



Epidemiologisches Bulletin

19. September 2016 / Nr. 37

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI) Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-055

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat unter Berücksichtigung neuer Daten und der Verfügbarkeit eines zusätzlichen Impfstoffs für Erwachsene ihre Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen aktualisiert. In dieser Ausgabe des Epidemiologischen Bulletins findet sich die wissenschaftliche Begründung für diese Aktualisierung. Die wissenschaftliche Begründung für die ebenfalls aktualisierte Empfehlung für die Standardimpfung der Senioren ab 60 Jahren wurde in der Ausgabe 36/2016 des Epidemiologischen Bulletins veröffentlicht.

Aktualisierte Empfehlung

Die Pneumokokken-Impfung wird für Personen empfohlen, die aufgrund einer Grundkrankheit ein erhöhtes Risiko für Pneumokokken-Erkrankungen oder im Falle einer Pneumokokken-Erkrankung ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben.

Die STIKO unterscheidet hierbei wie bisher 3 Risikogruppen, für die beispielhaft Krankheiten benannt werden, die die Zurechnung zu einer der Gruppen begründen, sowie – neu – eine Gruppe mit beruflicher Indikation. Für die einzelnen Gruppen gelten unterschiedliche Impfempfehlungen:

1. **Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten bzw. Immunsuppression:**
Sequenzielle Impfung mit PCV13 gefolgt von PPSV23 nach 6–12 Monaten, wobei PPSV23 erst ab dem Alter von 2 Jahren gegeben werden soll.
2. **Personen mit sonstigen chronischen Krankheiten:**
Personen ab dem Alter von 16 Jahren erhalten eine Impfung mit PPSV23.
Personen im Alter von 2–15 Jahren erhalten eine sequenzielle Impfung mit PCV13 gefolgt von PPSV23 nach 6–12 Monaten.
3. **Anatomische und Fremdkörper-assoziierte Risiken für Pneumokokken-Meningitis**
Sequenzielle Impfung mit PCV13 gefolgt von PPSV23 nach 6–12 Monaten, wobei PPSV23 erst ab dem Alter von 2 Jahren gegeben werden soll.

Diese Woche 37/2016

Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI

Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen

Inhalt:

- ▶ Aktualisierte Empfehlung S. 385
- ▶ Wissenschaftliche Begründung S. 387
 - ▷ Zusammenfassung S. 387
 - ▷ Hintergrund und Zielstellung S. 388
 - ▷ Methodik S. 390
 - ▷ Ergebnisse S. 391
 - ▷ Beurteilung und Empfehlungen S. 393
 - ▷ Hinweise zur Umsetzung S. 394



Berufliche Indikation:

In Ergänzung ihrer bisherigen Empfehlung empfiehlt die STIKO eine Pneumokokken-Impfung mit PPSV23 auch für Personen mit beruflichen Tätigkeiten wie Schweißen und Trennen von Metallen, die zu einer Exposition gegenüber Metallrauchen einschließlich metalloxidischen Schweißrauchen führen.

Personen, für die die sequenzielle Impfung (PCV13 gefolgt von PPSV23) empfohlen wird, sollen nur mit PPSV23 geimpft werden, sofern sie bereits früher eine Impfung mit PCV13 erhalten haben.

Aufgrund der begrenzten Dauer des Impfschutzes soll die Impfung mit PPSV23 in allen Risikogruppen in Intervallen von 6 Jahren wiederholt werden.

Impfziel ist die Reduktion der Zahl invasiver Pneumokokken-Erkrankungen und von Pneumokokken-Pneumonien sowie der daraus resultierenden Folgen wie Hospitalisierung, Behinderung und Tod in den genannten Risikogruppen.

Aktualisierte Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken

Auszug aus Tabelle 2 der STIKO-Empfehlungen, *Epid. Bull.* 34/2016

Impfung gegen	Kategorie	Indikation	Anwendungshinweise (Packungsbeilage/Fachinformationen beachten)
Pneumokokken-Krankheiten	I	<p>Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grundkrankheit:</p> <p>1. Angeborene oder erworbene Immundefekte bzw. Immunsuppression, wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ T-Zell-Defizienz bzw. gestörte T-Zell-Funktion ▶ B-Zell- oder Antikörperdefizienz (z. B. Hypogammaglobulinämie) ▶ Defizienz oder Funktionsstörung von myeloischen Zellen (z. B. Neutropenie, chronische Granulomatose, Leukozyten-adhäsionsdefekte, Signaltransduktionsdefekte) ▶ Komplement- oder Properdindefizienz ▶ funktioneller Hyposplenismus (z. B. bei Sichelzellanämie), Splenektomie* oder anatomische Asplenie ▶ neoplastische Krankheiten ▶ HIV-Infektion ▶ nach Knochenmarktransplantation ▶ immunsuppressive Therapie* (z. B. wegen Organtransplantation oder Autoimmunerkrankung) ▶ Immundefizienz bei chronischem Nierenversagen, nephrotischem Syndrom oder chronischer Leberinsuffizienz <p>2. Sonstige chronische Krankheiten, wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ chronische Erkrankungen des Herzens oder der Atmungsorgane (z. B. Asthma, Lungenemphysem, COPD) ▶ Stoffwechselkrankheiten, z. B. mit oralen Medikamenten oder Insulin behandelter Diabetes mellitus ▶ neurologische Krankheiten, z. B. Zerebralparesen oder Anfallsleiden <p>3. Anatomische und Fremdkörper-assoziierte Risiken für Pneumokokken-Meningitis, wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Liquorfistel ▶ Cochlea-Implantat* <p>* Impfung möglichst vor der Intervention</p>	<p>1. Sequenzielle Impfung mit dem 13-valenten Konjugat-Impfstoff (PCV13) gefolgt von PPSV23 nach 6–12 Monaten, wobei PPSV23 erst ab dem Alter von 2 Jahren gegeben werden soll.**</p> <p>2. Personen ab dem Alter von 16 Jahren erhalten eine Impfung mit PPSV23. Personen im Alter von 2–15 Jahren erhalten eine sequenzielle Impfung mit PCV13 gefolgt von PPSV23 nach 6–12 Monaten.**</p> <p>3. Sequenzielle Impfung mit PCV13 gefolgt von PPSV23 nach 6–12 Monaten, wobei PPSV23 erst ab dem Alter von 2 Jahren gegeben werden soll.**</p> <p>** Aufgrund der begrenzten Dauer des Impfschutzes soll die Impfung mit PPSV23 in allen drei Risikogruppen mit einem Mindestabstand von 6 Jahren wiederholt werden.</p>
	B	<p>Berufliche Tätigkeiten wie Schweißen und Trennen von Metallen, die zu einer Exposition gegenüber Metallrauchen einschließlich metalloxidischen Schweißrauchen führen.</p>	<p>Impfung mit PPSV23 und Wiederholungsimpfung mit PPSV23 mit einem Mindestabstand von 6 Jahren, solange die Exposition andauert.</p>

Wissenschaftliche Begründung

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Neben der Standardimpfung für alle Senioren ab 60 Jahren empfiehlt die STIKO die Impfung gegen Pneumokokken auch für bestimmte Risikogruppen, die aufgrund einer Grundkrankheit ein erhöhtes Risiko für Pneumokokken-Erkrankungen oder im Falle einer Pneumokokken-Erkrankung ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben. Für die drei von der STIKO definierten Risikogruppen wurde bisher nicht eindeutig definiert, mit welchem Impfstoff die Impfung erfolgen soll bzw. ob für bestimmte Risikogruppen ggf. die sequenzielle Impfung empfehlenswert ist. Unter sequenzieller Impfung versteht man die Impfung mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff (PCV₁₃) gefolgt von einer Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PPSV₂₃) zur Erweiterung der Serotypenabdeckung.

Ziel dieses Dokumentes ist es, einen Überblick über die Evidenz zur Wirksamkeit der verschiedenen Pneumokokken-Impfstoffe in den verschiedenen Risikogruppen zu geben, und daraus Impfeempfehlungen für die verschiedenen Risikogruppen abzuleiten. Hinsichtlich allgemeiner Informationen zum Erreger und zur Epidemiologie der Pneumokokken verweist die STIKO auf die entsprechenden Kapitel in der ausführlichen Begründung der STIKO-Empfehlung zur Standardimpfung der Senioren gegen Pneumokokken im *Epidemiologischen Bulletin* 36/2016.

Methodik

Mittels systematischer und orientierender Literatursuchen wurden Daten zur Wirksamkeit von Pneumokokken-Impfstoffen in verschiedenen Risikogruppen gesucht und bewertet. Es fanden sich nur wenige Studien mit klinischen Endpunkten, weshalb auch Immunogenitätsstudien ausgewertet wurden, also Studien, in denen Antikörperspiegel nach Impfung bestimmt wurden. Da für Erwachsene kein validiertes immunologisches Korrelat für Schutz gegen Pneumokokken-Erkrankungen existiert, wurde die Aussagekraft dieser Studien jedoch mit Zurückhaltung interpretiert.

Ergebnisse

Für **Risikogruppe 1** (angeborene oder erworbene Immundefekte bzw. Immunsuppression) musste wegen meist fehlender Studien mit klinischen Endpunkten auf Immunogenitätsstudien zurückgegriffen werden. In den meisten Studien erwies sich PPSV₂₃ prinzipiell als immunogen und sollte daher mit dem Ziel einer möglichst breiten Serotypenabdeckung in dieser Risikogruppe gegeben werden. Unter Berücksichtigung der Hinweise auf eine möglicherweise bessere Immunogenität von PCV bei einigen der zu dieser Risikogruppe gehörenden Grundkrankheiten empfiehlt die STIKO die sequenzielle Impfung, d. h. die Gabe von PCV₁₃ zusätzlich zu PPSV₂₃.

Für **Risikogruppe 2** (chronische Krankheiten) liegen nur für Personen mit COPD Studien mit klinischen Endpunkten vor. Für die übrigen Gruppen (z. B. Personen mit Herzkrankheiten oder mit Diabetes mellitus) konnten gar keine Studien gefunden werden. Da die in dieser Risikogruppe zusammengefassten Grundkrankheiten prinzipiell nicht mit einer Immundefizienz einhergehen, empfiehlt die STIKO die alleinige Impfung mit PPSV₂₃, sofern die Patienten nicht aufgrund einer immunsuppressiven Therapie der Risikogruppe 1 zugeordnet werden müssen.

Daten für die **Risikogruppe 3** (anatomische und Fremdkörper-assoziierte Risiken für Pneumokokken-Meningitis) wurden nicht gefunden. Da diese Gruppe ein erhöhtes Risiko spezifisch für eine Meningitis hat, d. h. eine besonders schwerwiegende Form der Pneumokokken-Erkrankung mit hohen Raten an Langzeitschäden und Todesfällen, empfiehlt die STIKO auch für diese Risikogruppe die sequenzielle Impfung, d. h. die Gabe von PCV₁₃ zusätzlich zu PPSV₂₃.

Schlussfolgerung

Da der Anteil der 23 im Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff enthaltenen Serotypen an den invasiven Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland etwa doppelt so hoch ist wie der Anteil der im 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff enthaltenen Serotypen, empfiehlt die STIKO grundsätzlich für alle Risikogruppen die Impfung mit PPSV₂₃. Personen, bei denen PPSV₂₃ aufgrund einer Immundefizienz oder -suppression zu einer schlechteren Immunantwort führen kann als bei Immunkompetenten, können möglicherweise von einer zusätzlichen Impfung mit PCV₁₃ profitieren. Wegen der begrenzten Schutzdauer der Impfung sollen in allen Risikogruppen Wiederholungsimpfungen mit PPSV₂₃ im Abstand von mindestens 6 Jahren erfolgen. Die Patienten sollen auf die im Vergleich zur Erstimpfung stärkere Reaktogenität, aber auch auf den möglichen Verlust des Impfschutzes bei unterbleibender Wiederholungsimpfung, hingewiesen werden.

Hintergrund und Zielstellung

Neben der Standardimpfung für alle Senioren ab dem Alter von 60 Jahren empfiehlt die STIKO – wie die Impfkommisionen der meisten anderen Industrieländer – die Impfung gegen Pneumokokken auch für bestimmte Risikogruppen (s. Auszug aus Tabelle 2 der STIKO-Empfehlungen). Zu Risikogruppen werden Personen jeden Alters gerechnet, die aufgrund einer Grundkrankheit ein erhöhtes Risiko für Pneumokokken-Erkrankungen oder im Falle einer Pneumokokken-Erkrankung ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben.

