- Infektionen und von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen während der COVID-19-Pandemie (Stand 27.04.2020), Wien klin Mag 2020, https://doi.org/10.1007/s00740-020-00350-4;
Micek ST, Simmons J, Hampton N, Kollef MH. Characteristics and outcomes among a hospitalized patient cohort with Streptococcus pneumoniae infection. Medicine 2020;99:18(e20145).
Leyre Serrano, Luis A. Ruiz, Lorea Martinez-Indart, Pedro P. España, Ainhoa Gómez, Ane Uranga, Marta García, Borja Santos, Amaia Artaraz & Rafael Zalacain (2020) Non-bacteremic pneumococcal pneumonia: general characteristics and early predictive factors for poor outcome, Infectious Diseases, DOI: 10.1080/23744235.2020.1772991

Pneumokokken als CAP Erreger


JAMA | Original Investigation

Oral Lefamulin vs Moxifloxacin for Early Clinical Response Among Adults With Community-Acquired Bacterial Pneumonia

The LEAP 2 Randomized Clinical Trial

Erreger (von insgesamt 436 CAP)	No.	% (von 436)
Streptococcus pneumoniae	**249**	**57**
Haemophilus influenzae	**104**	**24**
Mycoplasma pneumoniae	**34**	**8**
Legionella pneumophila	**33**	**8**
Moraxella catarrhalis	**32**	**7**
Staphylococcus aureus	**19**	**4**

Elizabeth Alexander et al. Oral Lefamulin vs Moxifloxacin for Early Clinical Response Among Adults With Community-Acquired Bacterial Pneumonia - The LEAP 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. doi:10.1001/jama.2019.15468 Published online September 27, 2019

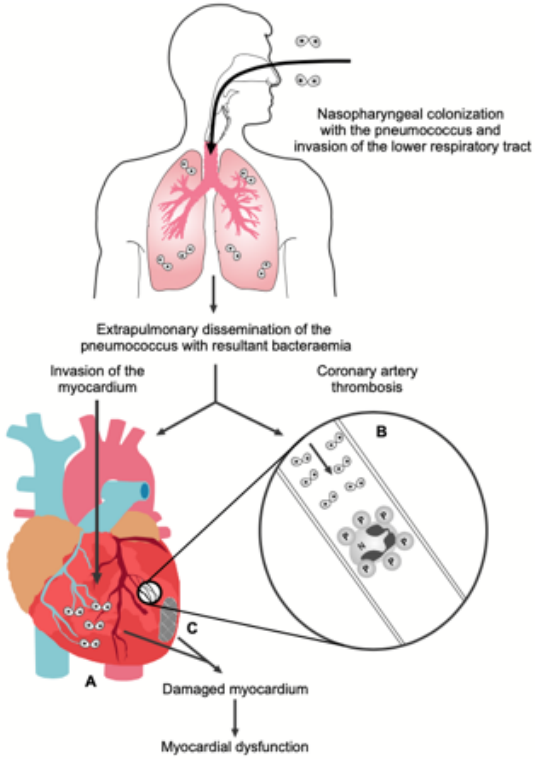
Wie bei vielen CAP Erregern resultiert die Mortalität von Pneumokokken nicht nur aus dem resp. Versagen und der Sepsis, sondern auch durch kardiale Ereignisse

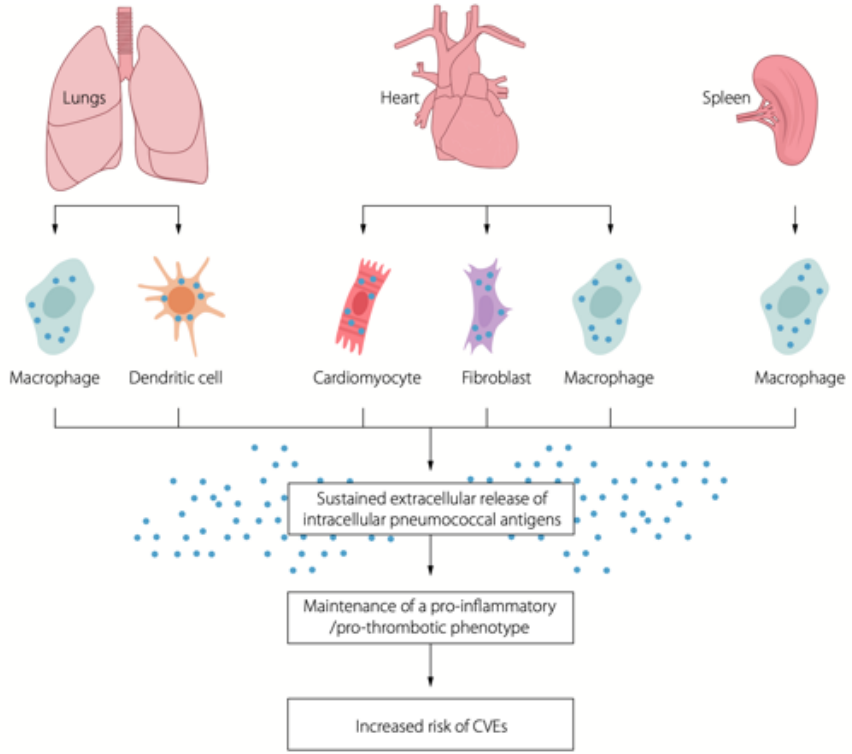
Major cardiac events in 170 patients with pneumococcal pneumonia

Event	No. (%) of patients
Myocardial infarction	12 (7.1)
New arrhythmia	2 (1.1)
New or worsening CHF	5 (2.9)
New arrhythmia	8 (4.7)
New or worsening CHF	6 (3.5)
New or worsening CHF	13 (7.6)
Total patients with cardiac events	33 (19.4)

Feldman C et al. Pathogenesis and prevention of risk of cardiovascular events in patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. Journal of Internal Medicine, 2019, 285; 635–652

Wie bei vielen CAP Erregern resultiert die Mortalität von Pneumokokken nicht nur aus dem resp. Versagen und der Sepsis, sondern auch durch kardiale Ereignisse





Feldman C et al. Pathogenesis and prevention of risk of cardiovascular events in patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. Journal of Internal Medicine, 2019, 285; 635–652

Nationale Referenzzentrale für Pneumokokken
- Jahresbericht 2018 (Stand: März 2019) -

https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-pneumokokken/#downloads

Pneumokokken Infektionen

Pneumokokken-Infektion mit relevantem Mortalitätsrisiko	**Inzidenz** (pro 100.000)	**KH-Mortalität**	**Tote pro Jahr in Ö**	**ICU-Mortalität**
Pneumokokken-Pneumonie	**42-141**	**8–12%**	**298-1499**	**18-26%**
- ohne Bakteriämie	127	4%		
- mit Bakteriämie	5-18	18-31%		
Pneumokokken-Bakteriämie (ohne Pneumonie oder Meningitis)	0,8	30%	6-21	
Pneumokokken-Meningitis	0,6	15%	4-8	

Erfasst von der Nationalen Referenzzentrale der AGES

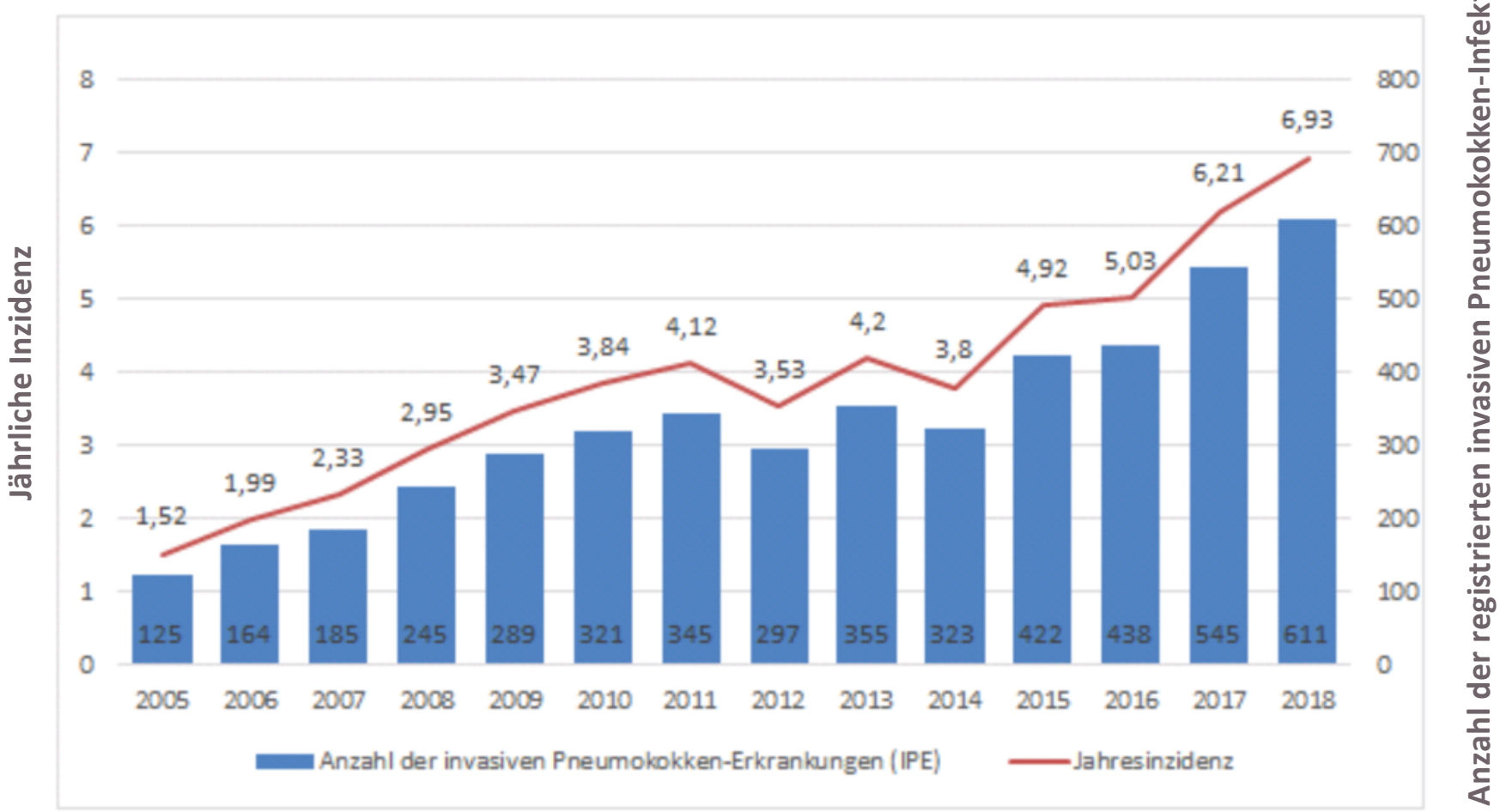
https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-pneumokokken/#downloads;
Heo JY, Seo YB, Choi WS, Lee J, Yoon JG, Lee SN, et al. (2018) Incidence and case fatality rates of community-acquired pneumonia and pneumococcal diseases among Korean adults: Catchment population-based analysis. PLoS ONE 13(3): e0194598.
Flick H et al. Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) - Management von Patienten mit SARS-CoV-2- Infektionen und von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen während der COVID-19-Pandemie (Stand 27.04.2020), Wien klin Mag 2020, https://doi.org/10.1007/s00740-020-00350-4;
Micek ST, Simmons J, Hampton N, Kollef MH. Characteristics and outcomes among a hospitalized patient cohort with Streptococcus pneumoniae infection. Medicine 2020;99:18(e20145).
Leyre Serrano, Luis A. Ruiz, Lorea Martinez-Indart, Pedro P. España, Ainhoa Gómez, Ane Uranga, Marta García, Borja Santos, Amaia Artaraz & Rafael Zalacain (2020) Non-bacteremic pneumococcal pneumonia: general characteristics and early predictive factors for poor outcome, Infectious Diseases, DOI: 10.1080/23744235.2020.1772991

