

Nationale Referenzzentrale für Pneumokokken

Jahresbericht 2013

Österreichische Agentur für
Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)
Institut für medizinische Mikrobiologie
und Hygiene Graz
Beethovenstr. 6
A-8010 Graz
Tel. 050555-61217
E-Mail: humanmed.graz@ages.at

Ansprechpersonen:
Dr. Georg Steindl
Dr. Christian Kornschöber
Dr. Daniela Schmid

Zusammenfassung

Im Jahr 2013 wurden an der Nationalen Referenzzentrale für Pneumokokken 315 Fälle laborbestätigte invasive Pneumokokken-Erkrankungen registriert, 10 davon mit letalem Ausgang. Daraus resultieren eine Inzidenz von 3,7/100.000 Personen und eine Letalität von 3,2 %. An 305 Isolaten wurde eine Serotypisierung durchgeführt und es wurden 37 verschiedene Serotypen identifiziert. Serotyp 3 wurde mit 22 % am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von den Serotypen 7F und 14 (jeweils 7,5 %) und Serotyp 19A (6,9 %). Eine Resistenztestung gegen Erythromycin, Clindamycin, Tetrazyklin, Chloramphenicol, Ceftriaxon und Penicillin konnte an 306 Isolaten von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen durchgeführt werden. Von den getesteten Isolaten waren 12,4 % resistent gegen Erythromycin, 6,9 % resistent gegen Clindamycin, 7,5 % resistent gegen Tetrazyklin und 1,3 % resistent gegen Chloramphenicol; gegenüber Ceftriaxon wurden keine Resistenzen festgestellt. Gemäß den Vorgaben des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ist der Penicillin-Grenzwert für eine Resistenz bei Pneumokokkeninfektionen je nach vorliegender klinischer Manifestation unterschiedlich. Demnach waren für die klinische Indikation Meningitis 3,2 % der Isolate als resistent gegen Penicillin einzustufen.

Summary

A total of 315 cases of invasive pneumococcal diseases were registered at the National Reference Centre for Pneumococci in 2013. The resulting incidence was 3.7/100,000 and the reported case-fatality 3.2 %. Serotyping was performed on 305 isolates and revealed 37 different serotypes. The most frequent serotypes were serotype 3 (22 %), 7F and 14 (7.5 % each) and 19A (6.9 %). Susceptibility testing was performed on 306 isolates according to the criteria of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), and revealed in vitro resistance to erythromycin (12.4 %), clindamycin (6.9 %), tetracycline (7.5 %) and chloramphenicol (1.3 %). Regarding susceptibility testing against penicillin, EUCAST distinguishes between isolates from pneumococcal meningitis and isolates from “non-meningitis” infections. Thus, a total of 3.2 % of the isolates from meningitis-patients tested against penicillin proved resistant.

Einleitung

Pneumokokken besiedeln den Nasopharynx und werden durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch übertragen. Etwa 10 %-50 % der gesunden Erwachsenen sind von Pneumokokken besiedelt. Die Besiedlung des Nasen-Rachen-Raums erfolgt meist während der ersten beiden Lebensjahre. Die Kolonisierungsrate liegt im 2. /3. Lebensjahr bei bis zu 60 %, bei Schulkindern um die 25-35 %.

Methodologie

Für die Datenanalyse wurde die Falldefinition gemäß den Entscheidungen 2002/253/EG [1] und 2008/426/EG [2] wie in Tabelle 1 angeführt herangezogen.

Tabelle 1: Fallklassifikation und -definition der Invasiven Pneumokokkenerkrankung

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, • Sepsis, • Pneumonie plus Sepsis
Laborkriterien	Direktnachweis aus einer üblicherweise sterilen Probe wie Blut, Liquor cerebrospinalis, Gelenkspunktat, und Pericarderguss via mindestens einer der 3 Nachweisverfahren ->	<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

Resultate

Im Jahr 2013 wurden an der nationalen Referenzzentrale für Pneumokokken 315 Fälle einer bestätigten invasiven Pneumokokken-Erkrankung (IPE) registriert. Die resultierende Inzidenz ist mit 3,7 Fällen pro 100.000 Personen um 0,2 % höher als die Inzidenz des Jahres 2012 (Inzidenz: 3,5/100.000 Personen) (Abb. 1, Tab. 2). Abbildung 1 zeigt die Jahresinzidenz sowie die Anzahl der registrierten Fälle laborbestätigter IPE im Zeitraum 2005 bis 2013.