Die STIKO unterscheidet wie bisher die folgenden 3 Risikogruppen:

1. Angeborene oder erworbene Immundefekte bzw. Immunsuppression
2. Sonstige chronische Krankheiten
3. Anatomische und Fremdkörper-assoziierte Risiken für Pneumokokken-Meningitis

Für jede dieser drei Gruppen nennt die STIKO beispielhaft Krankheiten, die die Zurechnung zu einer der Gruppen begründen. **Die STIKO weist darauf hin, dass es sich bei den genannten Krankheiten nicht um eine abschließende und vollständige Indikationsliste handelt und es weitere Krankheiten geben kann, die ebenfalls mit einer erhöhten Gefährdung durch Pneumokokken-Infektionen einhergehen.**

Eine Analyse von Patienten mit invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) aus Großbritannien¹ zeigte bei Erwachsenen (16–64 Jahre) mit mindestens einem Risikofaktor – im Vergleich zu gleichaltrigen Personen ohne Risikofaktor – ein ca. 7-fach erhöhtes Risiko, mit einer IPD hospitalisiert zu werden. Am höchsten war das Risiko bei Personen mit HIV-Infektionen oder anderen Formen von Immundefizienz bzw. -suppression (bis zu 30-fach); aber auch bei Personen mit chronischen Herz- und Lungenerkrankungen war das Risiko signifikant erhöht.

In einer Analyse von Krankenversicherungs-Abrechnungsdaten aus den USA² fanden sich ähnliche Ergebnisse. In der Altersgruppe 18–49 Jahre hatten Personen mit Immundefizienz ein 10-fach, Personen mit anderen Grundkrankheiten ein 3-fach erhöhtes Risiko für IPD. Das Risiko für eine Pneumokokken-Pneumonie war in den beiden Gruppen ca. 6-fach bzw. 3-fach erhöht. Sowohl bei Personen mit als auch ohne Risikofaktor stieg die Inzidenz von IPD und Pneumokokken-Pneumonien mit zunehmendem Alter deutlich an. Die ≥ 65-Jährigen hatten ein etwa 4- bis 5-fach höheres Erkrankungsrisiko als die 18- bis 49-Jährigen in der jeweiligen Risikogruppe.

Das Risiko, an einer Pneumonie jeglicher Ursache zu erkranken, wurde in einer Auswertung von Krankenversiche-

rungsdaten von 3,4 Millionen deutschen Versicherten untersucht.⁵⁹ Von den Versicherten im Alter von 18–49, 50–59 bzw. ≥ 60 Jahren hatten 21%, 33% bzw. 45% eine Grunderkrankung ohne Immundefizienz (*at-risk-condition*); 3%, 7% bzw. 19% hatten eine Grunderkrankung mit Immundefizienz oder ein Cochlea-Implantat (*high-risk condition*).

Erwachsene mit einer *at-risk-condition* hatten – je nach Altersgruppe – ein 2,2- bis 2,5-fach höheres Erkrankungsrisiko als gesunde Erwachsene gleichen Alters. Erwachsene mit einer *high-risk-condition* hatten ein 3,2- bis 4,1-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Kinder im Alter von 5–17 Jahren in diesen beiden Patientengruppen hatten ein 2,4- bzw. 2,9-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Noch höhere Erkrankungsrisiken fanden sich bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren. Die für diese Studie genutzte Datenbank erlaubte keine spezifische Auswertung hinsichtlich des Risikos von Pneumokokken-Pneumonien. Es erscheint jedoch naheliegend, dass auch Pneumokokken-Pneumonien unter den Patienten mit erhöhtem Risiko für Pneumonien jeglicher Ursache häufiger auftreten als bei gesunden Personen.

In Deutschland sind drei verschiedene **Pneumokokken-Impfstoffe** auf dem Markt:

- ▶ ein 10-valenter Konjugatimpfstoff (PCV10, Synflorix[®]), zugelassen für das Alter von 6 Wochen bis 5 Jahre
- ▶ ein 13-valenter Konjugatimpfstoff (PCV13, Prevenar 13[®]), zugelassen ab dem Alter von 6 Wochen ohne obere Altersgrenze
- ▶ ein 23-valenter reiner Polysaccharidimpfstoff (PPSV23, Pneumovax[®]23), zugelassen ab dem Alter von 2 Jahren ohne obere Altersgrenze

In den bisherigen STIKO-Empfehlungen wurde nicht eindeutig definiert, welcher Impfstoff verwendet werden soll bzw. ob für bestimmte Risikogruppen ggf. die sequenzielle Impfung (PCV13 gefolgt von PPSV23) empfehlenswert ist. In anderen Ländern bestehen differenziertere Empfehlungen. So empfehlen beispielsweise die nationalen Impfkommisionen in den USA, England und Frankreich³⁻⁶ eine sequenzielle Impfung (d. h. PCV13 gefolgt von PPSV23) für Personen mit einer Immundefizienz (entsprechend der Risikogruppe 1 der STIKO) und – außer der englischen Impfkommision – auch für Personen mit anatomischen/Fremdkörper-assoziierten Risiken oder für Personen mit chronischem Nierenversagen oder nephrotischem Syndrom. Für Personen mit anderen chronischen Erkrankungen, wie beispielsweise Herz- oder Lungenerkrankungen oder Diabetes mellitus, wird in den genannten Ländern keine sequenzielle Impfung, sondern nur PPSV23 empfohlen.

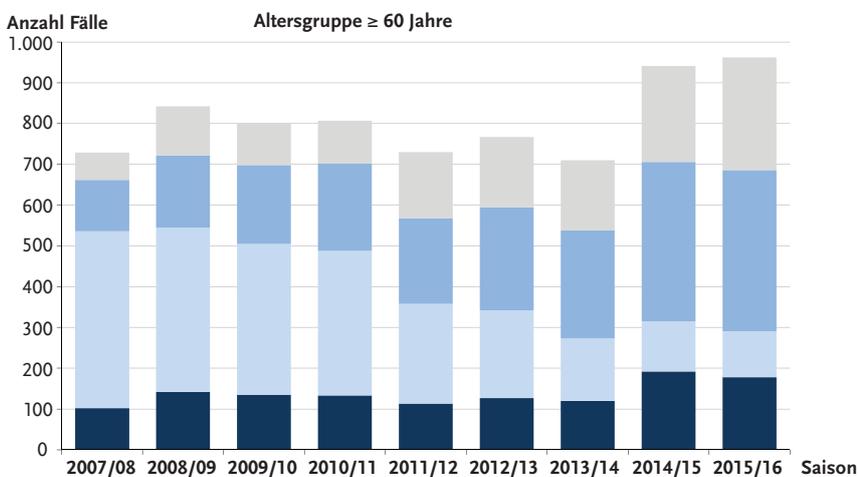
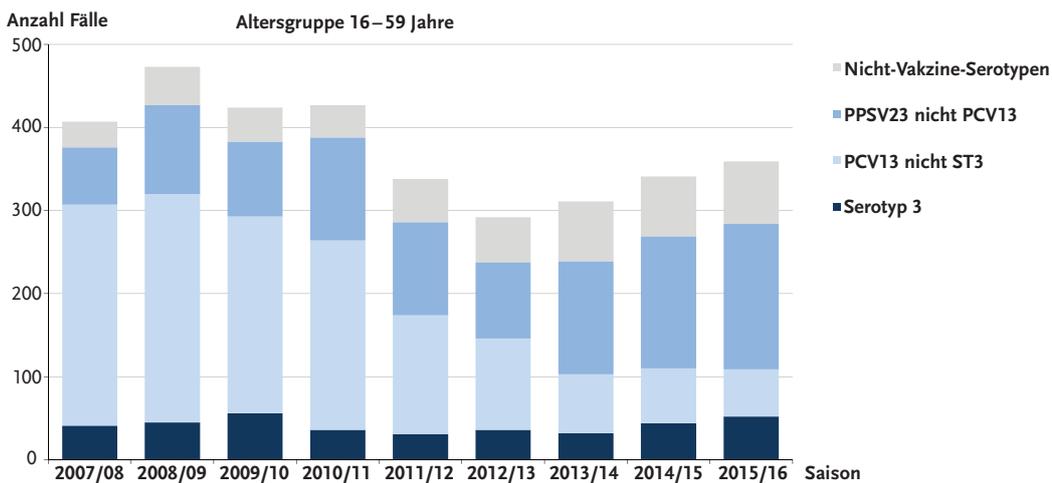
Ziel dieses Dokumentes ist es, einen Überblick über die Evidenz zur Wirksamkeit der verschiedenen Pneumokokken-Impfstoffe in den verschiedenen Risikogruppen zu geben.

Ein weiteres wichtiges Kriterium bei der Impfstoffwahl ist die erzielbare Serotypenabdeckung. Abbildung 1 zeigt die Entwicklung der Serotypenverteilung bei IPD-Fällen in den Altersgruppen 16–59 Jahre und ≥ 60 Jahre in Deutschland. In der Saison 2015/16 war der Anteil der in PPSV23 enthaltenen Serotypen an allen IPD-Fällen mit ca. 70 % mehr als doppelt so hoch wie der Anteil der in PCV13 enthaltenen Serotypen (ca. 30 %). Stratifizierte Daten für Personen mit oder ohne Risikofaktoren liegen nicht vor. Die Serotypenverteilung wird hauptsächlich dadurch beeinflusst, dass es seit der Routineimpfung der Säuglinge mit PCV7 (2006–2009) bzw. PCV10 (seit 2009) und PCV13 (seit 2010) zu einem starken Rückgang der in diesen Impfstoffen enthaltenen Serotypen (Vakzine-Serotypen) unter Säuglingen und Kleinkindern gekommen ist. Dies gilt nicht nur für erkrankte Kinder, sondern auch für Kinder, die asymptomatische nasopharyngeale Träger von Pneumokokken

sind. Da diese Kinder das epidemiologisch bedeutsamste Erreger-Reservoir darstellen, stellt sich bei älteren Kindern und Erwachsenen – mit einer gewissen Verzögerung – eine ähnliche Serotypenverteilung ein. In Anbetracht dieses Mechanismus erscheint es naheliegend, dass die Vakzine-Serotypen unter Erkrankungsfällen von Personen mit Risikofaktoren in ähnlicher Weise abgenommen haben wie bei Erkrankungsfällen von Personen ohne Risikofaktoren.

Hinsichtlich allgemeiner Informationen zum Erreger und zur Epidemiologie der Pneumokokken verweist die STIKO auf die entsprechenden Kapitel in der ausführlichen Begründung für die Aktualisierung der STIKO-Empfehlung zur Standardimpfung der Senioren gegen Pneumokokken im *Epid. Bull.* 36/2016.

Abbildung 1: Serotypenverteilung der in der Sentinelsurveillance "PneumoWeb" erfassten Fälle von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (IPD)



Hinweis: Unterschiede der absoluten Fallzahlen zwischen verschiedenen Saisons können durch tatsächliche Inzidenzunterschiede, aber auch durch Surveillance-Artefakte, z. B. Änderung der Zahl der teilnehmenden Labore, bedingt sein. Die y-Achsen in den beiden Abbildungen sind unterschiedlich skaliert.

Quelle: www.rki.de/pneumoweb, Datenstand 22.8.2016

Methodik

Aufgrund der bestehenden Kenntnis der Literatur seitens der Mitglieder der AG Pneumokokken sowie der Geschäftsstelle der STIKO war absehbar, dass es nur zu einzelnen der in den STIKO-Empfehlungen aufgeführten Grundkrankheiten **Studien zur Impfeffektivität mit klinischen Endpunkten** gibt. Deshalb hat die AG beschlossen, auch Daten aus **Immunogenitätsstudien** zu berücksichtigen. Da für Erwachsene kein validiertes immunologisches Korrelat für Schutz gegen Pneumokokken-Erkrankungen existiert, sind Immunogenitätsdaten allerdings mit Zurückhaltung zu interpretieren. Die Literaturrecherchen haben wir auf Basis der in Tab. 1 genannten PICOS-Kriterien durchgeführt.

