

Nationale Referenzzentrale für Pneumokokken

Jahresbericht 2012

Österreichische Agentur für
Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)
Institut für medizinische Mikrobiologie
und Hygiene Graz
Beethovenstr. 6
A-8010 Graz
Tel. 050 555 61217

Ansprechpersonen:

Dr. Georg Steindl

Dr. Sigrid Heuberger

E-Mail: humanmed.graz@ages.at

Zusammenfassung

Im Jahr 2012 wurden im Epidemiologischen Meldesystem (EMS) 255 Fälle von laborbestätigten, invasiven Pneumokokkenerkrankungen (IPE) registriert, 21 davon mit letalem Ausgang. Die daraus resultierende Inzidenz der IPE beträgt 3,3/100.000 Personen, deren Letalität 7,5 %. An der Nationalen Referenzzentrale für Pneumokokken (NRP) wurde an 204 Isolaten eine Serotypisierung durchgeführt. 37 verschiedene Serotypen wurden identifiziert. Die fünf häufigsten waren Serotyp 3 (17,16 %), 14 (10,29 %), 19A (7,84 %), 7F (7,35 %) und 22F (6,86 %). Alle anderen Serotypen lagen unter 4 %. Die Resistenztestung der 204 Isolate entsprechend den Kriterien des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ergab Resistenzen gegen Erythromycin in 19,1 %, gegen Clindamycin in 10,3 %, gegen Tetracyclin in 13,2 %, gegen Chloramphenicol in 1,9 %, und gegen Tetracyclin in 13,2 % der Isolate; keines der Isolate war gegenüber Ceftriaxon resistent. Im Fall von Penicillin unterscheidet EUCAST zwischen Meningitis und „non-Meningitis“ Krankheitsbildern. Demnach waren drei der eingelangten Meningitis Isolate, sowie ein Isolat der „non-Meningitis“ Stämme, resistent gegen Penicillin.

Summary

In 2012, 255 cases of invasive pneumococcal diseases and 21 deaths from *Streptococcus pneumoniae* infections were reported to the Austrian Epidemiological Reporting System (EMS). That equals an incidence of 3.3/100,000 persons and a case

fatality rate of 7.5 %. Serotyping was performed in 204 cases, which resulted in 37 different serotypes. The major serotypes were 3 (17.16 %), 14 (10.29 %), 19A (7.84 %), 7F (7.35 %) und 22F (6.86 %). All other serotypes were under 4 %. According to the criteria of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) the susceptibility testing of 204 tested isolates revealed resistance to erythromycin (19.1 %), clindamycin (10.3 %), tetracycline (13.2 %) and chloramphenicol (1.9 %) Regarding susceptibility testing against Penicillin, the EUCAST distinguishes between pneumococcal meningitis and other “non-meningitis” infections. Thus, three of the isolates from meningitis-patients tested against penicillin proved resistant. Only one isolate from the non-meningitis cases was tested resistant to penicillin.