Abbildung 1: Jährliche Inzidenz und Anzahl der registrierten Fälle laborbestätigter invasiver Pneumokokken - Erkrankung, 2005-2013

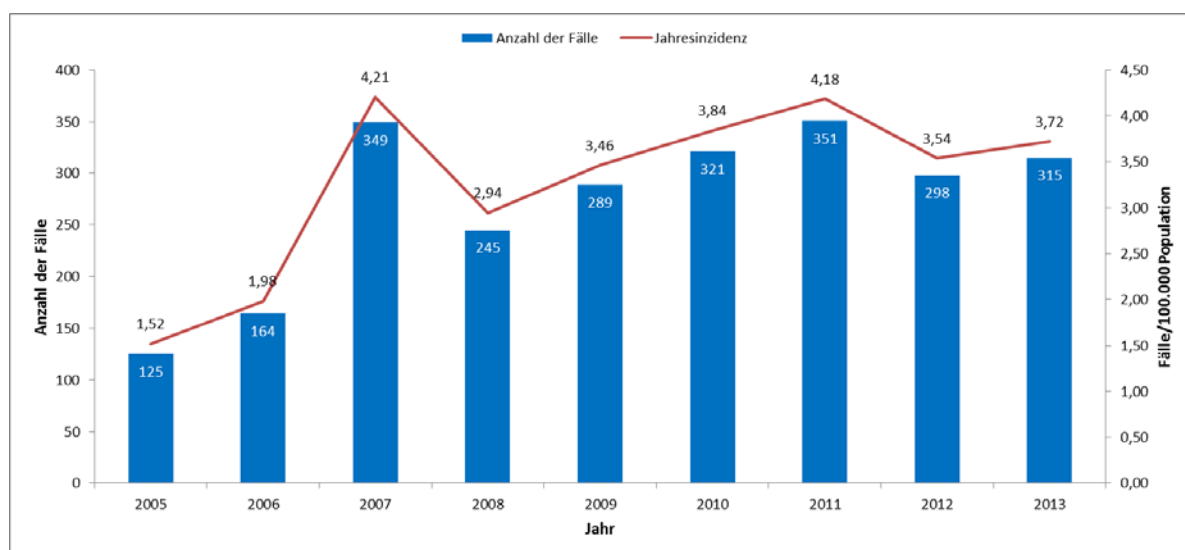
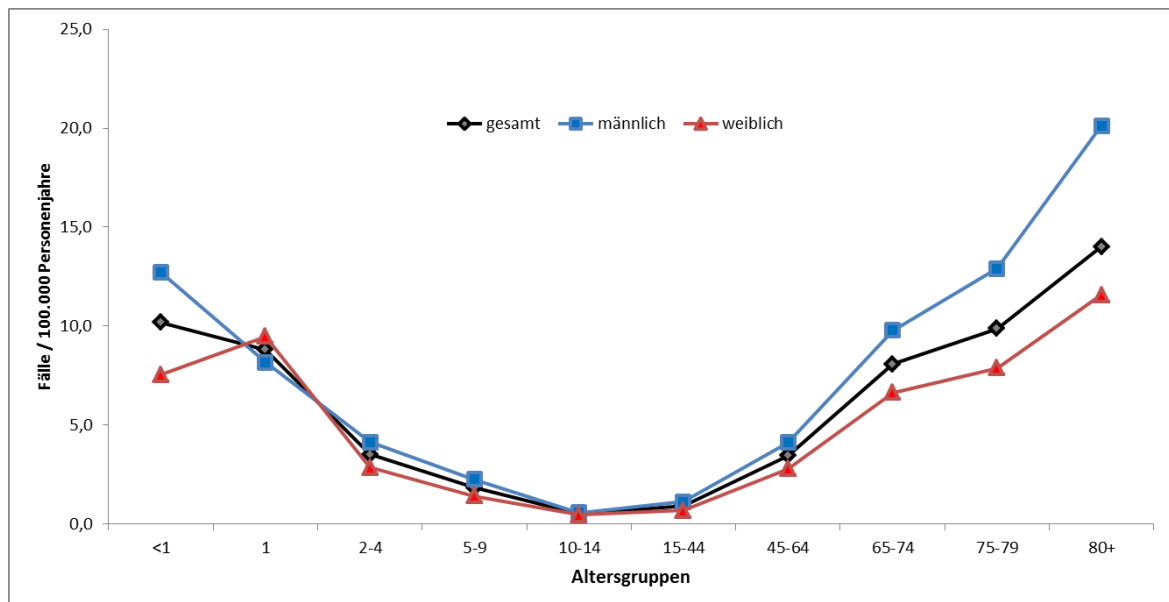