Ausgeschlossen haben wir:

- ▶ Studien mit Vorläufer-Impfstoffen von PPSV23:
Frühere Impfstoff-Formulierungen (z. B. PPSV14) enthielten pro Serotyp die doppelte Antigenmenge wie PPSV23 (50 µg statt 25 µg). Die Ergebnisse aus Studien mit solchen Impfstoffen sind deshalb nicht unmittelbar auf PPSV23 übertragbar. Studien mit dem PCV13-Vorläufer-Impfstoff PCV7 waren hingegen zulässig, weil die Antigenmenge pro Serotyp und die Art der Konjugation von Polysaccharid-Antigen und Trägerprotein identisch sind.
- ▶ Immunogenitätsstudien mit Antikörpermessung mittels Radio-Immuno-Assay (RIA):
Seit Einführung und im Zuge der Standardisierung der ELISA-Methoden zur Antikörpermessung hat sich gezeigt, dass mit den früher verwendeten RIA-Protokollen keine ausreichend spezifischen Ergebnisse erzielt wurden. Der RIA wird heutzutage nicht mehr benutzt.
- ▶ Studien ausschließlich mit Kindern:
Bei Kindern ist die Wirksamkeit des Polysaccharid-Impfstoffs PPSV23 bekanntermaßen fraglich, so dass bei Kindern a priori eine sequenzielle Impfung (PCV gefolgt von PPSV23 zur Erweiterung des Serotypenspektrums) sinnvoll erscheint. Hinzu kommt, dass Studien zur Immunogenität von PPSV23 bei Kindern keine Rückschlüsse auf die Immunogenität bei Erwachsenen zulassen.

Die Literatursuche erfolgte in drei aufeinander aufbauenden Schritten:

Literaturrecherche I

Zunächst hat die STIKO-Geschäftsstelle mittels einer systematischen Literaturrecherche nach systematischen Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit und Immunogenität von Pneumokokken-Impfstoffen bei Personen mit chronischen Grundkrankheiten gesucht („Review der Reviews“). Die Suche erfolgte am 12.1.2015 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Suchstrategie s. Kasten 1, Seite 403). Am 9.2.2016 führten wir eine Aktualisierung der Suche durch, um auch ggf. erst später publizierte Reviews zu finden.

Literaturrecherche II

Unter Verwendung derselben PICOS-Kriterien haben wir für den Zeitraum der letzten 5 Jahre (1.1.2011–2.2.2016) zusätzlich in PubMed eine selektive Literatursuche nach Originalpublikationen durchgeführt, da neuere Studien möglicherweise noch nicht in Reviews zusammengefasst sind (Suchstrategie s. Kasten 2, Seite 404). Dies schien insbesondere für Studien mit PCV13 relevant, da dieser Impfstoff erst seit 2011 auch für Erwachsene aller Altersgruppen zugelassen ist.

Literaturrecherche III

Da wir mittels der Literaturrecherchen I+II weder Reviews noch kürzlich publizierte Originalstudien zu Personen mit häufigen Grundkrankheiten (Diabetes mellitus, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder Herzkrankheiten) oder Asplenie identifizieren konnten, haben wir für diese Diagnosen zusätzlich eine gezielte Literatursuche nach Originalpublikationen in PubMed ohne zeitliche Begrenzung durchgeführt (Suchstrategie s. Kasten 3, S. 404).

Ergänzt wurden die Literaturrecherchen durch Sichtung der Dokumente der Impfkommisionen in den USA^{3,4}, England⁵ und Norwegen⁷, die den dortigen Impfeempfehlungen zu Grunde liegen.

Tabelle 1: Einschlusskriterien für die systematischen Literaturreviews (PICOS-Kriterien)

Population	Jugendliche und Erwachsene mit ausgewählten chronischen Grundkrankheiten entsprechend dem Auszug aus Tabelle 2 der STIKO-Empfehlungen
Intervention	Impfung mit 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPSV23) oder einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV7 oder PCV13).
Vergleichsgruppe (Controls)	Beliebig, es wurden auch Studien ohne Vergleichsgruppe ausgewertet.
Endpunkte (Outcomes)	klinische Endpunkte: invasive Pneumokokken-Erkrankung (IPD), Pneumokokken-Pneumonie Immunogenität: IgG-Antikörpermessung mittels ELISA oder Titerbestimmung der funktionellen Antikörper mittels eines <i>opsonophagocytic assay</i> (OPA).
Studientypen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Systematische Reviews und Metaanalysen ▶ Originalstudien (RCTs, Beobachtungsstudien)

Einteilung der Risikogruppen

Die STIKO hat die vorhandene Einteilung der Grundkrankheiten in 3 Gruppen beibehalten:

1. das Immunsystem betreffende Grundkrankheiten, die sowohl mit einem höheren Risiko für schwere Verläufe als auch schlechtere Immunantwort nach Impfung einhergehen können;
2. sonstige chronische Erkrankungen, die vor allem mit einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe einhergehen können, wo aber aufgrund der Grundkrankheit keine eingeschränkte Immunantwort nach Impfung zu erwarten ist;
3. anatomische bzw. Fremdkörper-assoziierte Risiken für Pneumokokken-Meningitis.

Die STIKO hat im Rahmen der vorliegenden Aktualisierung der Empfehlung die Zuordnung der beispielhaft genannten Grundkrankheiten zu den einzelnen Gruppen überprüft. Zusätzlich wurde eine weitere Risikogruppe „B“ für Personen mit erhöhtem Risiko für Pneumokokken-Erkrankungen aufgrund beruflicher Exposition eingeführt.

Ergebnisse

Unsere Literatursuche I nach systematischen Reviews ergab 7 Treffer. Angaben zu den eingeschlossenen Studien (Studiendesign, Studienpopulation, Impfstoffe, Vakzineffektivität bzw. Immunogenität) haben wir primär aus den Reviews extrahiert. Wo dies nicht möglich war, z. B. aufgrund unzureichend detaillierter Angaben oder weil z. B. Ergebnisse von Studien mit heterogenen Patientengruppen oder verschiedenen Impfstoffen nur zusammengefasst berichtet wurden, haben wir die fehlenden Daten aus den jeweiligen Originalpublikationen extrahiert. Zusammen mit den weiteren Originalpublikationen, die wir mit den Literatursuchen II+III identifiziert haben, haben wir 22 Einzelstudien analysiert (s. Tab. 2).

Die aus den Reviews und Einzelstudien extrahierten Daten und Informationen sind in Tab. 3 (s. S. 395 ff) zusammengestellt. Die Gliederung nach Grundkrankheiten orientiert sich an der Auflistung der Grundkrankheiten in den STIKO-Empfehlungen.

Beispiele für nicht eingeschlossene Studien bzw. Reviews finden sich in Tab. 4 (s. S. 403).

Ergebnisse für einzelne Grundkrankheiten

Personen mit HIV-Infektion/AIDS (Tabelle 3.1)

Daten zu klinischen Endpunkten liegen aus 2 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) vor, in denen PCV7⁸ bzw. PPSV23⁹ mit Plazebo verglichen wurde. Die RCTs wurden

Tabelle 2: Anzahl eingeschlossener Reviews und Einzelstudien zu verschiedenen Grundkrankheiten

Grundkrankheit	ausgewertete Reviews	ausgewertete Einzelstudien
1. Angeborene oder erworbene Immundefekte bzw. Immunsuppression		
HIV-Infektion/AIDS	2	5
Asplenie	1*	2
immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation	1	5
immunsuppressive Therapie wegen Autoimmunerkrankung	2	5
2. Sonstige chronische Krankheiten		
COPD	1	3
Leberinsuffizienz	0	1
Chronische Nierenerkrankungen	1	1
Diabetes mellitus	0	0
chronische Herzkrankheiten	0	0
3. Anatomische und Fremdkörper-assoziierte Risiken für Pneumokokken-Meningitis		
	0	0

* Hintergrundpapier von Steens et al. zur norwegischen Impfeffektivität⁷ (selektiver Review)

in Malawi bzw. Uganda durchgeführt und schlossen Patienten mit AIDS-Erkrankungen ein, die nicht unter antiviraler Therapie (ART) standen.

In dem RCT mit PCV7 wurde eine Impfeffektivität von 74 % (95 % KI: 30–90 %) gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) ermittelt, wobei die beobachtete Effektivität im 2. Jahr deutlich abfiel. In dem anderen RCT hatten die Probanden, die mit PPSV23 geimpft worden waren, ein statistisch signifikant höheres Risiko als die Plazebo-Gruppe, an einer Pneumonie jeglicher Ursache zu erkranken.

Aus Beobachtungsstudien liegen weitere Daten zur Wirksamkeit von PPSV23 gegen ambulant erworbene Pneumonien (*community-acquired pneumonia*, CAP, n = 7), gegen Pneumokokken-Erkrankungen (n = 6) und gegen IPD (n = 6) vor. Je nach Endpunkt fanden die Studien in 33 % (Endpunkt IPD) bis 57 % (Endpunkt CAP) einen signifikanten Effekt. Generell gab es in diesen Studien Hinweise, dass die Höhe der CD4-T-Lymphozytenzahl mit der Wirksamkeit der Impfung korrelierte.

In den 20 identifizierten Immunogenitätsstudien wurden unterschiedliche Populationen, verschiedene Impfschemata und Antikörper gegen unterschiedliche Serotypen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Impfung untersucht. Eine vergleichende Bewertung dieser sehr heterogenen Studien ist höchst problematisch. Unter den wenigen Studien, die einen direkten Vergleich von PCV vs. PPSV (vs. sequenzielle Impfung) durchführten, war ein RCT von Ho et al.¹⁰ In diesem dreiarmligen RCT zeigte sich in allen Armen ein signifikanter Antikörper(AK)-Anstieg nach Impfung, der jedoch in den Studienarmen mit PCV stärker ausfiel. Zusätzlich gab es Hinweise, dass nach einer sequenziellen Impfung die AK-Spiegel etwas langsamer abfielen als nach singulärer (PCV7 oder PPSV23) Impfung.^{10,11}

Asplenie (Tabelle 3.2)

Hinsichtlich dieser Risikogruppe haben wir einen Review¹² identifiziert, der insgesamt 6 Studien zur Immunogenität eingeschlossen hat, darunter auch Studien, die bei Kindern durchgeführt wurden. Zusätzlich haben wir zwei Originalstudien gefunden, die die Immunogenität von PCV13 bei Personen mit β -Thalassämie^{13,14} bzw. aus unterschiedlichen Gründen splenektomierten Personen¹⁵ untersucht haben, die zu früheren Zeitpunkten bereits eine oder mehrere Pneumokokken-Impfungen erhalten hatten. Die vorhandenen Daten lassen keine generelle Überlegenheit eines der beiden Impfstoffe bei Patienten mit Asplenie erkennen.

Allerdings gibt es Arbeiten zur Immunantwort von Asplenikern gegen Pneumokokken-Polysaccharide (PPS), welche eine deutliche Reduktion der wichtigen PPS-reaktiven IgM⁺ Gedächtnis-B-Zellen bei Kindern und/oder Erwachsenen mit Asplenie dokumentierten.¹⁶⁻¹⁸ Entsprechend führte in einer Studie mit wenigen ($n = 5-7$) asplenischen Patienten weder eine PPSV23- noch eine PCV13-Vakzinierung zur Erhöhung der Zahl der B-Zellen, welche PPS-spezifisches IgM produzieren. PCV13, nicht aber PPSV23, schien jedoch in der Lage zu sein, die Zahl der Gedächtnis-B-Zellen bzw. Plasmazellen, welche PPS-spezifisches IgG produzieren, zu steigern. Ob dies auch zu signifikant höheren Anti-PPS-IgG-Antikörperspiegeln im Serum führt, müssen Studien mit einer höheren Probandenzahl zeigen.¹⁸ Ebenso bedürfen die immunologischen Unterschiede zwischen Patienten mit kongenitaler Asplenie oder Splenektomie im Kindes- vs. Erwachsenenalter einer eingehenderen Analyse.^{16,17}

Immunsuppression bei Zustand nach Organtransplantation (Tabelle 3.3)

Wir konnten keine Studien zur Effektivität, jedoch insgesamt 16 Studien zur Immunogenität der Pneumokokken-Impfung in dieser Risikogruppe identifizieren. Elf dieser Studien waren in dem systematischen Review von Eckerle et al.¹⁹ enthalten, und 5 zusätzliche Originalstudien konnten wir durch die Literatursuche identifizieren. Die einzelnen Studien umfassten maximal 48 Patienten, so dass ihre Aussagekraft schon durch die geringe Zahl limitiert ist.

