Wertigkeit der Pneumokokkenimpfung bei Risikopopulationen

Matthias G. Vossen

Universitätsklinik für Innere Medizin I

Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin

Offenlegung

Von folgenden Pharmafirmen erhielt ich Forschungsunterstützungen, Einladungen zu Kongressen, Honorare für Beratungs- oder Vortragstätigkeiten bzw. Unterstützungen für von mir organisierte Fortbildungsveranstaltungen: Astellas, Astro Pharma, Baxter-Gambro, Chiesi, Ducest medical, Fresenius medical company, Gilead, InfectoPharm, MSD, RiVolution, Sandoz, Smart surgical devices, Vivostat

Unabhängig davon ist dieser Vortrag Resultat meiner Bemühungen um größtmögliche Objektivität

Fallvignette

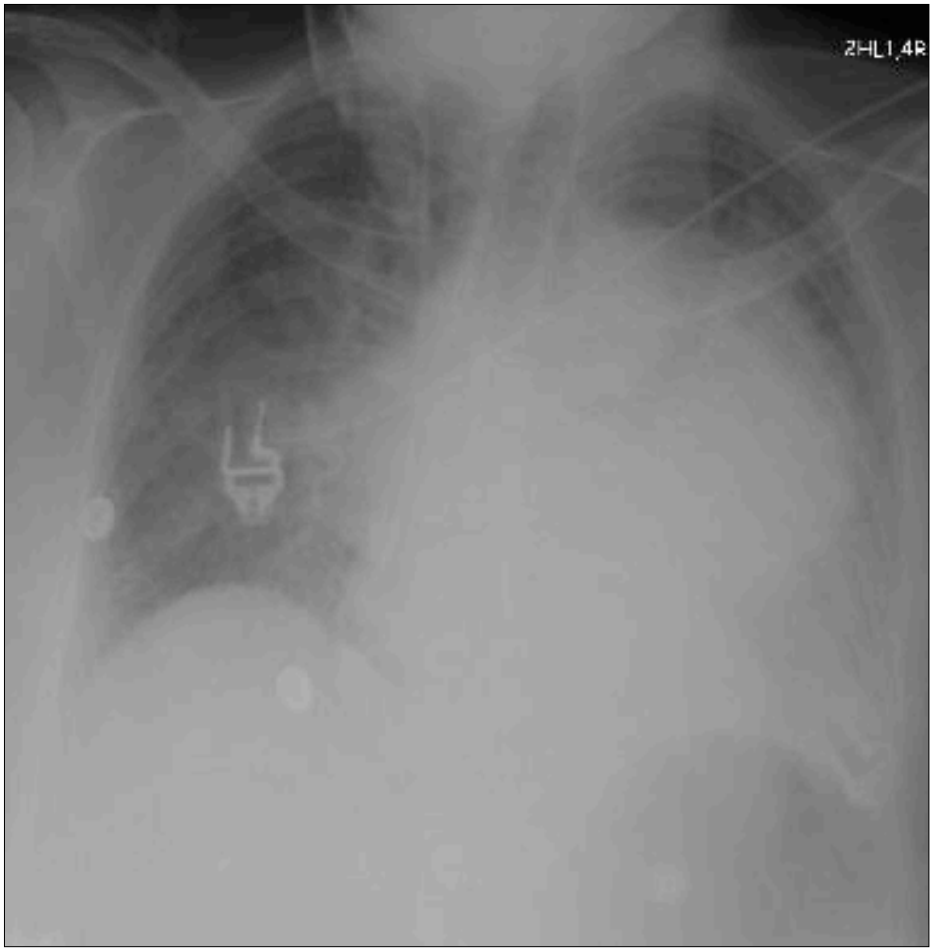
- 68-jährige Patientin, guter AZ
- FK
  - prim. biliäre Zirrhose
  - St. p. Pneumonie vor einigen Jahren
- St. p. Influenza Impfung
- Ad NFA bei Fieber bis 40˚C seit dem Vortag

Fallvignette

- T 39.8˚C, HF 140/min, RR 80/60 mm Hg
- SaO2 91%
- CRP 1.32 mg/dl
- WBC 10.6 G/L
- Na^{2+} 125 mmol/
- AZ stabil, leichte Dyspnoe
- CRB-65: 2 Punkte (RR + Alter)

Fallvignette

- Pneumokokken Schnelltest positiv
- 14 Stunden nach Aufnahme
  - HF 122/min, RR 100/60
  - CRP 13,5, WBC 17,6, Laktat 4,1 (!)
  - Blutkultur positiv auf S. pneumoniae
- Therapie mit Penicillin G
  - 37 Tage Normalstation
  - 15 Tage ICU
  - 21 Tage Rehabilitation

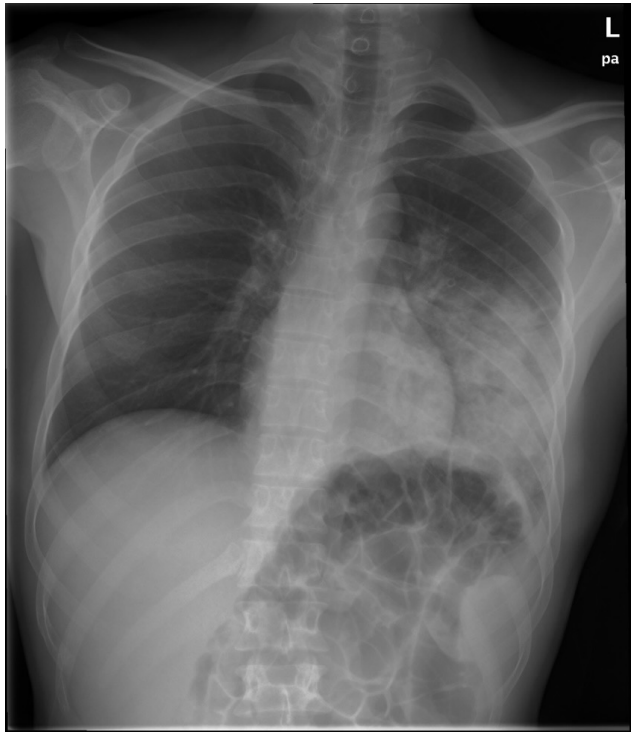


Pneumokokken

- *Streptococcus pneumoniae*
  - Vergrünende (alpha hämolysierende) Streptokokken
  - Gram positiv, fakultative anaerob
  - Polysaccharid Kapsel -> Immunevasion
  - 91 Serovare bekannt
- Tröpfchen- und Schmierinfektion, aber auch endogene Invasion aus Rachen
- Kultureller & PCR Nachweis aus Blut, Sputum; Antigen aus Harn
- Breites Erkrankungsspektrum: Sinusitis, Otitis media, Arthritis, Pneumonie, Meningitis, Empyem, Sepsis

Pneumokokken

- HochrisikopatientInnen mit schwererem Verlauf
  - Kinder < 2 a (Immunsystem nicht voll ausgebildet)
  - Ältere Menschen > 65 a (Immunsystem schwächer)
  - Immununterdrückte PatientInnen
    - Iatrogen (Medikamentös, Asplenie)
    - Angeboren (MBL Defekt, CVID, Antikörperbildungsstörungen)
  - Alkoholabusus
  - Chronisch kranke PatientInnen (Herz, Lunge, Leber, Niere)
    - COPD, Emphysem, Asthma
  - Nikotinabusus
  - Diabetes mellitus
  - Obdachlose PatientInnen



https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/risk-factors.html; Papadatou, Clinical and Vaccine Immunology, 2016

Inzidenz invasiver Pneumokokkenerkrankungen

Age group-specific incidence rates of pneumococcal disease according to chronic medical condition.

	Incidence Rate Per 100,000 Person-Years				
	Overall	0-18 Years	19-49 Years	50-64 Years	≥65Years
Overall	53.8	6.4	5.3	25.6	99.7
Healthy	27.2	5.1	4.3	22.4	62.7
Chronic heart disease	143.4	64.3	0.0	29.3	158.1
Chronic lung disease	114.6	9.0	13.1	45.9	177.5
Diabetes mellitus	126.6	0.0	20.4	61.2	142.0
Chronic liver disease	94.6	0.0	15.7	34.4	114.6
Asplenia	159.6	0.0	95.3	67.7	208.4
HIV infection	454.5	0.0	0.0	1169.6	613.5
Alcoholism	-	-	-	-	-
Cancer	123.4	0.0	50.9	54.4	135.0
Chronic renal disease	155.3	0.0	0.0	48.7	177.8
Organ transplantation	529.1	0.0	409.8	432.9	615.8
Cerebrospinal fluid leakage	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Pulmonary tuberculosis	235.6	0.0	0.0	114.2	261.8
Hypothyroidism	144.7	0.0	25.2	60.7	168.5
Congenital immunodeficiency	510.2	0.0	0.0	0.0	1052.6
Nontuberculous mycobacterial infection	205.3	0.0	0.0	0.0	229.1
Aspiration pneumonia	458.4	0.0	0.0	440.5	475.6
Chronic glomerulonephritis	68.9	0.0	0.0	0.0	89.9
Hypoadrenocorticism	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Cushing's syndrome	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Dyspituitarism	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Hashimoto's thyroiditis	56.9	0.0	0.0	28.0	71.6
Ulcerative colitis	62.9	0.0	0.0	100.1	77.1
Crohn's disease	103.6	0.0	239.8	0.0	0.0
Use of biological products	124.9	0.0	9.8	52.7	166.3
Use of immunosuppressants	131.0	0.0	17.4	69.3	172.3
Use of steroids	83.8	14.2	5.2	25.7	131.5
Use of anticancer drugs	123.2	0.0	0.0	78.8	135.5
Cochlear implant	0.0	0.0	-	-	-
Down's syndrome	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Nephrotic syndrome	181.3	0.0	0.0	222.7	203.0

