

Nationale Referenzzentrale für Pneumokokken

an der
Österreichischen Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH.
Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene Graz

Akkreditierte Prüfstelle Ident.-Nr. 179 GZ BMWA 92.714/0093-I/12/2007
Tel.: +43 (0) 50555 61217 oder 61260
Fax: +43 (0) 50555 61110
E-mail: humanmed.graz@ages.at oder sigrid.heuberger@ages.at

Ansprechpersonen:

Dr. Sigrid Heuberger,
Mag. Claudia Mikula
Dr. Ulrike Orendi
Andrea Kormann-Klement

Jahresbericht 2009

Zusammenfassung

Im Jahr 2009 hat die Nationale Referenzzentrale für Pneumokokken 303 invasive Erkrankungen und 19 Todesfälle mit *Streptococcus pneumoniae* erfasst. Daraus ergeben sich eine Inzidenz von 3,62 invasiven Erkrankungen/100.000 EinwohnerInnen, eine Mortalität von 0,23/100.000 EinwohnerInnen und eine Gesamtletalität von 6,3 %. Anhand der vorliegenden klinischen Daten wurden 43 Meningitis- (Inzidenz 0,52/100.000), 82 Sepsis- (Inzidenz 0,98/100.000) und 118 Pneumonie/Bakteriämie-Erkrankungen (Inzidenz 1,42/100.000) festgestellt. Bei den Meningitiden wurden 3 Todesfälle gemeldet, dies entspricht einer Letalität von 7,0 %. Auf die Gesamtbevölkerung bezogen beträgt die Mortalität der Pneumokokkenmeningitis 0,04/100.000 EinwohnerInnen. Bei 60 invasiven Erkrankungen wurde *Streptococcus pneumoniae* in einer normalerweise sterilen Probe (z.B. Blut, Gelenks-, Pleura- oder Perikardflüssigkeit) nachgewiesen, ohne dass als Diagnose Sepsis, Meningitis oder Pneumonie/Bakteriämie angeführt wurde.

Bei den 268 typisierten invasiven Isolaten wurden in Summe 39 verschiedene Serotypen identifiziert. Die häufigsten Serotypen waren 3 (18,66 %), 1 (7,84 %), 14 (7,09 %) 7F (7,09 %), 6A (6,72 %) und 4 (5,97 %). Alle anderen Serotypen hatten einen Anteil unter 5 %. Gemäß CLSI-Kriterien waren von 268 Isolaten 15,30 % gegen Erythromycin/Clarithromycin, 7,84 % gegen

Penicillin, 1,12 % gegen Tetrazyklin und 2,24 % gegen Chloramphenicol resistent. Alle Isolate waren empfindlich gegen Ceftriaxon und Amoxicillin/Clavulansäure.

Summary

In 2009 303 cases of invasive pneumococcal disease and 19 deaths from *Streptococcus pneumoniae* were reported to the National Reference Laboratory. That equals an incidence of 3.62/100,000 persons and a case fatality rate of 6.3 %. According to the clinical information provided with the samples the diagnose was meningitis in 43 cases (incidence 0.52/100.000),, sepsis in 82 cases (incidence 0.98/100.000), and pneumoniae/bacteraemia in 118 cases (incidence 1.42/100.000). Of the meningitis cases, 3 deaths were reported, which results in a case fatality rate of 7.0 %. Based on the total population the mortality rate from meningitis is 0.04/100000. In 60 cases of invasive disease *Streptococcus pneumoniae* was detected in an otherwise sterile sample (i.e. blood, joint, pleura, and pericard fluids) although a different diagnosis was cited. The reference laboratory received 268 invasive isolates for serotyping. In total 39 different serotypes were identified. The major serotypes were 3 (18.66 %), 1 (7.84 %), 14 (7.09 %), 7F (7.09 %), 6A (6.72 %) and 4 (5.97 %). All other serotypes were under 5 %. According to the criteria of the CLSI, susceptibility testing of the 268 isolates revealed resistance rates of 15.30 % for erythromycin and clarithromycin, 1.12 % for penicillin, 8.96 % for tetracycline, and 2.24 % for chloramphenicol. All isolates were susceptible to ceftriaxone and amoxicillin + clavulanic acid.

Einleitung

Pneumokokken – *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) – gehören zu den häufigsten Erregern von Pneumonie, Meningitis, Sepsis/Bakteriämie, Sinusitis und Otitis media. Die Falldefinition (EG Entscheidung von 28/IV/2008) „Isolierung von *S. pneumoniae* / Nachweis von *S. pneumoniae*-DNA aus einer normalerweise sterilen Probe“ (z.B. Blut, Liquor cerebrospinalis oder Gelenks-, Pleura- oder Perikardflüssigkeit) dient als allgemeine Grundlage für den Pneumokokken Jahresbericht 2009. Zur Erkrankung Meningitis oder Sepsis wurden lediglich Fälle mit entsprechend dokumentierten klinischen Diagnosen gezählt. Unter dem Begriff Pneumonie/Bakteriämie wurden Fälle mit der Diagnose Pneumonie inklusive eines *S. pneumoniae* Nachweises in der Blutkultur erfasst.

