

# Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut Aktualisierung der Empfehlungen der STIKO zur Standardimpfung von Personen $\geq 60$ Jahre sowie zur Indikationsimpfung von Risikogruppen gegen Pneumokokken

## STIKO-Empfehlung zur Pneumokokken-Impfung

Aufgrund der Verfügbarkeit eines zusätzlichen 20-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs (PCV20) aktualisiert die Ständige Impfkommission (STIKO) unter Berücksichtigung von Ergebnissen aus einem systematischen Review zur Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffs und aus einer Modellierungsanalyse die Pneumokokken-Impfempfehlung für Erwachsene: i.) die Standardimpfung für Personen  $\geq 60$  Jahre, ii.) die Indikationsimpfung für Erwachsene mit bestimmten Risikofaktoren für schwere Pneumokokken-Erkrankungen sowie iii.) die berufliche Indikationsimpfung.

Das **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 und – infolge einer Verminderung des Pneumokokken-Trägerturns – indirekt auch in anderen Bevölkerungsgruppen.

Die STIKO hat am 14.9.2023 den Beschluss zur Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung verabschiedet. Hierzu erfolgten Diskussionen auf mehreren Sitzungen, wobei auch Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), der obersten Gesundheitsbehörden der Bundesländer sowie betroffener Fachgesellschaften Berücksichtigung fanden.

### Standardimpfung für Personen $\geq 60$ Jahre

Für die Standardimpfung von Personen  $\geq 60$  Jahre wird die Verwendung von PCV20 empfohlen. Die Anwendung des 23-valenten Polysaccharidimpfstoffs (PPSV23) wird nicht mehr empfohlen.

Personen  $\geq 60$  Jahre, die bereits mit PPSV23 geimpft wurden, sollen eine Impfung mit PCV20 in einem Mindestabstand von sechs Jahren zur erfolgten PPSV23-Impfung erhalten. Dieses Vorgehen wird aufgrund der anzunehmenden höheren Effektivität von PCV20 gegenüber PPSV23 und der begrenzten Schutzdauer von PPSV23 empfohlen.

Zur Notwendigkeit von Wiederholungsimpfungen nach der Impfung mit PCV20 liegen noch keine Daten vor, weswegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt hierzu keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

### Indikationsimpfung für Personen $\geq 18$ Jahre mit bestimmten Risikofaktoren für schwere Pneumokokken-Erkrankungen

Die STIKO empfiehlt für Personen  $\geq 18$  Jahre mit folgenden Risikofaktoren für schwere Pneumokokken-Erkrankungen eine Pneumokokken-Impfung:

1. Angeborene oder erworbene Immundefekte
2. Sonstige chronische Krankheiten
3. Anatomische oder fremdkörperassoziierte Risiken für Pneumokokken-Meningitis

Die in Tabelle 2 der aktuellen STIKO-Empfehlungen (*Epid Bull* 4/2023) genannten Risikofaktoren bzw. Personengruppen behalten ihre Gültigkeit und sind nicht Gegenstand der Aktualisierung.

Für Personen  $\geq 18$  Jahre mit den in Tabelle 2 der aktuellen STIKO-Empfehlungen (*Epid Bull* 4/2023) genannten Risikofaktoren wird die Verwendung von PCV20 empfohlen. Die Anwendung von PPSV23 alleine oder als sequenzielle Impfung wird nicht mehr empfohlen.

Personen, die in der Vergangenheit bereits eine sequenzielle Impfung (PCV13 + PPSV23) erhalten haben, sollen in einem Mindestabstand von sechs Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erhalten. Dieses Vorgehen wird aufgrund der anzunehmenden höheren Effektivität von PCV20 gegenüber PPSV23 und der begrenzten Schutzdauer von PPSV23 empfohlen.

Bei einer ausgeprägten Immundefizienz kann bereits im Mindestabstand von einem Jahr nach der

PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erfolgen.

Zur Notwendigkeit von Wiederholungsimpfungen nach der Impfung mit PCV20 liegen noch keine Daten vor, weswegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt hierzu keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

**Tabelle | Empfehlungen zu Standardimpfungen des Erwachsenenalters sowie zu Indikations- (Berufs- und Reiseimpfungen) und Auffrischimpfungen für alle Altersgruppen gegen Pneumokokken**