Tabelle 2: Fälle der an der NRZ für Pneumokokken registrierten laborbestätigten invasiven Pneumokokken-Erkrankungen und resultierende Inzidenz nach Geschlecht, Altersgruppe und klinischer Manifestation, 2013; geschlechtsspezifische Inzidenzratio nach Altersgruppe

Charakteristika	Anzahl der Fälle total	%	Inzidenz/ 100.000	Inzidenzratio (95% KI)
	N= 315 N			M:W
Geschlecht				
Männlich	164	52%	3,97	1,14 (0,91 ; 1,42)
Weiblich	151	48%	3,48	-
Alter				
<1	3	1%	3,8	1,88 (0,17 ; 20,74)
1	5	2%	6,3	1,40 (0,23 ; 8,39)
2-4	8	3%	3,3	0,95 (0,24 ; 3,79)
5-9	7	2%	1,7	0,72 (0,16 ; 3,20)
10-14	4	1%	1,0	2,85 (0,30 ; 27,4)
15-44	30	10%	0,9	1,48 (0,71 ; 3,07)
45-64	89	28%	3,7	1,30 (0,86 ; 1,98)
65-74	73	23%	8,5	1,40 (0,88 ; 2,22)
75-79	31	10%	11,8	1,61 (0,79 ; 3,27)
80+	65	21%	15,3	1,15 (0,70 ; 1,91)
Klinische Manifestation				
Meningitis	18	5,7%	0,21	-
Meningitis + Sepsis	18	5,7%	0,21	-
Pneumonie + Sepsis	125	39,7%	1,48	-
Sepsis ohne Pneumonie/Meningitis	154	48,9%	1,82	-

Im Jahr 2013 wurde für die Altersgruppe >80 Jahre mit 15,3 Fällen/100.000 Personen die höchste Inzidenz verzeichnet, gefolgt von der Altersgruppe 75-79 Jahre (11,8/100.000 Personen) und 65-74 Jahre (8,5/100.000 Personen). Die niedrigste altersgruppenspezifische Inzidenz wurde mit 0,9 Fällen/100.000 Personen in der Altersgruppe 15-44 Jahre beobachtet, gefolgt von der in der Altersgruppe 10-14 Jahre (1/100.000 Personen). Die durchschnittliche jährliche altersgruppen- und geschlechtsspezifische Inzidenzrate registrierter laborbestätigter IPE per 100.000 Personenjahre für den Zeitraum 2005-2013 wird in Abbildung 2 dargestellt. Das Erkrankungsrisiko ist für beide Geschlechter in der Altersgruppe 10-14 Jahre am geringsten; ab dieser Altersgruppe steigt das Risiko mit dem Alter an, wobei dieser Anstieg beim männlichen Geschlecht stärker ausgeprägt ist.