Der Jahresbericht 2009 wurde in enger Zusammenarbeit mit dem „European Antimicrobial Resistance Surveillance System“ (EARSS) erstellt. Das Datenmaterial wurde verglichen und gegebenenfalls ergänzt.

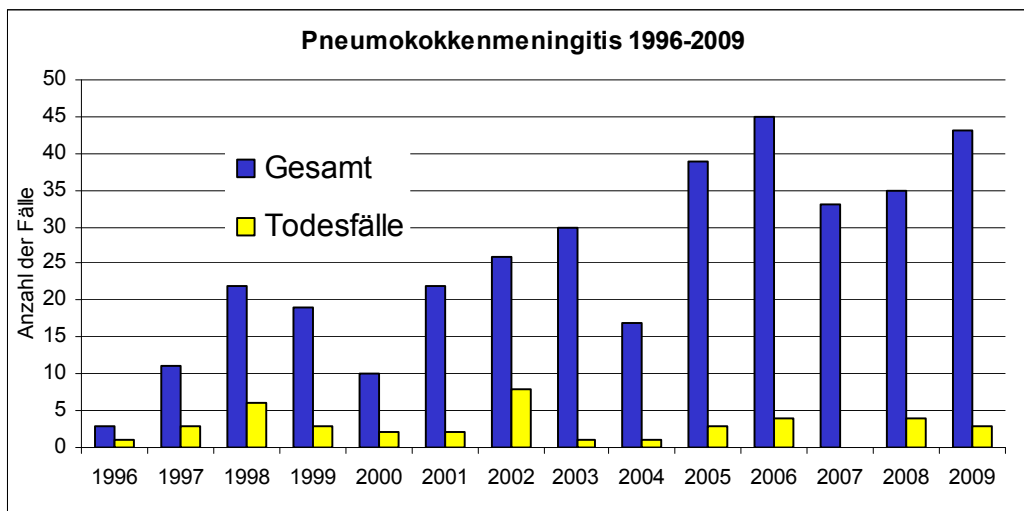
Ergebnisse

Der Pneumokokken Referenzzentrale und dem „European Antimicrobial Resistance Surveillance System“ (EARSS) wurden insgesamt 303 invasive Erkrankungen berichtet. In 268 Fällen wurden Isolate an die Pneumokokken Referenzzentrale gesendet. An der Referenzzentrale wurden 353 PCRs aus Blut, Liquor cerebrospinalis, Gelenks-, Pleura- oder Perikardflüssigkeit bei Verdacht auf eine invasive Pneumokokkenerkrankung durchgeführt. In 66 Fällen konnte auf diesem Weg eine invasive Pneumokokkenerkrankung laborbestätigt werden.

Bei 43 invasiven Erkrankungen wurde die klinische Diagnose „Meningitis“ erhoben, wobei der Referenzzentrale 3 Todesfälle mit der klinischen Diagnose Meningitis gemeldet wurden. Weiters wurden 82 Fälle von Sepsis, 118 Pneumonien mit Sepsis/Bakteriämie und 60 diverse andere Pneumokokken-Erkrankungen dokumentiert.

Abbildung 1 zeigt die gemeldeten Fälle von Pneumokokken-Meningitis bzw. Sepsis mit Meningitis von 1996 - 2009. Die Daten vor 2003 entstammen den Jahresausweisen des Bundesministeriums für Gesundheit.