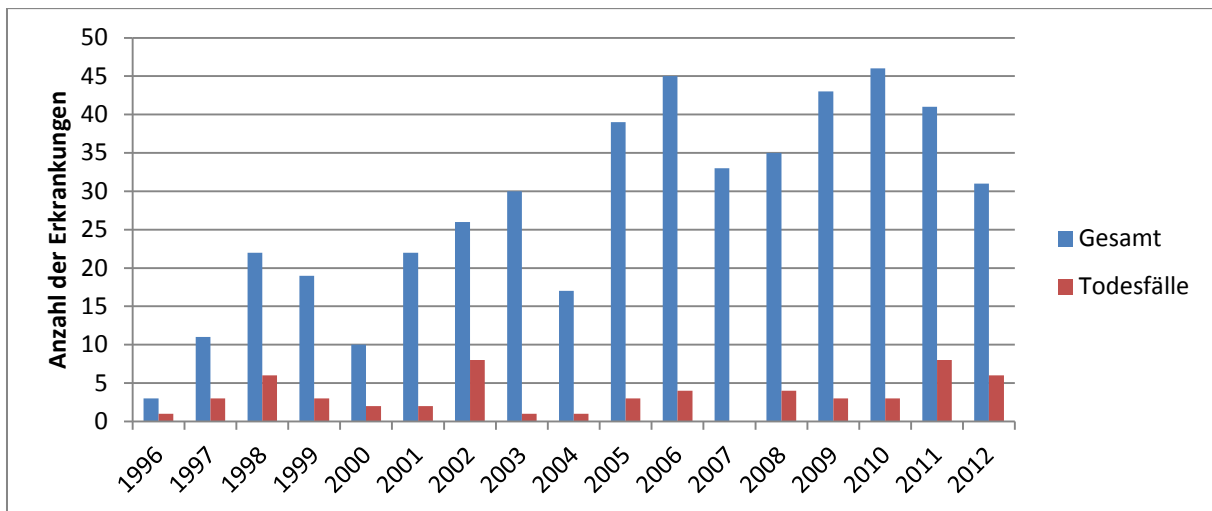
Einleitung

Pneumokokken - *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) - sind häufige Erreger von Pneumonie, Meningitis, Sepsis und Otitis media. Im Epidemiologischen Meldesystem des Bundesministeriums für Gesundheit sind Pneumokokkenerkrankungen mit den Diagnosen Meningitis und/oder Sepsis meldepflichtig. An der NRP werden entsprechend der Falldefinition (EG Entscheidung von 28/IV/2008) „Isolierung von *S. pneumoniae* / Nachweis von *S. pneumoniae* - DNA aus einer normalerweise sterilen Probe“, alle Isolate aus normalerweise sterilen Bereichen (z.B. Blut, Gelenks-, Pleura- oder Perikardflüssigkeit) erfasst. Diese Zahlen dienen als Grundlage des Labordatenteiles. Die Auswertung in Bezug auf die klinische Symptomatik (Meningitis, Sepsis, Pneumonie mit Bakteriämie) erfolgte nach den Angaben der einsendenden Stelle.

Ergebnisse

Im EMS wurden 2012 insgesamt 255 laborbestätigte, invasive Erkrankungen gemeldet, 21 davon mit letalem Ausgang. Die daraus resultierende Inzidenz der IPE beträgt 3,3/100.000 Personen, deren Letalität 7,5 %. Der Erregernachweis erfolgte durch Isolierung aus einem normalerweise sterilen Bereich, bzw. durch Nukleinsäurenachweis in einem normalerweise sterilen Bereich. Abbildung 1 zeigt die gemeldeten Fälle von Pneumokokken-Meningitis und Pneumokokken-Meningitis mit Sepsis, sowie die hierdurch bedingten Todesfälle im Zeitraum von 1996 bis 2012.

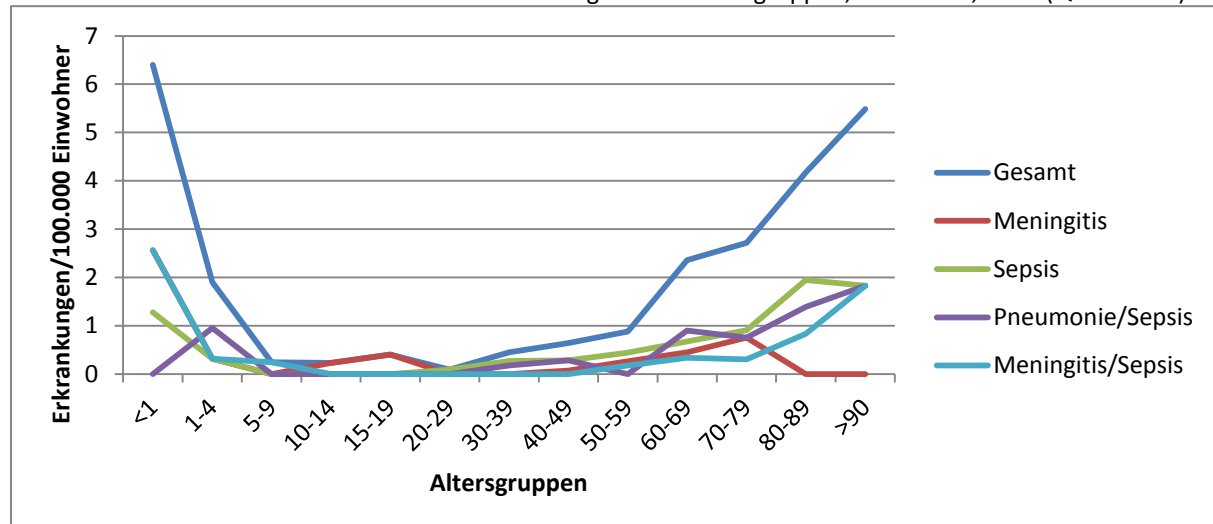
Abb.1: EMS laborbestätigte Fälle von Pneumokokken-Meningitis und Pneumokokken-Meningitis mit Sepsis, sowie Todesfälle. Österreich, 1996-2012 [1].