Kategorie	Indikation	Anmerkungen (Packungsbeilage/Fachinformation beachten)
<b>S</b>	Personen $\geq$ 60 Jahre.	Impfung mit dem 20-valenten Konjugatimpfstoff (PCV20).  Personen, die bereits mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PPSV23) geimpft wurden, sollen in einem Mindestabstand von 6 Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erhalten.
<b>I</b>	Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grundkrankheit:  <b>1. Angeborene oder erworbene Immundefekte</b> , wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ T-Zell-Defizienz bzw. gestörte T-Zell-Funktion</li> <li>▶ B-Zell- oder Antikörperdefizienz (z. B. Hypogammaglobulinämie)</li> <li>▶ Defizienz oder Funktionsstörung von myeloischen Zellen (z. B. Neutropenie, chronische Granulomatose, Leukozyten-adhäsionsdefekte, Signaltransduktionsdefekte)</li> <li>▶ Komplement- oder Properdindefizienz</li> <li>▶ funktionelle Hyposplenie (z. B. bei Sichelzellerkrankheit), Z. n. Splenektomie* oder anatomische Asplenie</li> <li>▶ neoplastische Krankheiten</li> <li>▶ HIV-Infektion</li> <li>▶ nach Knochenmarktransplantation</li> <li>▶ immunsuppressive Therapie* (z. B. wegen Organtransplantation oder Autoimmunerkrankung)</li> <li>▶ bei chronischem Nierenversagen, nephrotischem Syndrom oder chronischer Leberinsuffizienz</li> </ul> <b>2. Sonstige chronische Krankheiten</b> , wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Erkrankungen der Atmungsorgane, z. B. Asthma bronchiale, Lungenemphysem, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)</li> <li>▶ Stoffwechselkrankheiten, z. B. mit oralen Medikamenten oder Insulin behandelter Diabetes mellitus</li> <li>▶ neurologische Krankheiten, z. B. Zerebralparenese oder Anfallsleiden</li> </ul> <b>3. Anatomische oder fremdkörperassoziierte Risiken für Pneumokokken-Meningitis</b> , wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Liquoristel</li> <li>▶ Cochlea-Implantat*</li> </ul>	<b>Kinder ab dem Alter von 2 Jahren, Jugendliche:</b> Sequenzielle Impfung mit PCV13 oder PCV15, gefolgt von PPSV23 nach 6–12 Monaten.**  <b>Personen ab <math>\geq</math> 18 Jahre:</b> Impfung mit PCV20. Personen ab $\geq$ 18 Jahre, die in der Vergangenheit bereits eine sequenzielle Impfung (PCV13 + PPSV23) erhalten haben, sollen in einem Mindestabstand von 6 Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erhalten. Bei einer ausgeprägten Immundefizienz kann bereits im Mindestabstand von 1 Jahr nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erfolgen.
	* Impfung möglichst vor der Intervention ** Aufgrund der begrenzten Dauer des Impfschutzes soll die Impfung mit PPSV23 in allen 3 Risikogruppen mit einem Mindestabstand von 6 Jahren wiederholt werden.	
<b>B</b>	Berufliche Tätigkeiten wie Schweißen und Trennen von Metallen, die zu einer Exposition gegenüber Metallrauchen einschließlich metalloxidischen Schweißrauchen führen.	Impfung mit PCV20. Personen dieser Gruppe, die bereits mit PPSV23 geimpft wurden, sollen bei anhaltender Exposition in einem Mindestabstand von 6 Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erhalten.

## Beruflich indizierte Pneumokokken-Impfung

Bei beruflichen Tätigkeiten wie Schweißen und Trennen von Metallen, die zu einer Exposition gegenüber Metallrauchen einschließlich metalloxidischen Schweißrauchen führen, soll eine Impfung mit PCV20 erfolgen. Die Anwendung von PPSV23 wird nicht mehr empfohlen. Weitere Informationen und spezifische Angaben, welche Personen in die Gruppe der beruflichen Indikation fallen, sind den arbeitsmedizinischen Regeln zur Pneumokokken-Impfung des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales zu entnehmen. Personen dieser Gruppe, die bereits mit PPSV23 geimpft sind, sollten bei anhaltender Exposition frühestens im Abstand von sechs Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Imp-

fung mit PCV20 erhalten. Dieses Vorgehen wird aufgrund der anzunehmenden höheren Effektivität von PCV20 gegenüber PPSV23 und der begrenzten Schutzdauer von PPSV23 empfohlen.

## Kinder und Jugendliche

Für Personen <18 Jahre gelten im Wesentlichen weiterhin die bisherigen Pneumokokken-Standard- bzw. Indikationsimpfempfehlungen (letztmals aktualisiert am 17.5.2023, *Epid. Bull.* 20/2023). Über die Empfehlung von PCV20 für Kinder und Jugendliche wird nach der Zulassung für diese Altersgruppe, voraussichtlich Ende 2023/Anfang 2024, entschieden.

# Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der STIKO-Empfehlungen zur Pneumokokken-Standardimpfung von Personen $\geq 60$ Jahre sowie zur Pneumokokken-Indikationsimpfung von Risikogruppen