In 2 RCTs wurde bei Personen nach Nierentransplantation die Immunogenität von PCV7 und PPSV23^{20,21} bzw. die Immunogenität der sequenziellen Impfung mit PCV7/PPSV23 vs. PPSV23/PPSV23²² direkt miteinander verglichen. Im direkten Vergleich von PCV7 vs. PPSV23 zeigten sich 8 Wochen nach der Impfung mit dem Konjugatimpfstoff höhere AK-Spiegel gegen die PCV7-Serotypen als nach der Impfung mit dem Polysaccharidimpfstoff; nach 3 Jahren war dieser Unterschied jedoch statistisch nicht mehr signifikant.^{20,21} Das RCT, das zwei verschiedene Sequenzen miteinander verglich (PCV/PPSV vs. PPSV/PPSV), fand keine Unterschiede zwischen den beiden Impfschemata. Auch in den übrigen Studien konnte kein Immunogenitätsvorteil einer der beiden Impfstoffe identifiziert werden.

Immunsuppression wegen Autoimmunerkrankungen (Tabelle 3.4)

Bei Personen mit Autoimmunerkrankungen haben wir 12 Immunogenitätsstudien gefunden, wobei in 11 dieser Studien nur PPSV23 und in einer Studie²³ nur PCV7 untersucht wurde. Die meisten der insgesamt kleinen Studien wurden bei Personen mit rheumatoider Arthritis durchgeführt. Bei den sehr heterogenen Therapien gibt es Hinweise, dass einige Medikamente (Abatacept, Tacrolimus, Tocilizumab und Tofacitinib) keinen oder nur einen geringen negativen Einfluss auf die AK-Antwort nach PPSV23-Gabe haben, während die AK-Antwort unter Methotrexat und Rituximab in der Regel geringer ausfiel. In keiner Studie wurden PCV und PPSV direkt miteinander verglichen oder eine sequenzielle Impfung untersucht.

Chronische Niereninsuffizienz (Tabelle 3.5)

Der systematische Review von Vandecasteele et al.²⁴ zur Pneumokokken-Impfung bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung hat überwiegend Studien eingeschlossen, bei denen Patienten nach Nierentransplantation unter Immunsuppressiva untersucht wurden, sowie Studien, in denen PPSV14 verwendet oder die AK-Bestimmung mittels eines unspezifischen Radio-Immuno-Assays durchgeführt wurde. Nur eine Studie wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt.²⁵ In dieser Studie wurden nach der Gabe von PPSV23 die AK-Spiegel von 66 Personen mit chronischer Niereninsuffizienz mit denen von gesunden Erwachsenen verglichen. Insgesamt wurde der AK-Anstieg bei 80% der Personen mit chronischer Nierenerkrankung als „normal“ bewertet. Die Studie hat deutliche methodische Schwächen. Die Studien bei nierentransplantierten Patienten haben wir der Gruppe in Tab. 3.3 zugeordnet.

Chronische Leberinsuffizienz (Tabelle 3.6)

Zu dieser Gruppe haben wir nur eine Immunogenitätsstudie mit PPSV23 ($n = 58$) gefunden.²⁶ Nach der Impfung mit PPSV23 fanden sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen herabgesetzte AK-Spiegel. Studien mit PCV oder mit sequenziellen Impfschemata wurden nicht gefunden.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (Tabelle 3.7)

Es wurden 5 kleine RCTs (ausschließlich mit PPSV23) mit überwiegend unspezifischen klinischen Endpunkten identifiziert. Die gepoolte Impfeffektivität gegen CAP jeglicher Ursache lag bei 26% (95% KI: -6-48%), erreichte aber keine statistische Signifikanz, möglicherweise aufgrund zu geringer Studiengröße von insgesamt nur 756 Geimpften und 513 Kontrollen.

Der spezifischer Endpunkt Pneumokokken-Pneumonie wurde nur in einem RCT²⁷ untersucht. In der PPSV23-Gruppe traten unter 800 geimpften keine Fälle, in der Placebo-Gruppe unter 798 Probanden 5 Fälle auf. Daraus resultiert eine nicht signifikante Impfeffektivität von 91% (95% KI: -64-99%).

In 2 Studien^{28,29} wurde die Immunogenität von PPSV23 und PCV7 direkt verglichen, wobei PCV7 allerdings in doppelter Dosis (1 ml statt 0,5 ml) gegeben wurde. Kurzfristig wurden mit PCV7 höhere AK-Spiegel erreicht, langfristig (nach 2 Jahren) bestand jedoch kein wesentlicher Unterschied mehr. Die Inzidenz von Exazerbationen der COPD war in beiden Gruppen gleich.

Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein erhöhtes Risiko, an einer Pneumokokken-Pneumonie oder IPD zu erkranken.³⁰ Zur Wirksamkeit der Pneumokokken-Impfung bei Patienten mit Diabetes mellitus wurden jedoch keine Studien gefunden.

Chronische Herzkrankheiten

Zu Personen mit chronischen Herzkrankheiten wurden keine Studien gefunden.

Beurteilung und Empfehlungen

Risikogruppe 1:

Patienten mit Immundefizienz oder -suppression

In dieser Risikogruppe liegen die besten Daten (RCTs mit Pneumokokken-spezifischen Endpunkten) für Personen mit AIDS aus Malawi und Uganda vor. Eingeschlossen waren überwiegend Patienten in fortgeschrittenen AIDS-Stadien ohne antiretrovirale Behandlung. Deshalb sind die Ergebnisse auf therapierte HIV-Infizierte in Deutschland nicht übertragbar. Daher muss auf Effektivitätsdaten aus Beobachtungsstudien bzw. für die meisten Krankheiten in dieser Gruppe auf Immunogenitätsstudien zurückgegriffen werden. Letztere sind mangels eines etablierten serologischen Korrelats für klinische Wirksamkeit schwierig zu interpretieren.

Aufgrund der limitierten Datenlage ist eine verlässliche evidenzbasierte Beurteilung der Wirksamkeit der verschiedenen denkbaren Impfstrategien nicht möglich. In den meisten Studien erwies sich PPSV23 als immunogen und sollte daher wegen der breiteren Serotypenabdeckung auch in dieser Risikogruppe gegeben werden. Unter Berücksichtigung der Hinweise auf eine möglicherweise bessere Immunogenität von PCV bei einigen der zu dieser Risikogruppe gehörenden Grundkrankheiten empfiehlt die STIKO die sequenzielle Impfung mit PCV13 und PPSV23.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Zeichen der Urämie weisen deutliche Veränderungen und funktionelle Beeinträchtigungen des Immunsystems auf.^{31,32} Dies gilt auch für Patienten mit fortgeschrittenen Stadien der chronischen Leberinsuffizienz.^{33,34} Entsprechend hat die STIKO diese Grundkrankheiten, die bisher in Risikogruppe 2 genannt waren, jetzt der Risikogruppe 1 zugeordnet.

Bei absehbar progredientem Verlauf der Grundkrankheit sollten Patienten aus Risikogruppe 1 möglichst noch in ei-

nem Stadium mit wenig beeinträchtigter Funktion des Immunsystems geimpft werden.

Risikogruppe 2:

Patienten mit sonstigen chronischen Krankheiten

In dieser Risikogruppe liegen nur für Personen mit COPD Daten vor. In 5 RCTs gibt es Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit von PPSV23 gegen Pneumonien jeglicher Ursache. Die berechnete Impfeffektivität war allerdings statistisch nicht signifikant, was möglicherweise durch den unspezifischen Endpunkt erklärt sein kann. In dem einzigen RCT mit Pneumokokken-spezifischen Endpunkten²⁷ reichten die Fallzahlen nicht aus, um eine Effektivität verlässlich nachweisen oder ausschließen zu können. Studien die eine sequenzielle Impfung untersuchen bzw. aussagekräftige Studien, die PCV direkt mit PPSV23 vergleichen, liegen nicht vor.

Da die in dieser Risikogruppe zusammengefassten Grundkrankheiten prinzipiell nicht zu einer Immundefizienz führen und eine breite Serotypenabdeckung anzustreben ist, empfiehlt die STIKO die alleinige Impfung mit PPSV23, sofern die Patienten nicht aufgrund einer immunsuppressiven Therapie Risikogruppe 1 zugeordnet werden müssen.

Risikogruppe 3:

Personen mit anatomischen und Fremdkörper-assoziierten Risiken für eine Pneumokokken-Meningitis

Für diese Risikogruppe wurden keine Studien bei Jugendlichen oder Erwachsenen identifiziert. Da diese Gruppe ein erhöhtes Risiko spezifisch für eine Meningitis hat, d. h. eine besonders schwerwiegende Form der Pneumokokken-Erkrankung mit hohen Raten an Langzeitschäden und Todesfällen,³⁵ empfiehlt die STIKO auch für diese Risikogruppe die sequenzielle Impfung mit PCV13 und PPSV23.

Berufliche Indikation zur Pneumokokken-Impfung

Als zusätzliche Personengruppe mit einem erhöhten Risiko für Pneumokokken-Erkrankungen hat die STIKO Personen identifiziert, die im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit gegenüber Metallrauchen exponiert sind. Dies betrifft vor allem Schweißer.

Verschiedene epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Schweißer im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein höheres Risiko haben, an Pneumonien generell, aber auch spezifisch an Pneumokokken-Pneumonien zu erkranken und zu versterben.^{36,37} So zeigte beispielsweise eine große prospektive Kohortenstudie mit über 300.000 schwedischen Konstruktions-Arbeitern im Alter von 20–64 Jahren, dass das relative Risiko (RR) an einer Pneumonie (jeglicher Ätiologie) zu versterben bei gegenüber Metallrauch exponierten Personen doppelt so hoch war wie bei nicht exponierten Personen (RR = 2,3, 95% KI: 1,4–4,0). Für Pneumokokken-Pneumonien war das Risiko sogar fast 6-fach erhöht.³⁸

Beim Schweißen und Trennen von Metallen kommt es zur Exposition gegenüber Metallrauchen, Gasen, Dämpfen und Stäuben, die verschiedene Chemikalien (z. B. Eisen, Chrom, Nickel, Vanadium, etc.) enthalten. Diese können bei Inhalation einen negativen Einfluss auf die pulmonalen Abwehrmechanismen haben^{39,40} und so die Adhärenz von Pneumokokken an das Bronchialepithel begünstigen.⁴¹

Aufgrund dieser Daten empfiehlt die STIKO die Impfung gegen Pneumokokken auch für Personen mit beruflichen Tätigkeiten wie Schweißen und Trennen von Metallen, die zu einer Exposition gegenüber Metallrauchen einschließlich metalloxidischen Schweißrauchen führen. Soweit es sich um immunkompetente Personen handelt, wird die Impfung mit PPSV23 empfohlen. Die Impfung mit PPSV23 soll mit einem Mindestabstand von 6 Jahren wiederholt werden, solange die Exposition andauert.

Hinweise zur Umsetzung der Pneumokokken-Impfempfehlung

- ▶ Der Anteil der 23 im Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPSV23) enthaltenen Serotypen an den invasiven Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland ist etwa doppelt so hoch wie der Anteil der im 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV13) enthaltenen Serotypen. Die STIKO empfiehlt deshalb grundsätzlich für alle Risikogruppen die Impfung mit PPSV23. Die alleinige Impfung mit PCV13, wie in der S3-Leitlinie „Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016“⁴² empfohlen, führt zu einer unzureichenden Serotypenabdeckung und wird deshalb von der STIKO nicht empfohlen.
- ▶ Eine zusätzliche Impfung mit PCV13 erscheint für Personen sinnvoll, bei denen PPSV23 aufgrund einer Immundefizienz oder -suppression möglicherweise zu einer schlechteren Immunantwort führt als bei Immunkompetenten. PPSV23 ist ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2–15 Jahren ist die Wirksamkeit von PPSV23 unklar.^{43,44} Um den bestmöglichen Schutz zu erzielen, empfiehlt die STIKO deshalb in dieser Altersgruppe auch für Patienten aus Risikogruppe 2 die sequenzielle Impfung mit PCV13 und PPSV23. Für Patienten der Risikogruppen 1 und 3 wird die sequenzielle Impfung ab dem Alter von 2 Jahren ohne obere Altersgrenze empfohlen.
- ▶ Vorgehen bei Personen, bei denen eine Indikation zur Impfung mit PCV13 und PPSV23 besteht:
 - ▷ Bislang nicht gegen Pneumokokken geimpfte Personen erhalten die sogenannte sequenzielle Impfung, d. h. PCV13 gefolgt von PPSV23 frühestens 2 Monate später. Ein längerer Abstand (6–12 Monate) ist immunologisch günstiger.
 - ▷ Bereits früher (z. B. im Rahmen der Routineimpfung im Säuglingsalter) mit PCV13 geimpfte Personen werden nur mit PPSV23 geimpft.
 - ▷ Mit einem niedriger valenten Konjugatimpfstoff (PCV7 oder PCV10) vorgeimpfte Personen erhalten eine sequenzielle Impfung mit PCV13 gefolgt von PPSV23.
 - ▷ Personen, die bereits eine Impfung mit PPSV23 erhalten haben, sollen eine Impfung mit PCV13 im Abstand von mindestens 1 Jahr bekommen.
 - ▷ Die im Abstand von 6 Jahren empfohlenen Wiederholungsimpfungen sollen ausschließlich mit PPSV23 erfolgen.
- ▶ Aufgrund der begrenzten Schutzdauer der Impfung sollen weitere Impfungen mit PPSV23 in allen Risikogruppen im Abstand von 6 Jahren erfolgen. Die Patienten sollen auf die stärkere Reaktogenität im Vergleich zur Erstimpfung hingewiesen werden, aber auch auf das Risiko, bei unterbleibender Wiederholungsimpfung ihren Impfschutz zu verlieren.