Alters- und Geschlechtsverteilung:

Die Altersverteilung der Fälle in Österreich im Jahr 2012 ist im internationalen Vergleich typisch, und zeigt eine besondere Gefährdung für Kinder und ältere Menschen (Abb. 2). Auf das männliche Geschlecht entfielen 58,8 %, auf das weibliche Geschlecht 41,2 % aller EMS laborbestätigten Fälle.

Abb.2: Inzidenzen invasiver Pneumokokkenerkrankungen nach Altersgruppen, Österreich, 2012 (Quelle EMS).



Daten der Referenzzentrale:

Im Jahr 2012 erhielt die Pneumokokken-Referenzzentrale insgesamt 347 Isolate von *S. pneumoniae*. Die nicht im EMS gemeldeten Fälle entfielen auf Pneumonien mit positiver Blutkultur sowie unbekannte oder andere Diagnosen wie beispielsweise Otitis media, Sinusitis und Bronchitis. Weiters wurden 202 PCR-Untersuchung aus Blut, Liquor sowie Gelenks-, Pleura-, oder Perikardflüssigkeit bei Verdacht auf eine

invasive Pneumokokkenerkrankung durchgeführt. In 11 Fällen konnte ausschließlich auf diesem Weg der Verdacht bestätigt werden.

Für die folgende Datenanalyse wurden Fallklassifikation und Falldefinitionen gemäß den EU-Falldefinitionen [2008/426/EG] verwendet [2], erweitert um die Definitionen der klinischen Manifestation der invasiven Pneumokokken-Infektion gemäß den US-Amerikanischen Zentren für die Kontrolle und Prävention von Erkrankungen (CDC) [3] (Tabelle 2). Diese umfassen insgesamt 209 Fälle invasiver Pneumokokken-Erkrankungen.

Tabelle 2: Falldefinitionen gemäß Entscheidung 2008/426/EG und CDC (ABC report)

Fallklassifikation		
Fall einer labordiagnostisch bestätigten invasiven Pneumokokken-Erkrankung (IPE)	Klinisches Bild einer invasiven Pneumokokken-Erkrankung UND mindestens einer der drei folgenden Laborkriterien sind erfüllt	
Falldefinition		
Klinische Kriterien	Klinisches Bild einer invasiven Pneumokokken-Erkrankung, definiert als mindestens eines der folgenden Krankheitsbilder : ->	<ul style="list-style-type: none"> • Meningitis • Meningitis mit Sepsis (mit/ohne Bakteriämie) • Septisches Krankheitsbild (Bakteriämie ohne Meningitis oder Pneumonie) • Pneumonie mit Bakteriämie (bakteriämische Pneumonie)
Laborkriterien	Labordiagnostischer Nachweis durch direkten Erregernachweis ausschließlich in Blut, Liquor cerebrospinalis, Gelenkspunktat, Pleural- und Pericardflüssigkeit oder anderen üblicherweise sterilen klinischen Materialien mittels mindestens einer der 3 Methoden :->	<ul style="list-style-type: none"> • Isolierung von <i>S. pneumoniae</i> • Detektion von <i>S. pneumoniae</i> - Nukleinsäure • Detektion von <i>S. pneumoniae</i> Antigen

Serotypisierung:

Pneumokokken sind von einer Polysaccharidkapsel umgeben. Serologisch können mehr als 90 Kapseltypen, die eine typenspezifische Immunität hervorrufen, unterschieden werden. Von den 209 Isolaten konnte in 204 Fällen (5 abgestorben eingelangt) der Serotyp bestimmt werden. Die Serotypenverteilung dieser Isolate ist in Tabelle 3 nach Altersgruppen abgebildet.