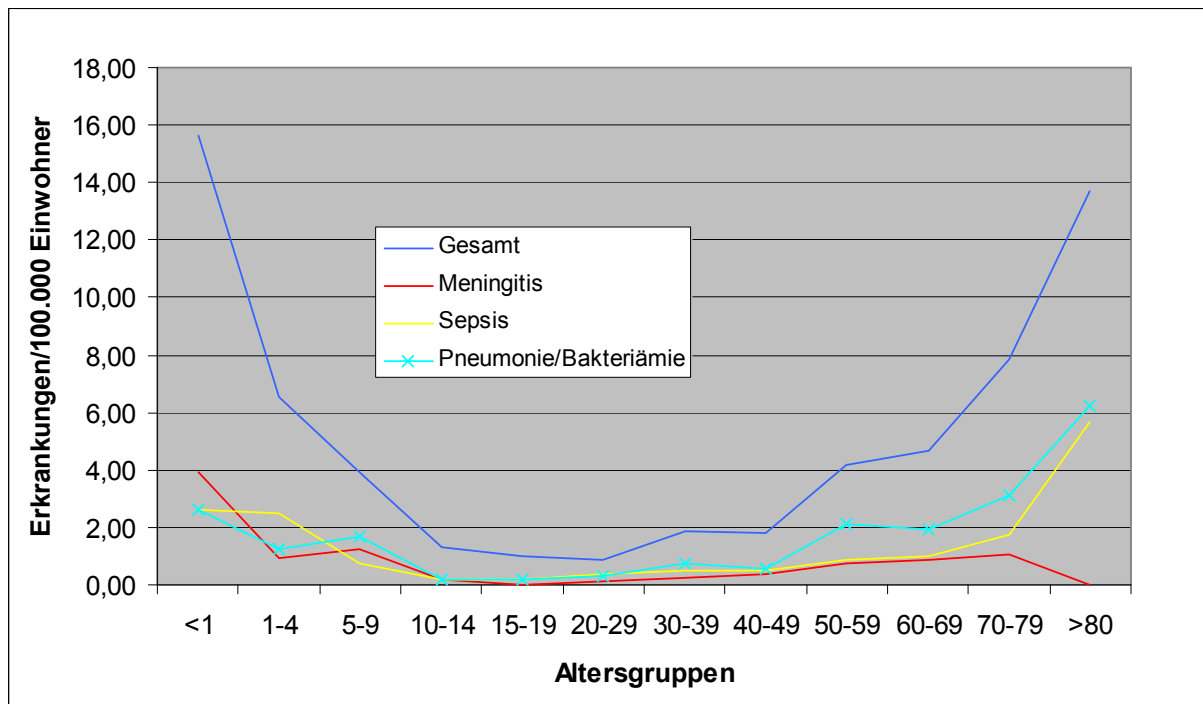
Abbildung 1: Pneumokokken-Meningitiden und Todesfälle in Österreich, 1996 – 2009



Altersverteilung

Die Altersverteilung 2009 zeigt das international bekannte Bild für invasive Pneumokokkenerkrankungen (Abbildung 2). Besonders gefährdet sind Kinder und ältere Menschen. In Österreich liegt die höchste Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis in der Altersgruppe der unter Einjährigen (3,91/100.000), gefolgt von den 5-9 jährigen (1,2/100.000 EinwohnerInnen). Bei Sepsis liegt die Inzidenz in den Altersgruppen der unter Einjährigen mit 2,61/100.000 und der 1-4 Jährigen mit 2,50/100.000 am höchsten.

Abbildung 2: Inzidenz der invasiven Pneumokokkenerkrankungen nach Altersgruppen, 2009



Geschlechtsverteilung

Auf das männliche Geschlecht entfielen 54 % und auf das weibliche Geschlecht 45 % der gesamten invasiven Erkrankungen. Bei 1 % wurde das Geschlecht nicht angegeben.

Labordaten

Es wurden für insgesamt 268 Isolate Serotypisierungen und Antibiotikaresistenztestungen mittels Epsilon-Test durchgeführt. Alle folgenden Berechnungen beziehen sich ausschließlich auf diese Isolate.

Serotypisierung

Pneumokokken sind von einer Polysaccharidkapsel umgeben. Serologisch können mehr als 90 Kapseltypen, die eine typenspezifische Immunität hervorrufen, unterschieden werden.