Nationale Referenzzentrale für Pneumokokken - Jahresbericht 2018 (Stand: März 2019) -

Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE)	**Coronavirus Disease-19 (COVID-19) 2020 in Österreich**
611 pro Jahr	17.370 bis 24.06.2020
6,9/100.000 Personen	194/100.000 Personen
8-20% CFR	4% CFR
50-122 Tote pro Jahr	693 Tote in 2020

https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-pneumokokken/#downloads;
https://www.sozialministerium.at/Informationen-zum-Coronavirus/Neuartiges-Coronavirus-(2019-nCov).html;
Houseman C, Chapman KE, Manley P, Gorton R, Wilson D, Hughes GJ (2019). Decreasing case fatality rate following invasive pneumococcal disease, North East England, 2006–2016. Epidemiology and Infection 147, e175, 1–6. https://doi.org/ 10.1017/S0950268819000657

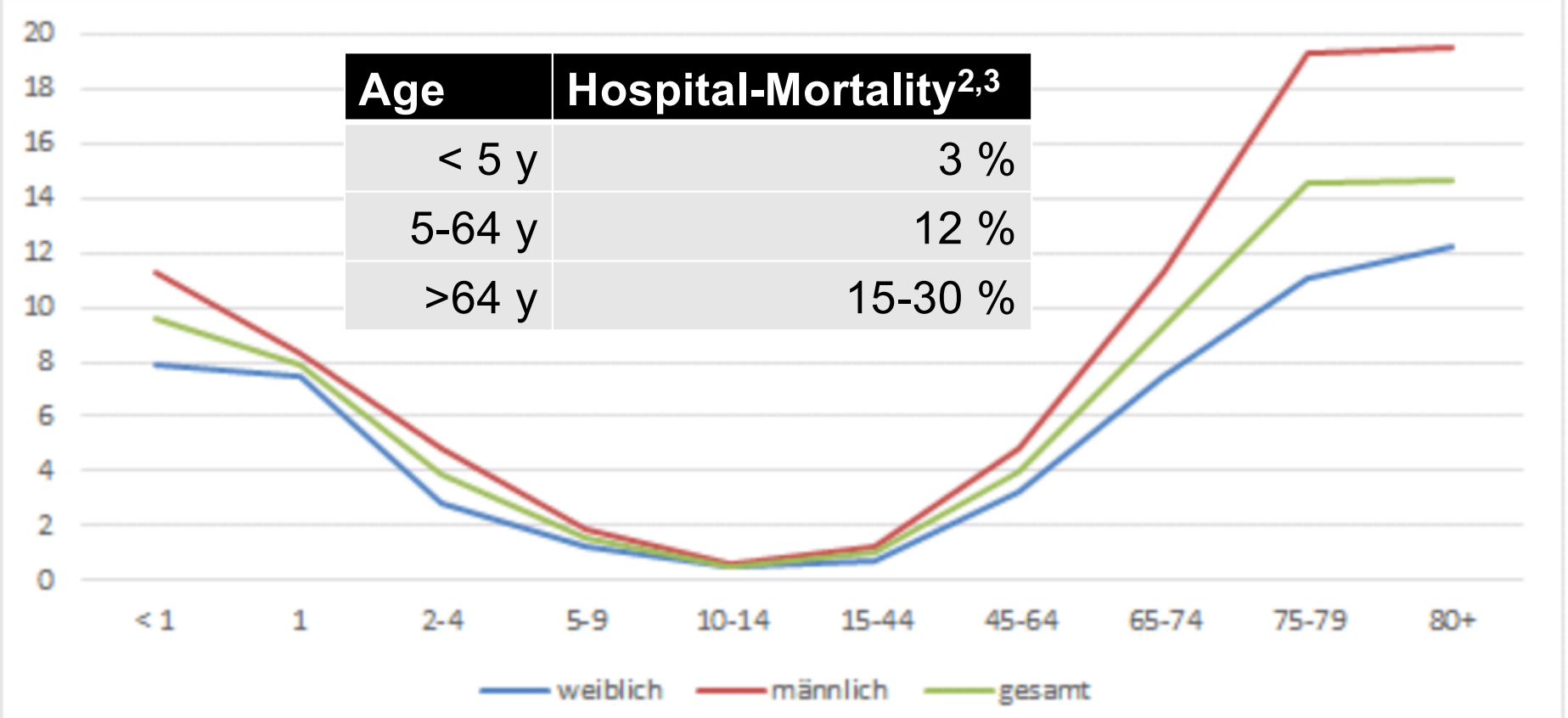
Nationale Referenzzentrale für Pneumokokken - Jahresbericht 2018 (Stand: März 2019) -



https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-pneumokokken/#downloads;

Jahresdurchschnittliche altersgruppen- und geschlechts-spezifische Inzidenz der registrierten IPE-Fälle per 100.000 Personenjahre[1]

Age	Hospital-Mortality[2,3]
< 5 y	3 %
5-64 y	12 %
>64 y	15-30 %



[1]https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-pneumokokken/#downloads;
[2]Houseman C, Chapman KE, Manley P, Gorton R, Wilson D, Hughes GJ (2019). Decreasing case fatality rate following invasive pneumococcal disease, North East England, 2006–2016. Epidemiology and Infection 147, e175, 1–6.
[3]Sana S. Ahmed et al. Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use on Invasive Pneumococcal Disease Among Adults With and Without Underlying Medical Conditions—United States. Clinical Infectious Diseases® 2020;70(12):2484–92

Nationale Referenzzentrale für Pneumokokken - Jahresbericht 2018 (Stand: März 2019) -

Prozentuale Verteilung der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen nach klinischer Manifestation

	Fälle	%
Pneumonie, Bakteriämie	257	55,3
Pneumonie, Sepsis	109	23,4
Sepsis	52	11,2
Meningitis	42	9,0
Pneumonie, Pleuraempyem	5	1,1