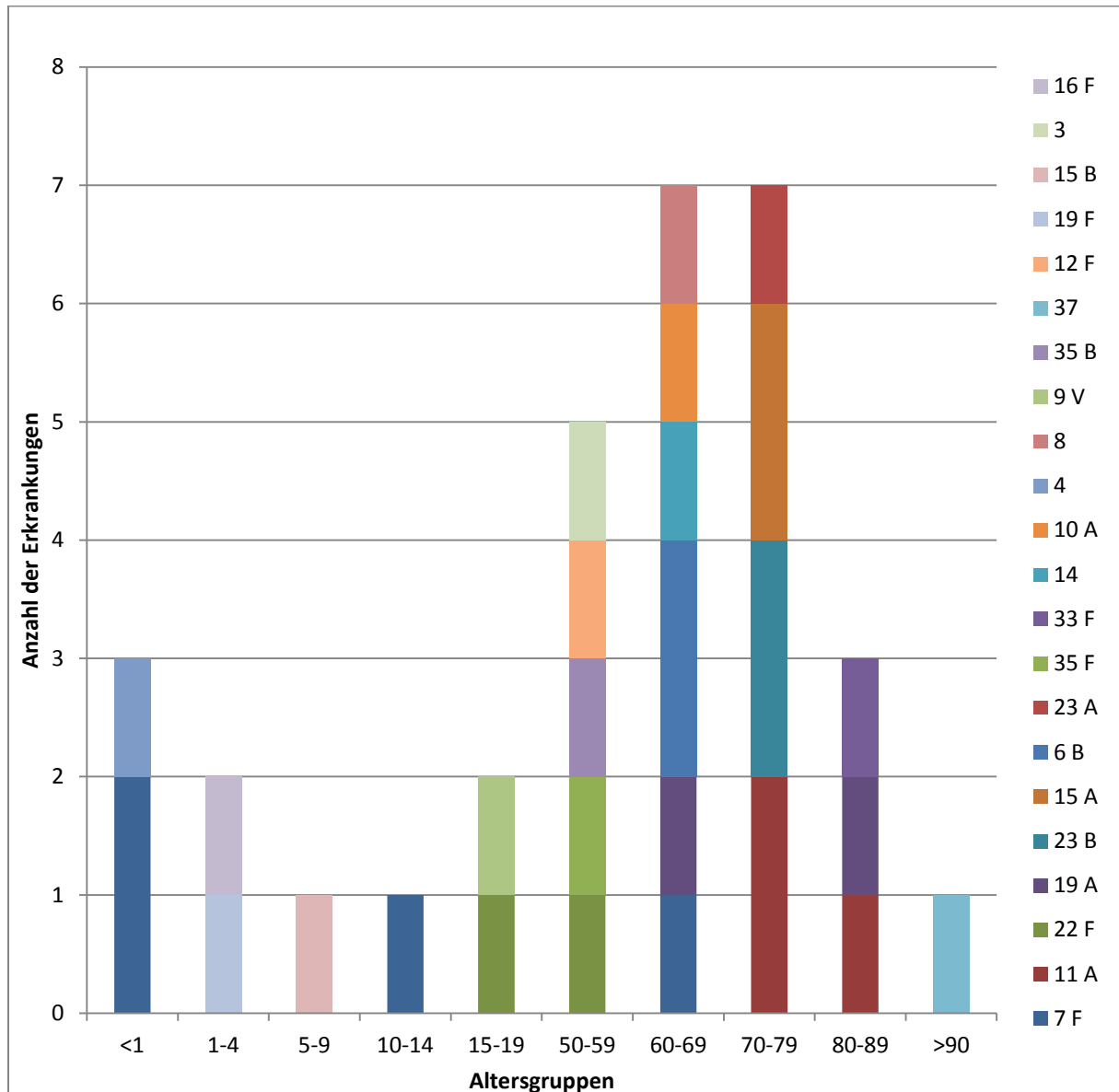
Tabelle 3: Serotypenverteilung aller eingesandten, invasiven Pneumokokkenisolate nach Altersgruppen. Österreich, 2012 [NRP].