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Hintergrund</b> .....	8	<b>10. Transmissionsmodell und gesundheits- ökonomische Evaluation</b> .....	27
<b>2. Erreger und Krankheitsbild</b> .....	9	10.1 Methodik des Transmissionsmodells.....	29
<b>3. Epidemiologie der Pneumokokken- Pneumonie und IPD in Deutschland</b> .....	9	10.2 Ergebnisse des Transmissionsmodells.....	31
3.1 Datenquellen .....	9	10.3 Limitationen des Transmissionsmodells....	32
3.2 Hospitalisierungen mit Pneumonie, Sepsis und Meningitis durch <i>S. pneumoniae</i> .....	10	10.4 Schlussfolgerungen zu den Modellierungsergebnissen.....	33
3.3 Pneumonie, Sepsis und Meningitis durch <i>S. pneumoniae</i> als Todesursachen....	11	<b>11. Akzeptanz der Pneumokokken- Impfempfehlung</b> .....	34
<b>4. Impfziele und öffentliches Interesse an der Impfempfehlung</b> .....	13	<b>12. Implementierung der Pneumokokken- Impfempfehlung</b> .....	34
<b>5. Zielgruppen der Impfempfehlungen</b> .....	13	12.1 Immunisierung von bereits mit anderen Pneumokokken-Impfstoffen geimpften Personen .....	34
<b>6. Serotypenverteilung in Deutschland</b> .....	13	12.2 Koadministration mit Influenza- oder COVID-19-Impfstoffen .....	34
<b>7. Daten zum Trägertum</b> .....	14	12.3 Vorgehen bei einem Lieferengpass für PCV20.....	35
<b>8. Pneumokokken-Impfstoffe</b> .....	15	<b>13. Monitoring und Evaluation der Pneumokokken-Impfempfehlung</b> .....	35
8.1 Methodik des SR zur Sicherheit und Wirksamkeit des Pneumokokken- Konjugatimpfstoffs PCV20.....	16	<b>14. Fazit und Impfempfehlung</b> .....	37
8.2 Ergebnisse der Literaturübersicht zu PCV20.....	17	14.1 Empfehlung für die Standardimpfung für Personen $\geq 60$ Jahre.....	38
8.3 Sicherheit, Immunogenität und Effektivität des Pneumokokken- Konjugatimpfstoffs PCV15 .....	22	14.2 Empfehlung für die Indikationsimpfung für Personen $\geq 18$ Jahre mit bestimmten Risikofaktoren für schwere Pneumokokken-Erkrankungen .....	38
8.4 Effektivität und Schutzdauer des Pneumo- kokken-Konjugatimpfstoffs PCV13.....	24	14.3 Empfehlung für die beruflich indizierte Pneumokokken-Impfung.....	38
8.5 Effektivität und Schutzdauer des Pneumo- kokken-Polysaccharidimpfstoffs PPSV23 .....	25	14.4 Empfehlung bei bereits mit Pneumokokken- Impfstoffen geimpften Personen.....	38
<b>9. Pneumokokken-Impfquoten bei Personen im Alter von <math>\geq 60</math> Jahren und erwachsenen Indikationsgruppen in Deutschland</b> .....	26	14.5 Wiederholungsimpfungen mit PCV20.....	39
		14.6 Kinder und Jugendliche .....	39
		<b>Literatur</b> .....	39

## Abkürzungsverzeichnis

AESI	<i>Adverse event of special interest</i> (schweres unerwartetes Ereignis von speziellem Interesse)	PCV13	13-valenter PCV (Prevenar13)
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse	PCV15	15-valenter PCV (Vaxneuvance)
CAP	<i>Community-acquired pneumonia</i> (ambulant erworbene Pneumonie)	PCV20	20-valenter PCV (Apexxnar)
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Zentren für Krankheitskontrolle und -prävention)	PEI	Paul-Ehrlich-Institut
DRG	<i>Diagnosis-related groups</i>	PPSV	<i>Pneumococcal polysaccharide vaccine</i> (Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab	PPSV23	23-valenter PPSV (Pneumovax 23)
Einw.	EinwohnerInnen	QALY	<i>Quality-adjusted life year</i> (qualitätskorrigierte Lebensjahre)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittelbehörde)	QIV	<i>Quadrivalent influenza vaccine</i> (quadrivalenter Influenzaimpfstoff)
EU	Europäische Union	RCT	<i>Randomized controlled trial</i> (randomisierte kontrollierte Studie)
GMR	<i>Geometric mean ratio</i>	RKI	Robert Koch-Institut
GMT	<i>Geometric mean titer</i>	RR	<i>Risk ratio</i> (relatives Risiko oder Risikoverhältnis)
HAI	<i>Hemagglutination inhibition test</i> (Hämagglutinationshemmtest)	RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
HSCT	<i>Hematopoietic stem cell transplantation</i> (Knochenmark-/Stammzelltransplantation)	SAE	<i>Serious adverse event</i> (schweres unerwartetes Ereignis)
ICD-10 Code	<i>International statistical classification of diseases and related health problems</i> (internationale Klassifikation der Krankheiten [= Diagnosecode])	SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)
ICER	<i>Incremental cost effectiveness ratio</i> (inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis)	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Pneumokokken)
IfSG	Infektionsschutzgesetz	SR	<i>Systematic review</i> (systematischer Übersichtsartikel)
IPD	<i>Invasive pneumococcal diseases</i> (invasive Pneumokokken-Erkrankungen)	ST	Serotyp
KI	Konfidenzintervall	STIKO	Ständige Impfkommission
KV	Kassenärztliche Vereinigung	Tdap	<i>Tetanus, diphtheria, acellular pertussis</i> (Tetanus,- Diphtherie- und azellulärer Pertussis-Impfstoff)
mRNA	<i>Messenger-RNA</i> (Boten-RNA)	UK	<i>United Kingdom</i> (Vereinigtes Königreich)
NBPP	<i>Non-bacteremic pneumococcal pneumonia</i> (nicht-bakteriämische Pneumokokken-Pneumonie)	USA	<i>United States of America</i> (Vereinigte Staaten von Amerika)
NNV	<i>Numbers needed to vaccinate</i> (notwendige Anzahl von Impfungen [um einen Erkrankungs-/Todesfall zu verhindern])	VE	<i>Vaccine effectiveness</i> (Impfstoffeffektivität)
OPA	<i>Opsonophagocytic activity</i> (opsonophagozytäre Aktivität)	VT-IPD	<i>Vaccine-type invasive pneumococcal disease</i> (invasive Pneumokokken-Erkrankung durch im Impfstoff enthaltene Serotypen)
PCV	<i>Pneumococcal conjugate vaccine</i> (Pneumokokken-Konjugatimpfstoff)	VT-NBPP	<i>Vaccine-type non-bacteremic pneumococcal pneumonia</i> (nicht-bakteriämische Pneumokokken-Pneumonien durch im Impfstoff enthaltene Serotypen)
PCV7	7-valenter PCV (Prevenar7)	VT-PD	<i>Vaccine-type pneumococcal disease</i> (Pneumokokken-Erkrankungen durch im Impfstoff enthaltene Serotypen)
PCV10	10-valenter PCV (Synflorix)		