Tabelle 3:

3.1 HIV-Infektion/AIDS

Reviews (n = 2)							
Autor, Jahr (Datum der Literatursuche)	Eingeschlossene Studien	Patienten- gruppen	Impfstoffe: Anzahl Studien (Anzahl Personen)	Endpunkte	Ergebnis (narrativ)	Bewertung	Interessens- konflikte bzgl. Impfstoffher- stellern
<p>Pedersen 2011⁴⁵ (Suche: ws. 1.6.2009)</p>	<p>RCT (n = 1) French 2000</p> <p>Beobachtung (n=15) Barry 2006 Breiman 2000 Demaurex 1992 Dworkin 2001 Gebo 1996 Girau 2005 Guerrero 1999 Hung 2004 Lindenburg 2001 Lopez 2004 Navin 2000 Penaranda 2007 Rodriguez 2008 Teshale 2008 Veras 2007</p>	<p>Erwachsene mit HIV</p>	<p>1 RCT (PPSV23, Uganda, ART-naive, n = 1323 Erwachsene) 15 Beobachtungsstudien (PPSV23)</p>	<p>Klinisch: CAP (all-cause), Pnk- Infektionen, IPD</p>	<p>RCT: erhöhtes Risiko für CAP, Pnk- Infektion und IPD: ns</p> <p>Beobachtungsstudien CAP (n = 7 Studien): 4 mit prot. Effekten, 3 ns</p> <p>Pnk-Infektionen (n = 6): 3 mit prot. Effekten, 1 mit prot. Effekten wenn CD4 > 200, 2 ns</p> <p>IPD (n = 6): 2 mit prot. Effekten, 4 ns</p> <p><i>Risk of bias</i> in den meisten Studien (z.B. Unterschiede Geimpfte vs. Ungeimpfte in <i>baseline characteristics</i> bezüglich ART, CD4-Zellzahl). „No <i>study controlled for all known risk factors</i> (...)“</p>	<p>Schwerkranke Population, 0% unter ART-Therapie, nicht übertragbar.</p> <p>Verzerrungsrisiko in vielen Studien. Keine eindeuti- gen Ergebnisse, Hinweise, dass CD4-Zellzahl mit der Wirksamkeit korreliert.</p>	<p>Keine (Autoren des Reviews)</p>
<p>Nunes 2012¹¹ (Suche: unklar)</p>	<p>Erwachsene Wirksamkeit (n = 2) French 2000 (RCT) French 2010 (RCT)</p> <p>Immunogenität (n=11) Ahmed 1996 Chen 2008 Crum-Cianflone 2010 Feikin 2001 Gordon 2007 Kroon 2000 Lesprit 2007 Miiro 2005 Penaranda 2010 Sogaard 2010 (a) Sogaard 2010 (b)</p>	<p>Erwachsene mit HIV</p>	<p>Erwachsene Wirksamkeit PPSV: 1 RCT siehe oben PCV: 1 RCT (n = 496, ≥ 15 J., 13 % mit ART, Malawi, PCV7)</p> <p>Immunogenität PPSV: s. o. PCV: Studien mit verschiedenen Populationen, verschiedene Schemata (PCV-PCV, PCV-PPSV, etc.)</p>	<p>Klinische Endpunkte und Immunogenität</p>	<p>Wirksamkeit bei HIV-positiven Erwachsene RCT mit PCV7: VE gegen VT-IPD 74 % (95 % KI: 30–90 %), deutlicher Rückgang der VE im 2. Jahr (von 85 % auf 23 %)</p> <p>Immunogenität Die serielle Impfung von PCV gefolgt von PPSV erscheint aus immunolo- gischer Sicht am sinnvollsten. Der optimale Impfabstand, die Dauer des Impfschutzes und weitere Boosterun- gen sind unklar.</p>	<p>Serielle Impfung PCV- PPSV erscheint sinnvoll. Dauer des Impfschutzes unklar, jedoch Abfall in den ersten J. nach Impfung. Daten zu zu- sätzlichen Boostern nicht vorhanden, erscheinen aber notwendig.</p>	<p>Senior-Autor: Forschungsför- derung und/ oder Honorare von GSK, Pfizer, Novartis und Merck</p>

Fortsetzung Tab. 3.1

Originalstudien (n = 5)	Autor, Jahr, Land	Studiendesign, Studiengröße, Impfstoff	Eigenschaften der Population	Endpunkte	Ergebnis (narrativ)	Bewertung	Interessenskonflikte bzgl. Impfstoffherstellern
	Leggat 2015, USA ⁴⁶	Prospektive Kohorte mit 4 Gruppen: 1 = CD4 > 200, 2 = CD4 < 200 ohne ART, 3 = CD4 < 200 mit ART, 4 = Gesunde; n = 65; PPSV23 (Pnk-Impfung naive) für alle.	Neu identifizierte HIV-Infektion, Alter 19–57 Jahre. Personen mit kleinerer CD4-Zahl waren älter.	Immunogenität (AK und OPA, ST14 und ST23F, WHO-ELISA) an Tagen 0/30 in allen Gruppen und Antigen-spezifische B-Zellen	Schlechtere Immunantwort (AK + OPA) bei HIV-positiven im Vergleich zu HIV-negativen Personen. Unterschiede in den „HIV-Gruppe“ nicht signifikant; d.h. eine PPSV-Impfung sollte bei Neu diagnose HIV nicht verzögert werden. Alle „HIV-Gruppen“ mit mind. 2-fachen <i>opsonophagocytic titre</i> (OPT)-Anstieg, bzw. mit OPT > 8, was von den Autoren als <i>correlate of protection</i> gleichgesetzt wird. Keine Daten zur Sicherheit.	Kleine Studie, keine Hinweise, dass PPSV23 keine Wirkung zeigt. Höhere CD4-Zellzahl mit besserer Immunität assoziiert. Kein Vergleich mit PCV oder serieller Impfung.	Keine
	Lu 2013, Taiwan ⁴⁷	Gematchte Fall-Kontroll-Studie; 2 Gruppen (CD4 <i>matched</i> , 104 Paare); Gruppe 1: 1 Dosis PCV7 (2008–2010), Gruppe 2: 1 Dosis PPSV23 (2000–2002).	Erwachsene (<i>mean</i> 39), PCV7-Gruppe seltener unter ART (75% vs. 100%), PPSV mit niedrigerem CD4-Nadir.	Immunogenität IgG (ELISA)-Level bei ST 6B, 14, 19F und 23F ELISA nach 24 und 48 Wochen im Vergleich zur baselinen Endpunkt: Signifikanter (\geq 2-facher) IgG-Anstieg	Nach 24 Wochen hatten 79% in der PCV- und 60% in der PPSV-Gruppe den Endpunkt erreicht bei mind. einem ST, p < 0.01. Nach 48 Wochen 71% in der PCV und 52% in der PPSV-Gruppe; p < 0.01. Ähnliche Werte bei Betrachtung mind. zwei ST. Keine Daten zur Sicherheit.	Im Vergleich PCV7 immunogener als PPSV23 bei zumindest 2/4 ST. PPSV23 trotzdem immunogen.	Sponsor: <i>National Science Council</i> .
	Ho 2013, Brasilien ¹⁰	RCT , n = 331, 3 Gruppen mit je 2 Impfungen im Abstand von 60 Tagen. Gruppe 1: PPSV23/Placebo, Gruppe 2: PCV7/Placebo, Gruppe 3: PCV7/PPSV23	Erwachsene 18–60 J., CD4 > 200, ART 73–80%. In Gruppe 3 <i>mean</i> CD4 grenzwertig niedriger als in den anderen Gruppen.	Immunogenität ST 6B, 9V, 14, gemessen mit WHO-ELISA an Tag 0, 60, 120. Endpunkte: 1. ST GMCs 2. Anteil Individuen mit ST IgG \geq 0.35 μ g/ml bzw. IgG \geq 1.0 μ g/ml 3. Anteil Individuen mit \geq 4-fachem Anstieg Sicherheit (lokal/systemische UAW)	Immunogenität Alle Gruppen mit signifikantem Anstieg der GMCs, keine Unterschiede hinsichtlich <i>mean</i> GMCs. Aber die PCV-Gruppen (2+3) mit stärkerem Anstieg (Endpunkt 3) /langsamerem Abfall der ST 6B und 9V AK (Endpunkt 1). Sequenzielle Impfung (Gruppe 3) mit keinen signifikanten Vorteilen gegenüber PCV7 alleine (Gruppe 2) bei allen Endpunkten. Sicherheit: keine SAE, erste Impfung PPSV vs. PCV mit etwas mehr systemischen UAWs bei PCV7.	Sequenzielle Impfung PCV7-PPSV23 mit wenigen Vorteilen (evtl. etwas geringerer AK-Abfall), zumindest für 2/3 ST (PCV-ST). Übertragbarkeit auf alle PCV7 ST unklar.	Unterstützt durch FAPESP (<i>Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo</i>).
	Giesby 2015, USA ⁴⁸	<i>Open-label single arm</i> Kohortenstudie (n = 329), 3 PCV13 Dosen 0, 6, 12 Monate.	Erwachsene 19–73 J., CD4 > 200, HIV <i>viral load</i> < 50000, 95% unter ART, alle mit mind. 1 früheren PPSV23 Impfung (<i>mean</i> 3.7 J.).	Immunogenität IgG GMCs/OPA für alle 13 PCV-ST vor und nach jeder Dosis + Berechnung GMFR (<i>GM fold rise</i>) analysiert. Sicherheit: (lokal/systemische UAW).	Immunogenität IgG AW/bzw. OPA nach jeder PCV-Dosis. Stärkster Anstieg nach der ersten Dosis (GMFR), geringster nach der 3. Dosis. Keine Unterschiede hinsichtlich einer oder \geq 2 früherer PPSV23 Impfdosen. Sicherheit: Keine SAE, aber ca. 80% mit irgendeiner lokalen und ca 85% mit irgendeiner systemischen UAW nach jeder Dosis.	Signifikanter Anstieg nach PCV13-Gabe bei PPSV23 vorgeimpften. Relativ schneller Abfall der GMTs. Viele, nicht schwere UAWs.	Autoren sind Pfizer-Mitarbeiter.
	Lu 2014, Taiwan ⁴⁹ (Fortführung der Studie von Lu 2013)	Prospektive Kohorte, frühere PPSV23 Impfung (\geq 5 Jahre). 3 Gruppen: Gruppe 1 PPSV, Gruppe 2: PCV7, Gruppe 3: 2xPCV7 (4 Wochen Intervall).	Erwachsenen 20 + Jahre (<i>mean</i> 44). PCV-Gruppen (2 + 3) seltener ART (90% vs. 100% in Gruppe 1).	Immunogenität IgG-Level bei ST 6B, 14, 19F und 23F, (ELISA) nach 12, 24 und 48 Wochen im Vergleich zur baselinen Endpunkt: Signifikanter (\geq 2-facher) IgG-Anstieg plus <i>postvaccination</i> Titer IgG \geq 1.0 μ g/ml	Nach 48 Wochen war die AK-Antwort in der PCV7-PCV7 Gruppe höher als in den anderen (PPSV bzw. PCV7, 64% vs. 32% vs 9%, alles signifikant). Keine Daten zur Sicherheit.	Auffrischung mit PCV7-PCV7 besser als PCV7, besser als PPSV23. Nach PPSV23-Revakzination schneller Rückgang der IgG-Titer im Gegensatz zu den PCV7 Gruppen.	Sponsor: <i>National Science Council</i> .

