

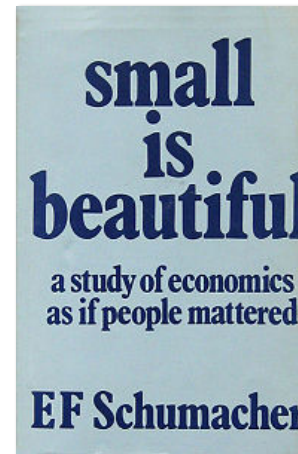
Neue Pneumokokkenimpfstoffe – more is better or is small beautiful?

Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Zwiauer
Landeskrankenhaus St. Pölten

pneumokokken erreger

- Kommensale im Oropharynx
- Besiedelung der Kinder während der ersten beiden Lebensjahre
- Kolonisierungsrate mit 2-3 Jahren am höchsten
- Besonders bei Personen von Gemeinschaftseinrichtungen

„Man is small, and, therefore,
small is beautiful.“



Ernst Friedrich
Schumacher, 1911-1977

TRÄGERRATE ASYMPTOMATISCHE

| Altersgruppe | Rate von Trägern (%) |
|------------------------------------|----------------------|
| Kindergartenkinder | - 60 % |
| Grundschulkind | - 35 % |
| Weiterführende Schulen | - 25 % |
| Erwachsene mit Kindern im Haushalt | 18 – 29 % |
| Erwachsene ohne Kinder im Haushalt | 6 % |

pneumokokken erreger

- **Aerogene Übertragung, Tröpfcheninfektion**
- **Lokale Ausbreitung**
- **Infektionen nach 1-3 Tagen**

- **Prädisponierende Faktoren**
 - **Adenoide**
 - **Genetische, reaktive Störungen der mukoziliären Clearance**
 - **Defekte der humoralen Abwehr**
 - **Asplenie & nephrotisches Syndrom**

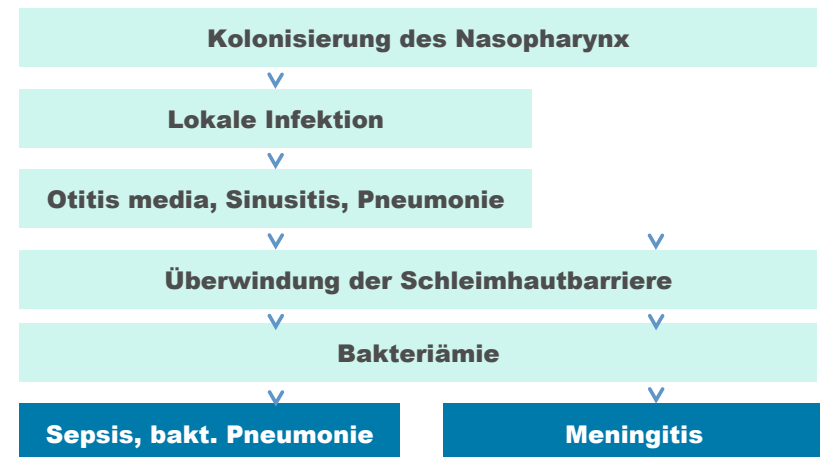
morbidität mortalität

Metaanalyse – 9 Studien

- **122 Kinder mit PNE-Meningitis**

- **17,0 % Geistige Retardierung**
- **11,5 % Spastizität oder Parese**
- **14,3 % Cerebrale Krampfanfälle**
- **27,7 % Taubheit**

pneumokokken pathogenese von ipe



prävention ...

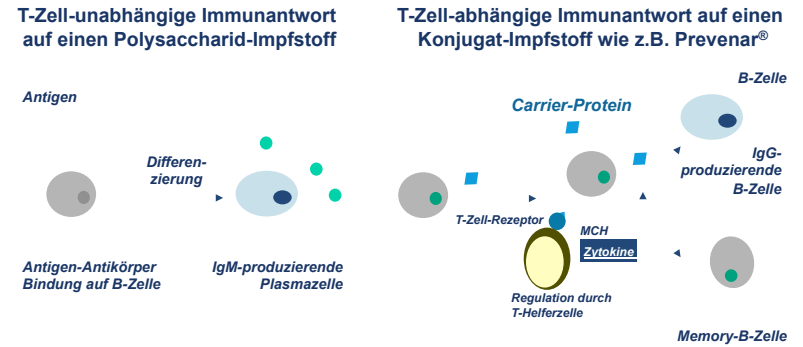
... durch Impfung

pneumokokken-impfung

- **Polysaccharid-Impfstoff**
 - **23-valent**
 - Erwachsene über 60 Jahre
 - Kinder unter 2 Jahre – keine Immunantwort
 - Kinder zwischen 2 und 5 Jahre – keine sichere Immunantwort