## 1. Hintergrund

Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (*invasive pneumococcal diseases*, IPD) treten besonders häufig bei Säuglingen, Kleinkindern und Personen  $\geq 60$  Jahre auf. In den übrigen Altersgruppen kommen sie besonders bei Personen mit bestimmten Vorerkrankungen vor. Daher empfiehlt die STIKO diesen genannten Personengruppen einen Impfschutz.

In Deutschland standen in den letzten Jahren zwei Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe (PCV), Synflorix (PCV10) und Prevenar13 (PCV13), sowie ein Polysaccharid-Impfstoff (PPSV), Pneumovax23 (PPSV23), zur Verfügung. Diese Impfstoffe vermitteln gegen 10, 13 bzw. 23 der insgesamt über 100 bekannten Pneumokokken-Kapselpolysaccharidtypen (Serotypen) einen Impfschutz. Während PPSV gereinigte Kapselpolysaccharid-Antigene enthält, sind bei PCV die Kapselpolysaccharide an immunogene Nicht-Pneumokokken-Proteine gekoppelt. Durch diese Kopplung wird eine T-Helferzellreaktion gegen die Trägerproteine ausgelöst, welche dann durch Zytokinfreisetzung die B-Zell- und Antikörperantwort gegen die Pneumokokken-Polysaccharide verstärkt. Immunologische Daten zu PCV zeigen eine im Vergleich zu PPSV höhere Immunogenität, einen effizienteren Antikörperklassenwechsel, eine stärkere Induktion von IgG-positiven B-Gedächtniszellen und eine deutlichere Hemmung der Pneumokokken-Kolonisation im Nasen-Rachen-Raum. PPSV lösen bei Säuglingen und Kleinkindern ( $< 2$  Jahre) keine ausreichende Immunantwort aus und sind in dieser Altersgruppe nicht zugelassen. PCV sind dagegen in allen Altersgruppen ab der vollendeten 6. Lebenswoche einsetzbar.

Bereits vor der Einführung der Standardimpfempfehlung für Säuglinge mit PCV7 (Prevenar, 2006) war bekannt, dass sich die Diversität der nachgewiesenen Pneumokokken-Serotypen bei invasiven Erkrankungen mit zunehmendem Alter erhöht: So waren z. B. in der Altersgruppe der  $< 5$ -Jährigen ca. 70 %, bei den 5–15-Jährigen dagegen nur ca. 30 % der invasiven Erkrankungen durch Serotypen verursacht, gegen die PCV7 schützen sollte.<sup>1</sup> Der Respirationstrakt von Kindern  $< 5$  Jahre ist das Hauptreservoir von Pneumokokken. Dieser ist bei 40–60 % aller Kinder dieser Altersgruppe asymptomatisch

besiedelt. Kinder spielen daher bei der Transmission des Erregers eine entscheidende Rolle.<sup>2</sup>

Seit Einführung der PCV für Säuglinge sind IPD durch Serotypen, gegen die die PCV schützen, deutlich zurückgegangen. Der Rückgang zeigte sich nicht nur in der Altersgruppe der PCV-geimpften Säuglinge und Kleinkinder, sondern durch den vermittelten Gemeinschaftsschutz auch in allen anderen Altersgruppen.<sup>3–6</sup> Seit 2014 kam es jedoch zu keinem weiteren Abfall der in PCV13 enthaltenen Serotypen bei IPD von  $\geq 60$ -Jährigen. Vielmehr wird infolge Serotypen-*Replacement* ein erneuter Anstieg der IPD-Inzidenz beobachtet. Aktuell decken die PCV13-Serotypen bei Personen  $\geq 60$  Jahre nur noch ca. 35 % der Fälle ab.<sup>7</sup> Ein großer Anteil (je nach Quelle 20–50 %) entfällt dabei auf den an Dominanz gewinnenden Serotyp 3.<sup>8–10</sup> Die steigende Dominanz von Serotyp 3 ist – neben der geringeren Wirksamkeit der verfügbaren Impfstoffe für diesen Serotyp – auch auf die erhöhte Pathogenität im Vergleich zu anderen Serotypen zurückzuführen.<sup>11</sup> PPSV23 deckte in der Saison 2022/2023 hingegen ca. 72 % der bei Personen  $\geq 60$  Jahre vorkommenden Pneumokokken-Serotypen ab.<sup>7</sup>