Fukuda, IJID, 2022

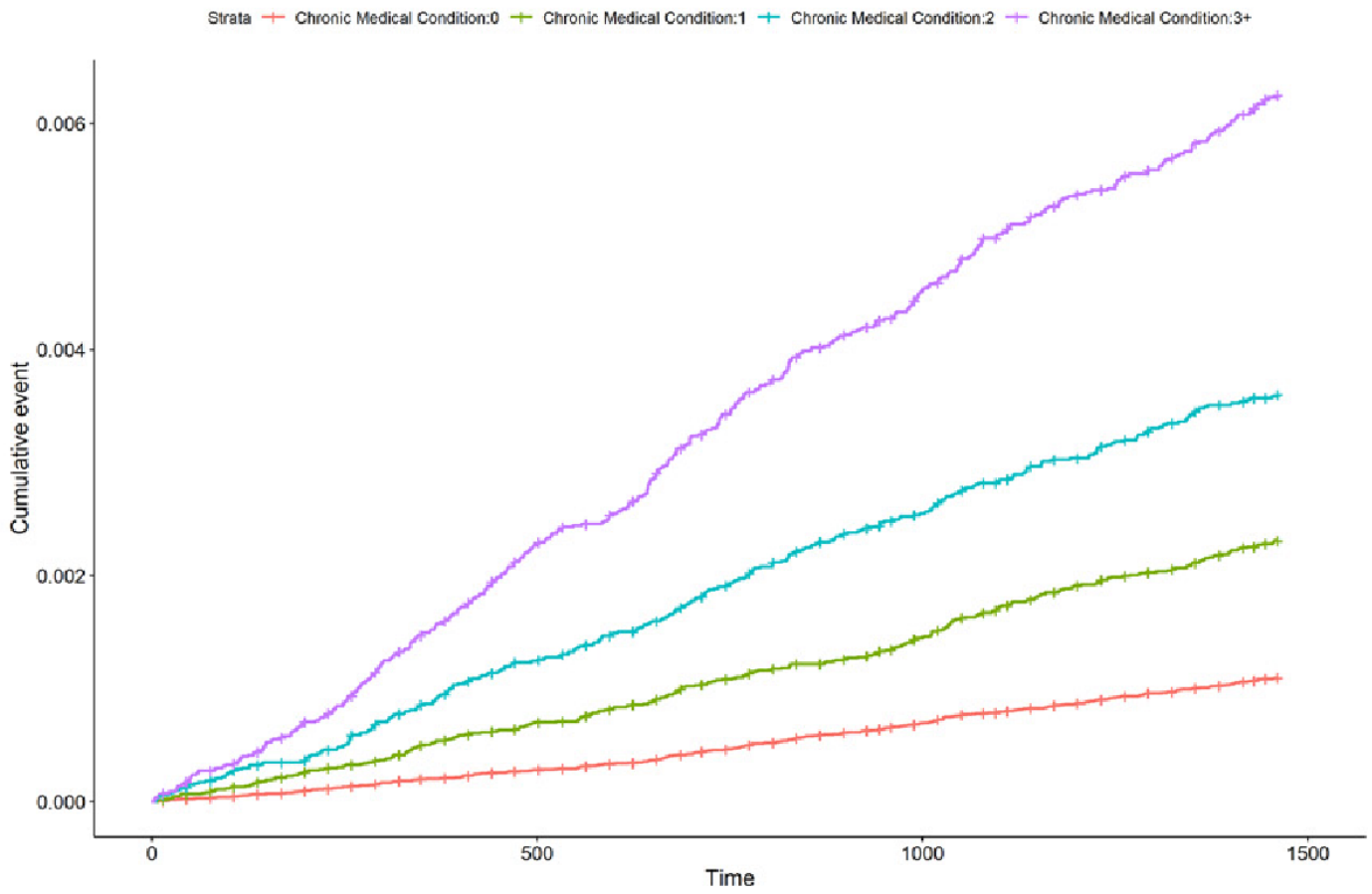
Kummulativer Einfluss mehrerer Grunderkrankungen

Age group-specific hazard ratios for pneumococcal disease occurrence according to health status and chronic medical condition.

	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)				
	Overall	0-18 Years	19-49 Years	50-64 Years	≥65 Years
Health status					
Healthy (No chronic medical conditions)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Chronic medical conditions: 1	**2.10 (1.82, 2.43)**	1.09 (0.29, 4.11)	2.12 (0.96, 4.71)	1.20 (0.75, 1.93)	**1.38 (1.17, 1.62)**
Chronic medical conditions: 2	**3.34 (2.88, 3.88)**	**3.76 (1.13, 12.5)**	2.11 (0.64, 7.00)	1.12 (0.58, 2.16)	**1.94 (1.65, 2.28)**
Chronic medical conditions: ≥3	**5.84 (5.11, 6.67)**	n.a.	3.25 (0.77, 13.7)	**2.68 (1.58, 4.53)**	**2.90 (2.51, 3.36)**
Chronic medical condition					
Chronic heart disease	**2.61 (2.32, 2.93)**	11.3 (1.47, 87.7)	n.a.	0.75 (0.37, 1.51)	**1.68 (1.49, 1.89)**
Chronic lung disease	**1.91 (1.70, 2.15)**	1.22 (0.39, 3.85)	**2.69 (1.17, 6.22)**	**1.81 (1.12, 2.93)**	**1.84 (1.64, 2.08)**
Diabetes mellitus	**1.36 (1.15, 1.62)**	n.a.	2.04 (0.23, 18.1)	**2.15 (1.08, 4.28)**	1.16 (0.97, 1.38)
Chronic liver disease	1.13 (0.99, 1.29)	n.a.	1.99 (0.63, 6.29)	1.06 (0.62, 1.83)	0.94 (0.82, 1.07)
Asplenia	1.55 (0.85, 2.81)	n.a.	7.04 (0.78, 63.4)	1.54 (0.21, 11.4)	1.53 (0.79, 2.96)
Cancer	**1.41 (1.20, 1.66)**	n.a.	**8.32 (2.23, 31.1)**	1.46 (0.67, 3.20)	1.12 (0.95, 1.32)
Chronic renal disease	**1.34 (1.09, 1.64)**	n.a.	n.a.	0.75 (0.18, 3.14)	**1.30 (1.06, 1.59)**
Pulmonary tuberculosis	**1.88 (1.28, 2.78)**	n.a.	n.a.	2.56 (0.34, 19.1)	**1.70 (1.14, 2.52)**
Hypothyroidism	**1.52 (1.21, 1.92)**	n.a.	2.26 (0.26, 20.0)	1.89 (0.65, 5.56)	**1.37 (1.09, 1.74)**
Nontuberculous mycobacterial infection	1.61 (0.90, 2.87)	n.a.	n.a.	n.a.	1.40 (0.79, 2.49)
Aspiration pneumonia	**3.52 (2.53, 4.88)**	n.a.	n.a.	**12.7 (3.00, 53.4)**	**3.10 (2.21, 4.34)**
Hashimoto's thyroiditis	0.52 (0.29, 0.94)	n.a.	n.a.	0.56 (0.07, 4.44)	0.51 (0.28, 0.93)
Use of biological products	0.75 (0.52, 1.09)	n.a.	0.13 (0.01, 2.26)	0.49 (0.12, 1.91)	0.85 (0.58, 1.25)
Use of immunosuppressants	**1.77 (1.25, 2.50)**	n.a.	**10.1 (1.10, 92.0)**	**3.23 (1.02, 10.2)**	**1.49 (1.03, 2.16)**
Use of steroids	1.08 (0.94, 1.25)	2.42 (0.68, 8.55)	0.51 (0.14, 1.85)	0.64 (0.34, 1.22)	1.09 (0.95, 1.26)
Use of anticancer drugs	1.03 (0.72, 1.46)	n.a.	n.a.	**1.82 (0.47, 7.05)**	**1.02 (0.71, 1.46)**
Nephrotic syndrome	1.02 (0.53, 1.95)	n.a.	n.a.	6.47 (0.88, 47.3)	1.02 (0.50, 2.10)