Abbildung 2: Durchschnittliche jährliche altersgruppen- und geschlechtsspezifische Inzidenzrate registrierter laborbestätigter IPE per 100.000 Personenjahre, 2005-2013



Die klinischen Manifestationen der IPE wurden laut den Angaben am Probenbegleitschein ausgewertet. Von den 315 registrierten IPE-Fällen von 2013 erfüllten 18 (5,7 %) die klinischen Kriterien einer Meningitis, 18 Fälle (5,7 %) manifestierten sich als Meningitis plus Sepsis, 125 Fälle (39,7 %) als Pneumonie plus Sepsis und 154 (48,9 %) Fälle zeigten das Krankheitsbild einer Sepsis ohne Pneumonie/Meningitis (Tabelle 2). Von den 315 an der NRZP registrierten Fällen einer IPE konnte in 305 Fällen (97 %) eine Serotypisierung des jeweiligen Isolates durchgeführt werden. Es wurden 37 verschiedene Serotypen identifiziert. Serotyp 3 wurde mit 22 % (67/305) mit Abstand am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von den Serotypen 7F und 14 mit je 7,5 % (23/305) und Serotyp 19A mit 6,9% (21/305). Tabelle 3 stellt die Serotypenverteilung der an der NRZP registrierten invasiven Pneumokokkenisolate dar. In der Risikoaltersgruppe 0-5 Jahre waren die Serotypen 14 (5/16; 31,3 %), 1, 19A und 7F (je 2/16; 12,5 %) vorherrschend. In der Altersgruppe ≥ 60 Jahre traten gehäuft die Serotypen 3 (24,4 %; 48/197), 19A (6,6 %; 13/197) und 14 (6,1 %; 12/197) auf. Tabelle 4 zeigt die prozentuale Verteilung der Serotypen in den Risikoaltersgruppen 0-5 Jahre und ≥ 60 Jahre, sowie die Abdeckung dieser Serotypen mit verfügbaren Pneumokokkenimpfstoffen. In Tabelle 5 werden die Pneumokokken-Impfstoffe und die jeweils erfassten Serotypen dargestellt.

Tabelle 3: Verteilung der Serotypen der an der NRZP registrierten IPE-Fälle des Jahres 2013

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
1		1	2	2			3	2	2	1	2			15
3	1					1	2	2	13	13	19	13	3	67
4							1		1	4	4	2		12
6 A										2	2	1		5
6 B	1								1	3		2		7
6 C										3	4	3		10
7 F	1	1	2			1	2	3	3	1	7	2		23
8									1	2	1	1		5
9 N						1				4	3	1		9
9 V							1			1		2		4
14		4	1			2	1	2	1	1	5	4	2	23
20						1					1			2
21										1				1
31								1						1
34										1				1
10 A								3		1	2	1		7
11 A							1		3	1	2	2		9
12 F								1	4					5
15 A										3	1	2		6
15 B		1								2		4		7
15 C							1	1	1	2		1		6
16 F							1		1	1				3
17 F									1		1			2
18 A											1			1
18 C		1								1	1			3
19 A		2				1		1	4	3	8	1	1	21
19 F		1								1		1	1	4
22 F				1				1	2	1	3	2		10
23 A				1			1						1	3
23 B								2	1	1	1	2		7
23 F			1						1	1		2		5
24 F								1		1	2	1		5
25 A													1	1
28 F							1			1				2
33 F											2	1		3
35 B											1	1		2
35 F								1	1	1	1	3	1	8

Tabelle 4: Prozentuale Verteilung der Serotypen der an der NRZP registrierten IPE-Fälle des Jahres 2013 in den Risikoaltersgruppen (< 5 Jahre, ≥ 60 Jahre); Angaben zur Abdeckung dieser Serotypen mit einer der verfügbaren polyvalenten Pneumokokken-Vakzine (V = im Impfstoff enthalten)