1. Generation

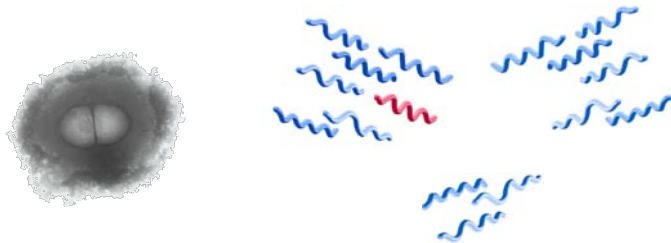
b- & t-zell immunität



Volz S. et al., Monatsschr. Kinderheilkund (2001) 149: 394–409

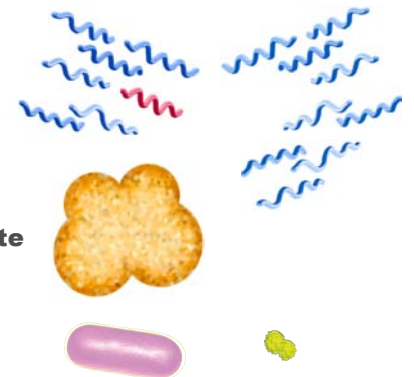
„konjugiertes antigen“

- **T-Zell Immunität – chemisch zusammengesetztes Kapselpolysaccharid-Protein-Konjugat**



„konjugiertes antigen“

- **Kapselpolysaccharid**
 - 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6, 19A
- **CRM₁₉₇ Konjugat**
 - Diphtheria-Toxoid Variante
- **Protein D**
 - Nicht-typisierbarer *Hämophilus influenzae*



„konjugiertes antigen“

Prevenar[®] Trägerprotein CRM₁₉₇
Prevenar[®] Sachtside Conjugat Vaccine, Abstrakt



PnC-7v: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

PnC-13v: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, **1, 3, 5, 6, 7F, 19A**

Synflorix[™]

**Trägerprotein DT-Toxoid
n-t Hi**



PnC-10: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, **1, 5, 7F**

impact auf ipd

prevenar[®] - 2. generation

• **Ab 2. Lebensmonat**

• **Indikation:**

Invasive PD

- Sepsis
- Meningitis
- Bakteriämie
- Bakteriämische Pneumonie

Lokale PD

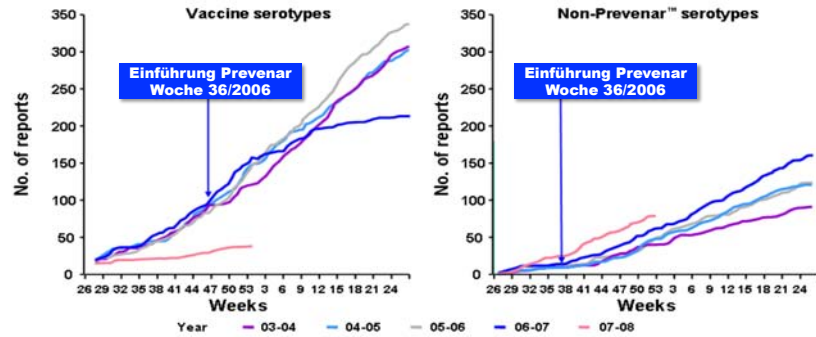
- AOM
- Pneumonie



ipd kinder 0-23 monate deutschland (3+1)

