

Bei der Pneumokokken-Impfung hat die STIKO Änderungen an den Empfehlungen vorgenommen.



Foto: dpa

STÄNDIGE IMPFKOMMISSION

Aktualisierte Impfeempfehlungen

Wesentliche Änderungen betreffen die Pneumokokken-Impfung für Erwachsene ab 60 Jahren sowie für Risikogruppen. Aktualisiert wurde das Kapitel über Aufklärungspflichten vor Impfungen, neu sind Hinweise zur Schmerz- und Stressreduktion beim Impfen und zum Vorgehen bei Lieferengpässen.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut hat am 29. August ihre aktualisierten Impfeempfehlungen veröffentlicht (1). Im Folgenden werden die wesentlichen Änderungen erläutert.

Pneumokokken-Impfung für Erwachsene: Neben dem bereits seit 1983 zugelassenen 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPSV23) steht mit dem 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV13) seit einigen Jahren ein zweiter Impfstoff für die Impfung älterer Kinder, Jugendlicher und Erwachsener zur Verfügung. Daten zur klinischen Wirksamkeit von PCV13 bei Senioren wurden erstmals 2015 publiziert (2). Die STIKO hat dies zum Anlass genommen, ihre Pneumokokken-Impfeempfehlungen zu überarbeiten.

Die Pneumonie ist das häufigste durch Pneumokokken verur-

sachte Krankheitsbild. Als invasive Pneumokokken-Erkrankung (*invasive pneumococcal disease, IPD*) werden Fälle bezeichnet, bei denen Pneumokokken in normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten (wie Blut, Liquor oder Pleuraerguss) nachgewiesen werden. Bei Erwachsenen tritt eine IPD überwiegend in Form einer Pneumonie mit begleitender Bakteriämie auf. Andererseits verläuft die Mehrzahl der Pneumokokken-Pneumonien (PP) ohne nachgewiesene Bakteriämie, wobei der fehlende Nachweis das Vorhandensein einer (zeitweiligen) Bakteriämie nicht ausschließt. Eine scharfe Abgrenzung zwischen Pneumokokken-Pneumonie und IPD ist somit weder möglich noch sinnvoll.

Besonders anfällig für schwere Pneumokokken-Erkrankungen sind Kinder in den ersten beiden Lebensjahren, ältere Menschen, Patienten mit Grundkrankheiten oder

Therapien, die das Immunsystem beeinträchtigen, aber zum Beispiel auch Patienten mit chronischen Lungen- oder Herzkrankheiten. Pro Jahr sterben in Deutschland schätzungsweise mehr als 5 000 Menschen an Pneumokokken.

Zur Beurteilung des Stellenwerts von PCV13 im Vergleich zu PPSV23 hat die STIKO systematische Literaturrecherchen und Meta-Analysen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden Impfstoffe durchgeführt und aktuelle Daten zur Serotypenverteilung bei Erkrankungsfällen berücksichtigt.

Wirksamkeit der Pneumokokken-Impfstoffe bei älteren Menschen: Die Wirksamkeit von PPSV23 bei älteren Menschen wurde in vier randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) untersucht (3–6). Die gepoolte Effektivität gegen IPD durch beliebige Pneumokokken-Serotypen betrug 73 % (95%-KI: 10–92 %).

Unterstützt wird diese Evidenz durch Daten aus mehreren Beobachtungsstudien (gepoolte Effektivität in Kohortenstudien 45 % und in Fall-Kontroll-Studien 59 %). Die Wirksamkeit von PCV13 wurde in einem RCT untersucht (2). Die Effektivität von PCV13 gegen IPD durch beliebige Serotypen betrug 49 % (95%-KI: 21–67 %, *Intention-to-treat-Analyse*). Wenn man die Berechnung nur auf die 13 im Impfstoff enthaltenen Serotypen beschränkt, betrug die Effektivität 76 % (95%-KI: 47–90 %).

In Bezug auf die Verhinderung von PP durch beliebige Serotypen betrug die gepoolte Effektivität von PPSV23 – nach Ausschluss von Studien mit hohem Verzerrungspotenzial – in zwei RCTs 64 % (95%-KI: 35–80 %) und in zwei Kohortenstudien 48 % (95%-KI: 25–63 %). Die Effektivität von PCV13 gegen PP durch beliebige Serotypen betrug 22 % (95%-KI: 2–39 %), gegen PP durch die 13 Vakzine-Serotypen 38 % (95%-KI: 14–55 %).