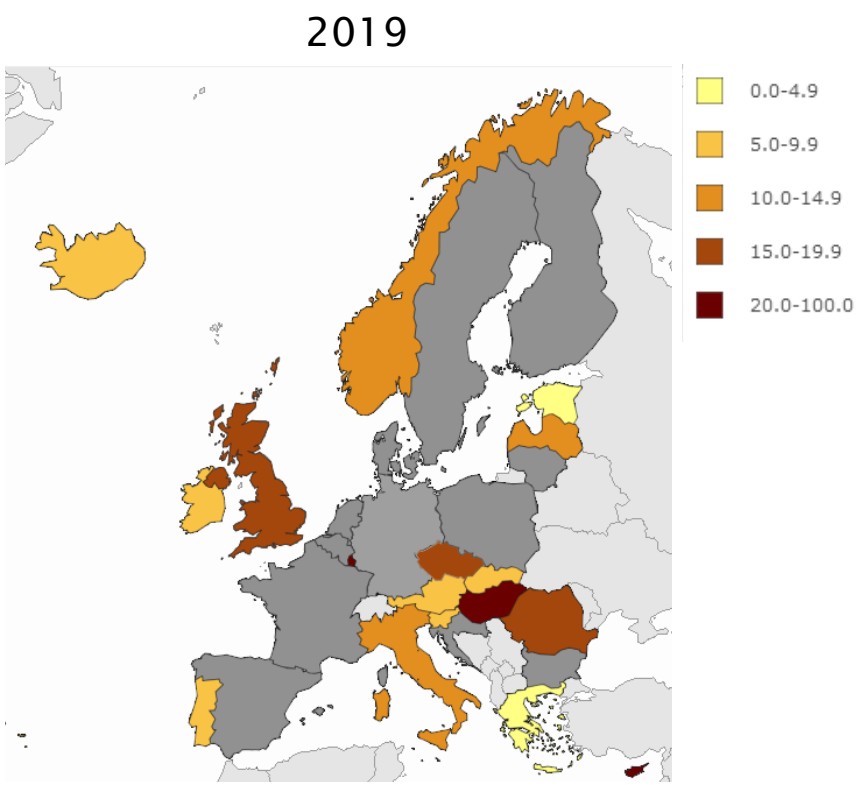
Fukuda, IJID, 2022

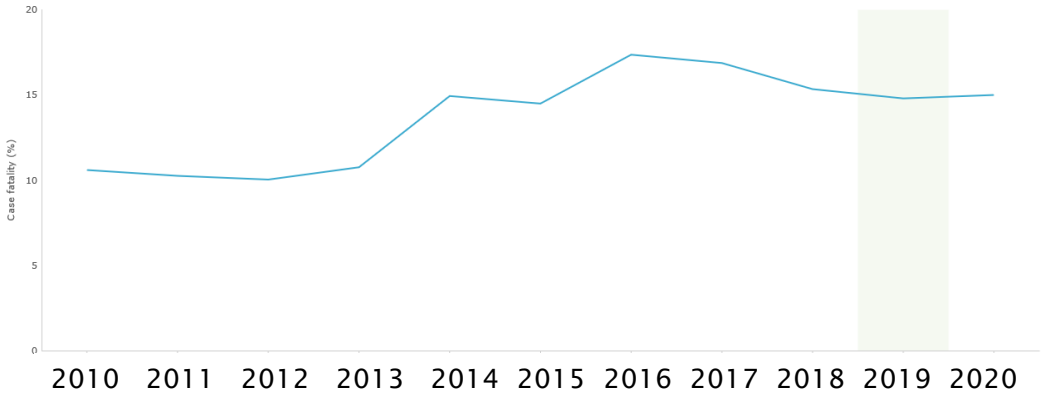
Kummulativer Einfluss mehrerer Grunderkrankungen

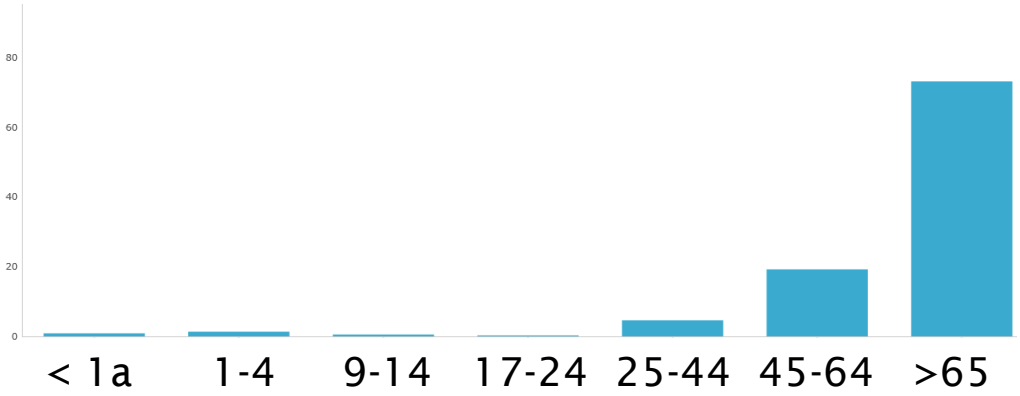


Fukuda, IJID, 2022

Fallsterblichkeit invasiver Pneumokokkenerkrankungen



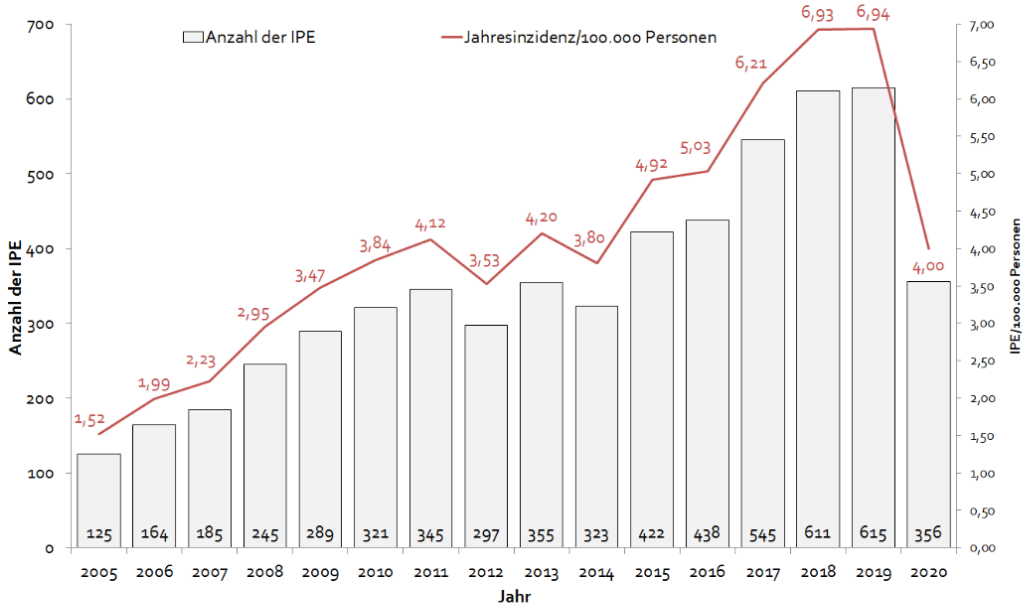


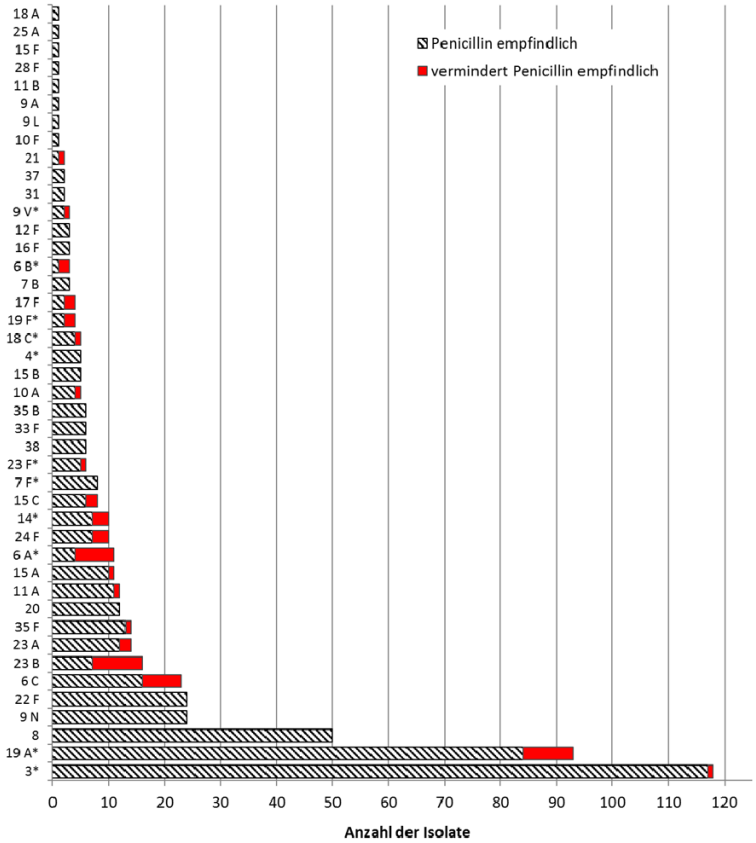


https://atlas.ecdc.europa.eu/, last accessed 15.10.2022

Gesamtinzidenz invasiver Pneumokokkenerkrankungen

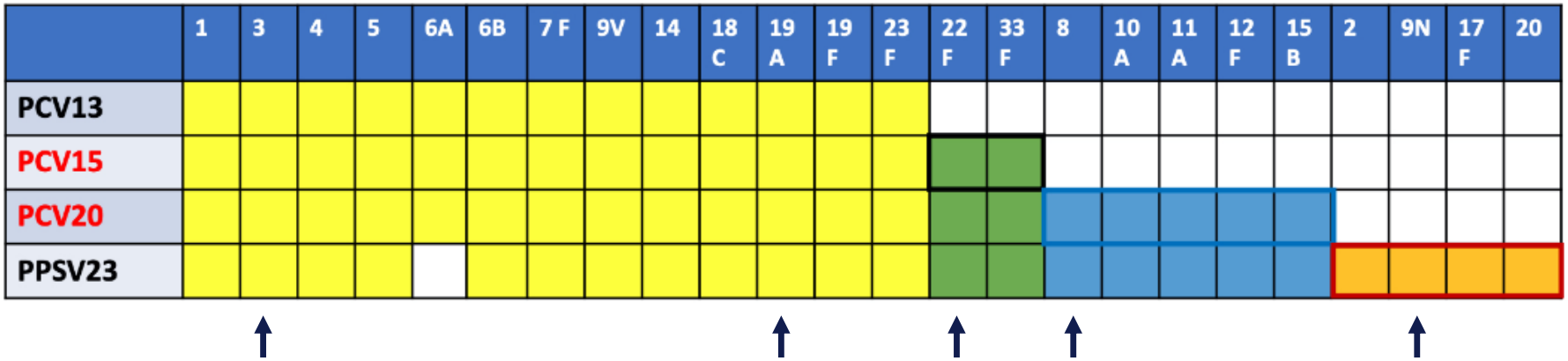
Abbildung 1. Jährliche Inzidenz und Anzahl der registrierten invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, 2005-2020.