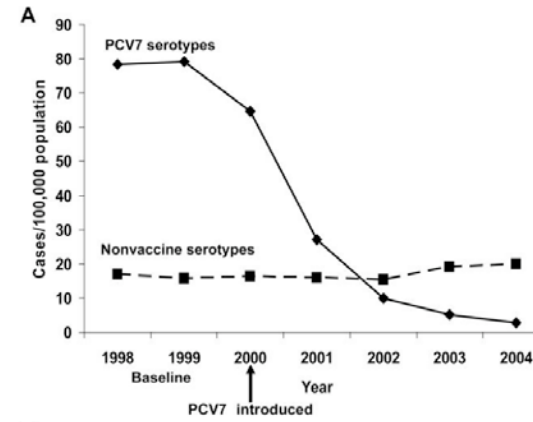


ipd england (2+1)



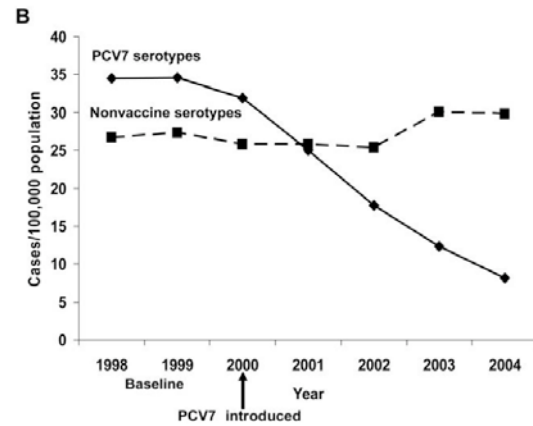
Health Protection Agency. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/pneumococcal/IPDcumuInVacc.htm.
 Health Protection Agency. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/pneumococcal/IPDcumuNOTinVacc.htm.

ipd kinder 0-5 jahre USA (1998-2004)



Hicks LA, et al. J Infect Dis. 2007;196:1346-1354.

ipd erwachsene ≥ 65 a USA (1998-1999 vs- 2004)



Hicks LA, et al. J Infect Dis. 2007;196:1346-1354.

impact auf aom

aom

- **Mittelohrentzündungen sind bei Kindern der Grund für die meisten außerplanmäßigen Besuche beim Kinderarzt¹**
 - **62% der 1 Jahr alten Kinder hatten mindestens eine Otitis media²**
 - **Mit 3 Jahren waren mindestens 83% der Kinder betroffen²**
 - **Bei mehr als 46% kam dies dreimal oder häufiger pro Jahr vor³**

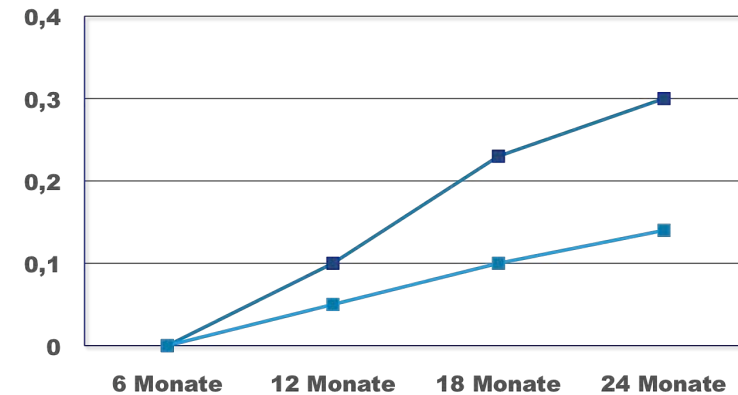
¹ PDDA, Januar – Dezember 1998

² Teele D. W. et al., Infect. Dis. J., 1989, 160: 83–94

³ Eskola J. et al., N. Engl. J. Med., 2001, 344: 403–409

aom & prevenar®

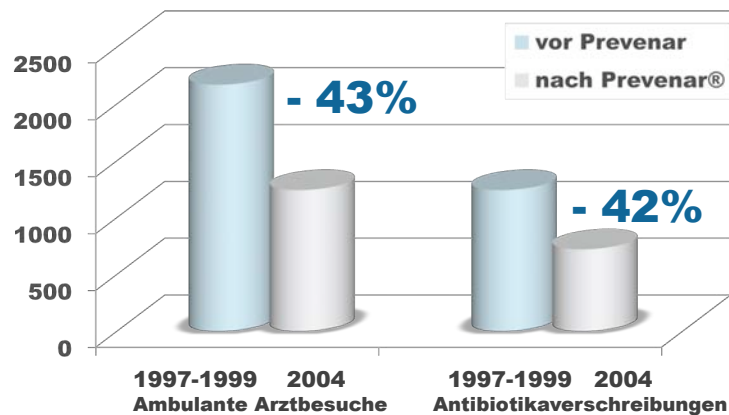
Kumulatives Risiko – Vergleich HAV-Impfstoff