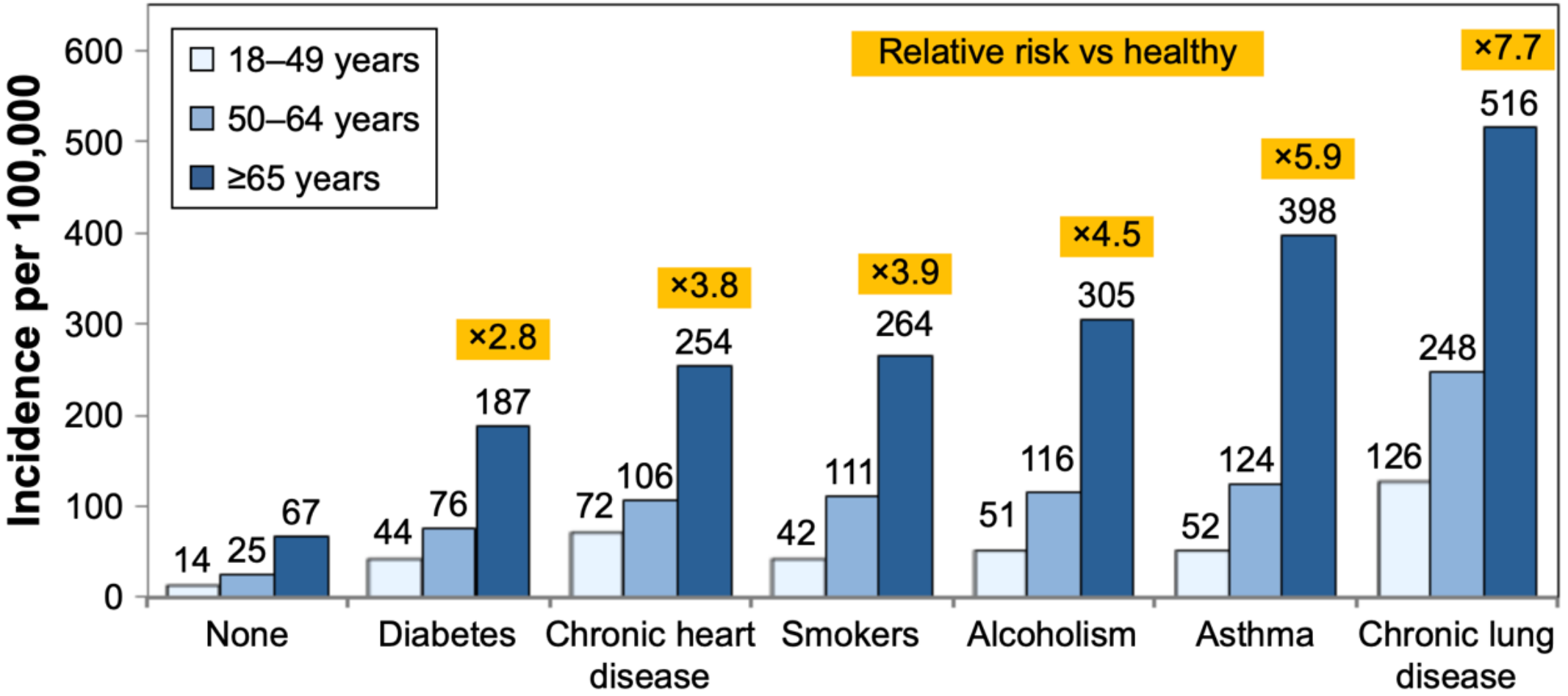
https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-pneumokokken/#downloads;

Risikofaktoren für IPD

Risk factor (n=12.496 patients)	19-64 y	>64 y
Chronic medical conditions	60-70%	**69-72%**
• Chronic heart disease	10%	**37%**
• Chronic lung disease	19-26%	**33-35%**
• Diabetes	15-19%	**25-30%**
• Chronic kidney disease	5-7%	**10-18%**
• Smoking	35-40%	**12-14%**
• Alcohol abuse	13-19%	**2-5%**
• Chronic liver disease	6-8%	**2-3%**
Immunocompromising conditions	32%	**34-43%**
• Solid cancer	7-8%	**16-18%**
• Iatrogenic immunosuppression	7%	**8-11%**
• Hematologic malignancy	4-5%	**7-9%**

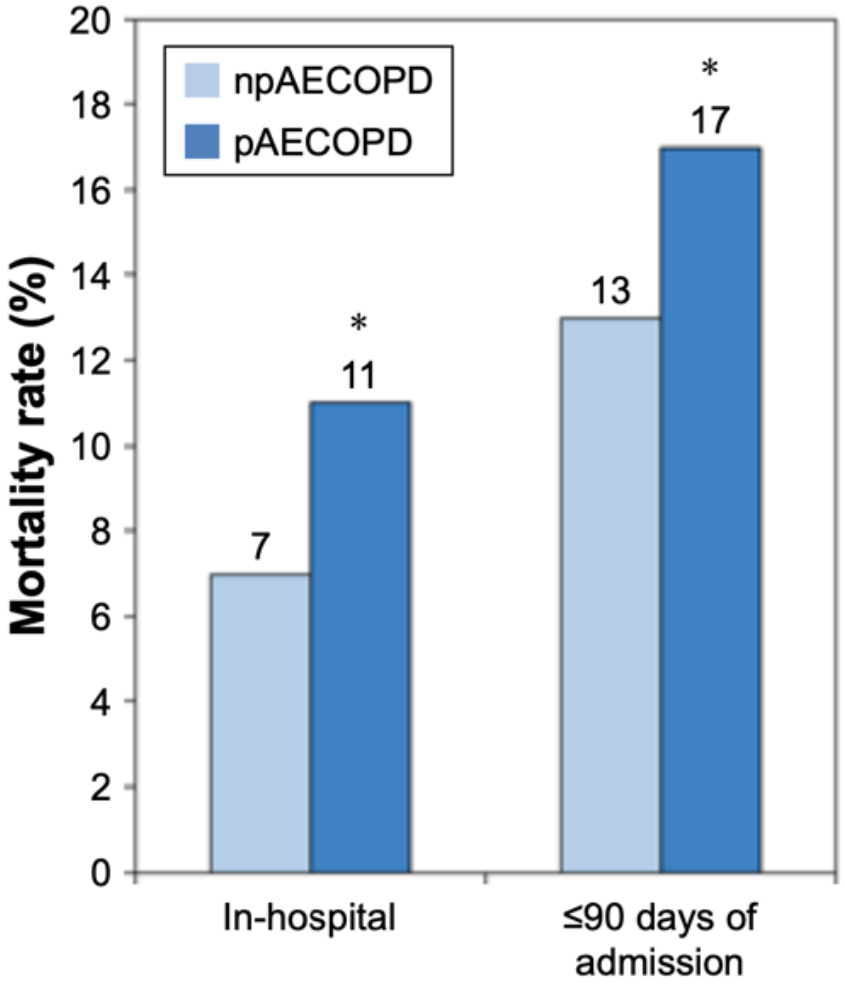
Sana S. Ahmed et al. Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use on Invasive Pneumococcal Disease Among Adults With and Without Underlying Medical Conditions—United States. Clinical Infectious Diseases® 2020;70(12):2484–92

Risikofaktoren für Pneumokokken CAP



Filipe Froes et al. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory Diseases. International Journal of COPD 2017:12

COPD als Risikofaktor für Pneumokokken CAP



Filipe Froes et al. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory Diseases. International Journal of COPD 2017:12

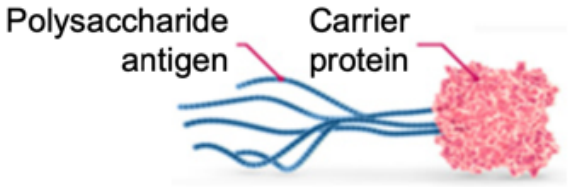
Verteilung der Serotypen der an der Referenzzentrale bestätigten Fälle invasiver Pneumokokken-Erkrankung nach Altersgruppe

Serotyp	<1	1	2-4	5-9	10-14	15-44	45-64	65-74	75-79	80+	gesamt
3	1	1	1	1		8	50	31	12	25	*130*
19A	2	1				3	20	21	12	21	*80*
8						2	22	9	9	8	*50*
22F						1	5	11	4	5	*26*
9N							9	3	3	8	*23*
23A						1	2	7	3	9	*22*
6C						2	2	5	4	8	*21*
10A	1		1	1		1	2	2	2	5	*15*
14			1			4	4	2		4	*15*
6A			1				3	2	3	5	*14*
15A							3	3	3	3	*12*
11A			1			1	4			5	*11*
23B			1				3	5	1	1	*11*
4						2	5		2	1	*10*
7F						3	4	2			*9*
35F		1					1	2	2	2	*8*
33F		1					1	3	1	2	*8*
35B			1			1		4		1	*7*
12F						3	1			2	*6*
15C							3	3			*6*
19F			1			2	3				*6*
24F		1						2	2		*5*
23F						2		2	1		*5*
16F			1				1	1		2	*5*
31							2	1		2	*5*
9V							1	2	1	1	*5*
20							1	1		2	*4*
17F						1		1		1	*3*
18C								2	1		*3*
10B							2			1	*3*
15B							1	1		1	*3*
38						1			1	1	*3*
37							2				*2*
7C							1	1			*2*
6D							2				*2*
28A	1									1	*2*
9								1			*1*
25/38			1								*1*
13							1				*1*
7B										1	*1*
gesamt	*5*	*5*	*10*	*2*		*38*	*161*	*130*	*67*	*128*	*546*

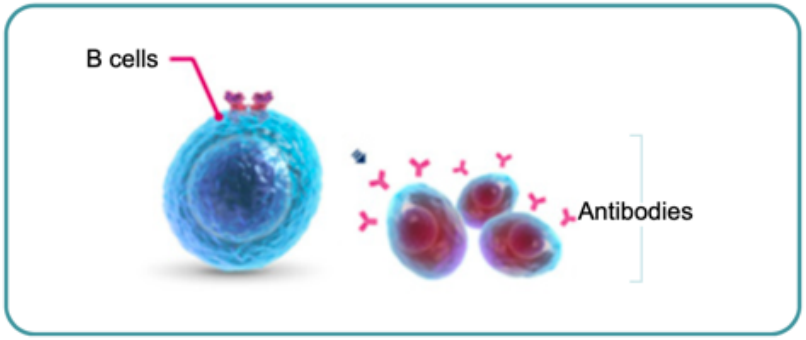
Serotyp	<1	1	2-4	5-9	10-14	15-44	45-64	65-74	75-79	80+	gesamt
3	1	1	1	1		8	50	31	12	25	*130*
19A	2	1				3	20	21	12	21	*80*
8						2	22	9	9	8	*50*
22F						1	5	11	4	5	*26*
9N							9	3	3	8	*23*
23A						1	2	7	3	9	*22*
6C						2	2	5	4	8	*21*
10A	1		1	1		1	2	2	2	5	*15*
14			1			4	4	2		4	*15*
6A			1				3	2	3	5	*14*
15A							3	3	3	3	*12*
11A			1			1	4			5	*11*
23B			1				3	5	1	1	*11*
4						2	5		2	1	*10*
7F						3	4	2			*9*
35F		1					1	2	2	2	*8*
33F		1					1	3	1	2	*8*
35B			1			1		4		1	*7*
12F						3	1			2	*6*
15C							3	3			*6*
19F			1			2	3				*6*