Jahresbericht der Nationalen Referenzzentrale für Pneumokokkeninfektionen https://www.ages.at/; AURES 2019

Spektrum aktueller Pneumokokkenvakzine



Pneumokokkeninzidenz 2020 vs. Impfspektrum

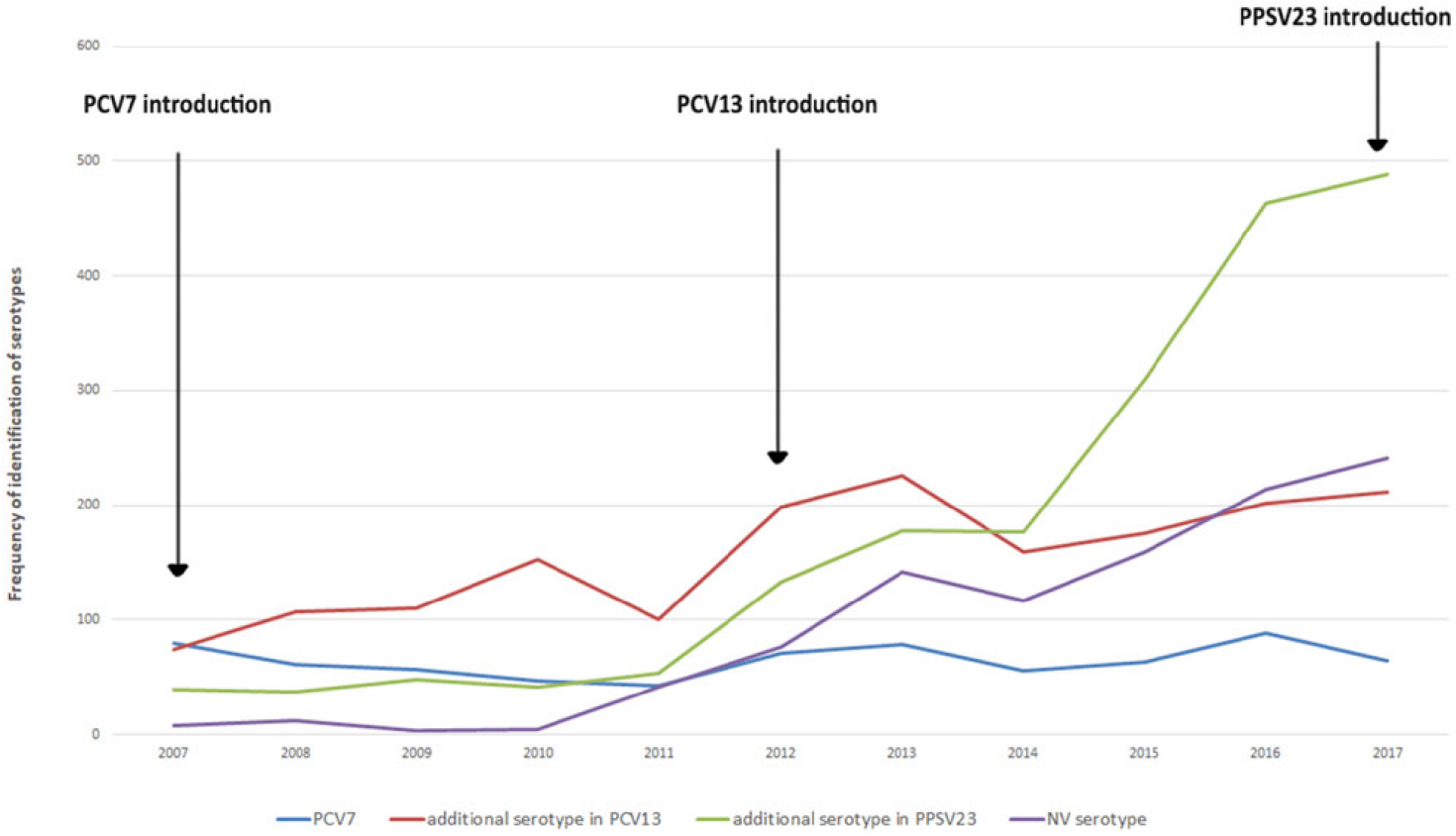
Serotyp	<5	≥60	PCV13	PCV20	PPV23	Gesamt
3	4	54	Ja	Ja	Ja	58
19A	3	31	Ja	Ja	Ja	34
8		22		Ja	Ja	22
9N		13			Ja	13
22F		12		Ja	Ja	12
6C		12				12
23B		8				8
10A		8		Ja	Ja	8
23A	1	5				6
6A		5	Ja	Ja		5
24F	2	2				4
35F		4				4
11A		4		Ja	Ja	4
15C		4				4
38		4				4
14		4	Ja	Ja	Ja	4
15B		3		Ja	Ja	3
6B		3	Ja	Ja	Ja	3
23F		3	Ja	Ja	Ja	3
15A		2				2
19F		2	Ja	Ja	Ja	2
35B		2				2
16F		2				2
31		2				2
17F	1	1			Ja	2
9V		2	Ja	Ja	Ja	2
7F		1	Ja	Ja	Ja	1
12F		1		Ja	Ja	1

Serotyp	<5	≥60	PCV13	PCV20	PPV23	Gesamt
4		1	Ja	Ja	Ja	1
33F		1		Ja	Ja	1
10B		1				1
18C		1	Ja	Ja	Ja	1
Gesamtergebnis	11	220				231

„In der Altersgruppe ≥60 Jahre wären 48,6% (107/220) der 2020 festgestellten Pneumokokken-Serotypen durch den für Erwachsene empfohlenen Impfstoff PCV13 und 75,9% (167/220) durch den 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PPV23) abgedeckt. Der am häufigsten vorkommende Serotyp 3 wird sowohl von PCV13 als auch von PPV23 erfasst."

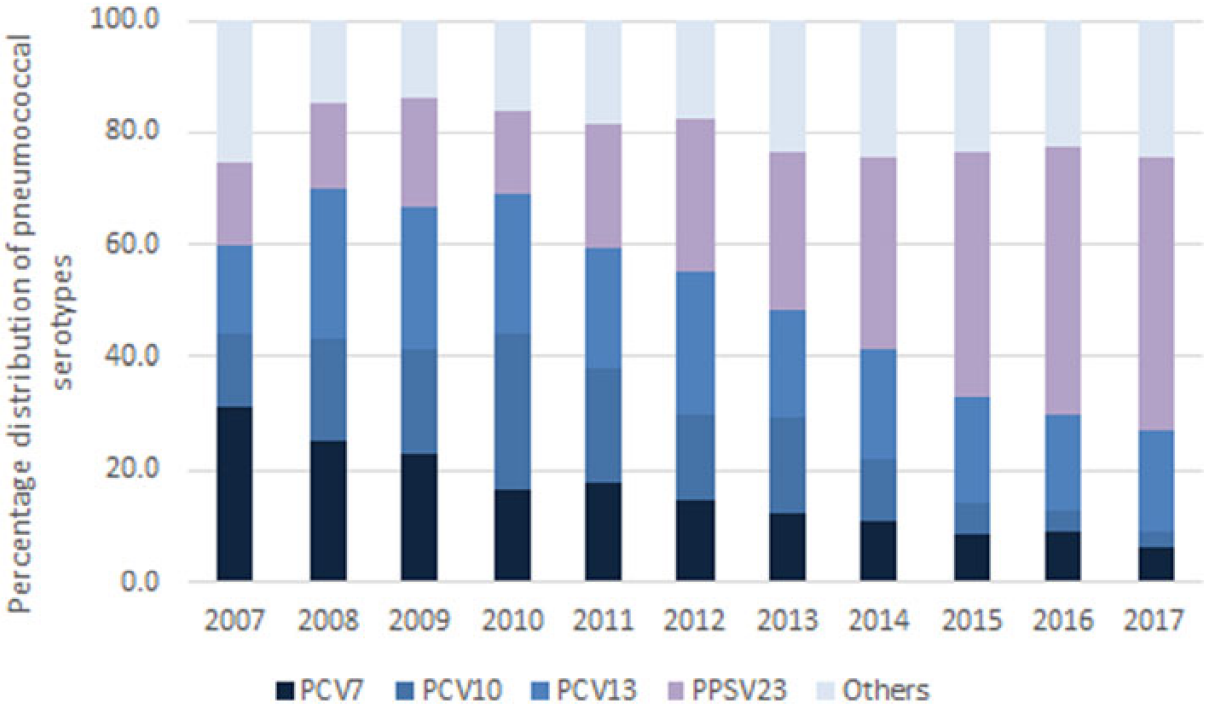
Modifiziert mit PCV20 Spektrum nach: Jahresbericht der Nationalen Referenzzentrale für Pneumokokkeninfektionen https://www.ages.at/