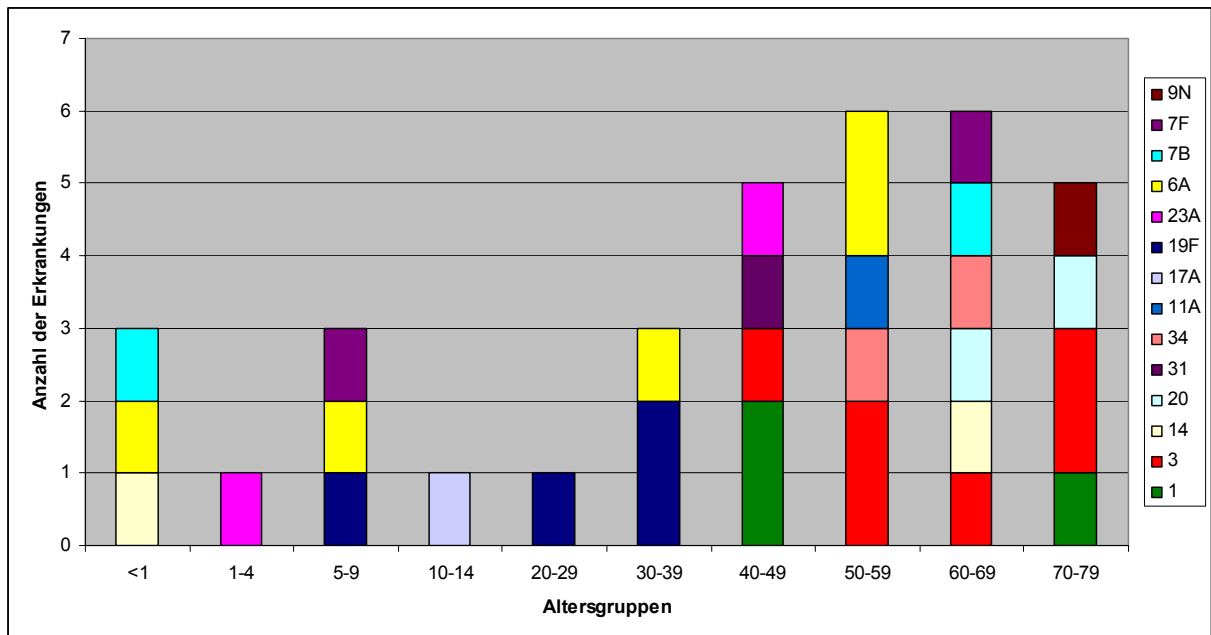
Die Serotypenverteilung der 268 Isolate ist in Tabelle 1 nach Altersgruppen abgebildet.

Tabelle 1: Serotypenverteilung aller eingesandten *S. pneumoniae* Isolate nach Altersgruppen, Österreich, 2009

Serotypen	<1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	>80	Gesamt
1			3	1		1	3	5	3		2	3	21
3	2	2				2	3	4	9	8	11	9	50
4						1	4	1	4	1	2	3	16
8					1			1	1	1	1	1	6
14	2	1	1					3	2	5	2	3	19
20										1	1		2
27									1				1
31							1						1
34									1	1	1		3
38											1	2	3
10A		1								1	1	1	4
11A									1	1	1	3	6
11F										1			1
12A									1				1
12F						1			1	1			3
15A										1		1	2
15B									1				1
15C						1							1
15F								1			1		2
16F									1				1
17A											1		1
18C	1	1			1		1					2	6
19A		1							1	1		4	7
19F		1				1	2	2	2	2	2	1	13
22A										1			1
22F										1	1	2	4
23A		2					1	1				1	5
23F		1						1	3		2	2	9
24F									1		1	1	3
33F									1		1	1	3
35F	1										1	1	3
4F											1		1
6A	2		1		1		1		3	3	2	5	18
6B		1							1	1	3	1	7
7B	1		1				1		1	3			7
7F		2	3	1		1	2	1	1	3	3	2	19
9A												2	2
9N					1		1	3		1	1	1	8
9V						1		1	2	2	1		7
Gesamt	9		9	2	4	9	19	25	42	40	44	52	268

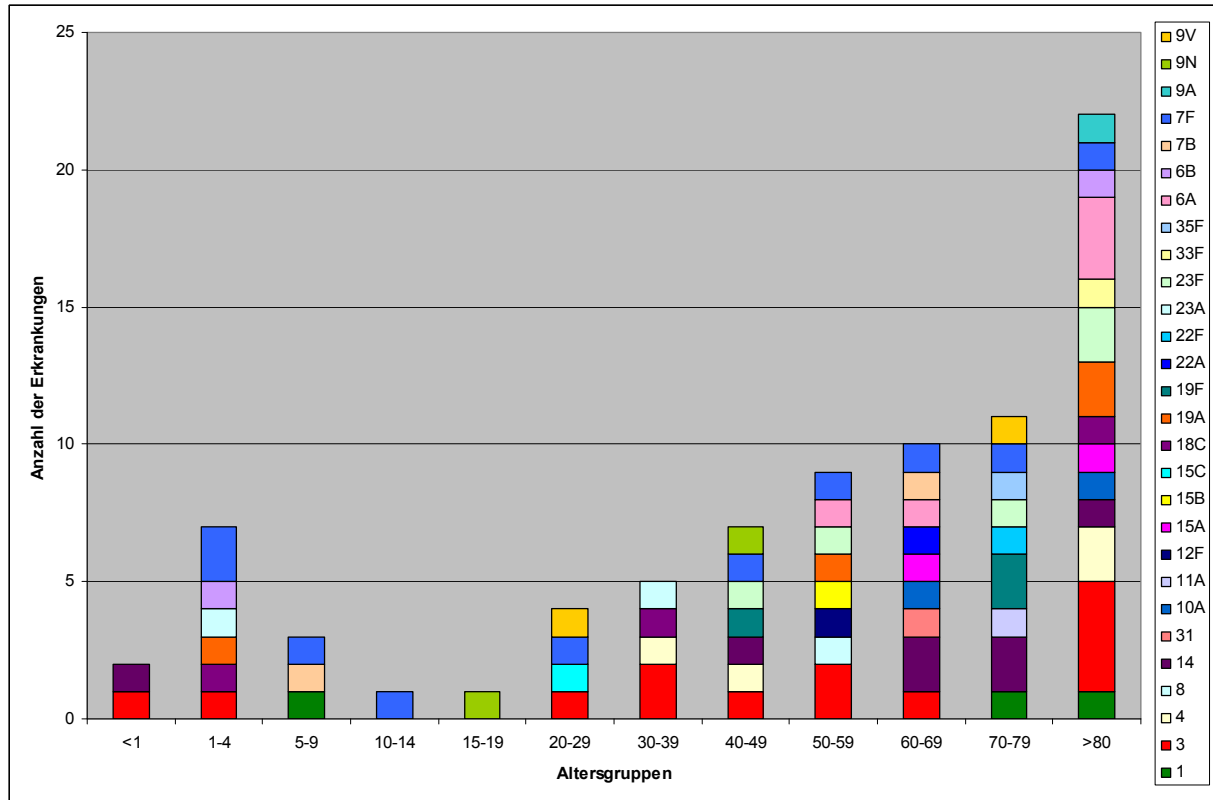
Von den Meningitis-Fällen standen der Referenzzentrale 32 Isolate zur Verfügung. Bei den 32 Isolaten wurden 14 verschiedene Serotypen identifiziert. Am häufigsten wurden Serotyp 3 (6x), Serotyp 6A (5x), Serotyp 19F (4x) und Serotyp 1 (3x) gefunden. Alle anderen Serotypen wurden nur ein- bis zweimal isoliert (Abbildung 3).