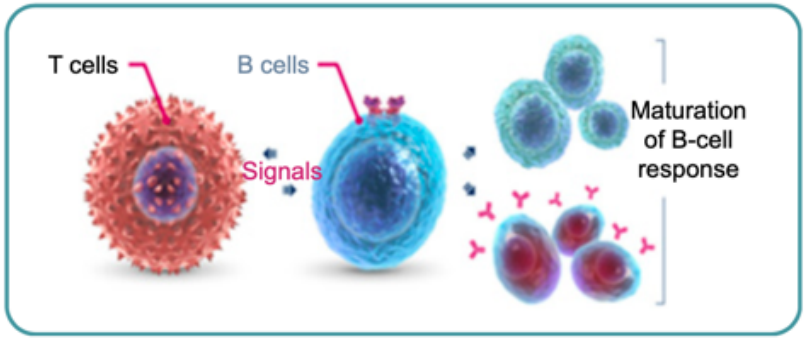
https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-pneumokokken/#downloads;

PPV vs PCV



Polysaccharide vaccines	Conjugate vaccines
Contain polysaccharide antigens	Contain polysaccharide antigens covalently linked to a carrier protein
T-cell-independent immunoresponse	T-cell-dependent immunoresponse
Stimulate B cells to produce antibodies	Stimulate T cells to help B cells produce antibodies and generate immune memory Provide improved immunological responses Prevent nasopharyngeal carriage





Filipe Froes et al. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory Diseases. International Journal of COPD 2017:12

Verteilung der Serotypen der an der Referenzzentrale bestätigten Fälle invasiver Pneumokokken-Erkrankung nach Altersgruppe

Impfstoff	Enthaltene Serotypen
PCV10	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
PCV13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
PPV23	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F

https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-pneumokokken/#downloads;

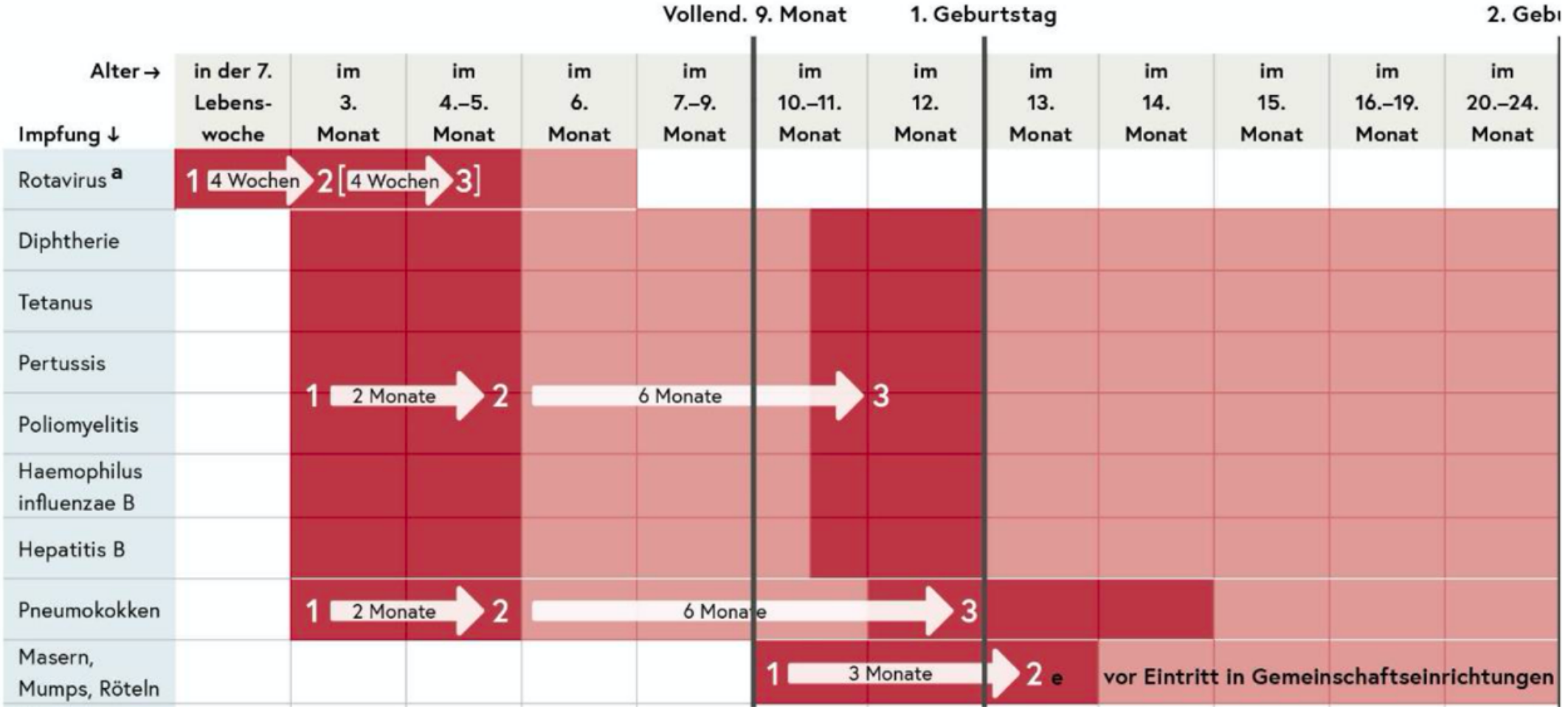
Nationale Referenzzentrale für Pneumokokken - Jahresbericht 2018 (Stand: März 2019) -

FAZIT:

- Weiter **steigende Inzidenz** invasiver Pneumokokkenerkrankungen
- **Serotyp 3** mit 23,8% am häufigsten, gefolgt von Serotyp **19 A, 8, 22F, 9N.**
- Bei ≥50 Jährigen sind **50% der festgestellten Serotypen durch PCV13** und **75% durch PPV23** abgedeckt.
- **Serotyp 3 wird sowohl von PCV13 als auch von PPV23 erfasst**

https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-pneumokokken/#downloads;

Impfplan 2020 (Kinder)



https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-Österreich.html

Impfplan 2020 (Kinder)

Neu für Kinder: PNC 10 statt PNC 13 im kostenfreien Impfprogramm
(wie immer im 1. Lebensjahr 3 Impfungen)

Ab Februar 2020 ist der 13-valente Impfstoff Prevenar 13 (PNC13) im kostenfreien Impfprogramm verfügbar. Neu-Immunisierungen sollen ab diesem Zeitpunkt mit dem 13-valenten Impfstoff gestartet werden. Kinder, welche bereits mit dem 10-valenten Impfstoff Synflorix (PNC10) angeimpft wurden, sollen mit ebendiesem Impfstoff fertig geimpft werden. Impfserien sollten prinzipiell mit demselben Impfstoff (PNC10 oder PNC13) komplettiert werden, mit welchem sie begonnen wurden. Ein generelles Nachimpfen von Kindern, welche bereits eine volle Impfserie mit PNC10 erhalten haben, ist nicht vorgesehen.

https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-Österreich.html

Impfplan 2020 (Erwachsene)

Personengruppe	Vollendetes 5.– 50. Lebensjahr	Vollendetes 50.– 60. Lebensjahr	Ab vollendetem 60. Lebensjahr
Gesunde Personen	Keine Impfung empfohlen	Keine Impfung empfohlen	PNC13, nach ≥1 Jahr PPV23 Keine Wiederholung
Personen mit erhöhtem Risiko[d]	Keine Impfung empfohlen	PNC13, nach ≥1 Jahr PPV23 Einmalige Wiederholung der Impfserie ab 61. LJ ≥6 Jahre nach letzter Impfung	PNC13, nach ≥1 Jahr PPV23 Keine Wiederholung
Personen mit hohem Risiko/Indikation[b]	PNC13, nach ≥8 Wochen PPV23 Wiederholung der Impfserie alle 6 Jahre	PNC13, nach ≥8 Wochen PPV23 Wiederholung der Impfserie alle 6 Jahre	PNC13, nach ≥8 Wochen PPV23 Wiederholung der Impfserie alle 6 Jahre

PNC = konjugierter Impfstoff = PCV; PPV = reiner Polysaccharid-Impfstoff

https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-Österreich.html

Impfplan 2020

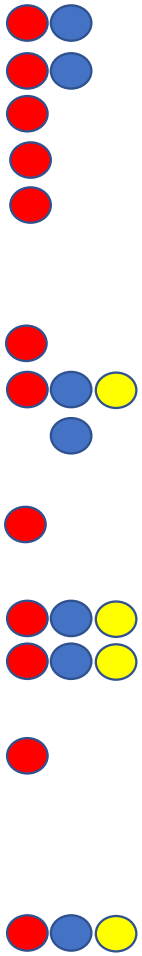
Hohes Risiko für schwere Pneumokokken-Infektion lt. Impfplan:

- Chronische Krankheiten (hämatologische Erkrankungen, Malignome, Herz-Kreislauf-Krankheiten (außer Hypertonie), Atemwegserkrankungen (Asthma, Emphysem, COPD), Stoffwechselkrankheiten inkl. Diabetes mellitus, Leberzirrhose, chronische Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
- Vor Organtransplantation, nach Stammzelltransplantation, vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie (insbesondere solchen mit Biologika)
- Angeborene oder erworbene Immundefekte wie z.B. Hypogammaglobulinämie, Komplement- und Properdindefekte, HIV-Infektion
- Funktionelle, anatomische, angeborene oder erworbene Asplenie
- Schwere Hämoglobinopathien inkl. Sichelzellanämie
- Frühgeborene und Kinder mit Gedeihstörungen
- Kinder mit neurologischen Krankheiten wie z.B. Zerebralparesen oder Anfallsleiden
- Personen nach Liquorverlust z.B. durch Trauma oder Schädelchirurgie
- Zöliakie
- Cochlea-Implantat oder Liquorfistel
- Personen, die beruflich gegenüber Metallrauchen (Schweißen, Metalltrennen) exponiert sind

https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-Österreich.html

Verteilung der Serotypen der an der Referenzzentrale bestätigten Fälle invasiver Pneumokokken-Erkrankung nach Altersgruppe