Serotyp / Altersgruppe	<1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	>90	Summe
3			1					4	4	8	11	6	1	35
14		1					3		1	6	2	6	2	21
19 A		3						3	1	6	2	1		16
7 F	2			1		2	2		1	2	2	3		15
22 F					1			2	4	2	5			14
23 F	1	1					1		2		1	2		8
11 A						1				2	3	2		8
1		2					2	2	2					8
4	1								1	2	1	2		7
23 A										3	3			6
19 F		1							1	2	2			6
15 A						1					3	1		5
6 C								1	1		2	1		5
10 A	1									1	2	1		5
6 A											2	2		4
35 F									1		3			4
9 N										1	1	1	1	4
9 V					1						2	1		4
8								1		1		1		3
12 F								1	1	1				3
6 B										2				2
23 B											2			2
15 B			1							1				2
20										1	1			2
18 C											2			2
35 B									1		1			2
15 C												1		1
7 B												1		1
31										1				1
17 F										1				1
7 C										1				1
37													1	1
9 L										1				1
38											1			1
16 F		1												1
24 F									1					1
33 F												1		1
Summe	5	9	2	1	2	4	8	14	22	45	54	33	5	204

Bei den Meningitis-Fällen (Symptomatik Meningitis und Meningitis mit Sepsis kombiniert) konnte in 32 Fällen eine Serotypisierung durchgeführt werden. Bei diesen 32 Isolaten wurden 22 verschiedene Serotypen identifiziert. Am häufigsten wurden

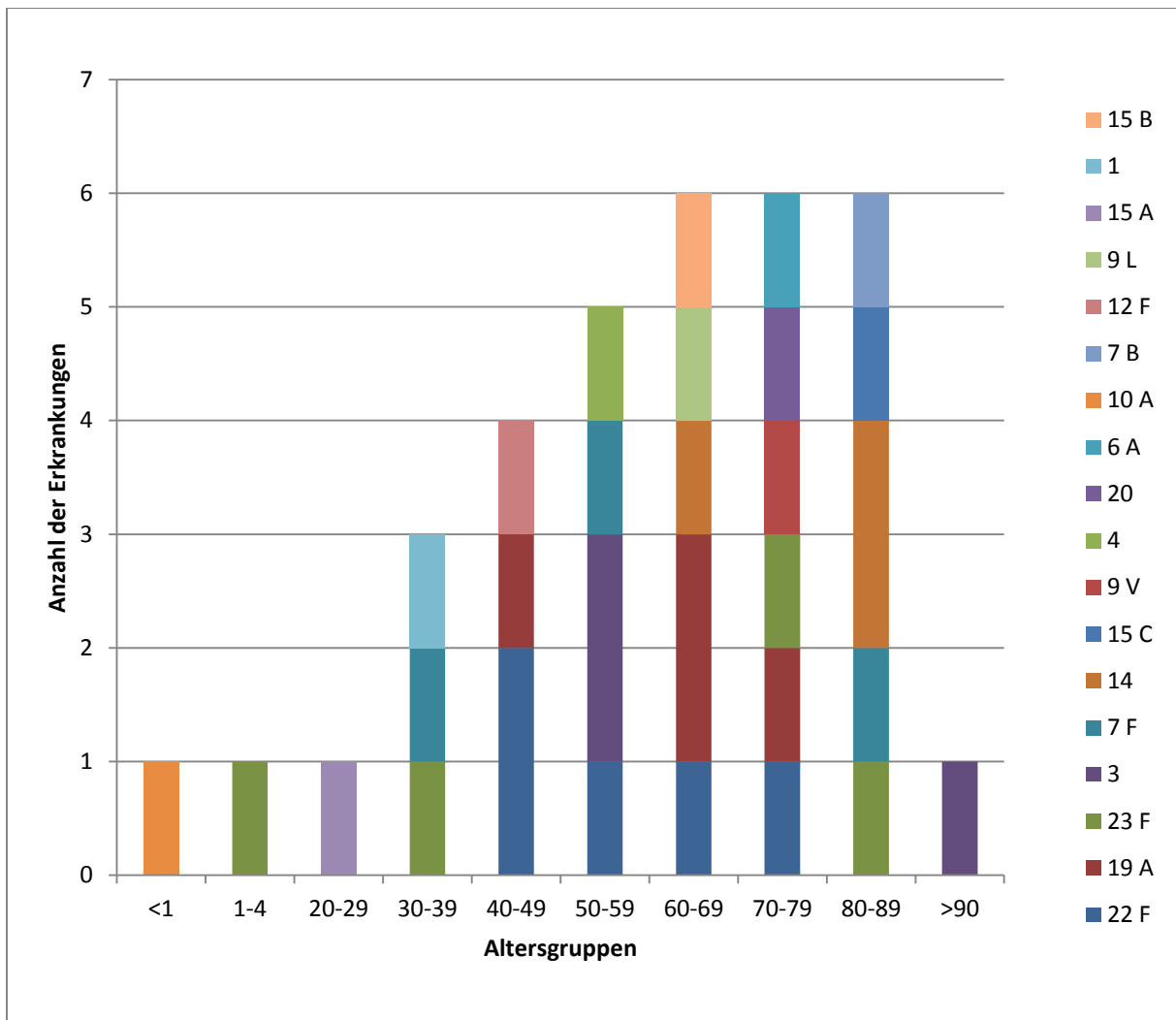
Serotyp 7F (4x) und Serotyp 11A (3x) isoliert. Alle anderen Serotypen wurden nur ein- bis zweimal isoliert (Abbildung 3).