Im Jahr 2016 wurde die Impfempfehlung der STIKO für Personen  $\geq 60$  Jahre (Standardimpfung) und Erwachsene mit Grundkrankheiten (Indikationsimpfung) evaluiert und aktualisiert. Zu diesem Zweck wurde eine Modellierung der Impfeffekte bei Verwendung unterschiedlicher Pneumokokken-Impfstoffe durchgeführt.<sup>12</sup> Abgeleitet von den Ergebnissen der Modellierung empfiehlt die STIKO seit 2016, Personen  $\geq 60$  Jahre ohne Grundkrankheiten aufgrund der breiteren Serotypenabdeckung mit PPSV23 zu impfen. Die Altersgrenze von  $\geq 60$  Jahren wurde aufgrund des ab diesem Alter deutlich positiven Kosten-Nutzen-Verhältnisses, das durch die Modellierung aus dem Jahr 2016 gestützt wird, beibehalten.<sup>13</sup> Ebenso sollen Jugendliche (ab 16 Jahre) und Erwachsene mit chronischen Grundkrankheiten, die nicht mit einer Immunsuppression einhergehen, alleinig PPSV23 erhalten. Kinder ( $\geq 2$  Jahre), Jugendliche und Erwachsene mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten bzw. Immunsuppression sowie Personen mit anatomischen und fremdkörperassoziierten Risiken für eine Pneumokokken-Meningitis erhalten hingegen eine sequen-

zielle Impfung, die mit PCV13 begonnen und nach 6–12 Monaten mit PPSV23 komplettiert wird. PCV13 führt zwar unabhängig vom Alter grundsätzlich zu einer verstärkten Antikörperantwort gegen die enthaltenen Polysaccharidantigene, die alleinige Impfung mit PCV13 ist jedoch im Erwachsenenalter aufgrund der unzureichenden Serotypenabdeckung nicht sinnvoll. Durch die sequenzielle Impfung wird die Serotypenabdeckung verbreitert und die protektive Antikörperantwort gegen die Serotypen, die in beiden Impfstoffen enthalten sind, gesteigert und länger aufrechterhalten.<sup>13</sup>

Im Jahr 2022 sind zwei neue, höhervalente PCV in der Europäischen Union (EU) zugelassen worden: Vaxneuvance (PCV15)<sup>14</sup> und Apexxnar (PCV20).<sup>15</sup> Die STIKO hat evaluiert, ob (i) PPSV23 für ≥60-Jährige durch einen höhervalenten PCV abgelöst werden soll und ob (ii) bei Verwendung höhervalenter PCV noch ein zusätzlicher Nutzen für eine sequenzielle Impfung mit PPSV23 für die Indikationsgruppen gegeben ist. Zur Beantwortung der Frage nach der effektivsten Impfstrategie wurde die Modellierung von 2016<sup>16</sup> aktualisiert.

## 2. Erreger und Krankheitsbild

Hierzu verweisen wir auf die jeweiligen Kapitel in den wissenschaftlichen Begründungen der STIKO zu den Änderungen der Pneumokokken-Impfempfehlung für Säuglinge aus dem Jahr 2015<sup>17</sup> und für Personen im Alter von ≥60 Jahren aus dem Jahr 2016.<sup>13</sup>

## 3. Epidemiologie der Pneumokokken-Pneumonie und IPD in Deutschland

### 3.1 Datenquellen

In Deutschland gibt es kein Surveillancesystem, das die Abschätzung der Inzidenz von Pneumokokken-Pneumonien erlaubt. Bei der Erarbeitung der STIKO-Impfempfehlung 2016 wurde deshalb eine orientierende Literatursuche nach Übersichtsartikeln (Reviews) über Studien zur Inzidenz von Pneumokokken-Pneumonien in Europa durchgeführt und die daraus gewonnenen Erkenntnisse mit Daten aus der deutschen CAPNETZ-Studie<sup>18</sup> sowie der amtlichen Krankenhausdiagnosestatistik<sup>19</sup> ver-

knüpft. Weitere Details sind in der wissenschaftlichen Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Personen im Alter von ≥60 Jahren nachzulesen.<sup>13</sup>

Zur Aktualisierung der Epidemiologie von Hospitalisierungen aufgrund von **Pneumokokken-Pneumonien** wurden aktuelle Daten der Krankenhausdiagnosestatistik des Statistischen Bundesamtes (ICD10-Diagnosecode J13)<sup>20</sup> ausgewertet.

Für die Darstellung der Epidemiologie der IPD in Deutschland wurden Daten der Krankenhausdiagnosestatistik und der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes herangezogen.<sup>20</sup> Es wurden die ICD10-Diagnosecodes für Meningitis (G00.1) und Sepsis durch *Streptococcus (S.) pneumoniae* (A40.3) verwendet. Daten zur ambulanten Versorgung von PatientInnen mit IPD liegen nicht vor. PatientInnen mit IPD werden in der Regel aufgrund der Erkrankungsschwere hospitalisiert. Daher ist die Krankenhaushauptdiagnose, die in der Krankenhausdiagnosestatistik verwendet wird, derzeit der beste verfügbare Näherungswert für die tatsächliche Krankheitslast durch IPD. Zu beachten ist, dass durch unzureichende bzw. späte Diagnostik (Blutkulturen) von einer Untererfassung ausgegangen werden muss.