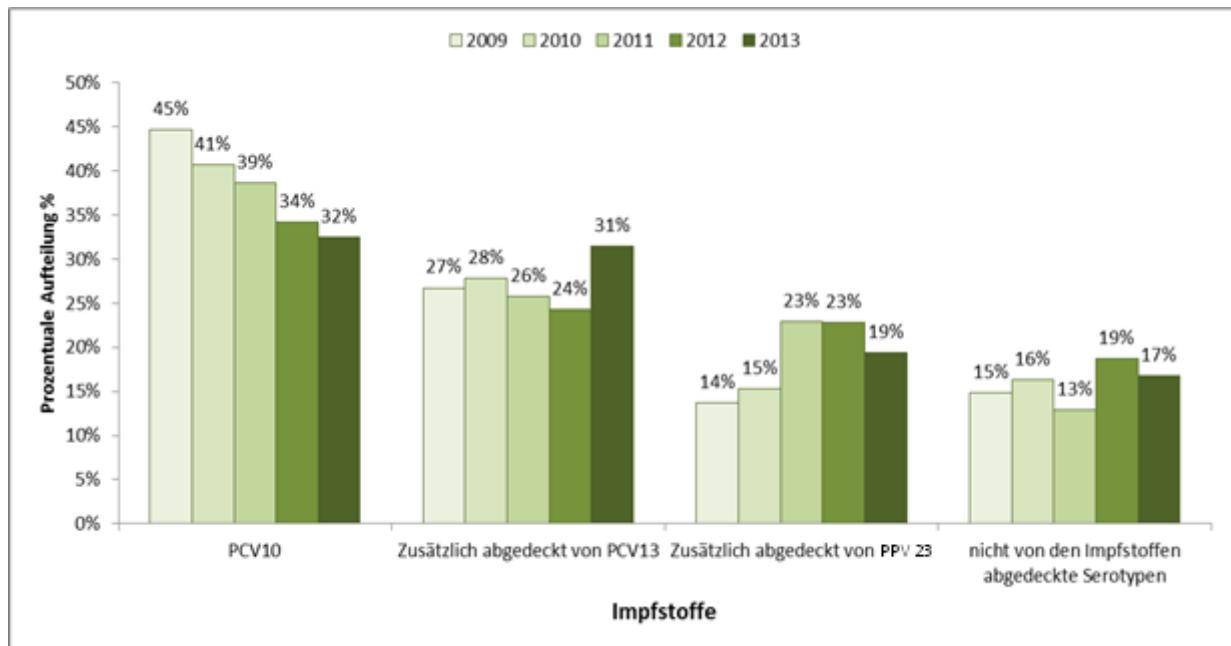
Serotypen	Altersgruppe 0-5 Jahre N = 16	Erfasst von verfügbaren Impfstoff			Altersgruppe ≥ 60 Jahre N = 197
	n (%)	PCV10	PCV13	PPV23	n (%)
14	5 (31,3)	V	V	V	12 (6,1)
1	2 (12,5)	V	V	V	3 (1,5)
19A	2 (12,5)		V	V	13 (6,6)
7F	2 (12,5)	V	V	V	10 (5,1)
3	1 (6,3)		V	V	48 (24,4)
15B	1 (6,3)			V	6 (3,0)
18C	1 (6,3)	V	V	V	2 (1,0)
19F	1 (6,3)	V	V	V	3 (1,5)
6B	1 (6,3)	V	V	V	5 (2,5)
4	0	V	V	V	10 (5,1)
6C	0				10 (5,1)
9N	0			V	8 (4,1)
15A	0				6 (3,0)
22F	0			V	6 (3,0)
35F	0				6 (3,0)
11A	0			V	5 (2,5)
6A	0		V		5 (2,5)
8	0			V	4 (2,0)
10A	0			V	4 (2,0)
24F	0				4 (2,0)
15C	0				3 (1,5)
23B	0				3 (1,5)
23F	0	V	V	V	3 (1,5)
33F	0			V	3 (1,5)
9V	0	V	V	V	3 (1,5)
35B	0				2 (1,0)
20	0			V	1 (0,5)
21	0				1 (0,5)
34	0				1 (0,5)
16F	0				1 (0,5)
17F	0			V	1 (0,5)
18A	0				1 (0,5)
23A	0				1 (0,5)
23B	0				1 (0,5)
25A	0				1 (0,5)
28F	0				1 (0,5)
5	0	V	V	V	0
2	0			V	0
12F	0			V	0