- in PPV 23 enthalten
- in PCV 13 enthalten
- in PCV 10 enthalten



Serotyp	gesamt	CFR (%)
3	*130*	**30**
19A	*80*	**22**
8	*50*	11
22F	*26*	**21**
9N	*23*	**26**
23A	*22*	**26**
6C	*21*	**28**
10A	*15*	18
14	*15*	18
6A	*14*	**35**
15A	*12*	**24**
11A	*11*	**38**
23B	*11*	
4	*10*	17
7F	*9*	14
35F	*8*	19
33F	*8*	**22**
35B	*7*	
12F	*6*	10
15C	*6*	
19F	*6*	**36**

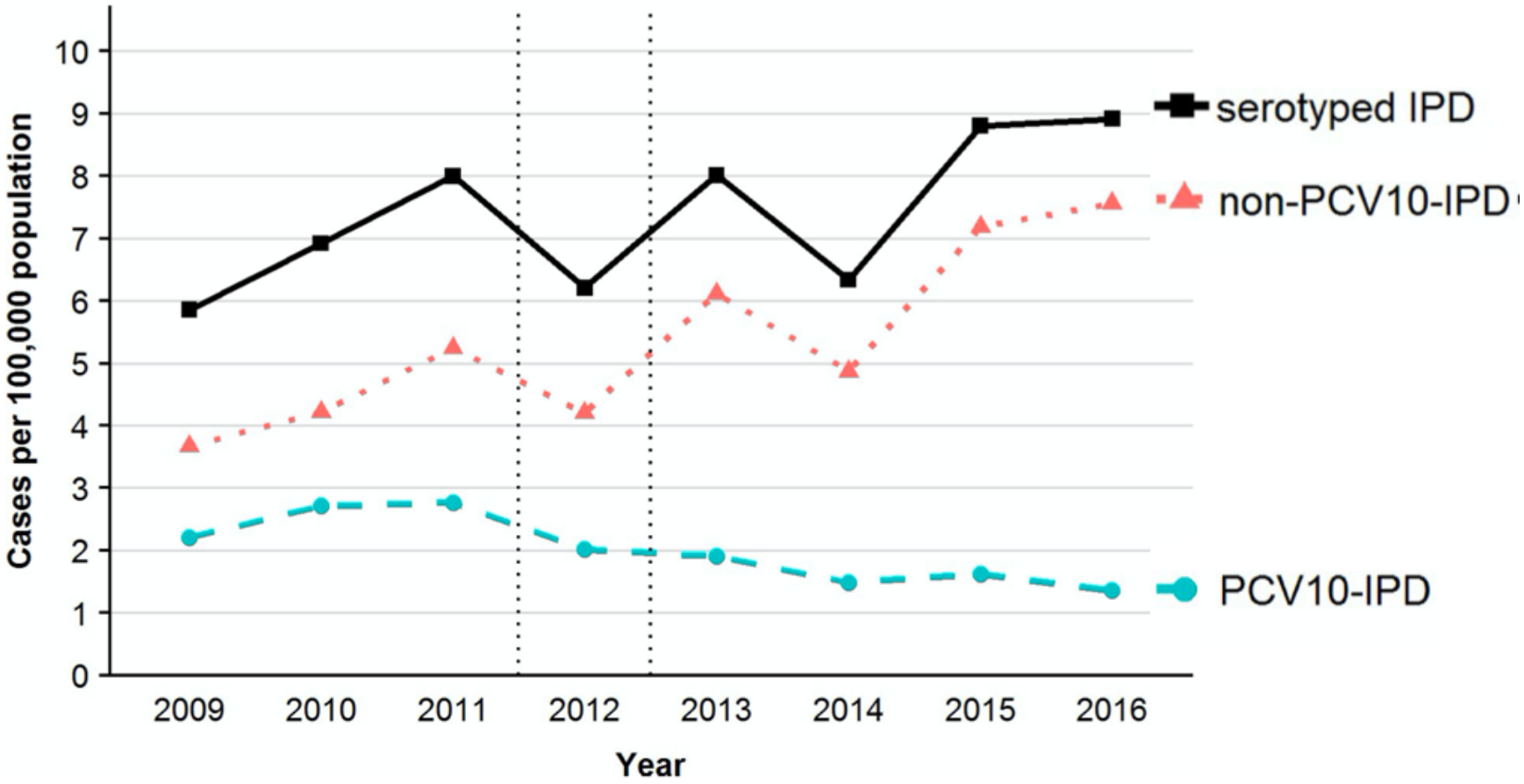
Über 80% der Infektionen wären (bei 100%iger Impfstoff-Effektivität) theoretisch durch PPV 23 + PCV 13 vermeidbar

Trotz **NEU** PCV13 (im kostenfreien Impfprogramm für Kinder) gibt es weiterhin relevante Lücken

Und nur ca. 20% der erwachsenen Risikopatienten sind geimpft

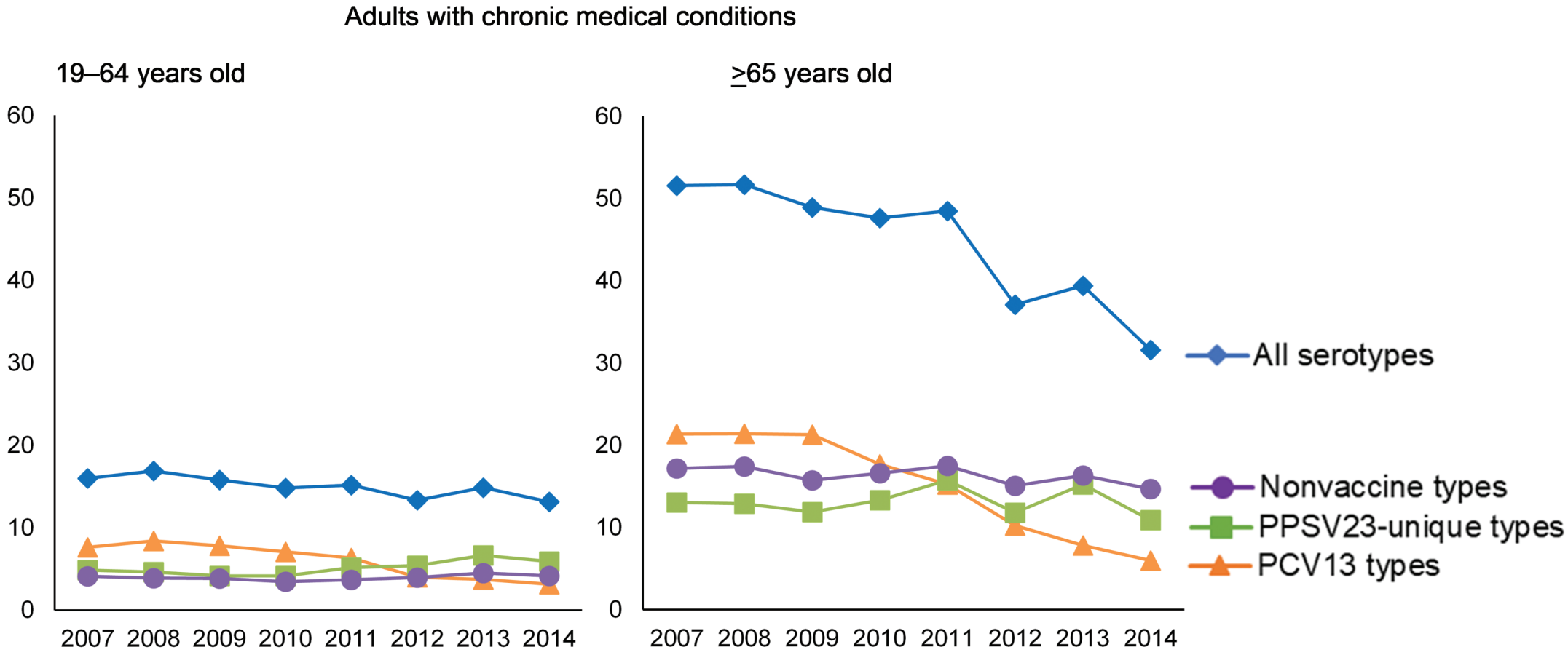
https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-pneumokokken/#downloads; Houseman C, Chapman KE, Manley P, Gorton R, Wilson D, Hughes GJ (2019). Decreasing case fatality rate following invasive pneumococcal disease, North East England, 2006–2016. Epidemiology and Infection 147, e175, 1–6.

Annual incidence of serotyped IPD, and of **non-PCV10 IPD and PCV10-IPD** per 100,000 persons among the >50 years old, 2009 to 2016, Austria.