Tabelle 3.2: Asplenie

Reviews (n = 1)							
Autor, Jahr (Datum der Literatursuche)	Eingeschlossene Studien	Patienten- gruppen	Impfstoffe: Anzahl Studien (Anzahl Personen)	Endpunkte	Ergebnis (narrativ)	Bewertung	Interessens- konflikte bzgl. Impfstoffher- stellern
Steens 2013 (Report des norwegischen <i>Public Health Instituts</i>) ⁷	Butler, JAMA 1993 Smets, Vaccine 2007 Stanford E, Hum Vac 2009 Meerveld-Eggink, Vaccine 2011 Stoehr, Brit J Haematol 2006 Forstner, Vaccine 2012	Keine detaillierten Angaben.	Keine detaillierten Angaben.	Immunogenität	Steens schreibt: Immunogenität von PCV und PPSV vergleichbar; möglicherweise längere Schutzdauer nach sequenzi- eller Impfung (auf Basis sehr kleiner Studien).	Schwache Datengrundlage	Keine
Originalstudien (n = 2)							
Autor, Jahr, Land	Studiendesign, Studiengröße, Impfstoff	Eigenschaften der Population	Endpunkte	Ergebnis (narrativ)	Bewertung	Interessens- konflikte bzgl. Impfstoffher- stellern	
Papadatou 2015, Griechen- land ¹⁴	Prospektive Kohorte, 24 Pat., die alle bereits 1xPCV7 (vor 7 J.), ge- folgt von 1–2x PPSV23 (12 Mon. bzw. 1 + 12 Monate nach PCV7) erhalten hatten. Jetzt PCV13 für alle.	Splenektomierte er- wachsene Pat. mit Beta-Thalassämie, Durchschnittsalter 36 J.	IgG gegen ST 9V, 19F, 23F mit WHO- ELISA, gemessen 1 Monat nach PCV13-Impfung. Vergleich mit historischen IgG-Werten 1 Mo. nach PCV7-Impfung derselben Personen vor 7 J. Anhand Re-Testung „einiger Seren“ kalibriert.	Im Durchschnitt ca. 2-facher AK-Anstieg nach PCV13 für alle 3 ST, aber geringer als nach der PCV7-Impfung 7 J. zuvor. Autoren sehen darin <i>Hyporesponsiveness</i> durch vorangegangene PPSV23-Impfungen. Vertikalgkeit: Rötung und lokale Schmerzen: 30 % Fieber > 38°C: 9 %	Kleine Studie, sehr spezielle Population; alles Pat. mit Beta-Thalassämie und insge- samt bereits 2–4 Dosen PPSV23. <i>Hyporesponsiveness</i> wird von den Autoren als Folge von früherer PPSV23-Impfung gewertet; allerdings hatten auch alle Pat. vor 7 J. PCV7 bekommen.	Keine	
Nived 2015, Schweden ¹⁵	Prospektive Kohorte, 24 Pat., von denen 23 bereits PPSV23 erhalten hatten (12 Mon. bzw. 1 + 12 Monate nach PCV7). Jetzt PCV13 für alle.	Splenektomierte erwachsene Pat., Durchschnittsalter 52 J. 15 immunkompe- tent, 9 immunsup- primiert.	IgG gegen die einzelnen PCV13-ST (außer ST 6A), gemessen mit Lumi- nex-Methode vor und 4–6 Wochen nach PCV13-Impfung.	Signifikante AK-Anstiege für 9 Serotypen, nicht-signifikanter Anstieg für 2 Serotypen und Rückgang für ST 6B. Immun- kompetente Pat. hatten sowohl vor als auch nach PCV13- Impfung höhere AK-Spiegel als Immundefiziente.	Kleine Studie, Reihenfolge der Impfung PPSV23 gefolgt von PCV13. Zeigt, dass sich bestehende AK-Spiegel nach PPSV23-Impfung mit PCV13 boos- tern lassen.	Keine	

Tabelle 3.3: Immunsuppression bei Zustand nach Organtransplantation

Reviews (n = 1)							
Autor, Jahr (Datum der Literatursuche)	Eingeschlossene Studien	Patienten- gruppen	Impfstoffe: Anzahl Studien (Anzahl Personen)	Endpunkte	Ergebnis (narrativ)	Bewertung	Interessens- konflikte bzgl. Impfstoffher- stellern
Eckerle 2013 ¹⁹ (Suche: 12/2011)	PPSV23 (n = 7) Blumberg 2001 Dengler 1998 Fuchshuber 1996 Gennery 1998 Kazancioglu 2000* Kumar 2003* Kumar 2007* PCV7 (n = 4) Barton 2009 Gättringer 2011 Kumar 2003* Kumar 2007*	Pat. unter im- munsuppres- siver Therapie bei z. n. Trans- plantation verschiedener Organe	PPSV23: n = 7 Studien, alle mit Einmaldosis. Max. Größe der Gruppe der Geimpften = 35. PCV7: n = 4 Studien, 3 mit Einmal- bzw. 1 mit PCV7-PPSV, 1 mit Dreimaldosis; Max. Größe der Gruppe der Geimpften = 31. Insgesamt 2 RCTs .	Immunität <i>short-term</i> (ST): 3 Wo–3 Monate <i>long-term</i> (LT): ≥ 12 Monate	PPSV23 ST-Response (6/7 Studien): 60%–100% LT-Response (1/7 Studien): 49,5% PCV7 ST-Response (3/4 Studien): 32%–> 80% LT-Response (1/4 Studien): 66,8%	Insgesamt sehr kleine Studien in sehr verschiedenen Populationen. Aus den vorliegenden Daten keine Unterschie- de zwischen PPSV und PCV hinsicht- lich Immunogenität identifizierbar.	Keine

* Pat. nach Nierentransplantation – Studien sind in den unterhalb genannten Originalstudien enthalten.

Fortsetzung Tab. 3.3

Originalstudien (n = 5)						
Pat. nach Nierentransplantation unter Immunsuppression						
Autor, Jahr, Land	Studiendesign, Studiengröße, Impfstoff	Eigenschaften der Population	Endpunkte	Ergebnis (narrativ)	Bewertung	Interessenskonflikte bzgl. Impfstoffherstellern
Kazancioğlu 2000, Türkei ⁵⁰	Prospektive Kohorte (1 Gruppe, n = 21); PPSV23	Mittl. Alter 32 – 36 J. Unter Th. mit Prednisolon plus Azathioprin und/oder Cyclosporin.	Anti-Pneumokokken-IgG gesamt, 6 + 12 Wo. nach Impfung.	AK-Anstieg bei 20/21 Pat.	Geringe Aussagekraft, da keine Messung serotypspezifischer AK, keine Vergleichsgruppe.	Keine Angaben
Kumar 2003 + Kumar 2007, Kanada ^{20,21}	RCT PPSV23: 30 Pat., noch 24 nach 3 J.; PCV7: 30 Pat., noch 23 nach 3 J.	Mittleres Alter 48 J.; 90% unter Immunsuppr. mit Calcineurininhibitoren.	AK-Spiegel gegen 7 Serotypen (ELISA).	8 Wochen nach Impfung: höhere AK-Spiegel in PCV7-Gruppe. Nach 3 J. kein signif. Unterschied mehr.	Nur kurzfristig möglicherweise Vorteile für PCV.	2003: keine 2007: keine Angaben
Lindemann 2012, Deutschland ⁵¹	Prospektive Kohorte (1 Gruppe, n = 49): PPSV23	Median-Alter 53 J.; Spanne 29 – 74 J.) n = 44 unter Immunsuppr. mit Calcineurininhibitoren (26 Cyclosporin A, 18 Tacrolimus).	AK-Spiegel gegen 14 Serotypen (Luminex).	47/49 Pat. AK-Anstieg 1 Mon. n. Impfung. bei 45/49 auch noch 15 Mon. n. Impfung.	Zeigt Immunogenität von PPSV23 bei immunsupprimierten Pat. mit Calcineurininhibitoren nach N-Tx. Keine Vergleichsgruppe (gesunde Kontrollen oder PCV-Impfung).	1 von 4 Autoren: Pfizer
Tobudic 2012, Österreich ²²	RCT – PCV7/PPSV23: n = 40, noch 33 nach 1 J. – PPSV23/PPSV23: n = 40, noch 29 nach 1 J. 2. Impfung 1 J. nach Erstimpfung	Mittleres Alter 52 J., PCV7/PPSV23-Gruppe 3,5 J. älter; 85 – 92% unter Calcineurininhibitor.	AK-Spiegel gegen 10 Serotypen (WHO-ELISA).	Keine signif. Unterschiede in der AK-Antwort gegen Vakzine-ST, weder 8 Wo. nach 1. Impfung, noch vor oder nach 2. Impfung.	Ähnlich hoher Anstieg der AK nach Zweitimpfung, unabhängig, ob Erstimpfung mit PCV7 oder PPSV23. Kein Vorteil der Kombination PCV7/PPSV23.	Keine

Tabelle 3.4: Patienten mit Autoimmunerkrankheiten unter immunsuppressiver Therapie

Reviews (n = 2)							
Author, Jahr (Datum der Literatursuche)	Eingeschlossene Studien	Patientengruppen	Impfstoffe: Anzahl Studien (Anzahl Personen)	Endpunkte	Ergebnis (narrativ)	Bewertung	Interessenskonflikte bzgl. Impfstoffherstellern
Hua 2014 ³² (Suche: März 2013)	Kapetanovic 2006 Kapetanovic 2011 Kaine 2007 Visvanathan 2007 Bingham 2010	Pat. mit Rheumatoider Arthritis (RA) unter Therapie mit: - Methotrexat (MTX) - anti-TNF oder - Rituximab (RTX)	PPSV23: 4 (482) PCV7: 1 (199)	Immunogenität	Anteil der Pat. mit AK-Antwort geringer unter MTX und RTX; zusätzliche anti-TNF-Therapie ohne Einfluss auf AK-Antwort. Betrifft sowohl PPSV23 als auch PCV7.	Keine Vorteile von PCV erkennbar, allerdings geringe Studiengröße, kein direkter Vergleich.	Sponsor: Abbott 2 von 4 Autoren: Honorare von Merck, MSD und Pfizer
Agarwal 2012 ⁵³ (Suche: Januar 2010)	Elkayam 2004 Kaine 2007 Kapetanovic 2006 Mease 2004 Melmed 2010	Pat. mit verschiedenen chron. Arthritiden oder M. Crohn/Colitis ulcerosa unter immunsuppressiver Therapie.	PPSV23: 5 (656), davon 2 Studien mit 357 Personen auch in Hua 2014.	Immunogenität	MTX: schlechtere AK-Antwort anti-TNF: kein Einfluss auf AK-Antwort, außer bei Melmed 2010 (aber tlw. MTX zusätzlich)	Nur Studien mit PPSV23	Keine