Abbildung 3: S. pneumoniae Isolate nach Serotypen und Altersgruppen bei den Meningitis-Erkrankungen, 2009



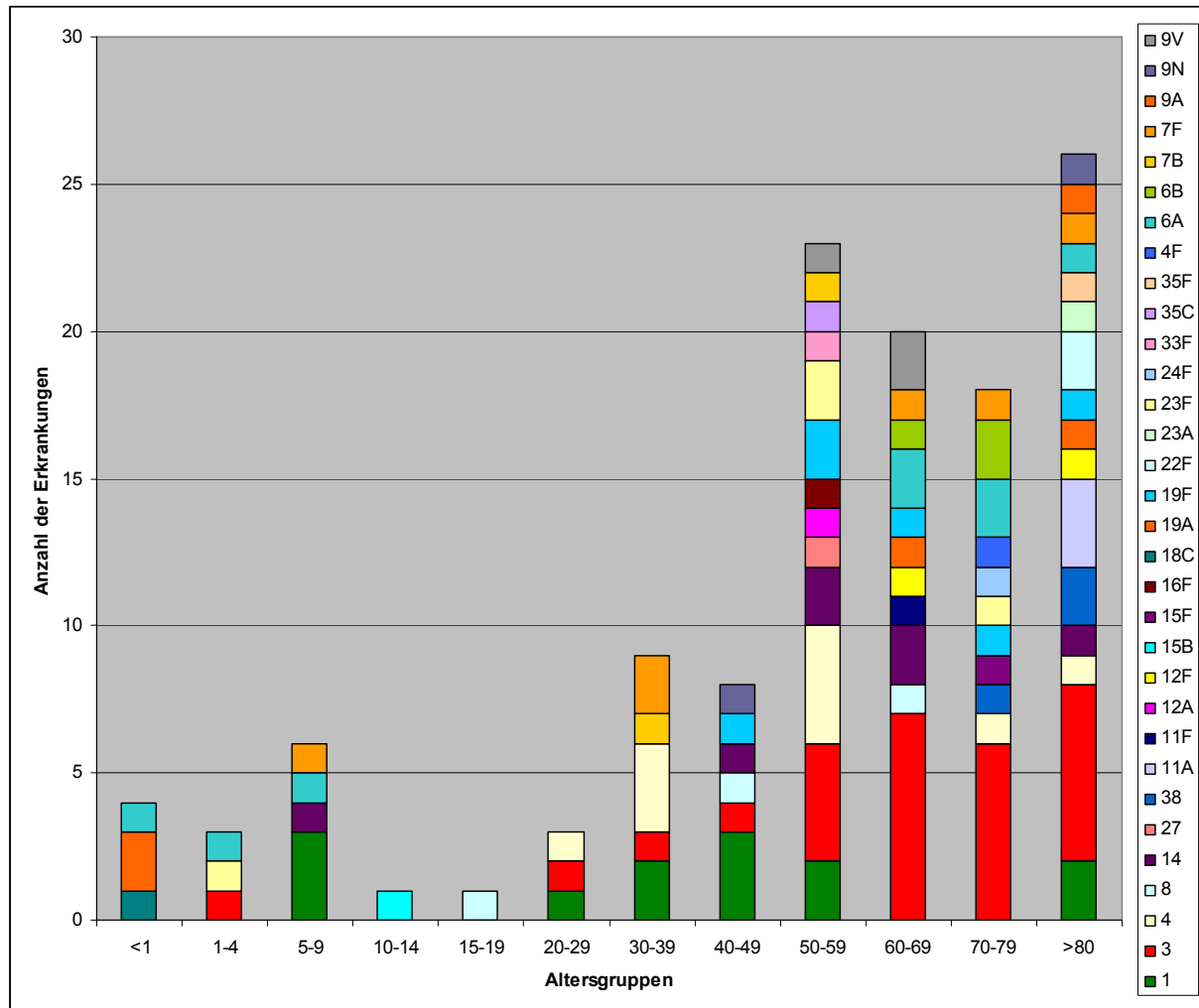
Das Krankheitsbild der Sepsis wurde der Referenzzentrale in 82 Fällen gemeldet, wovon 80 Isolate an die Referenzzentrale geschickt wurden. Es wurden 28 verschiedene Serotypen identifiziert. Am häufigsten wurden Serotyp 3 (13x) und Serotyp 7F (10x), mit einer relativ gleichmäßigen Verteilung in allen Altersgruppen, gefunden (Abbildung 4).