Pneumokokkeninzidenz - Evasionsstrategien



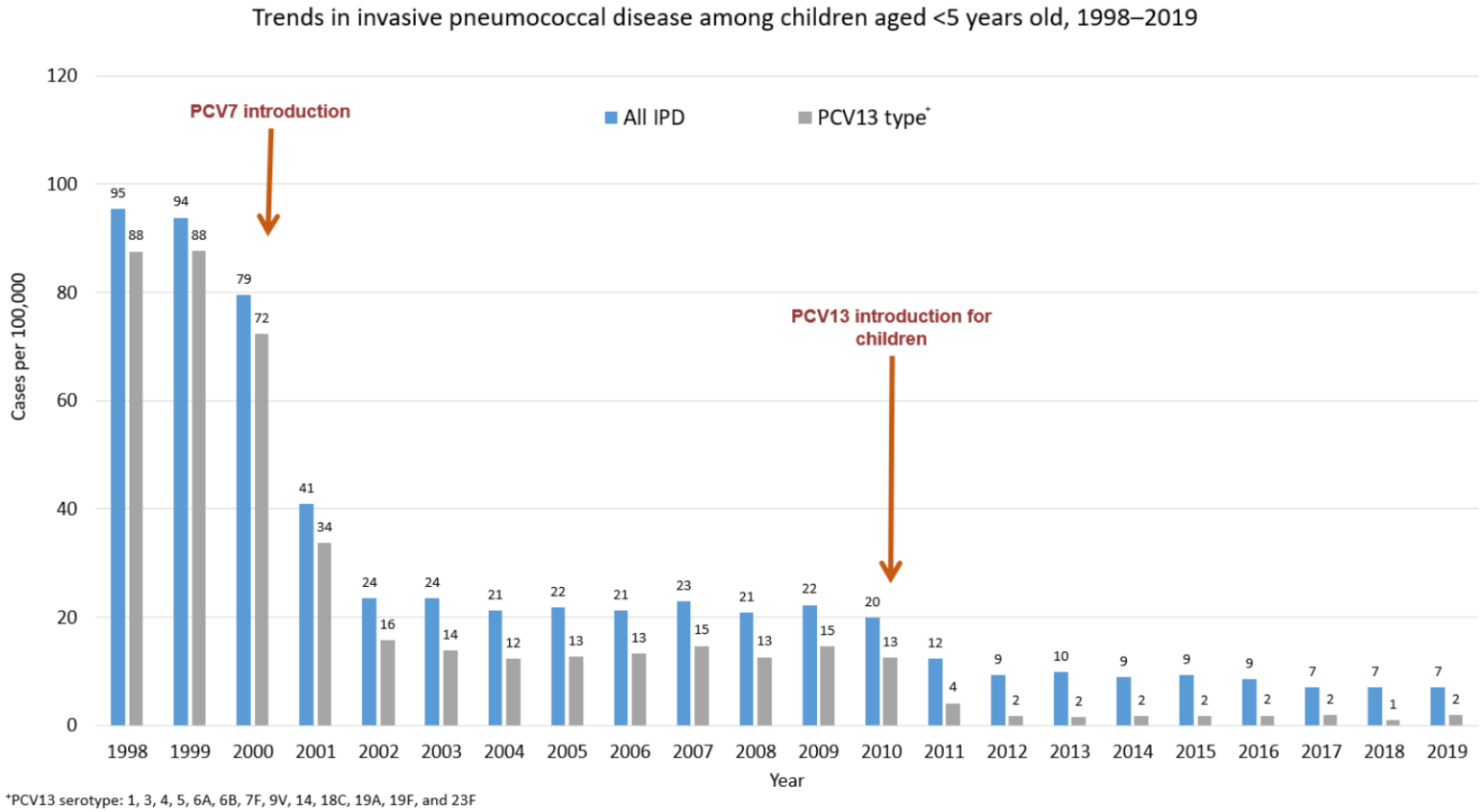
Monali, Epidemiology and Infection, 2019

Pneumokokkeninzidenz - Evasionsstrategien



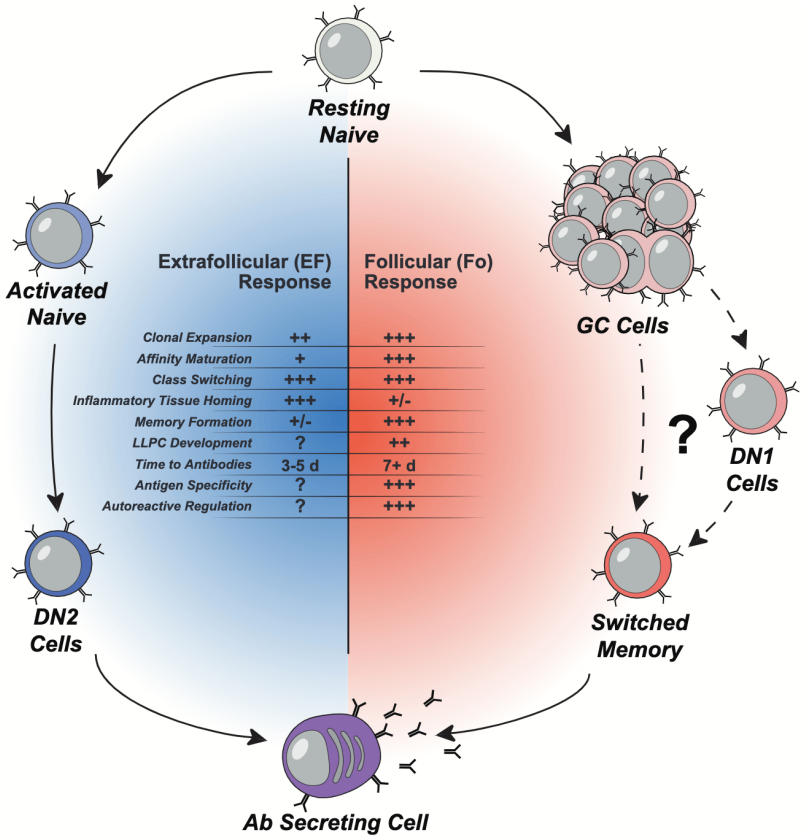
Monali, Epidemiology and Infection, 2019