Tabelle 5: Serotypen, die in den 10-, 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen und im 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (PPV23) enthalten sind

Vakzine	Serotypen
PCV10 (Synflorix®)	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
PCV13 (Prevenar 13®)	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
PPV23 (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

Der Anteil der in den Jahren 2009-2013 identifizierten Serotypen, die vom 10-valenten Konjugat-Impfstoff (PCV10) erfasst werden, nahm von 45 % im Jahr 2009 auf 32 % im Jahr 2013 ab. Man beobachtete eine leichte Zunahme des jährlichen Anteils jener Serotypen, die zusätzlich vom 13-valenten Konjugatimpfstoff (PCV13) erfasst werden, von 27 % in 2009 auf 31 % in 2013, und jener Serotypen, die zusätzlich vom 23-valenten Polysaccharidimpfstoff erfasst werden, von 14 % in 2009 auf 19 % in 2013. Der Anteil der nicht von den verfügbaren Impfstoffen abgedeckten Serogruppen zeigte nur diskrete Schwankungen (Abb. 3).

Abbildung 3: Jährlicher %-Anteil der von PCV10 abgedeckten Serotypen, und der zusätzlich von PCV13 und zusätzlich von PPV23 erfassten Serotypen, sowie der jährliche Anteil der nicht-vakzin erfassten Serotypen, 2009-2013



Zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurde der Epsilon-Test eingesetzt und anhand der Grenzwerte des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [3] ausgewertet. Im Jahr 2013 wurden Resistenztestung an 306 Isolaten von Fällen invasiver Pneumokokkenerkrankung gegen Erythromycin, Clindamycin, Tetrazyklin, Chloramphenicol, Ceftriaxon und Penicillin durchgeführt. Von den getesteten Isolaten waren 12,4 % (38/306) resistent gegen Erythromycin (MHK >0,5mg/L), 6,9 % (21/306) resistent gegen Clindamycin (MHK >0,5mg/L), 7,5 % (23/306) resistent gegen Tetrazyklin (MHK >2 mg/L) und 1,3 % (4/306) resistent gegen Chloramphenicol (MHK >8 mg/L); keine Resistenzen wurden gegen Ceftriaxon (MHK >2 mg/L) festgestellt (Tab. 6). Gemäß den Vorgaben von EUCAST ist für Penicillin der Grenzwert für eine Resistenz je nach vorliegender klinischer Manifestation der Pneumokokkeninfektion unterschiedlich: der Grenzwert für Penicillin bei Meningitis liegt bei >0,06 mg/L, der bei Pneumonie (bei einer Dosierung von 6 x 2,4g) und anderen Indikationen als Meningitis/Pneumonie bei >2 mg/L. Nach den EUCAST-Vorgaben für die klinische Indikation Meningitis waren 3,2 % (1/31) der Isolate resistent gegen Penicillin (MHK >0,06 mg/L). Fälle mit anderer klinischer Indikation zeigten keine Resistenz gegenüber Penicillin.