Eskola J. et al., N. Engl. J. Med., 2001, 344: 403–409

aom & prevenar®

Arztbesuche, Antibiotikaverordnung



Zhou F, Shefer A, Kong Y, et al. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. Pediatrics. 2008;121:253-260.

poet studie

- **Doppelt-blind-randomisierte Studie**
- **Tschechien, Slowakei**
- **11-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prototyp)**
- **1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18, 19F, 23F**
- **3-4-5 Mo, 12-15 Booster**
- **5.000 Kinder**
- **24 Mo Follow up**
- **Koadministration Infanrix hexa®**

Prymula R et al.: Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typable Haemophilus influenzae: a randomised double-blind efficacy study. Lancet 2006 367: 740-8

efficacy gegen aom poet studie (11-valenter prototyp)

| | Anzahl der Episoden | | Wirksamkeit (%) |
|-------------------------------|----------------------|------------------|-----------------|
| | Pneumokokken Impfung | Kontroll Impfung | |
| AOM | 333 | 499 | 33,6% |
| PnC-serotyp | 60 | 141 | 57,6% |
| Non-vaccine Pn-serotyp | 23 | 25 | 8,5% |
| Hämophilus influenzae | 44 | 68 | 35,6% |

Prymula R et al.: Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. [Lancet 2006 367: 740-8](#)

impact auf pneumonie

efficacy gegen aom, rez. om, paukenröhrchen

| | Anzahl der Episoden | | Wirksamkeit (%) | | |
|------------------------------------|---------------------|-----|-----------------|------------|---------|
| | 11 Pn-PD | HAV | % | 95% CI | p |
| Klinische Episoden | 333 | 499 | 33,6 | 20,8-44,3 | < 0,001 |
| Kultur best. bakt. Episoden | 178 | 306 | 42,1 | 27,7-53,7 | < 0,001 |
| Rezidivierende AOM | 8 | 18 | 55,6 | -1,9-80,7 | 0,052 |
| Paukenröhrchen-Einsatz | 4 | 10 | 60,3 | -26,7-87,5 | 0,119 |

Prymula R et al.: Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. [Lancet 2006 367: 740-8](#)

impact auf pneumonie

- **Dramatische Reduktion von invasiven Pneumokokkenerkrankungen bei**
 - Säuglingen und Kleinkindern
 - Erwachsenen \geq 65 Jahren
- **Reduktion von akuten Otitis media Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern**
- **Reduktion von**
 - Antibiotikaverbrauch
 - Krankenhausaufenthalten