Abbildung 4: S. pneumoniae Isolate nach Serotypen und Altersgruppen bei den Sepsis-Erkrankungen, 2009



Von den 118 bekannten Pneumoniae/Bakteriämie-Fällen standen der Referenzzentrale 110 Isolate zur Verfügung. Bei den 110 Isolaten wurden 32 verschiedene Serotypen identifiziert. Am häufigsten wurde auch hier Serotyp 3 gefunden (27x).

Abbildung 5: S. pneumoniae Isolate nach Serotypen und Altersgruppen bei den Pneumoniae/Bakteriämie-Erkrankungen, 2009



Die Serotypen von Pneumokokken unterscheiden sich stark in ihrer Prävalenz, Inzidenz sowie Virulenz; so sind 23 der mehr als 90 Pneumokokken Serotypen für 90 % der in Europa auftretenden Pneumokokkenerkrankungen verantwortlich. Ein schon seit längerem zur Verfügung stehender Polysaccharid-Impfstoff (PPV 23) schützt gegen diese 23 Serotypen. Er wird entsprechend dem aktuellen Impfplan zur Immunisierung von über 60-Jährigen empfohlen. Als Polysaccharid-Impfstoff ist er bei Kindern unter 2 Jahren nicht wirksam. Für Kinder wurde 1999 ein Konjugat-Impfstoff (PCV 7) gegen die 7 für Kinder gefährlichen und weltweit am häufigsten vorkommenden Typen eingeführt. Aktuell wurden zwei, in ihrer Serotypen-Wirksamkeit erweiterte, Konjugat-Impfstoffe, ein 10-valenter und ein 13-valenter, zugelassen. Ein Vergleich der in Österreich in den Risikoaltersgruppen aufgetretenen Serotypen und der Impfstoffabdeckung ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Erkrankungsfälle in den Risikoaltersgruppen nach Serotypen und Abdeckung durch die verfügbaren Impfstoffe, 2009