Abbildung 3: *S. pneumoniae* Isolate nach Serotyp und Altersgruppe bei den Meningitis-Erkrankungen, Österreich, 2012 [Quelle: NRP].



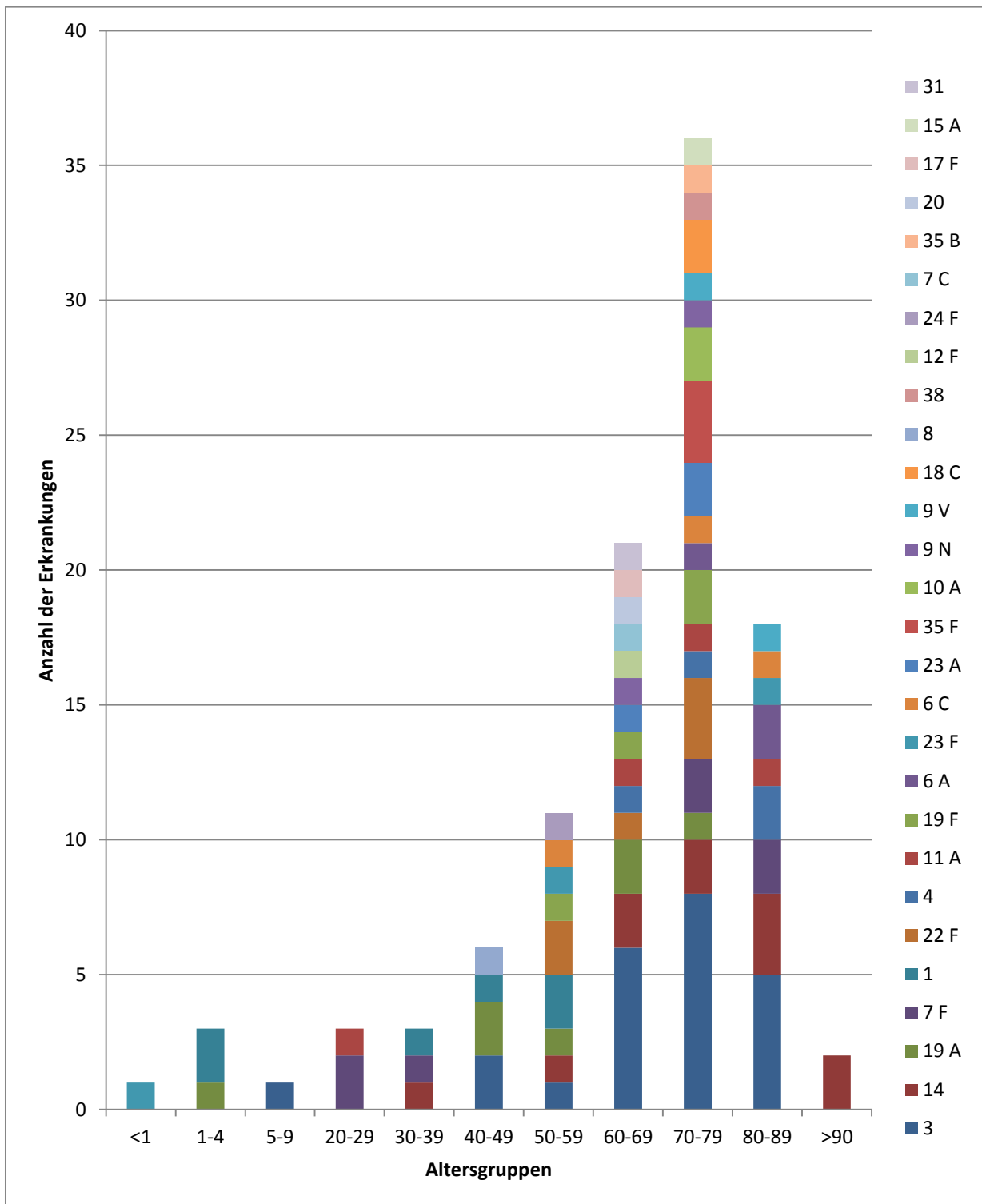
Mit dem Krankheitsbild der Sepsis wurden an der NRP 34 Isolate serotypisiert. Von insgesamt 18 verschiedenen Serotypen waren am häufigsten Serotyp 22F (5x), 19A (4x), und 23 F (4x) vertreten (Abbildung 4).