prevenar 13-valent

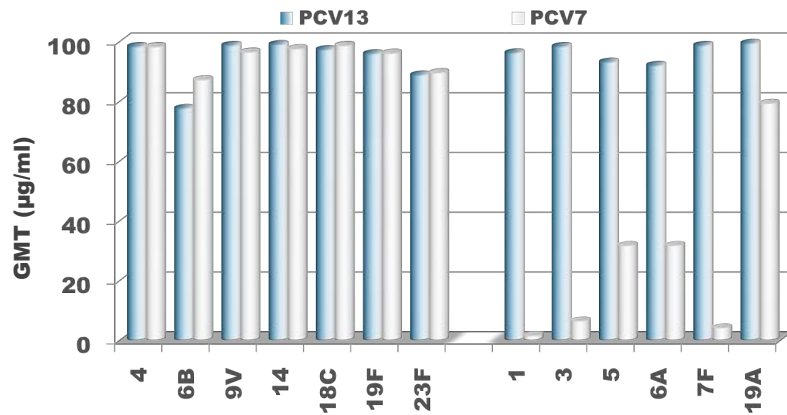


prevenar® 13-valent



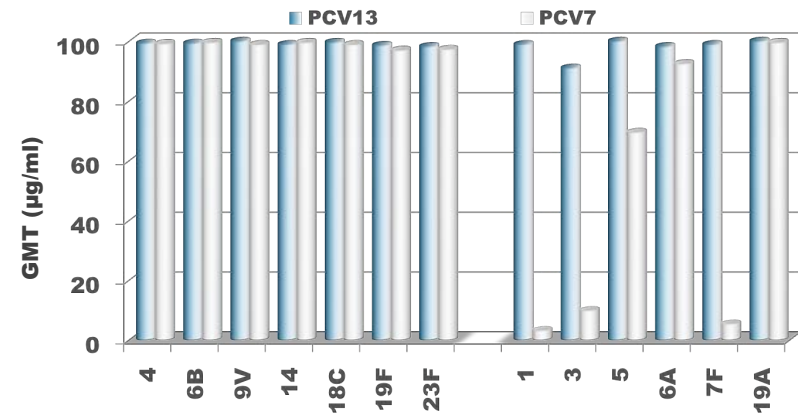
- 1 Trägerprotein für alle Serotypen: CRM₁₉₇

igg ag-konzentrationen % personen nach grundimmunisierung (≥0,35 µl/ml)



Kieninger et al. Abstract G-2117, 48th ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting Oct. 25-28, Washington, DC and Wyeth, data on file

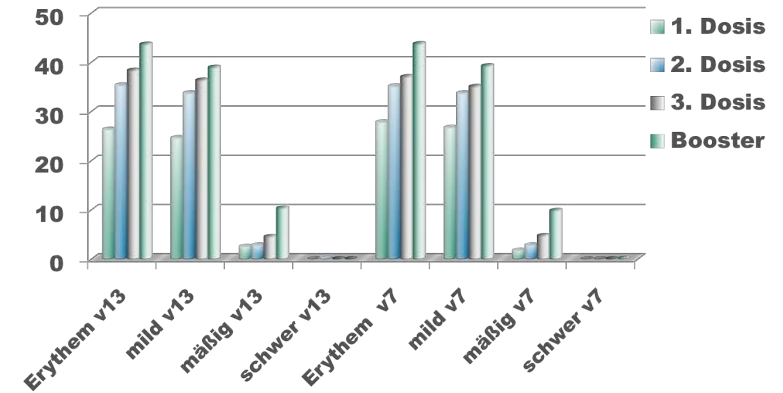
igg ak-konzentrationen % personen nach booster (≥0,35 µl/ml)



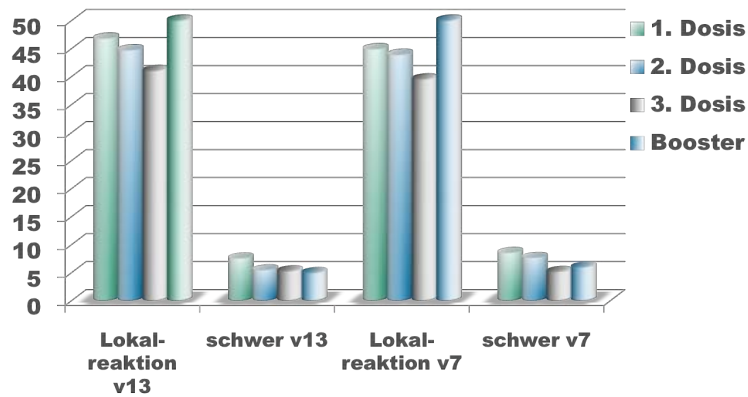
Kieninger et al. Abstract G-2117, 48th ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting Oct. 25-28, Washington, DC and Wyeth, data on file

sicherheit

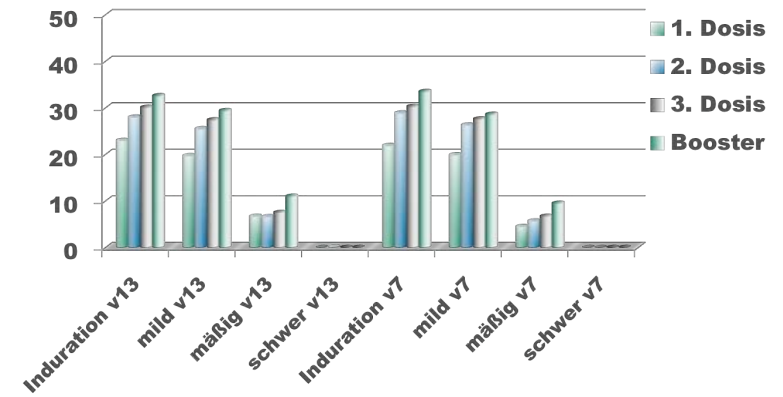
erythem nach prevenar® % personen nach booster