Die gelegentlich geäußerte Behauptung, dass PPSV23 gegen sogenannte „nichtinvasive Pneumokokken-Pneumonien“, das heißt PP ohne nachgewiesene Bakteriämie, keinen Schutz biete, beruht im Wesentlichen auf den negativen Ergebnissen zweier RCTs (3, 4). In beiden Studien wurden PP serologisch durch Nachweis von Pneumolysin-Antikörpern mittels eines unzureichend validierten *In-house*-ELISAs diagnostiziert. Dessen Spezifität hat sich später als unzureichend erwiesen, so dass die Ergebnisse dieser Studien nach Überzeugung der STIKO nicht verwertbar sind. In den beiden verbleibenden RCTs (5, 6) zeigte sich eine gute Wirksamkeit von PPSV23 gegen PP, die durch die Ergebnisse der Kohortenstudien gestützt wird. Auch aus immunologischer Sicht ist kaum vorstellbar, dass ein Impfstoff ausschließlich gegen IPD, aber nicht gegen nichtbakteriämische PP schützen soll, da die Entstehung einer Pneumonie mit einer lokalen Invasion von Pneumokokken in das Lungengewebe verbunden ist, wo die Erreger durch im Serum vorhandene Antikörper opsonisiert und anschließend phagozytiert werden können.

Serotypenverteilung: Das epidemiologisch bedeutsamste Erregerreservoir der Pneumokokken sind Säuglinge und Kleinkinder mit nasopharyngealer Besiedelung. Bis zu 50 % der Kleinkinder sind asymptomatische Träger von Pneumokokken. Seit der Markteinführung von PCV13 für die Säuglingsimpfung Ende 2009 wurde ein deutlicher Rückgang der PCV13-Serotypen nicht nur bei geimpften Kindern, sondern in allen Altersgruppen beobachtet (sog. Herdenschutz). Aktuell werden bei ≥ 16 Jährigen noch circa 30 % der IPD-Fälle durch PCV13-Serotypen verursacht, hingegen über 70 % durch PPSV23-Serotypen (siehe www.rki.de/pneumoweb). Aktuelle Da-

ten zur Serotypenverteilung bei nichtbakteriämischen PP liegen für Deutschland nicht vor. Eine Studie aus England deutet auf eine ähnliche Serotypenverteilung wie bei IPD-Fällen hin (7). Da PPSV23 mit einer Ausnahme (Serotyp 6A) alle in PCV13 enthaltenen Serotypen enthält, können durch die Impfung mit PPSV23 aufgrund der breiteren Serotypenabdeckung bei ähnlich guter Effektivität deutlich mehr Fälle verhindert werden als mit PCV13.

Wirksamkeit der Impfung bei immunkompromittierten Personen: Studien mit klinischen Endpunkten wurden nur bei AIDS-Patienten durchgeführt, bei denen PPSV23 keine Schutzwirkung zeigte. Für andere Formen der Immundefizienz bzw. Immunsuppression liegen nur Immunogenitätsstudien vor, in denen PCV13 teilweise höhere Antikörperspiegel gegen die 12 gemeinsamen Serotypen induzierte als PPSV23. Allerdings ist eine Korrelation höherer Antikörperspiegel mit besserer klinischer Schutzwirkung nicht erwiesen. Aufgrund der möglicherweise in dieser Risikogruppe besseren Schutzwirkung von PCV13 gegen die im Impfstoff enthaltenen Serotypen einerseits und der breiteren Serotypen-Abdeckung von PPSV23 andererseits sollen Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten bzw. Immunsuppression sequenziell mit PCV13 gefolgt von PPSV23 geimpft werden.

Berufliche Indikation: Zusätzlich zu den bisherigen Indikationsgruppen wird die Impfung gegen Pneumokokken nun auch für Personen mit beruflichen Tätigkeiten wie Schweißen und Trennen von Metallen empfohlen, die zu einer Exposition gegenüber Metallrauchen führen. Für diese Tätigkeiten ist ein erhöhtes Risiko für Pneumokokken-Erkrankungen gut belegt.

Wiederholungsimpfungen: Aufgrund der begrenzten Dauer des Impfschutzes und des mit dem Alter steigenden Risikos für schwere Pneumokokken-Erkrankungen hält die STIKO Wiederholungsimpfungen mit PPSV23 in einem Mindestabstand von 6 Jahren aus medizinisch-epidemiologischer Sicht grundsätzlich für sinnvoll. Ein im

STIKO-EMPFEHLUNGEN

Auszug aus den aktuellen STIKO-Empfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken ab dem Alter von 2 Jahren

Seniorenimpfung für alle Menschen ab 60 Jahren:
Impfung mit PPSV23

ggf. Wiederholungsimpfungen mit PPSV23 im Abstand von mindestens 6 Jahren nach individueller Indikationsstellung