Abbildung 4: *S. pneumoniae* Isolate nach Serotyp und Altersgruppe beim Krankheitsbild der Sepsis [Quelle: NRP].



Weiters wurden an der NRP 105 aus dem Blut isolierte Pneumokokken, von Patientinnen und Patienten mit der klinischen Diagnose Pneumonie, serotypisiert. Hierbei zeigten sich 28 verschiedene Serotypen, wovon die Serotypen 3 (23x), 14 (11x), 19A (7x), und 7F (7x) die Häufigsten darstellten (Abbildung 5).

Abbildung 5: *S. pneumoniae* Isolate aus dem Blut, nach Serotyp und Altersgruppe bei der klinischen Diagnose Pneumonie [Quelle: NRP]



Seit dem Jahr 2012 ist für alle Säuglinge und Kleinkinder die Impfung mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff im Gratiskinderimpfprogramm enthalten. Für Kinder sind aktuell zwei Konjugat-Impfstoffe, ein 10-valenter und ein 13-valenter, zugelassen.

Erwachsenen wird ab dem 51. Lebensjahr die Impfung gegen Pneumokokken-Erkrankungen empfohlen. Diese soll für Personen ohne vorangegangene Pneumokokkenimpfung zuerst mit dem 13-valenten, konjugierten Impfstoff (PNC13) und nach einem Jahr mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PPV23) durchgeführt werden. Für Erwachsene, die bereits mit PPV23 angeimpft sind, wird nach 2 Jahren eine Impfung mit dem konjugierten Impfstoff (PNC13) empfohlen [4]. Tabelle 4 zeigt die in den 10-, und 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen, und die im 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (PPV23) enthaltenen Serotypen.

Tabelle 4: Serotypenabdeckung durch PNC-10, PNC-13 und PPV-23.

Vakzine	Serotypen
PNC-10 (Synflorix®)	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
PNC-13 (Prevenar 13®)	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
PPV-23 (Pneumovax 23®)	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F

Ein Vergleich der in Österreich in den Altersgruppen unter 5 Jahren und über 50 Jahre aufgetretenen Serotypen und der Impfstoffabdeckung ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Zahlen der Erkrankungsfälle in den Risikoaltersgruppen nach Serotypen, sowie die Abdeckung durch die verfügbaren Impfstoffe, Österreich, 2012 [Quelle: NRP].