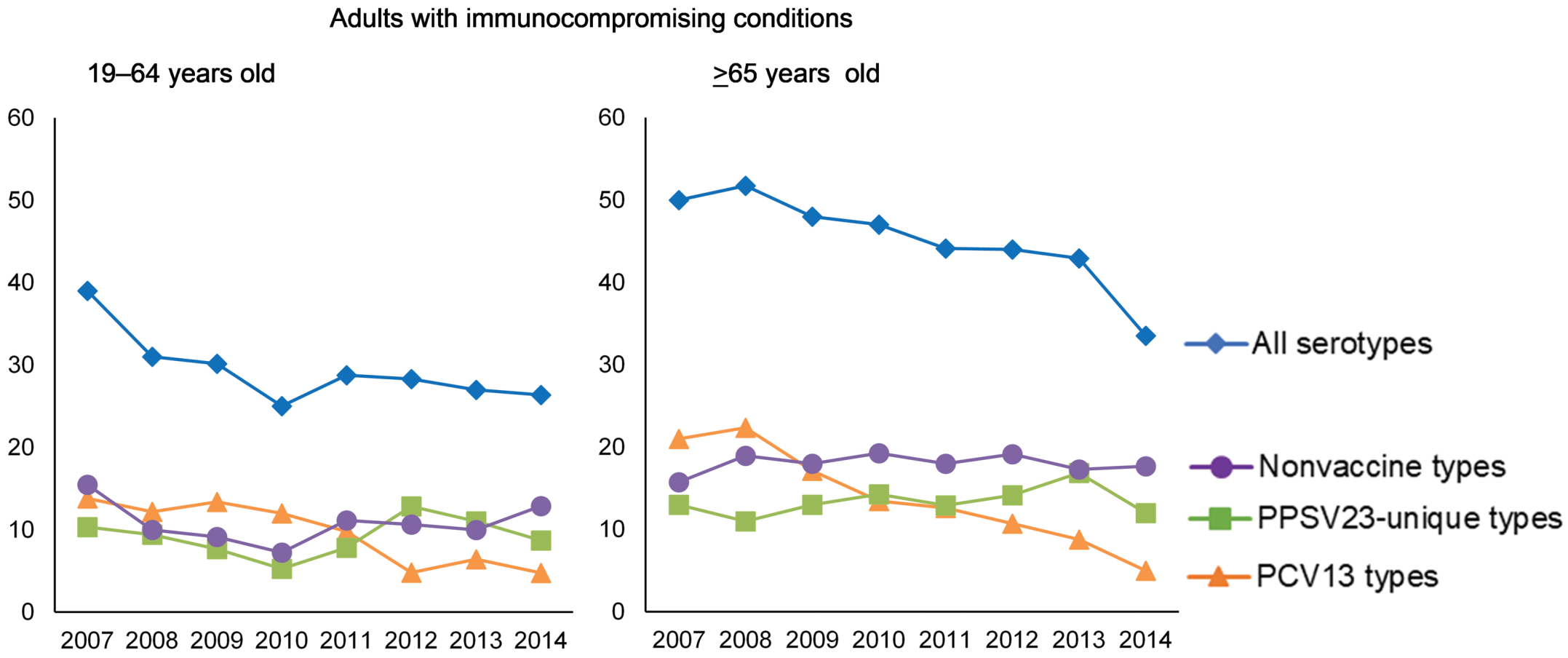
Richter L et al. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10- valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program. PLoS One 2019;14(1):e0210081. Erratum in: PLoS One 2019;14(2):e0212957.

Serotyp-Shift **durch PCV13** (USA, n=12.496 patients)



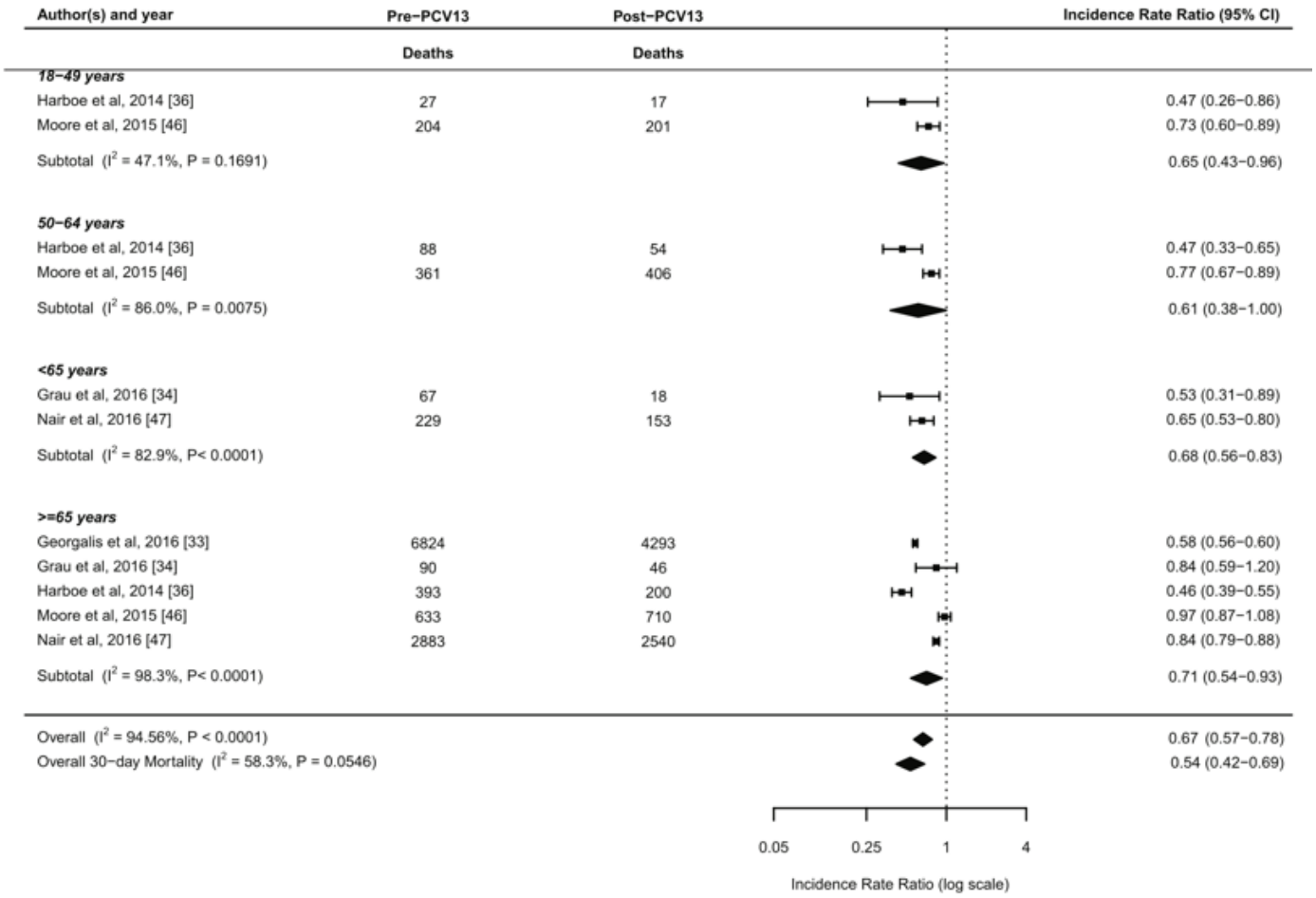
Sana S. Ahmed et al. Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use on Invasive Pneumococcal Disease Among Adults With and Without Underlying Medical Conditions—United States. Clinical Infectious Diseases® 2020;70(12):2484–92

Serotyp-Shift **durch PCV13** (USA, n=12.496 patients)



Sana S. Ahmed et al. Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use on Invasive Pneumococcal Disease Among Adults With and Without Underlying Medical Conditions—United States. Clinical Infectious Diseases® 2020;70(12):2484–92

Risk of mortality for adults due to pneumonia, after the introduction of **PCV13 in the children's national immunization program (**pooled analysis of observational studies)



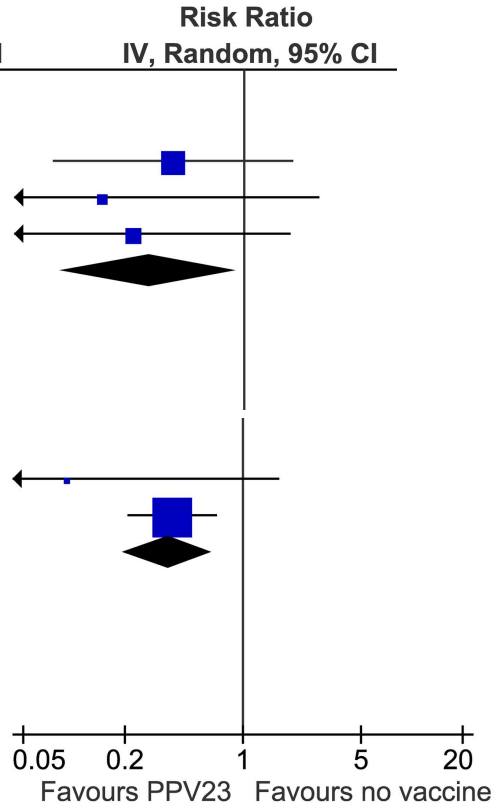
Nirma Khatri Vadlamudi, Anna Chen, and Fawziah Marra. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Infectious Diseases® 2019;69(1):34–49

PPV23

Effectiveness of PPV23 against Pneumococcal Disease in the Elderly: **Systematic Review and Meta-Analysis**

IPD and Pneumococcal pneumonia (RCTs with low-risk-of bias only)

Study or Subgroup	PPV23 Events	PPV23 Total	no vaccine Events	no vaccine Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
1.1.1 IPD (any serotype), RCTs						
Alfageme 2006	0	800	0	798		Not estimable
Honkanen 1999	2	19549	5	18488	52.9%	0.38 [0.07, 1.95]
Maruyama 2010	0	1140	3	1149	16.2%	0.14 [0.01, 2.78]
Örtqvist 1998	1	793	5	873	30.9%	0.22 [0.03, 1.88]
Subtotal (95% CI)		**22282**		**21308**	**100.0%**	**0.27 [0.08, 0.90]**
Total events	3		13			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.37, df = 2 (P = 0.83); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.13 (P = 0.03)						
1.1.3 PP, RCTs with low risk-of-bias only						
Alfageme 2006	0	800	5	798	4.2%	0.09 [0.01, 1.64]
Maruyama 2010	14	1140	37	1149	95.8%	0.38 [0.21, 0.70]
Subtotal (95% CI)		**1940**		**1947**	**100.0%**	**0.36 [0.20, 0.65]**
Total events	14		42			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.91, df = 1 (P = 0.34); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.37 (P = 0.0008)						