Fortsetzung Tab. 3.4

Originalstudien (n = 5)						
Autor, Jahr, Land	Studiendesign, Studiengröße, Impfstoff	Eigenschaften der Population	Endpunkte	Ergebnis (narrativ)	Bewertung	Interessenskonflikte bzgl. Impfstoffherstellern
Migita 2015a, Japan ⁵⁴	Prospektive Kohorte mit 3 Gruppen: 1) nur MTX (n = 55) 2) MTX+Abatacept (n = 21) Kontrollen: andere Medikation (DMARD) (n = 35); PPSV23 für alle (Gr. 1 + Kontrollen identisch mit Migita 2015b).	Vakzin-naive Pat. > 18 J. mit Rheumat. Arthritis, Durchschnittsalter 60–70 J.	Immunogenität AK gegen ST 6B + 23F mit WHO-ELISA und OPA an Tagen 0/–30.	AK-Spiegel im ELISA in Gruppe 1 und 2 geringer als in Kontrollgruppe, aber im OPA keine signifik. Unterschiede.	Behandlung mit MTX oder MTX + Abatacept ohne Einfluss auf funktionelle Immunantwort auf PPSV23. PCV7 oder PCV13 nicht untersucht.	Keine
Migita 2015b, Japan ⁵⁵	Prospektive Kohorte mit 4 Gruppen: 1) nur MTX (n = 55) 2) MTX+TAC (n = 14) 3) nur TAC (n = 29) Kontrollen: andere Medikation (DMARD) (n = 35); PPSV23 für alle (Gr. 1 + Kontrollen identisch mit Migita 2015a).	Vakzin-naive Pat. > 18 J. mit Rheumat. Arthritis, Durchschnittsalter 60–70 J.	Immunogenität AK gegen ST 6B + 23F mit WHO-ELISA und OPA an Tagen 0/–30.	AK-Spiegel im ELISA und im OPA in Gruppe 1 + 2 (beide mit MTX) geringer als in Kontrollgruppe; in Gruppe 3 (nur TAC) höher als in Kontrollgruppe. <i>No serious side effects were observed after vaccination</i>	Unter Behandlung mit MTX oder MTX + Tacrolimus geringere Immunantwort auf PPSV23; Unter Tacrolimus allein tendenziell bessere Immunantwort. PCV7 oder PCV13 nicht untersucht.	Keine
Mori 2013, Japan ⁵⁶	Prospektive Kohorte mit 4 Gruppen: 1) nur MTX (n = 62) 2) MTX+TCZ (n = 54) 3) nur TCZ (n = 50) Kontrollen: andere Medikation (DMARD) (n = 24); PPSV23 für alle.	Vakzin-naive Pat. mit Rheumat. Arthritis, Durchschnittsalter 60–70 J.	Immunogenität AK gegen ST 6B + 23F mit ELISA und OPA an Tagen 0/35.	AK-Spiegel im ELISA und im OPA in Gruppe 1 + 2 (beide mit MTX) etwas geringer als in Kontrollgruppe; in Gruppe 3 (nur TCZ) höher als in Kontrollgruppe <i>All adverse effects were mild.</i>	Unter Behandlung mit MTX oder MTX + Tocilizumab etwas geringere Immunantwort nach PPSV23; Unter Tocilizumab allein tendenziell bessere Immunantwort.	1 von 8 Autoren: Mitsubishi-Tanabe <i>Pharmaceutical</i> , Eisai und Abbott Japan.
Winthrop 2015 ⁵⁷ Studie A	RCT: 1) Tofacitinib (n = 102) 2) Plazebo (n = 98) 50% der Pat. in beiden Gruppen zusätzlich MTX. PPSV23 an Tag 28 nach Beginn von Tofacitinib bzw. Plazebo.	Pat. mit Rheumat. Arthritis, 25–82 J., Median 53 J., kein PPSV23 in letzten 5 J..	Immunogenität AK gegen 12 Serotypen (PCV13-Typen ohne 6A) mit ELISA an Tagen 0/35 (bezogen auf Impfzeitpunkt).	Pat. ohne MTX: pos. AK-Antwort bei 45% der Pat. mit und bei 68% der Pat. ohne Tofacitinib (Unterschied n. s.) Pat. mit MTX: unter Tofacitinib signifikant niedrigerer Anteil mit pos. AK-Antwort (32 vs. 62%). Unter MTX allein tendenziell etwas niedrigere AK-Antwort.	Tofacitinib führt nur in Kombination mit MTX zu signifikant schlechterer Immunantwort auf PPSV23. PCV7 oder PCV13 nicht untersucht.	Sponsor: Pfizer (obwohl gar kein Pfizer-Impfstoff untersucht) 3 von 14 Autoren Pfizer-Angestellte.
Winthrop 2015 Studie B	RCT: 1) PPSV23 unter kontinuierlicher Tofacitinib-Therapie (n = 92) 2) PPSV23 mit Unterbrechung Tofacitinib-Gabe für 1 Wo vor + nach PPSV23 (n = 91) 50% der Pat. in beiden Gruppen zusätzlich MTX.	RA-Pat. unter Tofacitinib-Th. seit ca. 22 Monaten (median); Alter 24-72 J., Median 55 J., kein PPSV23 in letzten 5 J..	Immunogenität AK gegen 12 Serotypen (PCV13-Typen ohne 6A) mit ELISA an Tagen 0/35 (bezogen auf Impfzeitpunkt).	Pat. ohne MTX: AK-Antwort bei ca. 90%, kein Unterschied, ob Tofacitinib pausiert oder kontinuierlich. Pat. mit MTX: AK-Antwort bei 80% der Pat. mit Tofacitinib-Pause und 66% der Pat. mit kontinuierlichem Tofacitinib (Unterschied n. s.).	Tofacitinib-Pause 1 Wo. vor und nach PPSV23 hat keinen signifikanten Einfluss auf AK-Antwort. Längere Pause nicht untersucht.	Sponsor: Pfizer 3 von 14 Autoren Pfizer-Angestellte.

DMARD = Disease-modifying anti-rheumatic drugs

MTX = Methotrexat

TAC = Tacrolimus

TCZ = Tocilizumab

Tabelle 3.5: Chronische Nierenkrankheiten

Reviews (n = 1)						
Autor, Jahr (Datum der Literatursuche)	Eingeschlossene Studien	Patientengruppen	Impfstoffe: Anzahl Studien (Anzahl Personen)	Endpunkte	Ergebnis (narrativ)	Bewertung
Vandecasteele 2015 ²⁴ (Suche 9/2014)	Schwierig nachzuvollziehen, da teilweise Verweis auf älteren Review von Robinson 2004.	Pat. mit chron. Nierenkrankheiten: – Z. n. Nieren-Transplantation – terminale Niereninsuffizienz/ Dialyse – nephrot. Syndrom (nur Kinder)	Siehe Angaben zu den Einzelstudien (Tab. unterhalb) bzw. für Pat. mit Nieren-Transplantation unter 4.3.	Immunogenität	Im Review zahlreiche Studien mit PPSV14 und/oder unspezifischer Methode der AK-Bestimmung (RIA) eingeschlossen.	Siehe Auswertung der Originalstudien unter 4.3 und hier folgend.
						Keine

Originalstudien (n = 1)						
Terminale Niereninsuffizienz/Dialyse						
Autor, Jahr, Land	Studiendesign, Studiengröße, Impfstoff	Eigenschaften der Population	Endpunkte	Ergebnis (narrativ)	Bewertung	Interessenskonflikte bzgl. Impfstoffherstellern
Mahmoodi 2009, Iran ²⁵	Prospektive Kohorte: 66 Patienten mit chron. Niereninsuffizienz, 40 gesunde Kontrollen, PPSV23 für alle.	konsekutive Pat. eines Krankenhauses in Teheran, Alter 18–64 J. (Mittelwert 41 J.).	Gesamt-IgG und IgG2 (ELISA) gegen 23 Vakzineserotypen, 4 Wo. nach Impfung.	14/66 (21%) der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hatten AK-Anstieg unterhalb der 5. Perzentile der gesunden Kontrollgruppe.	Geringe Aussagekraft: keine belastbaren Daten, da keine Serotypspezifischen AK bestimmt, keine näheren Angaben zur Kontrollgruppe.	Keine Angaben

Tabelle 3.6: Chronische Leberinsuffizienz

Originalstudien (n = 1)						
Autor, Jahr, Land	Studiendesign, Studiengröße, Impfstoff	Eigenschaften der Population	Endpunkte	Ergebnis (narrativ)	Bewertung	Interessenskonflikte bzgl. Impfstoffherstellern
McCashland 2000, USA ²⁶	Prospekt. Kohorten: Gr. 1: 45 Pat. (25 bei f/up) mit Lebererkrankung im Endstadium. Gr. 2: 13 gesunde Kontrollen. Alle PPSV23-Impfung.	Gr. 1: mittleres Alter 51 J., 62% Männer. Gr. 2: mittleres Alter 45 J., 46% Männer Alle Vakzin-naiv.	Immunogenität AK (ELISA) gegen alle PPSV23-Serotypen sowie individ. gegen ST 3 + 23. 0, 1, 6 Monate nach Impfung, bei Unterguppe der Transplantatempfänger auch 0, 3 Mon. nach Transplantation.	Gr. 1 hat niedrigere IgG-Spiegel 6 Monate nach PPSV23, aber initial (nach 1 Mon.) höhere IgA + IgM-Spiegel als Gr. 2. Bei Transplantatempfängern unter immunsuppressiver Therapie Abfall der AK-Spiegel innerhalb 3 Monaten. <i>No serious adverse reactions were seen.</i>	Sehr kleine Studie, AK nur gegen 2 ST und gesamt. PPSV23 in allen Pat. mit Lebererkrankung immunogen, wenn auch niedrigere IgG-Spiegel als bei gesunden Kontrollen.	Keine

Tabella 3.7: COPD

Reviews (n = 1)							
Autor, Jahr (Datum der Literatursuche)	Eingeschlossene Studien	Patientengruppen	Impfstoffe: Anzahl Studien (Anzahl Personen)	Endpunkte	Ergebnis (narrativ)	Bewertung	Interessenskonflikte bzgl. Impfstoffher- stellern
Walters 2010 ⁵⁸ (Cochrane Review, Suche: März 2010)	Alfageme 2006 Stentoft 2006 Teramoto 2007 Ya Tseimakh 2006 Furumoto 2008	COPD-Patienten (nur RCTs im Review eingeschlossen)	PPSV23: 5 (756 Geimpfte, 513 Kontrollen).	1. CAP jeglicher Ursache. 2. Exazerbation der COPD. 3. Mortalität bis zu 4 J. nach Impfung.	5 RCTs, gepoolte VE = 26% (-6 bis 48%) 2 RCTs, gepoolte VE = 42% (-13 bis 70%) 1 RCT VE = -11% (-88 bis 34%)	Für PPSV23 nahezu signifik. VE = 26% gegen CAP jeglicher Ursache. Unzureichende Power bzgl. Endpunkten 2 + 3. Keine Studien mit PCV.	4 von 5 Autoren: keine, Angaben zum Letzt-Autor unter angegebener URL nicht mehr auffindbar.
Originalstudien (n = 3)							
Autor, Jahr, Land	Studiendesign, Studiengröße, Impfstoff	Eigenschaften der Population	Endpunkte	Ergebnis (narrativ)	Bewertung	Interessenskon- flikte bzgl. Impf- stoffherstellern	
Dransfield 2009, USA ³²	RCT: Impfung mit PPSV23 ⁶³ oder PCV7 in doppelter Dosis ⁵⁷	COPD (mittelgradig bis sehr schwer) bei Pat. ab 40 J.,	AK-Spiegel (ELISA und OPA) für 7 Serotypen.	1 Monat nach Impfung: höhere AK-Spiegel nach PCV7.	AK-Daten nicht interpretierbar, da doppelte Dosis PCV7.	1 von 12 Autoren: Pfizer	
Dransfield 2012, USA ³³	RCT: Impfung mit PPSV23 ⁹⁰ oder PCV7 in doppelter Dosis ⁹¹	COPD (mittelgradig bis sehr schwer) bei Pat. ab 40 J., alle Raucher.	AK-Spiegel (ELISA und OPA) für 7 Serotypen. COPD-Exazerbationen	1 Jahr nach Impfung noch höhere AK-Spiegel nach PCV7; 2 Jahre nach Impfung nahezu angeglichen Exazerbationen in beiden Gruppen gleich häufig. Hazard ratio HR = 0,91, p = 0,66.	AK-Daten nicht interpretierbar, da doppelte Dosis PCV7. Kein Einfluss auf Risiko von Exazerbationen.	Multiple inkl. Merck und Pfizer	
Alfageme 2006, Spanien ³¹	RCT: Impfung mit PPSV23 (n = 298) oder Plazebo (n = 298)	immunkompetente COPD- Pat. ab Alter 60 J., zu ca. 40% schwere COPD.	PP	Inzidenz von PP 0/298 in PPSV23-Gruppe und 5/298 in Plazebo-Gruppe, VE = 91% (95% KI: -64 bis 99%)	Hinweis auf gute VE von PPSV23 gegen PP, aber nicht signifikant.	Keine Angaben	

Abkürzungsverzeichnis

AK = Antikörper	PCV = Pneumokokken-Konjugatimpfstoff
ART = antiretrovirale Therapie	Pnk = Pneumokokken
CAP = ambulant erworbene Pneumonie	PP = Pneumokokken-Pneumonie
ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay	PPSV = Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff
f/up = follow-up	prot. = protektiv
GMC = geometric mean concentration	RCT = randomisierte kontrollierte Studie
Gr. = Gruppe	signif. = signifikant
IPD = invasive Pneumokokken-Erkrankung	ST = Serotyp
J. = Jahre	UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkungen
mean = Mittelwert	VE = Vakzine-Effektivität
Mon. = Monate	VT = Vakzine-Serotypen
ns/n. s. = nicht signifikant	Wo. = Wochen
OPA = Opsono-Phagozytose Assay	WHO-ELISA = ELISA gemäß Konsens-Protokoll der Weltgesundheitsorganisation (WHO)
Pat. = Patient(en)	

Tabelle 4: Nicht ausgewertete Studien bzw. Reviews (Auswahl)

Autor	Impfstoff	Gründe
Fuchshuber et al. 1998	PPSV23	Von 58 Pat. mit verschiedenen Nierenkrankheiten nur 11 Erwachsene (mittleres Alter 23,2 J.). Ergebnisse nicht getrennt berichtet. Nur Gesamt-Anti-Pnk-AK mit in-house ELISA bestimmt, nicht Serotyp-spezifisch.
Pourfarziani et al. 2008	PPSV23	Nur Gesamt-IgG gegen die 23 Vakzine-Serotypen mit ELISA bestimmt, nicht Serotyp-spezifisch. Mangels Kontrollgruppe wenig aussagekräftig.
Fischer et al. 2015	PPSV23	Beobachtungsstudie: Pat. >18 J. mit Psoriasis, Rheumat. Arthritis und anderen Autoimmunkrankheiten unter heterogener immunsuppressiver Therapie => Ergebnisse nicht interpretierbar, RCTs zum selben Thema verfügbar
Lee et al. 2014	unklare Angaben	Narrativer Review ohne nachvollziehbare Suchstrategie. Fazit der Autoren: Sequenzielle Impfung PCV13-PPSV23 ist zu empfehlen, jedoch ist die Schutzdauer unklar und hierzu seien neue Studien notwendig. => bessere Reviews verfügbar
Rose et al. 2004	PCV7 und PPSV23	Probanden waren ganz überwiegend Kinder (Medianalter 8 J.), d.h. Verletzung unserer Einschlusskriterien

Kasten 1: Suchstrategie für systematische Reviews zu Immunogenität oder Effektivität der Pneumokokken-Impfung in Risikogruppen.