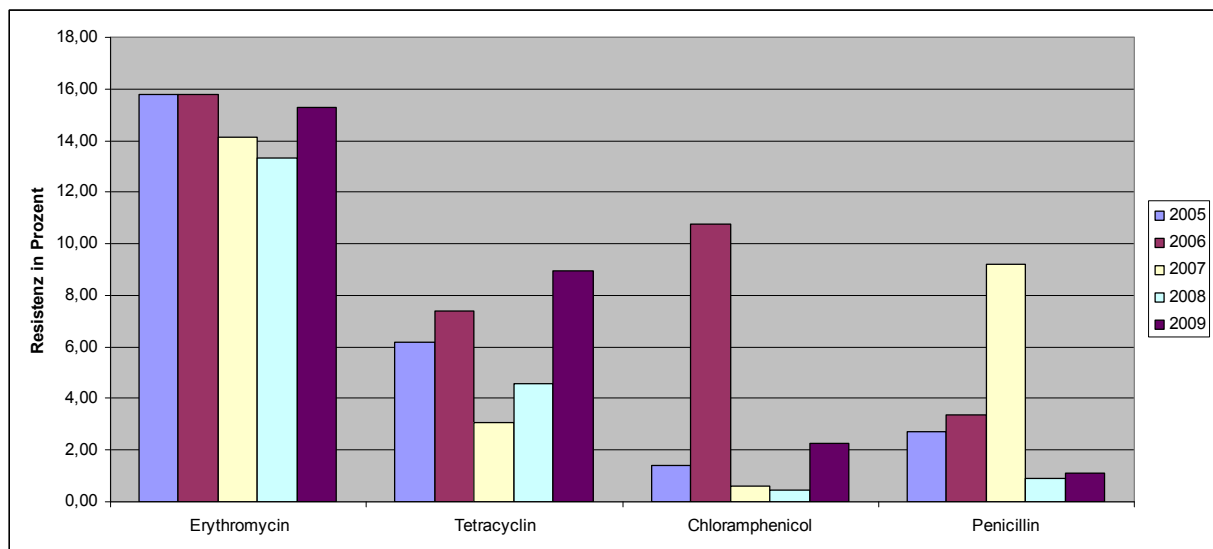
Serotypen	<4 Jahre	PCV 7	PCV 10	PCV 13	PPV 23	>60 Jahre
3	4			√	√	28
14	3	√	√	√	√	10
6A	2			√		10
7F	2		√	√	√	8
4	0	√	√	√	√	6
19A	1			√	√	5
19F	1	√	√	√	√	5
6B	1	√	√	√	√	5
1	0		√	√	√	5
11A	0				√	5
23F	1	√	√	√	√	4
10A	1				√	3
18C	2	√	√	√	√	2
22F	0				√	4
7B	1					3
8	0				√	3
38	0					3
23A	2					1
35F	1					2
9N	0				√	3
9V	0	√	√	√	√	3
20	0				√	2
34	0					2
15A	0					2
24F	0					2
33F	0				√	2
9A	0					2
11F	0					1
12F	0				√	1
15F	0					1
17A	0					1
22A	0					1
4F	0					1
2	0				√	0
5	0		√	√	√	0
15B	0				√	0
17F	0				√	0

√ = im Impfstoff vorkommend

Resistenzverhalten

Zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) wurde der Epsilon-Test auf Müller-Hinton-Agar mit 5 % Schafblut eingesetzt und anhand der Grenzwerte des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ausgewertet. Von den 268 Stämmen waren 41 (15,3 %) gegen Erythromycin und Clarithromycin (MHK $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$), 3 (1,12 %) gegen Penicillin (MHK Meningitis $\geq 0,12 \mu\text{g/ml}$, „non-meningitis“ $\geq 8,0 \mu\text{g/ml}$), 24 (8,96 %) gegen Tetrazyklin (MHK $\geq 8,0 \mu\text{g/ml}$) und 6 (2,24 %) gegen Chloramphenicol (MHK $\geq 8,0 \mu\text{g/ml}$) resistent (Abbildung 6). Es konnte keine Resistenz gegen Ceftriaxon oder Amoxicillin/Clavulansäure festgestellt werden. Alle „non-meningitis“ Isolate waren gegen Penicillin empfindlich. 21 Isolate waren gleichzeitig gegen Makrolide (Erythromycin und Clarithromycin) und Tetrazyklin, ein weiterer zusätzlich gegen Penicillin resistent.

Abbildung 6: Antibiotikaresistenz der Pneumokokkenisolate in Prozent 2005 bis 2009