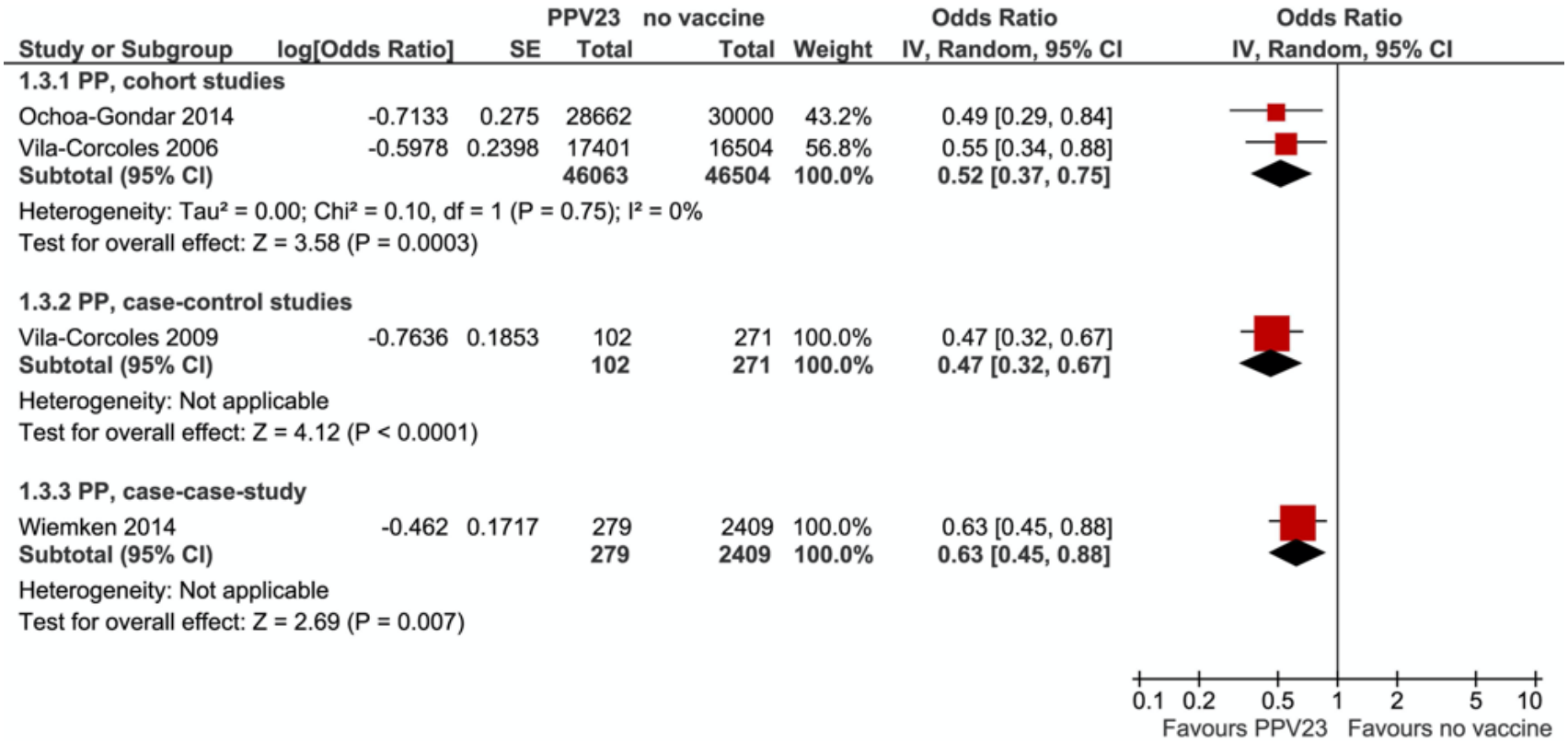


Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C (2017) Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 12(1): e0169368

PPV23

Effectiveness of PPV23 against Pneumococcal Disease in the Elderly: **Systematic Review and Meta-Analysis**

Pneumococcal pneumonia, observational studies

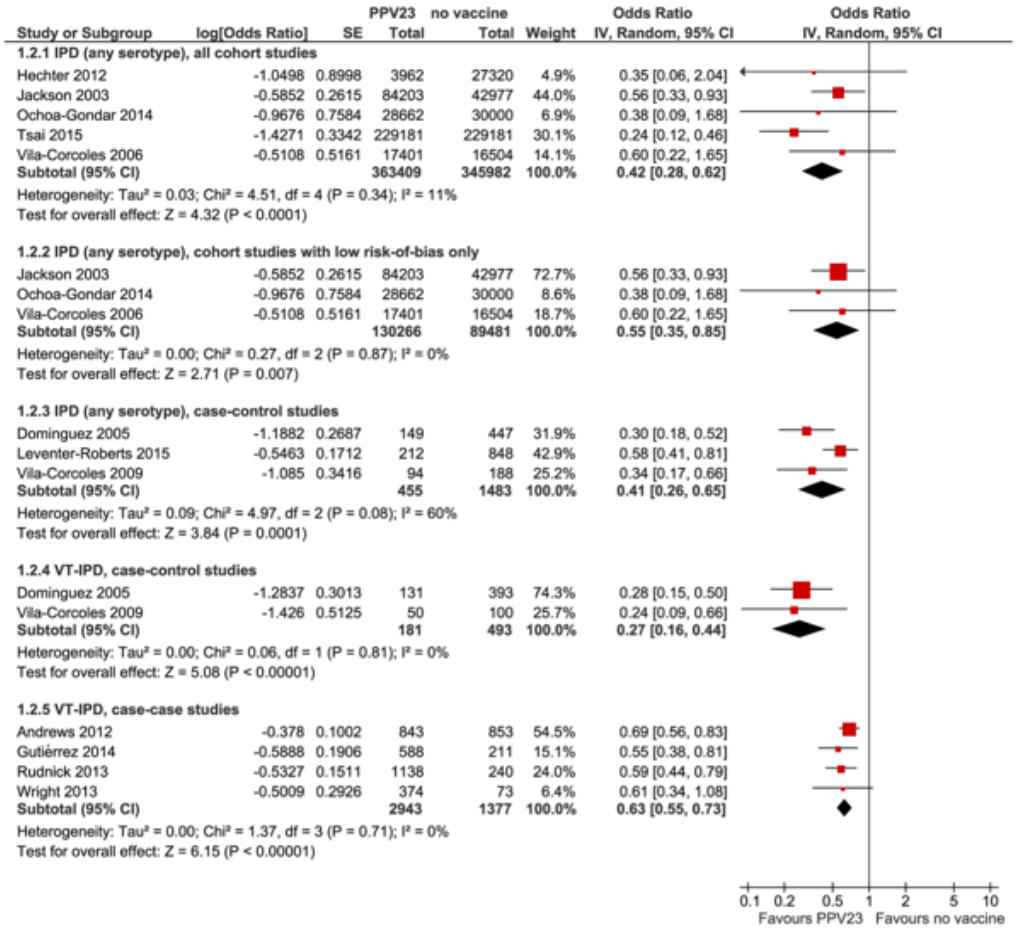


Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C (2017) Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 12(1): e0169368

PPV23

Effectiveness of PPV23 against Pneumococcal Disease in the Elderly: **Systematic Review and Meta-Analysis**

IPD, observational studies



Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C (2017) Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 12(1): e0169368

PPV23

Effectiveness of PPV 23 on **2-year pneumonia incidence** according to propensity scoreebased multivariate analysis including age- and sex-dependent evaluations

Two-year incidence of pneumonia for:	Events vaccinated	Events controls (three per case)	Difference	95% confidence interval	p
All individuals	7501/213 431 (3.51%)	23 243/640 293 (3.63%)	−0.11	−0.22 to −0.002	0.046
Male subjects	3600/82 030 (4.39%)	10 852/246 090 (4.41%)	−0.01	−0.21 to 0.17	0.858
Female subjects	3901/131 401 (2.97%)	12 335/394 203 (3.13%)	−0.15	−0.28 to −0.02	0.020
Age group 60–79 years	3420/138 832 (2.46%)	10 079/416 496 (2.42%)	0.04	−0.07 to 0.16	0.477
Age group ≥80 years	4081/74 599 (5.47%)	12 242/223 797 (5.47%)	−0.00	−0.23 to 0.23	0.994

Kolditz M et al. Impact of pneumococcal polysaccharide vaccine on incidence and mortality after pneumonia in adults aged ≥60 years - a population-based retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2018;24(5):500–4.