Indikationsimpfung für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grundkrankheit:¹

- Bei angeborenen oder erworbenen Immundefekten bzw. Immunsuppression, z. B. Asplenie, immunsuppressive Therapie:
Sequenzielle Impfung²
- Bei sonstigen chronischen Krankheiten ohne Immundefizienz, z. B. chronische Erkrankungen des Herzens oder der Lunge:
Alter ≥ 16 Jahre: Impfung mit PPSV23
Alter 2–15 Jahre: Sequenzielle Impfung²
- Bei anatomischen und Fremdkörper-assoziierte Risiken für Pneumokokkenmeningitis, z. B. Cochleaimplantat, Liquoristel: Sequenzielle Impfung²

Berufliche Indikation bei Tätigkeiten wie Schweißen und Trennen von Metallen, die zu einer Exposition gegenüber Metallrauchen führen:

Impfung mit PPSV23

Wiederholungsimpfungen mit PPSV23 mit einem Mindestabstand von 6 Jahren, solange die Exposition andauert

¹Wiederholungsimpfungen mit PPSV23 im Abstand von mindestens 6 Jahren werden für alle Indikationsgruppen empfohlen.

²Sequenzielle Impfung = zuerst PCV13, gefolgt von PPSV23 nach 6–12 Monaten.

Die vollständigen Empfehlungen finden sich in: Epidemiologisches Bulletin Nr. 34/2016, Tab. 2, zugänglich unter www.stiko.de > Empfehlungen.

Vergleich zur Erstimpfung geringerer Antikörperanstieg nach wiederholter PPSV23-Impfung (sog. Hyporesponsivität) betrifft nach Auswertung aller verfügbaren Studien nur die ersten Monate nach Impfung, danach finden sich vergleichbar hohe Antikörperspiegel wie nach Erstimpfung.

Die Fachinformation von PPSV23 enthält die Aussage, dass „gesunde Erwachsene nicht routinemäßig erneut geimpft werden (sollten)“. Bei gesunden Senioren ist die Indikation zur Wiederholungsimpfung folglich individuell zu stellen. Die Patienten sind auf die stärkere Reaktogenität der Wiederholungsimpfung im Vergleich zur Erstimpfung, aber auch auf die Nachteile einer unterbleibenden Wiederholungsimpfung, nämlich möglicher Verlust des Impfschutzes, hinzuweisen.

Aktualisierte Empfehlungen:

Auf der Grundlage der genannten Daten und Überlegungen ergeben sich die in der Tabelle dargestellten Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung ab dem Alter von 2 Jahren.

PPSV23 und PCV13 haben bei immunkompetenten Erwachsenen – bezogen auf die jeweiligen Vakzine-Serotypen – eine vergleichbare Effektivität, wobei PPSV23 aber deutlich mehr Serotypen abdeckt. Deshalb empfiehlt die STIKO als Standardimpfung der Senioren ab 60 Jahren sowie für immunkompetente Erwachsene mit Grundkrankheiten die alleinige Impfung mit PPSV23.

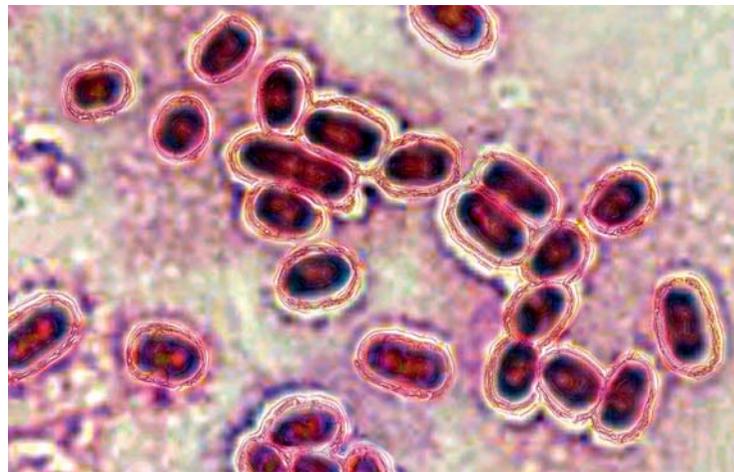
Für Personen mit Immundefizienz empfiehlt die STIKO die sequenzielle Impfung mit PCV13 gefolgt von PPSV23, ebenso für Personen mit einem erhöhten Risiko für Pneumokokkenmeningitis (z. B. bei Cochlea-Implantat) aufgrund der besonderen Schwere der zu verhütenden Erkrankung. Aufgrund immunologischer Überlegungen soll zuerst mit PCV13 und 6–12 Monate später mit PPSV23 geimpft werden. Allerdings gibt es für die sequenzielle Impfung bislang keine Studien zur Wirksamkeit gegen klinische Endpunkte.