Invasive Pneumokokkenerkrankungen und Impfung

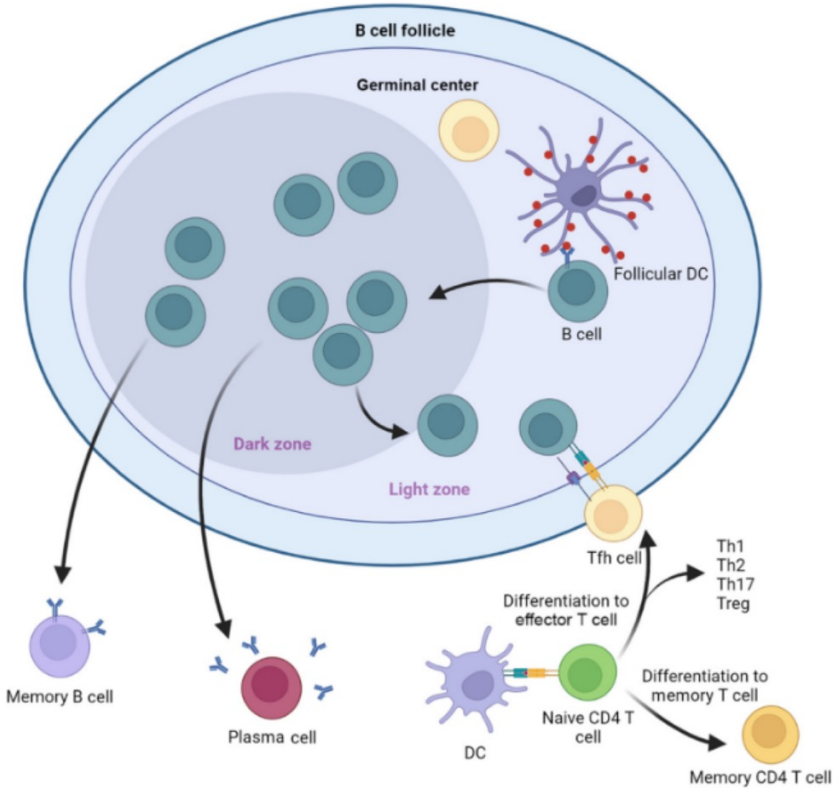


https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html

Immunologische Grundlagen der Impfung



Follikuläre Impfantwort



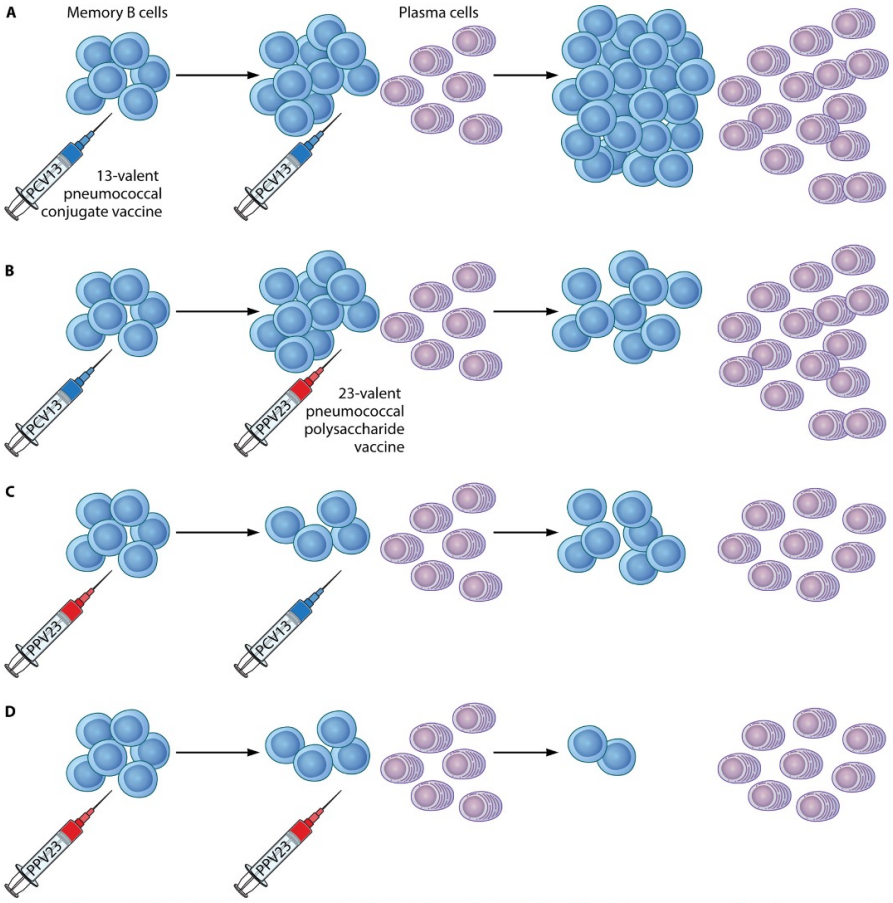
Chen, Trends in Molecular Medicine, 2022; https://www.immunopaedia.org.za/wp-content/uploads/2020/07/Screenshot-2020-07-23-at-13.08.29.png

Die unterschiedlichen Vakzintypen

	PCV – Konjugat Impfstoff	PPSV – Polysaccharid Impfstoff
Wirksam in Kindern < 2a	Ja	Nein
Sterilisierende Immunität	Ja	Nein
Immunantwort	T-Zell abhängig	T-Zell unabhängig, IgM lastig
Immunologisches Gedächtnis	Ja	Nein
Wirksamkeit in Immunkompromittierten	Gut	Schlecht
Hyporesponse nach mehrfacher Vakzination	Nein	Ja (multipel Nachgewiesen)
Schutzdauer	Lang, aber boostern in Immunsupprimierten und Splenektomierten	<5 Jahre Maximal 2x verabreichen (Lebenszeit)
Schutz für High-Risk Population	Ja	Umstritten

Shapiro, NEJM, 1991; Torling Vakzine 2003; Pletz, Int J Antimicrob Agents, 2008 ; Papadatou, Clinical and Vaccine Immunology, 2016

Negativer Effekt von PPSV auf B-Memory Pool



Abstand von PCV und PPSV auf mehrere (5-6) Jahre ausdehnen?

Papadatou, Clinical and Vaccine Immunology, 2016

Asplenie

- Milz enthält IgM B-Memory Zellen
  - Initiieren Immunantwort gegen bekapselte Bakterien die nicht gut durch Komplement opsonisiert werden
    - *Streptococcus pneumoniae*
    - *Neisseria meningitidis*
    - *Hämophilus influenzae*
- Bei Asplenie OPSI Gefahr
  - „overwhelming post splenectomy infection“
  - Sepsis durch bekapselte Bakterien
  - Schock, Hypoglykämie, Azidose, ARDS, DIC
  - Mortalität 50-70%
  - Inzidenz in Splenektomierten: 3,3%
  - Lebenszeitrisiko: 5% - 600x erhöht
    - Bei CVID zusätzlich erhöht
- erhöhte Gefahr invasiver Pneumokokkeninfekte
- Impfempfehlung: PCV13 (in Zukunft PCV20) plus PPSV23, Men ACWY & B, HiB, Influenza
- Post Splenektomie niedrigere T_H 1 Antwort auf PCV13 -> besser prä Splenektomie Impfen

Table 1
Causes of asplenia and functional hyposplenia

Congenital	Rheumatologic
Isolated congenital asplenia	SLE
Heterotaxy syndrome	Hashimoto thyroiditis
APECED	Graves disease
Stormorken syndrome	Multiple sclerosis
Hematologic/oncologic	Rheumatoid arthritis
Sickle hemoglobinopathies	Sarcoidosis
Hereditary spherocytosis	Wegener granulomatosis
Leukemia	Goodpasture syndrome
Lymphoma	Sjögren syndrome
Systemic mastocytosis	Glomerulonephritis
Chronic myeloproliferative disorders	Immunologic
Fanconi syndrome	Severe combined immune deficiency
Hematopoietic cell transplant	C2 deficiency
Graft-versus-host disease	IRAK-4 deficiency
Gastrointestinal	IgG2-IgG4 deficiency
Celiac disease	IgA deficiency
Inflammatory bowel disease	Infectious disease
Autoimmune atropic gastritis	Human immunodeficiency virus/AIDS
Autoimmune enteropathy	Miscellaneous
Eosinophilic gastrointestinal disorders	Amyloidosis
Whipple disease	Circulatory
Intestinal lymphangiectasia	Splenic artery thrombosis
Hepatic	Splenic vein thrombosis
Autoimmune hepatitis	Celiac artery thrombosis
Liver cirrhosis	Iatrogenic
Alcoholic liver disease	High-dose corticosteroids
Primary biliary cirrhosis	Methyldopa
Primary sclerosing cholangitis	Total parental nutrition
	Splenic irradiation

Squire, Immunology Allergy Clin, 2020; Gazi, Int J

Primäre Immundefekte

- B-Zell/humorale Defekte: CVID, XLA
- MBL-Defekt und andere Komplement Defekte
- NF-κB Pathway Defekte
- Interleukin-1-Rezeptor-assoziierten Kinase-4 Defekt (IRAK-4 Defizienz)
- (SCID – werden ohnehin transplantiert)

- Deutlich erhöhte Gefahr für invasive Pneumokokkeninfekte, aber Ansprechen auf Impfung nicht in allen PatientInnen zu erwarten -> individuelle Abschätzung, teilweise Impfung auch als diagnotisches Tool
- Jedoch keine KI gegen die allgemein sehr gut tolerierte Impfung
- Bei Immunglobulin Ersatztherapie ebenfalls gewisser Schutz gegeben

Froneman, vakzines, 2021; Picard, Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003,

Sekundäre Immundefekte I

- Hämatologische Systemerkrankungen (AML, CML, ALL, CLL, MM, St.p. KMT)
  - Inzidenz invasiver Pneumokokkenerkrankungen 13-50x höher
  - Höchste Inzidenz in den ersten zwei Jahren nach Diagnose
  - PCV Impfung reduzierte Inzidenz um 9% (vs 3,5% in Normalbevölkerung)
  - Impfen erst 6 Monate nach Chemo bzw 9-12 Monate nach KMT
  - Bei geplanter autologer KMT sollte vor Harvest eine PCV Impfung erfolgen
- Organtransplantierte
  - Inzidenz ebenfalls deutlich erhöht, insbesondere bei Lebertransplantation
  - Keine Gefahr der Organabstoßung durch Impfung
  - Impfung optimal mindestens 2 Wochen vor Transplant

Froneman, Vakzines, 2021; Picard, Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003,

Sekundäre Immundefekte II

- Rheumatologische Systemerkrankungen
  - Höheres Risiko für invasive Pneumokokken auch ohne iatrogene Immunsupression
  - Durch MTX und TNF-alpha blocker rascheres Abfallen von Impftitern
    - Allerdings für Rheumatologische Patienten kein signifikantes Finding für TNF-alpha Blocker im Gegensatz zu Studien mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
    - Adalimumab stärkeren Einfluss als Etanercept
  - Wenn möglich PCV zwei Wochen vor Start Immunsupression verabreichen
  - PCV -> PPSV Sequenz könnte in dieser Kohorte Vorteile bringen

Froneman, Vakzines, 2021

Sekundäre Immundefekte III

- Rituximab
  - 6-12 Monate andauernde Antikörperbildungsstörung nach Ende der Therapie
  - Gilt besonders für Antwort auf Pneumokokken Vakzine, nicht für HiB oder DTP
  - Nach Möglichkeit zumindest 2 Wochen vor Therapiestart bzw. 6 Monate nach letzter Verabreichung Impfen
  - Titer für ca 3 Jahre ausreichend hoch

Froneman, Vakzines, 2021

Sekundäre Immundefekte IV

- HIV
  - Ohne ART 100x erhöhtes Risiko für invasive Pneumokokkenerkrankung
  - Auch mit ART mittelmäßig erhöhtes Risiko
  - Zusätzlich prädisponierende Faktoren:
    - 200–499 CD4 zellen/µL
      - Wenn einmal < 350/µL, lebenslange IgM B-memory Schwäche auch trotz ART
    - C2 oder/und Nikotin Abusus
    - IVDA
    - Chronische Lebererkrankungen
  - Daher für HIV dringend indiziert, PCV ist PPSV deutlich überlegen
  - PCV nach Möglichkeit erst wenn CD4-count >200 /µl (da Impfantwort T-Zell abhängig)