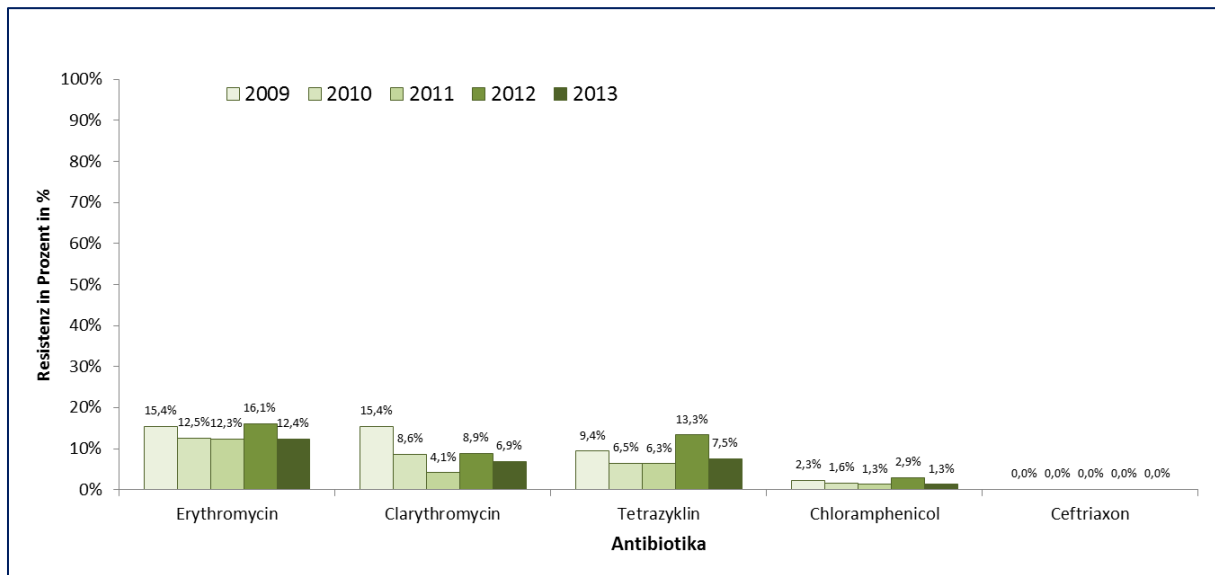
Tabelle 6: Jährlicher Anteil (n, %) der Streptococcus pneumoniae Isolate mit Resistenz gegen Erythromycin, Clarithromycin, Tetrazyklin, Chloramphenicol und Ceftriaxon für die Jahre 2005-2013

Jahr	Erythromycin					Clarithromycin					Tetrazyklin					Chloramphenicol					Ceftriaxon									
	R	I	S	R%	total	R	I	S	R%	total	R	I	S	R%	total	R	I	S	R%	total	R	I	S	R%	total					
Empfindlichkeit nach CSLI																														
MHK ^s (mg/L)	>0,5		□0,25			>0,5		□0,25			>2		□1			>8		□□ 4			>2		0,5							
2005	23	0	90	20,4	113	21	2	84	19,6	107	11	0	103	9,6	114	2	0	111	1,8	113	0	1	112	0	113					
2006	27	1	110	19,6	138	27	2	109	19,6	138	12	0	126	8,7	138	1	0	137	0,7	138	0	0	138	0	138					
2007	23	1	144	13,7	168	25	0	144	14,8	169	8	2	159	4,7	169	1	0	168	0,6	169	0	3	166	0	169					
2008	29	0	187	13,4	216	28	4	185	12,9	217	12	3	202	5,5	217	1	0	216	0,5	217	0	3	214	0	217					
2009	41	0	225	15,4	266	41	0	225	15,4	266	25	1	240	9,4	266	6	0	260	2,3	266	0	5	261	0	266					
2010	32	0	225	12,5	257	22	0	235	8,6	257	8	0	116	6,5	124	4	0	253	1,6	257	0	1	256	0	257					
Jahr	Erythromycin					Clindamycin					Tetrazyklin					Chloramphenicol					Ceftriaxon									
	R	I	S	R%	total	R	I	S	R%	total	R	I	S	R%	total	R	I	S	R%	total	R	I	S	R%	total					
Empfindlichkeit nach EUCAST																														
MHK ^s (mg/L) EUCAST	>0,5		□0,25			>0,5	-	□0,5			>2		□1			>8	-	□□ 8			>2		□□ 0,5							
2011	39	0	278	12,3	317	13	-	303	4,1	316	20	0	296	6,3	316	4	-	312	1,3	316	0	1	316	0	317					
2012	44	1	228	16,1	273	24	-	246	8,9	270	36	1	233	13,3	270	8	-	264	2,9	272	0	2	269	0	271					
2013	38	0	268	12,4	306	21	-	285	6,9	306	23	0	283	7,5	306	4	-	302	1,3	306	0	0	306	0	306					