Für Kinder liegen kaum Daten zur Effektivität von PPSV23 vor. Deshalb sollen Kinder im Alter von

2–15 Jahren mit einer Grunderkrankung unabhängig vom Immunstatus die sequenzielle Impfung erhalten, sofern sie nicht bereits früher mit PCV13 geimpft wurden. Kinder unter 2 Jahren zeigen nach Impfung mit PPSV23 keine ausreichende Immunantwort. Die STIKO-Empfehlung zur Grundimmunisierung aller Säuglinge mit einem Konjugatimpfstoff (PCV13 oder PCV10) gilt unverändert weiter.

tinnen und Ärzte, diese Empfehlungen im Praxisalltag umzusetzen und so die Impfakzeptanz in der Bevölkerung zu fördern.

Vorgehen bei Nichtverfügbarkeit von Impfstoffen aufgrund von Lieferengpässen: Seit Oktober 2015 informiert das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) auf seinen Internetseiten über Lieferengpässe von Impfstoffen und die voraussichtliche Dauer der Nichtverfügbarkeit



Pneumokokken
unter dem
Mikroskop.

Foto: Your Photo Today

Für ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene ist die alleinige Impfung mit PCV13, wie in der S3-Leitlinie zu ambulant erworbenen Pneumonien empfohlen (8), aus Sicht der STIKO angesichts der aktuellen Serotypen-Verteilung keinesfalls ausreichend. Aufgrund ähnlicher Überlegungen empfehlen auch andere Nationale Impfkommissionen in Europa, u. a. in Großbritannien, für immunkompetente Personen die alleinige Impfung mit PPSV23.

Hinweise zur Schmerz- und Stressreduktion beim Impfen:

In den letzten Jahren sind international mehrere evidenzbasierte Empfehlungen für schmerz- und stressreduziertes Impfen publiziert worden. Entsprechende Hinweise auf bestimmte Injektionstechniken, schmerzstillende Medikamente und altersabhängige Ablenkungsmethoden wurden in die STIKO-Empfehlungen neu aufgenommen. Durch die Reduktion von Schmerzen und Stressreaktionen kann die Akzeptanz von Impfungen weiter gesteigert werden. Die STIKO ermuntert alle impfenden Ärz-

(www.pei.de/lieferengpaesse-impfstoffe-human). In Absprache mit dem Robert Koch-Institut und der STIKO informiert das PEI zudem darüber, welche alternativen Impfstoffe derselben Zusammensetzung verfügbar sind. Ist kein Impfstoff mit gleicher Antigenzusammensetzung verfügbar, gibt die STIKO eine Handlungsempfehlung, wie die erforderliche Impfung unter Verwendung anderer Impfstoffe trotzdem erfolgen kann (www.rki.de/impfstoffknappheit).

**Gerhard Falkenhorst,
Judith Koch, Ole Wichmann,**
für die Geschäftsstelle der Ständigen
Impfkommission am Robert Koch-Institut

Korrespondierender Autor:
Gerhard Falkenhorst, FalkenhorstG@rki.de

Begründungen der neuen STIKO-Empfehlungen:
Epidemiologisches Bulletin Nr. 36/2016
(Standardimpfung der Senioren):
<http://d.aerzteblatt.de/UK38>
Epidemiologisches Bulletin Nr. 37/2016
(Indikationsimpfung):
<http://d.aerzteblatt.de/UM51>

@ Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit3916
oder über QR-Code.



LITERATURVERZEICHNIS HEFT 39/2016, ZU:

STÄNDIGE IMPFKOMMISSION

Aktualisierte Impfeempfehlungen

Wesentliche Änderungen betreffen die Pneumokokken-Impfung für Erwachsene ab 60 Jahren sowie für Risikogruppen. Aktualisiert wurde das Kapitel über Aufklärungspflichtigen vor Impfungen, neu sind Hinweise zum Vorgehen bei Lieferengpässen.

LITERATUR

1. Ständige Impfkommission (STIKO). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut 2016/2017. *Epid Bull* 2016 (Nr. 34 vom 29.08.2016).
2. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al.: Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *The N Engl J Med* 2015; 372(12): 1114–25.
3. Örtqvist A, Hedlund J, Burman LA, et al.: Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998; 351(9100): 399–403.
4. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, et al.: Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999; 17(20–21): 2493–500.
5. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al.: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c1004.
6. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al.: Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61(3): 189–95.
7. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, et al.: Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *Eur Respir J* 2015; 45(6): 1632–41.
8. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (federführend): S3-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-020.html> (last accessed on 20. Sept. 2016).