Froneman, Vakzines, 2021

Organerkrankungen – Chronische Niereninsuffizienz

- Prinzipiell erhöhtes Infektionsrisiko
- Durch Urämie deutlich eingeschränkte Immunantwort
  - Reduzierte Neutrophilen Funktion
  - Eingeschränkte Antigenverarbeitung/Präsentation
  - Eingeschränkte Antikörperbildung
- Zusätzlich bei Dialysepatienten eingeschränkte (humorale) Impfantwort
- Multiple Studien mit PPV23
  - Verbesserte Prognose durch verringerte Kardiovaskuläre Ereignisse
  - Erhöhte mit oxidiertem LDL kreuzreagierende Antikörper -> Kardioprotektion

Froneman, Vakzines, 2021

Organerkrankungen – Chronische Lebererkrankungen

- Prinzipiell erhöhtes Infektionsrisiko, auch bzgl. Pneumokokken (2x erhöht)
  - Großes Risiko der hepatischen Dekompensation durch Infekt
  - Seit Einführung der Pneumokokkenimpfung deutlicher Rückgang der Erkrankungen
- Immunität und Impfresponse eingeschränkt durch Grundkrankheit genauso wie Therapie
  - verringerte Komplementaktivität, Chemotaxis und Phagozytose; verringerte Gedächtniszellen, CD4-Helferzellen, T-Zell-Erschöpfung
  - Je schwerer Grunderkrankung, desto schlechtere Impfresponse -> frühzeitig Impfen
  - Nach PPV23 Response IgM- und IgA-lastig, mit rasch abfallenden Titern
  - Keine aktuellen Pneumokokken Impfstudien in dieser Population

Froneman, Vakzines, 2021; Alukal, J Clin Exp Hepatol, 2022

Organerkrankungen – Chronische Herzinsuffizenz

- Deutlich erhöhte Inzidenz von invasiven Pneumokokkeninfekten
- Pneumokokkenerkrankungen haben kardiotoxische Nebeneffekte
  - Arrhytmie, Ischämie, septische Kardiomyopathie
  - Myocardiale Invasion durch Pnemokokken
  - Verringerte Kontraktilität durch Cytolysine, insbesondere Pneumolysin
  - Nekrose der kardialen Macrophagen -> zusätzliche Mikroläsionen
- PPV23 zeigt kardioprotektive Effekte, keine Daten zu PCV
  - anti-artherosklerotisch durch anti-oxLDL, selber Effekt nicht für PCV darstellbar
  - Verhinderung der kardiotoxischen Nebenerkrankungen
  - Insgesamt zeigt sich eine Verringerung kardialer Ereignisse durch die Impfung
    - 17% ACS Inzidenz Reduktion für >65-jährige

Froneman, Vakzines, 2021; Alukal, J Clin Exp Hepatol, 2022; Ren Atherosclerosis, 2022

Immunoseneszenz

- Deutlich erhöhtes Risiko für Pneumokokkenerkrankungen
  - Einhergehend mit deutlich erhöhter Mortalität
- Komplexe Veränderungen des Immunsystems
  - Reduzierter T-Zell Output des Thymus, reduzierter B-Zell Output des Knochenmarks
  - Chronische geringradige sterile Inflammation (Inflamm-aging)
  - Strukturelle Änderungen der Lymphknoten (zB Verlust der „high endothelial venules“, vermehrt Kollagen, vermehrt Fibrose & Limpomatose, verringerte follikulär dendritische Zellen)
  - Keimzentren: Verringerte Größe & verringerte Immunantwort
    - Weniger infiltrierende T- & B-Zellen (zB durch MAdCAM1 Reduktion)
    - Überwiegen der extranodalen humoralen Immunantwort
      - Verringerte und verkürzte humorale Impfantwort
      - Schlechtere Antikörperaffinität
      - Mehr autoreaktive Antikörper
  - Verringerte Klassenwechsel der B-Zellen
  - Verringerte Zytokinausschüttung (TNFα, IL6, and IL12) durch dendritische Zellen
- Insgesamt dadurch nur abschwächende Wirkung auf Erkrankung, keine voll protektive Immunität durch Impfung
  - Optimal schon vor Immunoseneszenz B-Memory Zellen „an-impfen“

Chen, Trends in Molecular Medicine, 2022; Froneman, Vakzines, 2021

Verbessern der Impfantwort (nicht nur in Seneszenz)

- Erhöhung der Antigen Menge (zB Influenza Vakzine)
  - -> verbesserte Tfh Aktivierung
- Multivalente Vakzine (zB PCV13, PCV20, tetravalente Influenza Vakzine)
- Multiple Vakzine gleichzeitig impfen (zB Influenza plus PPV23)
- Adjuvantien boostern (auch die seneszente Immunantwort)
  - Aluminium Salze -> IL1β und NLRP3 Pathway ↑ (zB DTaP, Hep A/B, HPV, JapanB...)
  - 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) -> TLR4 Agonist -> NF-κB ↑ -> PBMC Aktivierung (VZV Totimpfung)
  - CpG 1018 -> Th1 Booster (HepB)
  - Experimentell:
    - Reduktion des inflamm-aging durch p38 mitogen-activated protein kinase Inhibitoren (zB Losmapimod in VZV Impfung)
    - TLR7 Agonisten

Chen, Trends in Molecular Medicine, 2022; Vukmanovic-Stejic, JACI, 2018; Zhang, Hum Vakzin Immunther 2016

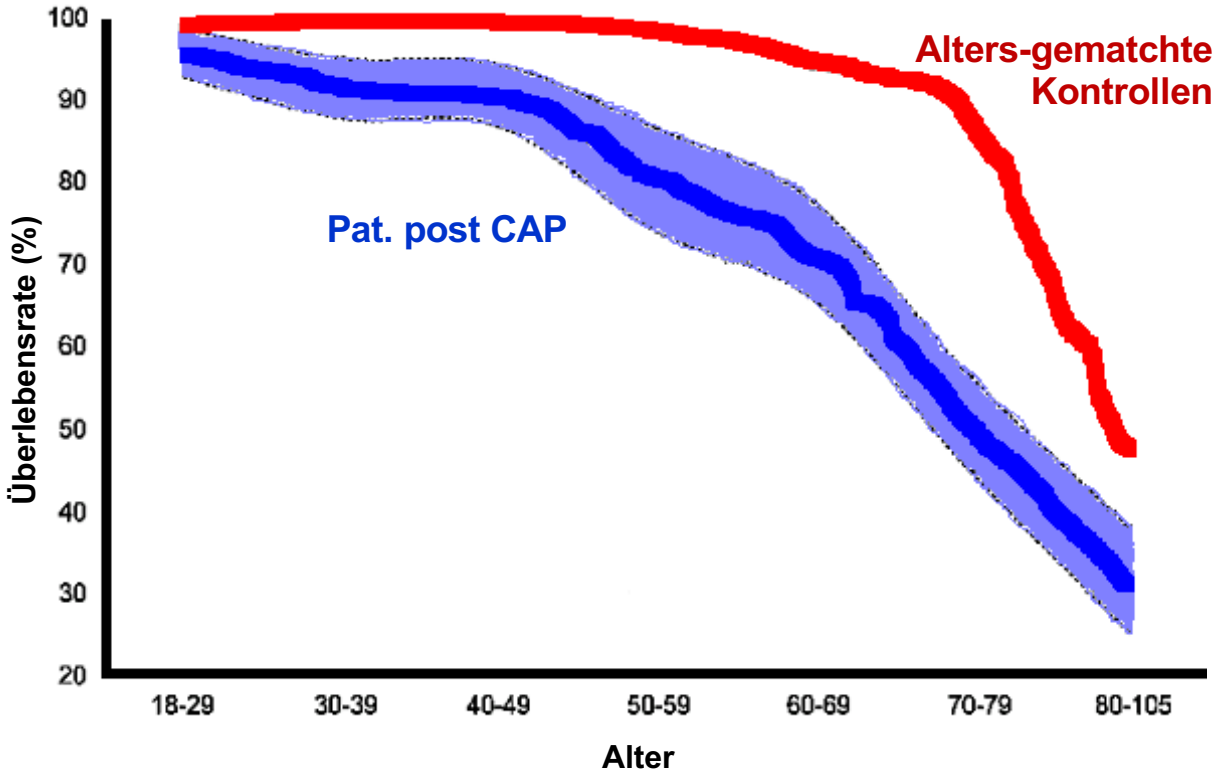
Community acquired Pneumonia (CAP)

- Hohe Mortalität, insbesondere für alte Patienten
- ambulant erworbene Erreger
  - *Streptococcus pneumoniae* in 40-50%
  - Erkrankung bis zu 48h nach Hospitalisation
  - Erkrankung ab vier Wochen nach Entlassung
- **sonst (auch lungen)gesunder Patient**

Die Pneumonie-Triade und ihre Kriterien.		
Pneumonie	Ort des Erwerbs	Immunstatus
ambulant erworben (community-acquired pneumonia, CAP)	außerhalb des Krankenhauses	immunkompetent
nosokomial erworben (hospital-acquired pneumonia, HAP)	im Krankenhaus (> 48h nach Krankenhausaufnahme)	immunkompetent
unter Immunsuppression (pneumonia in the immunosuppressed host)	außerhalb des Krankenhauses oder im Krankenhaus erworben	schwere Immunsuppression