Diskussion

Die an der NRZP im Jahr 2013 erfassten 315 Pneumokokken-Isolate bei vergleichbarer Anzahl der im EMS registrierten Fälle geben einen repräsentativen Überblick über das Auftreten invasiver Pneumokokkenerkrankungen in Österreich. Serotyp 3 wurde mit 22 % der 305 serotypisierten Isolate auch im Jahr 2013 am häufigsten gefunden (2011: 18,8 %; 2012: 17,2 %); davon entfielen 91 % (61/67) auf die Altersgruppe über 50 Jahre. Das österreichische Gesundheitsministerium rät Erwachsenen ab dem 51. Lebensjahr die Pneumokokken-Impfung an. Diese soll für Personen ohne vorangegangene Pneumokokkenimpfung zuerst mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff (PNC13) und nach einem Jahr mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PPV23) durchgeführt werden. Für Erwachsene, die bereits mit PPV23 geimpft sind, wird nach 2 Jahren eine Impfung mit dem Konjugatimpfstoff (PNC13) empfohlen, der seit 2013 für alle Altersgruppen zur Verfügung steht [4]. Serotyp 3 wird sowohl von PNC13 als auch von PPV23 erfasst. Die Serotypen 7F und 14 traten 2013 am zeithäufigsten auf (7,5 %; 23/305). Alle im Österreichischen Impfplan empfohlenen Pneumokokkenimpfstoffe (PNC10, PNC13, PPV23) enthalten Serotypen 7F und 14. Die Auswertung der antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung der Pneumokokken-Isolate von IPE der letzten Jahre (2009-2013) zeigt einen signifikanten Rückgang der Resistenz gegenüber Clarythromycin und Tetrazyklin. Die Resistenzlage gegenüber Erythromycin blieb hingegen mit jahresdurchschnittlich 13,7 % an resistenten Isolaten weitgehend unverändert (Abb. 4). Im Hinblick auf eine konsistente Überwachung der Epidemiologie invasiver Pneumokokkenerkrankungen, sowie für die Entwicklung von Impfeempfehlungen ist die zuverlässige Erfassung der infektionserregenden Serotypen, sowie der antimikrobiellen Empfindlichkeit der Isolate unabdingbar. In diesem Zusammenhang wird gebeten, Isolate oder DNA zur weiteren Analyse an die NRZP zu senden. Das einsendende Labor erhält einen Befund über alle Untersuchungsergebnisse und relevante Ergebnisse werden entsprechend der gesetzlichen Labormeldepflicht direkt in das Elektronische Meldesystem für Infektionskrankheiten eingepflegt.

Abbildung 4: Jährlicher %-Anteil an Resistenzen von Isolaten invasiver Pneumokokkenerkrankungen gegen die Antibiotika Erythromycin, Clarythromycin, Tetrazyklin, Chloramphenicol und Ceftriaxon, 2009-2013



Danksagung

Wir bedanken uns bei allen einsendenden Laboratorien, Krankenhäusern und Gesundheitsbehörden, ohne deren Hilfe epidemiologische Untersuchungen invasiver Pneumokokken-Erkrankungen in Österreich nicht möglich wären. Auch möchten wir Herrn Dr. Yung-Ching Lin, derzeit EPIET-fellow an der Abteilung für Infektionsepidemiologie am IMED Wien, für die Unterstützung bei der Datenanalyse bedanken.

Literatur

- [1] Commission Decision 2008/426/EC; verfügbar unter: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:01:EN:HTML>
- [2] Commission Decision 2002/253/EC; verfügbar unter: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:086:0044:0062:EN:PDF>
- [3] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Clinical breakpoints; verfügbar unter: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- [4] Bundesministerium für Gesundheit, Impfplan 2014; verfügbar unter: http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Praevention/Impfen/Oesterreichischer_Impfplan_2014