Suche in DIMDI (Datenbanken *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Medline* und *Embase*), Datum der Suche 12.1.2015, Aktualisierung am 9.2.2016

9	check duplicates: unique in s=8	Anzahl gefundener Artikel = 129
8	#1 AND #2 AND #5 AND #6 AND #7	
7	FT=systematic review OR FT=meta-analysis	
6	(FT=effica* OR FT=effectiveness) OR FT=immunogen*	
5	#3 OR #4	
4	((FT=pulmonary OR FT=renal) OR FT=HIV) OR FT=cardiac) OR FT=heart	
3	((FT=risk group OR FT=Immuno*) OR FT=diabetes) OR FT=liver disease) OR FT=kidney disease	
2	((FT=invasive OR FT=pneumonia) OR FT=meningitis) OR FT=sepsis) OR FT=bacteremia	
1	FT=pneumococc* OR FT=Streptococcus pneumoniae	

Kasten 2: Aktualisierte Suche nach Originalstudien zur Effektivität und Immunogenität der Pneumokokken-Impfung in Risikogruppen.

Suche in Medline 1.1.2011 – 2.2.2016

#9	Search #8, Filters: Publication date from 2011/01/01	Anzahl gefundener Artikel = 549
#8	Search #7 NOT #5	
#7	Search #6 NOT #4	
#6	Search #1 AND #2 AND #3	
#5	Search cost-effectiveness	
#4	Search children[MeSH Terms]	
#3	Search ((immunogenicity) OR efficacy) OR effectiveness	
#2	Search vaccin*	
#1	Search (((pneumococcal) OR pneumococcus) OR streptococcus pneumoniae) OR pneumococci	

Kasten 3: Suche nach Originalstudien zur Effektivität und Immunogenität der Pneumokokken-Impfung bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Herzkrankheiten und Asplenie

#10	Search #4 AND #9	Anzahl gefundener Artikel = 107
#9	Search #5 OR #6 OR #7 OR #8	
#8	Search aspleni*	
#7	Search (cardiovascular disease[MeSH Terms]) OR cardiovascular disease	
#6	Search ((chronic obstructive lung disease[MeSH Terms]) OR chronic obstructive pulmonary disease[MeSH Terms]) OR chronic obstructive pulmonary disease	
#5	Search (diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR diabetes mellitus	
#4	Search #1 AND #2 AND #3	
#3	Search ((immunogenicity) OR efficacy) OR effectiveness	
#2	Search vaccin*	
#1	Search (((pneumococcal) OR pneumococcus) OR streptococcus pneumoniae) OR pneumococci	

Literatur

- van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, et al.: The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect* 2012; 65:17–24
- Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI: Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* 2014;1:ofu024
- Bennett NM, Pilishvili T, Whitney CG, Moore M, Gierke R, Harris EM: Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:521–4
- Bennett NM, Whitney CG, Moore M, Pilishvili T, Dooling KL: Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:816–9
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI): Interim JCVI statement on adult pneumococcal vaccination in the UK. November 2015
- Ministère des Affaires sociales dI SedD, des femmes: Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinale 2015 social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf
- Norwegian Public Health Institute (FHI): Anbefalinger for bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogram i Norge. Oslo 2013
- French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al.: A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010; 362:812–22
- French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al.: 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000;355:2106–11
- Ho YL, Brandao AP, de Cunto Brandileone MC, Lopes MH: Immunogenicity and safety of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines alone or combined in HIV-infected adults in Brazil. *Vaccine* 2013;31:4047–53
- Nunes MC, Madhi SA: Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:161–73
- Steens A, Vestrheim DF, Aaberge IS, et al.: A review of the evidence to inform pneumococcal vaccine recommendations for risk groups aged 2 years and older. *Epidemiol Infect* 2014;142: 2471–82
- Papadatou I, Piperi C, Alexandraki K, Kattamis A, Theodoridou M, Spoulou V: Antigen-specific B-cell response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals with beta-thalassemia previously immunized with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Infect Dis* 2014;59: 862–5
- Papadatou I, Orthopoulos G, Theodoridou M, Spoulou V: Long-lasting hyporesponsiveness induced by the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in asplenic patients with beta-thalassemia major. *Vaccine* 2015;33: 3779–83
- Nived P, Jorgensen CS, Settergren B: Vaccination status and immune response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals. *Vaccine* 2015;33:1688–94
- Weller S, Braun MC, Tan BK, et al.: Human blood IgM „memory“ B cells are circulating splenic marginal zone B cells harboring a prediversified immunoglobulin repertoire. *Blood* 2004;104:3647–54
- Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, et al.: Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 2003;197: 939–45
- Rosado MM, Gesualdo F, Marcellini V, et al.: Preserved antibody levels and loss of memory B cells against pneumococcus and tetanus after splenectomy: tailoring better vaccination strategies. *Eur J Immunol* 2013;43:2659–70
- Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, Junghans T: Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e56974
- Kumar D, Rotstein C, Miyata G, Arlen D, Humar A: Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2003;187:1639–45
- Kumar D, Welsh B, Siegal D, Chen MH, Humar A: Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients-three year follow-up of a randomized trial. *Am J Transplant* 2007;7:633–8
- Tobudic S, Plunger V, Sunder-Plassmann G, Riegersperger M, Burgmann H: Randomized, single blind, controlled trial to evaluate the prime-boost strategy for pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *PLoS One* 2012;7:e46133
- Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P: Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011;63:3723–32
- Vandecasteele SJ, Ombelet S, Blumental S, Peetermans WE: The ABC of pneumococcal infections and vaccination in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2015;8:318–24
- Mahmoodi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, et al.: Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccination in patients with chronic kidney disease. *Eur Cytokine Netw* 2009;20:69–74
- McCashland TM, Preheim LC, Gentry MJ: Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation. *J Infect Dis* 2000;181:757–60
- Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K: Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr* 2012;22:149–56
- Betjes MG, Meijers RW, Litjens NH: Loss of renal function causes premature aging of the immune system. *Blood Purif* 2013;36:173–8
- Mehta AK, Lyon GM, 3rd: Infectious diseases in end-stage liver disease patients. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2010;22:291–307
- Sipeki N, Antal-Szalmás P, Lakatos PL, Papp M: Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20: 2564–77
- Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al.: Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189–95
- Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, et al.: Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:499–505
- Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, et al.: Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012;55:e35–44
- Seminog OO, Goldacre MJ: Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people hospitalized with diabetes mellitus: English record-linkage studies. *Diabet Med* 2013;30:1412–9
- Ständige Impfkommision (STIKO) am RKI: Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken. *Epid Bull* 2014:351–5
- Palmer KT, Cosgrove MP: Vaccinating welders against pneumonia. *Occup Med (Lond)* 2012;62:325–30
- Coggon D, Harris EC, Cox V, Palmer KT: Pneumococcal vaccination for welders. *Thorax* 2015;70:198–9
- Toren K, Qvarfordt I, Bergdahl IA, Jarvholm B: Increased mortality from infectious pneumonia after occupational exposure to inorganic dust, metal fumes and chemicals. *Thorax* 2011;66:992–6
- Antonini JM, Stone S, Roberts JR, et al.: Effect of short-term stainless steel welding fume inhalation exposure on lung inflammation, injury, and defense responses in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;223:234–45

40. Zschiesche W: Pneumokokken-Pneumonie. Meeting Report „Potsdamer Berufskrankheiten-Tage“ 2012
41. Suri R, Periseleris J, Lanone S, et al.: Exposure to welding fumes and lower airway infection with *Streptococcus pneumoniae*. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:527–34.e7
42. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (federführend): S3-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016 www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-020.html
43. Ladhani SN, Andrews NJ, Waight P, Borrow R, Slack MP, Miller E: Invasive pneumococcal disease, comorbidities, and polysaccharide vaccine use in children aged 5–15 years in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2014;58:517–25
44. Weinberger R, Falkenhorst G, Bogdan C, van der Linden M, Imohl M, von Kries R: Incidence of invasive pneumococcal disease in 5–15 year old children with and without comorbidities in Germany after the introduction of PCV13: Implications for vaccinating children with comorbidities. *Vaccine* 2015;33:6617–21
45. Pedersen RH, Lohse N, Ostergaard L, Sogaard OS: The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults: a systematic review. *HIV Med* 2011;12:323–33
46. Leggat DJ, Iyer AS, Ohtola JA, et al.: Response to Pneumococcal Polysaccharide Vaccination in Newly Diagnosed HIV-Positive Individuals. *J AIDS Clin Res* 2015;6
47. Lu CL, Hung CC, Chuang YC, et al.: Serologic response to primary vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine is better than with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:398–404
48. Glesby MJ, Watson W, Brinson C, et al.: Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults Previously Vaccinated With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *J Infect Dis* 2015;212:18–27
49. Lu CL, Chang SY, Chuang YC, et al.: Revaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine elicits better serologic response than 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected adult patients who have undergone primary vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the era of combination antiretroviral therapy. *Vaccine* 2014;32:1031–5
50. Kazancioglu R, Sever MS, Yuksel-Onel D, et al.: Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Transplant* 2000;14:61–5
51. Lindemann M, Heinemann FM, Horn PA, Witzke O: Long-term response to vaccination against pneumococcal antigens in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2012;94:50–6
52. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J: Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66:1016–26
53. Agarwal N, Ollington K, Kaneshiro M, Frenck R, Melmed GY: Are immunosuppressive medications associated with decreased responses to routine immunizations? A systematic review. *Vaccine* 2012;30:1413–24
54. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al.: Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2015;17:357
55. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al.: Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tacrolimus. *Arthritis Res Ther* 2015;17:149
56. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al.: Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1362–6
57. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al.: The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015
58. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R: Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD001390

Impressum

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030.18754-0
E-Mail: EpiBull@rki.de

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

Redaktion

► Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)
Tel.: 030.18754-2324
E-Mail: SeedatJ@rki.de

► Marieke Degen (Vertretung)
Tel.: 030.18754-2181
E-Mail: DegenM@rki.de

► Redaktionsassistentz: Francesca Smolinski; Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)
Tel.: 030.18754-2455, Fax: -2459
E-Mail: SmolinskiF@rki.de

Vertrieb und Abonentenservice

E.M.D. GmbH
European Magazine Distribution
Einsteinufer 63A, 10587 Berlin
Tel.: 030.33099823, Fax: 030.33099825
E-Mail: EpiBull@emd-germany.de

Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des Infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Kostenbeitrag von € 55,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 5,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die Ausgaben ab 1997 stehen im Internet zur Verfügung: www.rki.de > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

Hinweis: Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die Meinung des Robert Koch-Instituts wider.

Druck

Brandenburgische Universitätsdruckerei und Verlagsgesellschaft Potsdam mbH

Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbitten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)
PVKZ A-14273