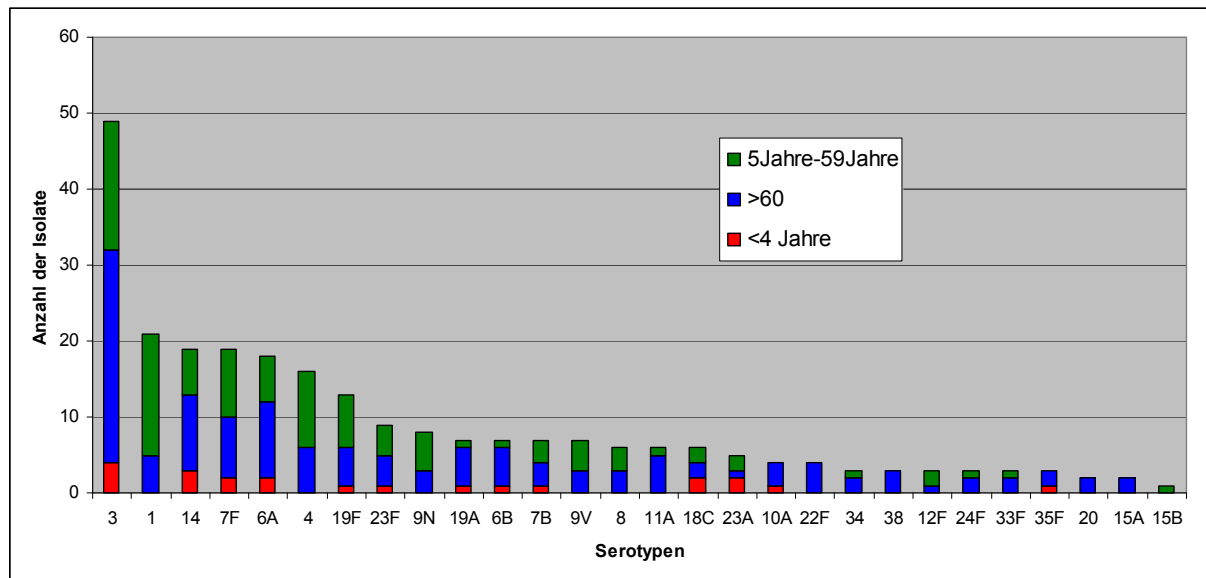
Diskussion

Die Inzidenz der Pneumokokken-Erkrankungen ist 2009 im Vergleich zu 2008 in Österreich nicht signifikant angestiegen (2008: 3,08/100.000 EinwohnerInnen; 2009: 3,62/100.000 EinwohnerInnen). Von den 303 bekannten Fällen wurden 268 Isolate eingesandt (88,4 %) und die daraus resultierenden Daten ermöglichen einen repräsentativen Überblick über invasive Pneumokokkenerkrankungen in Österreich.

Die mehr als 90 bekannten Serotypen unterscheiden sich stark in ihrer Prävalenz und Inzidenz. Gegenüber 2008 ist eine starke Zunahme der Serotypen 3 (2008: 31 Isolate, 2009: 50 Isolate) und 6A (2008: 8 Isolate, 2009: 18 Isolate) in den Altersgruppen ab 40 Jahre zu verzeichnen.

Die Verteilung der Serotypen bei den Risikogruppen der unter 4-Jährigen und über 60-Jährigen zeigt Abbildung 7.

Abbildung 7: Verteilung der Serotypen nach Altersklassen



Bei Serotyp 3 entfallen 8,2 % auf die Gruppe der unter 4-Jährigen, 57,1 % auf die Gruppe der über 60-Jährigen und 34,7 % auf alle anderen Altersgruppen. Bei Serotyp 6A entfallen 11,1 % auf die Gruppe der unter 4-Jährigen, 55,6 % auf die Gruppe der über 60-jährigen und 33,3 % auf alle anderen Altersgruppen. Wie wirken sich diese Änderungen auf die Wirksamkeit der Pneumokokkenimpfstoffe in Österreich aus? Derzeit sind neben dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff drei Konjugat-Impfstoffe (7-valent, 10-valent, 13-valent) in Österreich zugelassen. Serotyp 3 ist z.B. in den Impfstoffen PCV 13 und PPV 23, nicht aber in PCV 7 und PCV 10 enthalten, Serotyp 6A ist ausschließlich in PCV 13 enthalten.

Die Abdeckung der in Österreich 2009 vorkommenden Serotypen bezogen auf die Gesamtisolate in der Risikogruppe ≤ 4 Jahre ist für PCV 7 36,4 %, für PCV 10 66,9 % und für PCV 13 77,3 %. In die Evaluierung muss für PCV 10 die zusätzliche Wirkung auf non-capsulated Haemophilus influenzae aber mitberücksichtigt werden. In der Risikogruppe >60 Jahre hat der PPV 23 Impfstoff eine Abdeckungsrate von 83,8 % gegenüber 66,9 % von PCV 13. Der Vergleich von Polysaccharid-Impfstoff und Konjugat-Impfstoff bezüglich der Immunreaktion und Dauer der Immunität fällt aber gerade bei älteren Personen zu Gunsten des Konjugat-Impfstoffes aus.

Die Serotypisierung der in Österreich prävalenten Stämme und die Bestimmung der Resistenzmuster ist eine wichtige Grundlage für Impfeempfehlungen bzw. eine empirische Antibiotikatherapie.

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen einsendenden Laboratorien und Krankenhäusern für die Unterstützung. Ein besonderer Dank geht auch an alle EARSS-Mitarbeiter für die gute Zusammenarbeit.

Referenzen

1. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonisation: The 314 key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4: 144-154.
2. Huang SS, Hinrichsen VL, Stevenson AE, et al. Continued impact of pneumococcal 353 conjugate vaccine on carriage in young children. *Pediatrics* 2009; 124: e1-11.
3. Cohen R, Levy C, Bonnet E, et al. Dynamic of pneumococcal nasopharyngeal carriage 355 in children with acute otitis media following PCV7 introduction in France. *Vaccine* 2010; 28: 356 6114-6121.