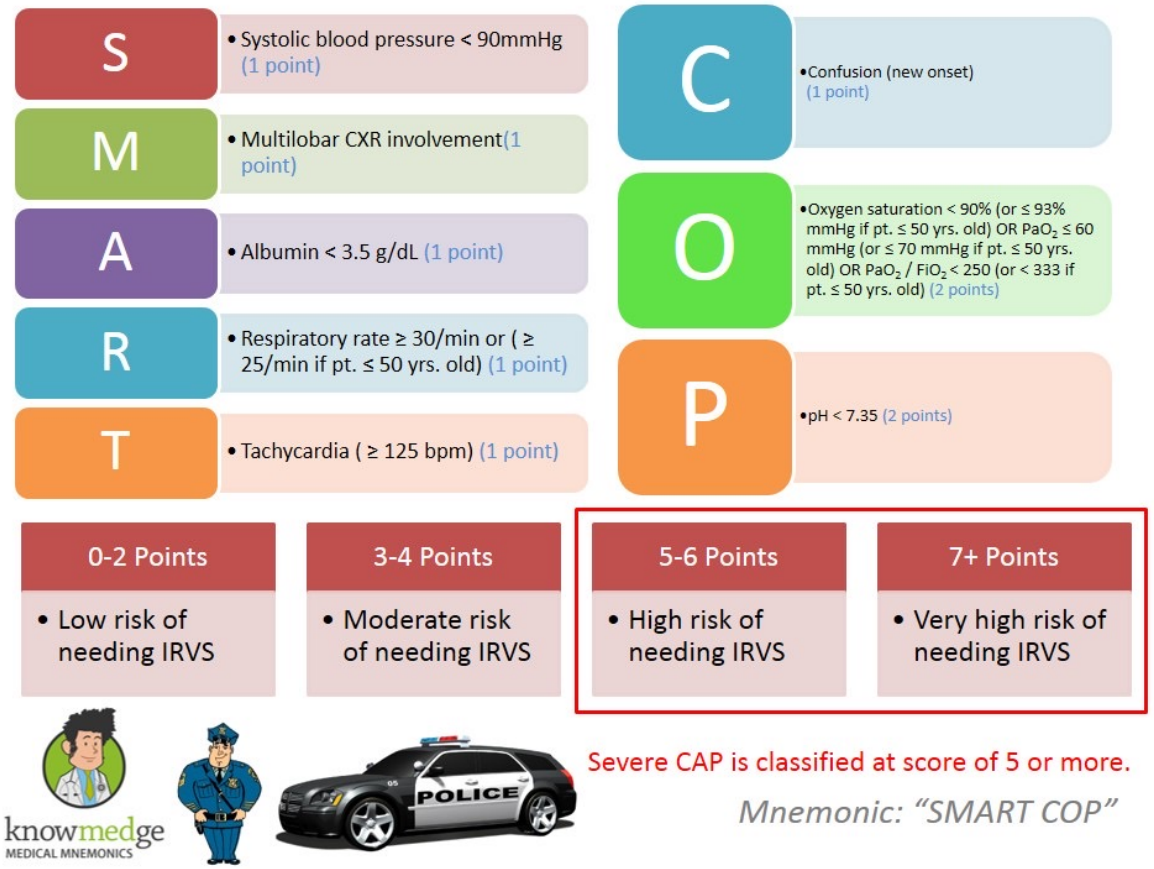
Ewig, AWMF 2021

5-Jahres Überlebensrate bei PatientInnen post CAP



Mortensen, Clin Infect Dis 2003

Schweregrad optimal abschätzen – SMART-COP



http://knowmedge.com/blog/medical-mnemonics-cap-smart-cop/

Schnelle Risikoeinschätzung und Erstmaßnahmen

- CRB-65 - Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, > 65 years
  - Leichte CAP – CRB-65: 0
  - Mittelschwere CAP – CRB-65: 1-2
  - Schwere CAP – akute respiratorische Insuffizienz, Sepsis, Schock

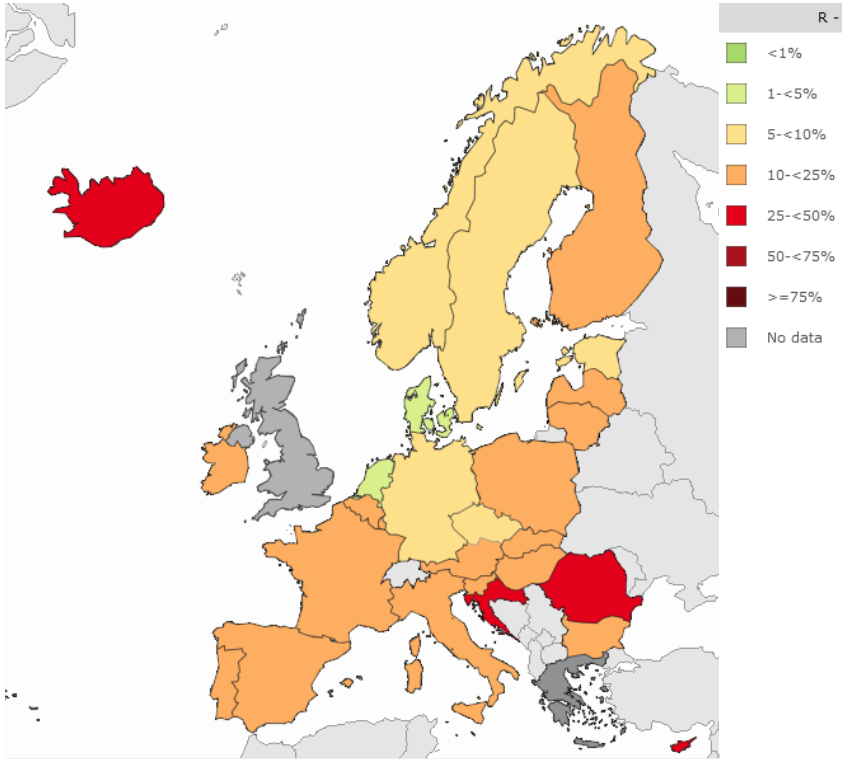
- Bei schwerer CAP / Sepsis innerhalb der ersten 3 Stunden
  - Laktatmessung
  - Blutkulturen vor antimikrobieller Therapie
  - Kristalloide 30 ml/kg bei Hypotension oder Laktat ≥ 4 mmol/L
  - Breitsprektrum Antibiotika (Loading Dose!)

Dellinger, Crit Care Med 2012

Therapie der invasiven Pneumokokkenerkrankung

- Bei eindeutigem Nachweis von *Streptococcus pneumoniae*
  - Blutkultur oder T2 (Multiplex PCR)
  - Sputum: Kultur oder Multiplex PCR
  - Nicht jedoch bei isoliertem Harn Antigen
    - Kann zB auch nach Impfungen 48 Stunden positiv bleiben
  - Monotherapie mit Penicillin G
    - Aminopenicillin (mono): 13% Resistenz
    - Makrolide: 15,2 % Resistenz
  - Keine Angst vor Hochdosis

Macrolidresistenz von *S. pneumoniae* 2020



AURES 2019

Kalkulierte Therapie – leichte CAP

- Orale Therapie über 5-7 Tage ausreichend
- Ohne Co-Morbiditäten, ohne soziale Kontraindikation
  - Keine mikrobiologische Diagnostik, Pneumokokken Harn Ag erwägen, COVID-19 und Influenza ausschließen
  - Ambulante orale Therapie
  - Amoxicillin Monotherapie 3x1g – Oralcephalosporine sind KI!
  - Bei Penicillin Allergie: Doxycyclin p.o. 1x200-300 mg oder Clarithroymcin 2x500 mg bzw. Roxithromycin 2x300 mg – aber Macrolidresistenz beachten
    - Abwägen: Azithromycin oral sehr schlecht Resorption, aber geringeres Interaktionspotential und geringere Kardiovaskuläre Mortalität als Clarithromycin
- Mit Co-Morbiditäten
  - Amoxicillin / Clavulansäure 3x1g p.o.
  - Bei Penicillin Allergie: Levofloxacin 2x500 mg oder Moxifloxacin 1x400 mg (cave QTc und Interaktionen)

Ewig, AWMF 2021

Kalkulierte Therapie – mittelschwere CAP

- Stationäre Aufnahme, intravenöse Therapie, Dauer nach Klinik
- Ampicillin / Sulbactam 3x3g, Amoxicillin/Clavulansäure 3x2,2g
- Cefotaxim 3x2g
- Cefuroxim in den meisten Fällen nicht potent genug
- Makrolide nur bei hochgradigem Verdacht auf Mycoplasma
  - (Nicht LL konform, senkt aber kardiovaskuläre Mortalität und Selektionsdruck durch Makrolide. LL: Makrolid für 3 Tage, dann ex falls nicht Mycoplasma)

Ewig, AWMF 2021

Kalkulierte Therapie – schwere CAP

- 30% Letalität!
  - IMC/ ICU, intravenöse Therapie, Dauer nach Klinik
- Piperacillin / Tazobactam 4x4,5g
- Cefotaxim 3x4g
- Bei Penicillinallergie: Meropenem 3x2g
  - Laut Leitinie: plus Makrolid für 3 Tage, dann ex falls nicht Mycoplasma
- An Legionellen denken!
- „Abdecken“ von resistenten Keimen nur bei entsprechender Anamnese (Gesundheitssystem Kontakt, Reiseanamnese)

Ewig, AWMF 2021

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

matthias.vossen@meduniwien.ac.at