lokalreaktion - prevenar® % personen nach booster



induration nach prevenar® % personen nach booster



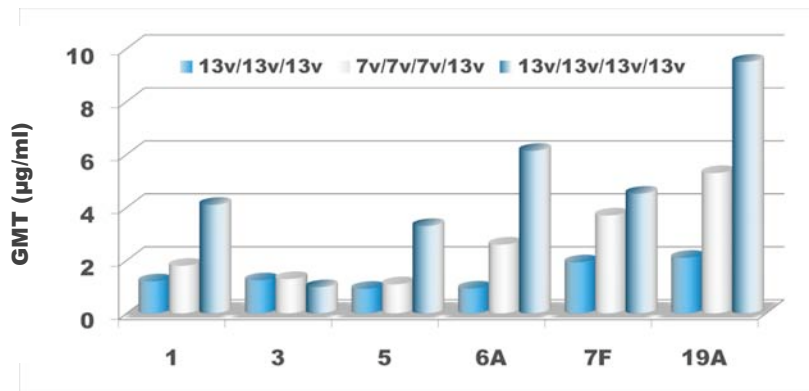
sicherheitsprofil

- Sicherheitsprofil von Prevenar® PCv13 ist vergleichbar mit Prevenar® PCv7
- Häufigsten Nebenwirkungen
 - Lokalreaktionen an der Injektionsstelle
 - Fieber
 - Irritabilität
 - Appetitlosigkeit
 - Verstärktes/vermindertes Schlafedürfnis

prevenar®7 →prevenar®13

ak-konzentrationen

nach 3. dosis vs. nach 1 dosis bei kk (gmt)



transition study

- Immunantwort auf eine einzelne Dosis Prevenar v13 bei Kleinkindern (12 Mo) vergleichbar mit 3 Dosen im Säuglingsalter mit Prevenar v13
- Optimaler Schutz mit Grundimmunisierung mit Prevenar 13 und Booster mit Prevenar 13

phid-cv

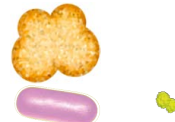
Synflorix®

10 valenter PHiD-Konjugat Impfung



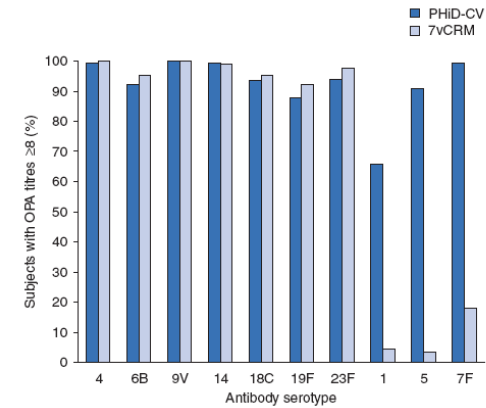
Trägerprotein **DT-Toxoid n-t Hi**

PnC-10: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, **1, 5, 7F**



igg ak-konzentrationen

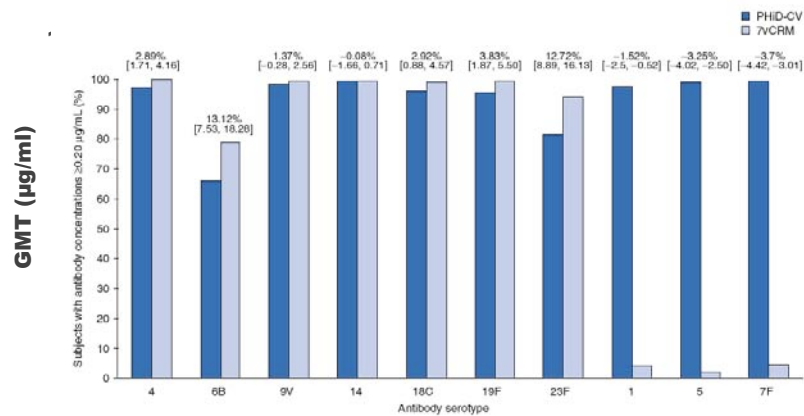
% personen mit opa ≥8



Croxal JT et al. Pneumococcal Polysaccharide Protein D-Conjugate Vaccine (Synflorix; PHiD-CV). *Pediatr Drugs* 2009; 11 (5): 349-357