Eine bundesweite Meldepflicht für IPD nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) wurde in Deutschland im März 2020 eingeführt. Meldetatbestand ist der direkte Erregernachweis von *S. pneumoniae* aus Liquor, Blut, Gelenkpunktat oder anderen normalerweise sterilen klinischen Materialien.<sup>21</sup> Aufgrund der Auswirkungen der Coronavirus-Disease-2019- (COVID-19-)Pandemie hat sich die Umsetzung der bundesweiten neuen Meldepflicht verzögert. Die Meldedaten für die Jahre 2020–2022 sind noch unvollständig und ergeben eine deutliche Unterschätzung der tatsächlichen Krankheitslast. In den Bundesländern Sachsen-Anhalt, Sachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg und Thüringen bestand bereits vor 2020 eine Meldepflicht aufgrund von Landesverordnungen. Rückschlüsse auf die tatsächliche IPD-Inzidenz in der Gesamtbevölkerung sind auf Basis dieser Meldedaten nicht möglich, da das Meldeaufkommen in den Bundesländern nicht

gleich verteilt ist und sich daher das Ausmaß der Untererfassung nicht ermitteln lässt.

### 3.2 Hospitalisierungen mit Pneumonie, Sepsis und Meningitis durch *S. pneumoniae*

Dargestellt sind die Hospitalisierungsinzidenzen mit Pneumokokken-Meningitis (G00.1), Pneumonie durch *S. pneumoniae* (J13) und Sepsis durch *S. pneumoniae* (A40.3) in den Jahren 2007–2021 bei  $\geq 60$ -Jährigen und in der Altersgruppe 0–59 Jahre (s. Abb. 1).

Da die Fallzahlen während der COVID-19-Pandemie durch die Kontaktbeschränkungen und das Tragen von Masken deutlich rückläufig waren, werden im Text die durchschnittlichen jährlichen Inzidenzen für die präpandemischen und die pandemischen Jahre separat berichtet.

In den Jahren 2007–2019 sind im Durchschnitt jährlich 2.674 Fälle einer **Pneumonie durch *S. pneumoniae*** und 2020–2021 im Durchschnitt 1.804 Fälle erfasst worden (–33%). Die durchschnittliche jährliche altersstandardisierte Hospitalisierungsinzidenz

infolge von Pneumonien durch *S. pneumoniae* ist von 3,2/100.000 EinwohnerInnen (Einw.) in den Jahren 2007–2019 auf 2/100.000 Einw. in den Jahren 2020/21 zurückgegangen. Von allen Altersgruppen weisen Personen im Alter von  $\geq 60$  Jahren die höchsten Hospitalisierungsinzidenzen infolge von Pneumokokken-Pneumonien auf (s. Abb. 1 und Abb. 2).

In den Jahren 2007–2019 sind im Durchschnitt jährlich 2.417 Fälle einer **Sepsis durch *S. pneumoniae*** erfasst worden. 2020–2021 waren es 920 Fälle (–62%). Die durchschnittliche jährliche altersstandardisierte Inzidenz der Pneumokokken-Sepsis ist im gleichen Zeitraum von 2,9 auf 1,05/100.000 Einw. zurückgegangen. Personen im Alter von  $\geq 60$  Jahren haben von allen Altersgruppen die höchsten Inzidenzen für Pneumokokken-Septitiden (s. Abb. 1 und Abb. 3). Die Inzidenzen steigen mit zunehmendem Alter kontinuierlich und nahezu linear an.

In den Jahren 2007–2019 sind im Durchschnitt jährlich 473 Fälle einer **Pneumokokken-Meningitis** erfasst worden. 2020–2021 waren es 257 Fälle, was

Fälle/100.000 Einw.