PPV23

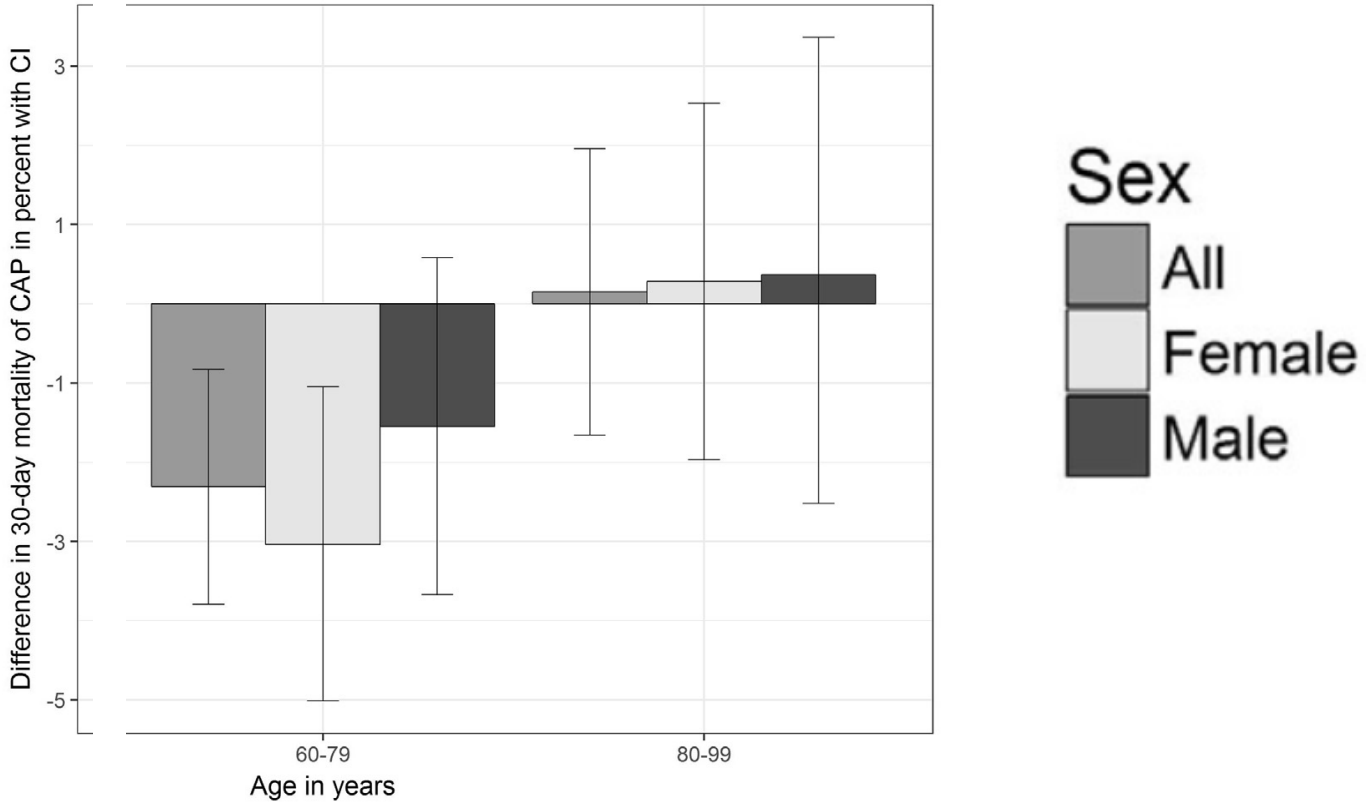
Effectiveness of PPV23 on **30-day mortality after pneumonia** according to propensity scoreebased multivariate analysis including age- and sex-dependent evaluations

Thirty-day all-cause mortality after pneumonia for:	Events vaccinated	Events controls (three per case)	Difference	95% confidence interval	p
All individuals	1302/7501 (17.36%)	4267/22 503 (18.96%)	−1.60	−2.83 to −0.38	0.011
Male subjects	676/3600 (18.78%)	2141/10 800 (19.82%)	−1.07	−2.90 to 0.75	0.249
Female subjects	626/3901 (16.05%)	2001/11 703 (17.10%)	−1.05	−2.69 to 0.59	0.209
Age group 60–79 years	352/3420 (10.29%)	1293/10 260 (12.60%)	−2.31	−3.79 to −0.83	0.002
Age group 60–79 years, male	257/1984 (12.95%)	863/5952 (14.50%)	−1.55	−3.67 to 0.58	0.153
Age group 60–79 years, female	95/1436 (6.62%)	416/4308 (9.66%)	−3.04	−5.04 to −1.05	0.003
Age group ≥80 years	950/4081 (23.28%)	2832/12 243 (23.13%)	0.15	−1.66 to 1.96	0.873
Age group ≥80 years, male	423/1625 (26.03%)	1251/4875 (25.66%)	0.37	−2.52 to 3.36	0.809
Age group ≥80 years, female	538/2465 (21.84%)	1594/7395 (21.56%)	0.28	−1.97 to 2.53	0.808

Kolditz M et al. Impact of pneumococcal polysaccharide vaccine on incidence and mortality after pneumonia in adults aged ≥60 years - a population-based retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2018;24(5):500–4.

PPV23

Effectiveness of PPV23 on **30-day mortality after pneumonia** according to propensity scoreebased multivariate analysis including age- and sex-dependent evaluations



Kolditz M et al. Impact of pneumococcal polysaccharide vaccine on incidence and mortality after pneumonia in adults aged ≥60 years - a population-based retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2018;24(5):500–4.

Pneumokokken und Resistenzverhalten bei IPD

***S. pneumoniae* – Penicillin, EUCAST Clinical Breakpoints Table v.9.0**		
Penicillis	**S≤**	**R>**
Benzylpenicillin (infections other than meningitis)	0,06	2
Benzylpenicillin (meningitis)	0,06	0,06

Bei einem MHK-Breakpoint von ≤0,06 mg/L wären **89,0% (478/537) der IPD-Isolate uneingeschränkt empfindlich gegenüber Penicillin** gewesen.

Die Auswertung der antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung der Pneumokokken-Isolate von Fällen mit IPE zeigt keine Zunahme der Resistenzen im Vergleich zum Vorjahr.

https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-pneumokokken/#downloads

Pneumokokken und Resistenzverhalten bei IPD

Jährlicher Anteil (n, %) der *S. pneumoniae* Isolate mit Resistenz nach EUCAST gegen **Erythromycin** für die Jahre 2011-2018.

Gemäß den Vorgaben von EUCAST ist für Penicillin die Interpretation der MHK je nach vorliegender klinischer Manifestation der Pneumokokken-Infektion unterschiedlich. Bei einem MHK-Breakpoint von ≤0,06 mg/L wären 89,0% (478/537) der Isolate uneingeschränkt empfindlich gegenüber Penicillin gewesen. Die Auswertung der antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung der Pneumokokken-Isolate von Fällen mit IPE zeigt keine Zunahme der Resistenzen im Vergleich zum Vorjahr.

	Erythromycin				
	R	I	S	R%	total
Jahr	*>0,5*		*≤0,25*		
2011	38	0	276	12,1	314
2012	44	1	227	16,2	272
2013	38	0	269	12,4	307
2014	28	1	224	11,1	253
2015	35	0	320	9,9	355
2016	38	1	349	9,8	388
2017	63	0	426	12,9	489
2018	65	0	472	12,1	537

https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-pneumokokken/#downloads

Pneumokokken und Resistenzverhalten IPD

Jährlicher Anteil (n, %) der *S. pneumoniae* Isolate mit Resistenz nach EUCAST gegen **Tetrazyklin** und **Ceftriaxon** für die Jahre 2011-2018.

	Tetrazyklin					Ceftriaxon				
Empfindlichkeit nach EUCAST	**R**	**I**	**S**	**R%**	**total**	**R**	**I**	**S**	**R%**	**total**
MHK (mg/L)	***>2***		***≤1***			***>2***		***≤0,5***		
2011	19	0	294	6,1	313	0	1	313	0,0	314
2012	36	1	233	13,3	270	0	2	269	0,0	271
2013	23	0	281	7,6	304	0	0	307	0,0	307
2014	19	0	234	7,5	253	0	4	249	0,0	253
2015	27	1	327	7,6	355	0	2	353	0,0	355
2016	27	3	358	7,0	388	0	1	387	0,0	388
2017	49	1	439	10,0	489	0	3*	486	0,0	489
2018	59	4	474	11,0	537	0	1	536	0,0	537

https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-pneumokokken/#downloads

Pneumokokken und Resistenzverhalten bei non-IPD

Jährlicher Anteil (n, %) der *S. pneumoniae* Isolate mit Resistenz nach EUCAST gegen **Penicilin** für die Jahre 2014-2018.

Jahr	S	I	R	Gesamt	%S	%I	%R	%R+I
2014	342	12	7	361	94,7	3,3	1,9	5,3
2015	419	15	10	444	94,4	3,4	2,3	5,6
2016	425	10	5	440	96,6	2,3	1,1	3,4
2017	436	16	12	464	94,0	3,4	2,6	6,0
2018	491	26	7	524	93,7	5,0	1,3	6,3

Resistenzbericht Österreich AURES 2018:
https://www.ages.at/download/0/0/f1fed55f3f4bbce389ee6e9f8fd9bfe5ff1fcfb2/fileadmin/AGES2015/Themen/Arzneimittel_Medizinprodukte_Dateien/AURES/AURES_2018.pdf

Pneumokokken und Resistenzverhalten bei non-IPD

Jährlicher Anteil (n, %) der *S. pneumoniae* Isolate mit Resistenz nach EUCAST gegen **Makrolide** für die Jahre 2014-2018.

Jahr	S	I	R	Gesamt	%S	%I	%R	%R+I
2014	358	0	42	400	89,5	0,0	10,5	10,5
2015	401	1	37	439	91,3	0,2	8,4	8,7
2016	415	1	39	455	91,2	0,2	8,6	8,8
2017	450	2	55	507	88,8	0,4	10,8	11,2
2018	497	0	65	562	88,4	0,0	11,6	11,6

Resistenzbericht Österreich AURES 2018:
https://www.ages.at/download/0/0/f1fed55f3f4bbce389ee6e9f8fd9bfe5ff1fcfb2/fileadmin/AGES2015/Themen/Arzneimittel_Medizinprodukte_Dateien/AURES/AURES_2018.pdf

Landeskrankenhaus - Universitätsklinikum Graz

Medical University of Graz

Giftiges Webinar der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Holger Flick
Klinischen Abteilung für Lungenkrankheiten, Medizinische Universität Graz
Spezialambulanz für seltene Lungenerkrankungen und pulmonale Infektionen, LKH/MUGraz
ÖGP-Arbeitskreis für pulmonale Infektionen
holger.flick@medunigraz.at