igg ak-konzentrationen

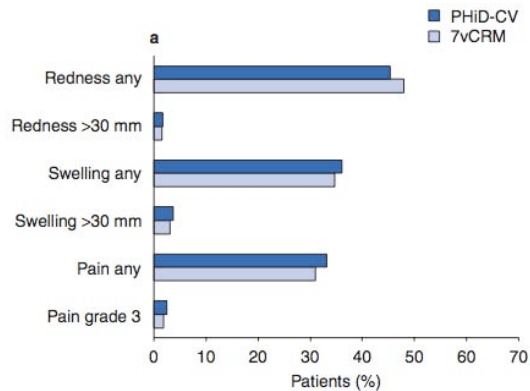
% personen nach booster (≥0,2 µg/ml), 1 Mo



Croxal JT et al. Pneumococcal Polysaccharide Protein D-Conjugate Vaccine (Synflorix; PHiD-CV). *Pediatr Drugs* 2009; 11 (5): 349-357

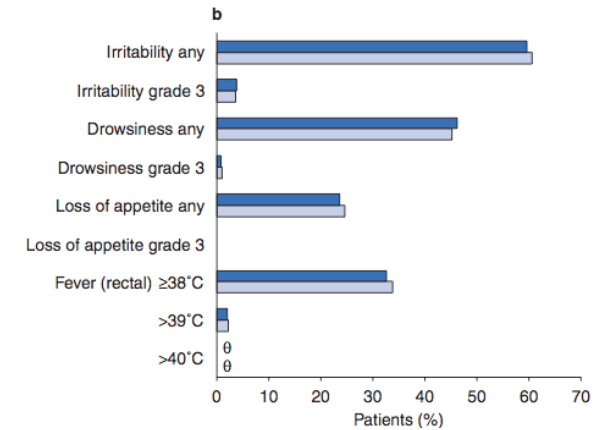
sicherheit

erythem/schwellung > 2 jahre, nach booster



Chevallier B et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHID-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. Ped Infect Dis J 2009 Apr; 28 (4): S109-18

systemische reaktionen > 2 jahre, nach booster



Chevallier B et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHID-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. Ped Infect Dis J 2009 Apr; 28 (4): S109-18

sicherheitsprofil

- **Sicherheitsprofil von Synflorix® PCv10 ist vergleichbar mit Prevenar® PCv7**
- **Häufigsten Nebenwirkungen**
 - Lokalreaktionen an der Injektionsstelle
 - Fieber
 - Irritabilität
 - Appetitlosigkeit
 - Verstärktes/vermindertes Schlafedürfnis

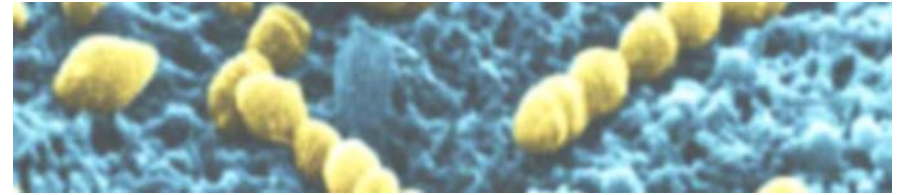
facit

- **Pneumokokken verursachen schwere invasive Erkrankungen**
- **Pneumokokken verursachen häufig AOM**
- **Hochpathogen**
- **Häufig Defektheilung mit hoher Dauerschädigungsrate**
- **PnC-7v hervorragend bewährt – immunogen – sicher - wirksam**

facit

- **Neue Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe verfügbar PCn-10 und PCn13**
- **Bessere, höhere Serotypenabdeckung**
- **Hoher Immunogenität**
- **Gleiches Sicherheitsprofil**

- **Umstieg von Prevenar®7 auf Prevenar®13 kein Problem**



**bigger
is
better**