Serotypen	<5 Jahre	PNC 10	PNC13	PPV 23	>50 Jahre
1	2	x	x	x	2
2	0			x	0
3	0		x	x	30
4	1	x	x	x	6
5	0	x	x	x	0
8	0			x	2
14	1	x	x	x	17
20	0			x	2
31	0				1
37	0				1
38	0				1
10 A	1			x	4
11 A	0			x	7
12 F	0			x	2
15 A	0				4
15 B	0			x	1
15 C	0				1
16 F	1				0
17 F	0			x	1
18 C	0	x	x	x	2
19 A	3		x	x	10
19 F	1	x	x	x	5
22 F	0			x	11
23 A	0				6
23 B	0				2
23 F	2	x	x	x	5
24 F	0				1
28 A	0				0
33 F	0			x	1
35 B	0				2
35 F	0				4
6 A	0		x		4
6 B	0	x	x	x	2
6 C	0				4
7 B	0				1
7 C	0				1
7 F	2	x	x	x	8
9 L	0				1
9 N	0			x	4
9 V	0	x	x	x	3

X = im Impfstoff enthalten

Resistenzverhalten:

Zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) wurde der Epsilon-Test auf Müller-Hinton-Agar mit 5 % Schafblut eingesetzt und anhand der Grenzwerte des „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST) [5] ausgewertet. Von den 204 Stämmen waren 39 gegen Erythromycin (MHK >0,5µg/ml), 27 gegen Tetrazyclin (MHK >2,0 µg/ml), 21 gegen Clindamycin (MHK>0,5), und 4 gegen Chloramphenicol (MHK >8,0 µg/ml) resistent. Bei Penicillin gibt es unterschiedliche MHK Grenzwerte für Meningitis beziehungsweise alle anderen „non-Meningitis“ Krankheitsbilder. Drei von den 32 Meningitis Isolaten, MHK >0,06 µg/ml, und ein Isolat von 172 „non-Meningitis“ Stämmen, MHK >2,0 µg/ml, waren gegen Penicillin resistent. 19 Isolate waren gleichzeitig gegen Erythromycin, Clindamycin und Tetrazyclin, 21 Isolate gegen Erythromycin und Clindamycin resistent. Es konnte keine Resistenz gegen Ceftriaxon festgestellt werden.

Diskussion:

Die 204 an der NRP untersuchten Isolate ermöglichen einen repräsentativen Überblick über invasive Pneumokokken-Erkrankungen in Österreich. Die mehr als 90 bekannten Serotypen unterscheiden sich stark in ihrer Epidemiologie. Serotyp 3 wurde auch im Jahr im 2012 mit einer relativen Häufigkeit von 17,2 % am häufigsten isoliert (2010: 15,4 %; 2011: 18,8 %), wobei hier 85,7 % auf die Gruppe der über 50-Jährigen entfielen. Beide für Personen über 50 Jahre empfohlenen Impfstoffe (PNC 13 und PPV 23) enthalten Serotyp 3. In der Altersgruppe der unter 5-Jährigen wurde kein Serotyp 3 Isolat an die NRP übermittelt. Serotyp 14 wurde 2012 mit einer relativen Häufigkeit von 10,3 % am zweithäufigsten isoliert. Alle im Österreichischen Impfplan empfohlenen Pneumokokkenimpfstoffe (PNC 10, PNC 13, und PPV 23) enthalten Serotyp 14. Die Verteilung der Serotypen bei den Risikogruppen der unter 5-Jährigen und über 50-Jährigen zeigt Tabelle 5. Bei der Altersgruppe unter 5 Jahren ist Serotyp 19A mit 3 Erkrankungen (3/14; 21,4 %) dominant. Dieser ist in PCV 13 und PPV 23 enthalten, nicht jedoch in PCV 10. Im Jahr 2011 wurde eine Zunahme von Serotyp 7F verzeichnet [1]. Die diesjährigen Daten sehen Serotyp 7F allerdings wieder auf dem Niveau der Vorjahre (2010: 5,5 %; 2011:11,6 %; 2012: 17,2 %).

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen einsendenden Laboratorien, Krankenhäusern und Gesundheitsbehörden für deren Unterstützung.

Literatur

- [1] Jahresbericht Pneumokokken 2011: S. Heuberger; verfügbar unter: http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/2/5/7/CH1338/CMS1347361198386/pneumokokken-jb_2011_final_24082012.pdf
- [2] EUR-Lex - 32008D0426; verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:01:EN:HTML>
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae, 2009; verfügbar unter: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu09.html>
- [4] Impfplan 2013 Österreich; verfügbar unter: <http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Praevention/Impfen/>
- [5] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Clinical breakpoints; verfügbar unter: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/