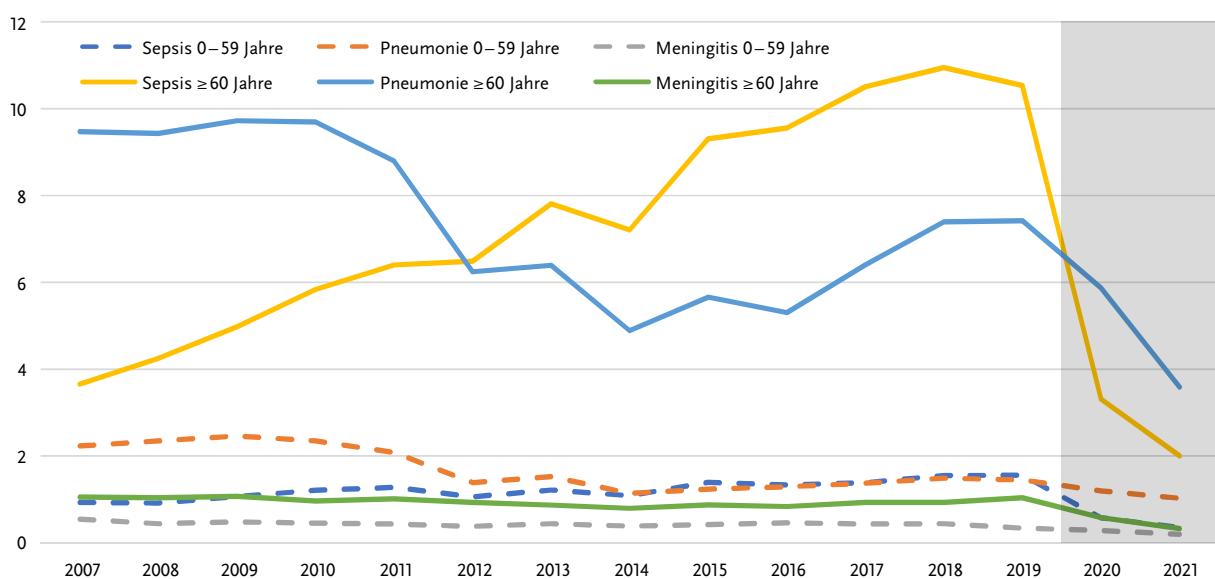
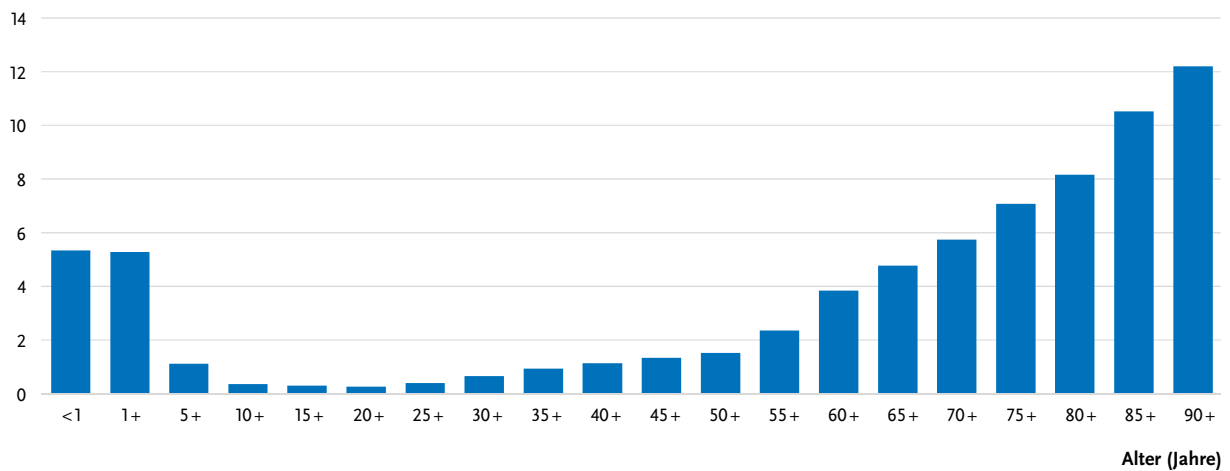


Abb. 1 | Inzidenz hospitalisierter Fälle mit Pneumokokken-Meningitis (ICD10-Diagnosecode G00.1), Pneumonie durch *S. pneumoniae* (J13) oder Sepsis durch *S. pneumoniae* (A40.3) in den Jahren 2007–2021 in Deutschland in den Altersgruppen 0–59 Jahre und  $\geq 60$  Jahre. Der grau unterlegte Bereich entspricht dem Zeitraum der COVID-19-Pandemie.

Quelle: Krankenhausdiagnosestatistik, Statistisches Bundesamt<sup>20</sup>

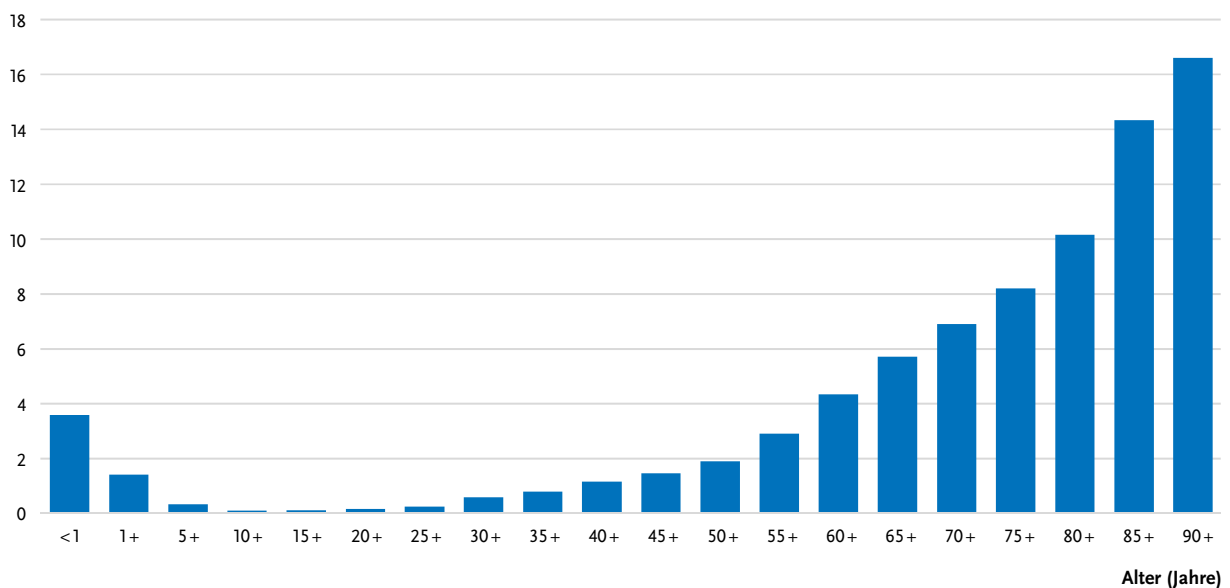


Fälle/100.000 der Altersgruppe



**Abb. 2** | Durchschnittliche altersstandardisierte Inzidenz für Pneumokokken-Pneumonien als Krankenhausdiagnose (ICD10-Diagnosecode J13) der Jahre 2017–2021 in Deutschland nach Altersgruppen. Quelle: Krankenhausdiagnosestatistik, Statistisches Bundesamt<sup>20</sup>

Fälle/100.000 der Altersgruppe



**Abb. 3** | Durchschnittliche altersstandardisierte Inzidenz für Pneumokokken-Sepsis als Krankenhausdiagnose (ICD10-Diagnosecode A40.3) der Jahre 2017–2021 in Deutschland nach Altersgruppen. Quelle: Krankenhausdiagnosestatistik, Statistisches Bundesamt<sup>20</sup>

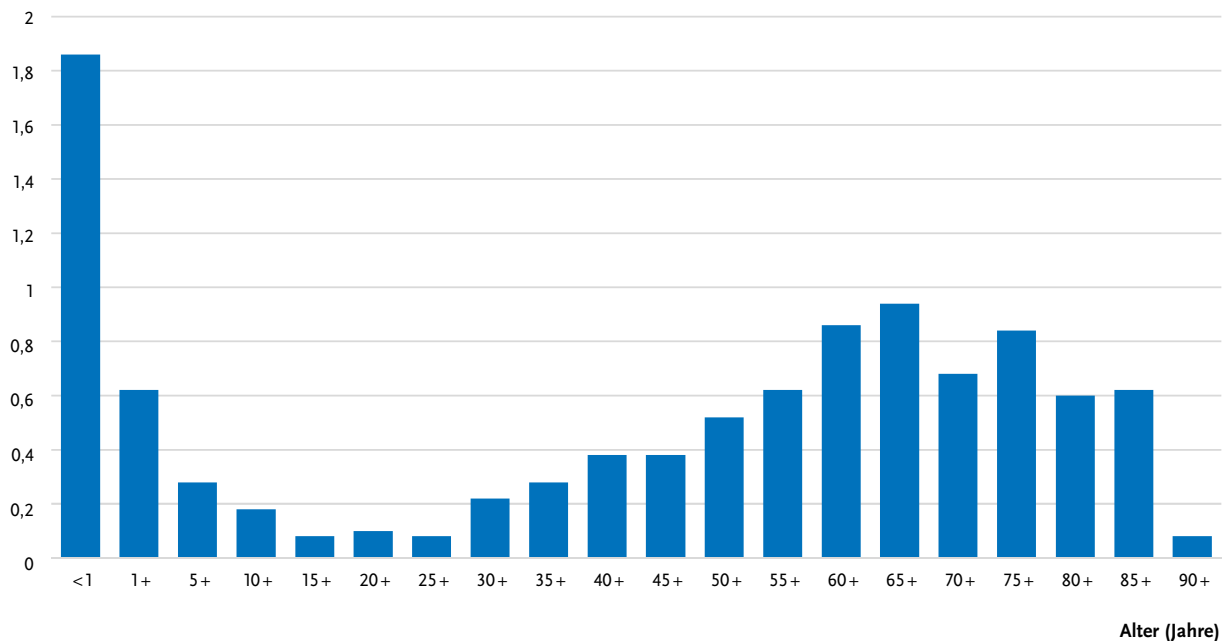
einen Rückgang von 46 % bedeutet. Die durchschnittliche jährliche altersstandardisierte Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis ist im gleichen Zeitraum von 0,6 auf 0,3/100.000 Einw. zurückgegangen. Meningitiden durch *S. pneumoniae* treten hauptsächlich bei Säuglingen auf (s. [Abb.1](#) und [Abb.4](#)). Die Inzidenz bei <1-Jährigen liegt bei 1,86/100.000. Bei älteren Kindern und Erwachse-

nen spielen Meningitiden mit Inzidenzen von <1/100.000 Einw. pro Jahr eine geringere Rolle (s. [Abb.4](#)).

### 3.3 Pneumonie, Sepsis und Meningitis durch *S. pneumoniae* als Todesursachen

Aus den Daten des Statistischen Bundesamtes geht hervor, dass in den Jahren 2010–2021 im Durch-

Fälle/100.000 der Altersgruppe

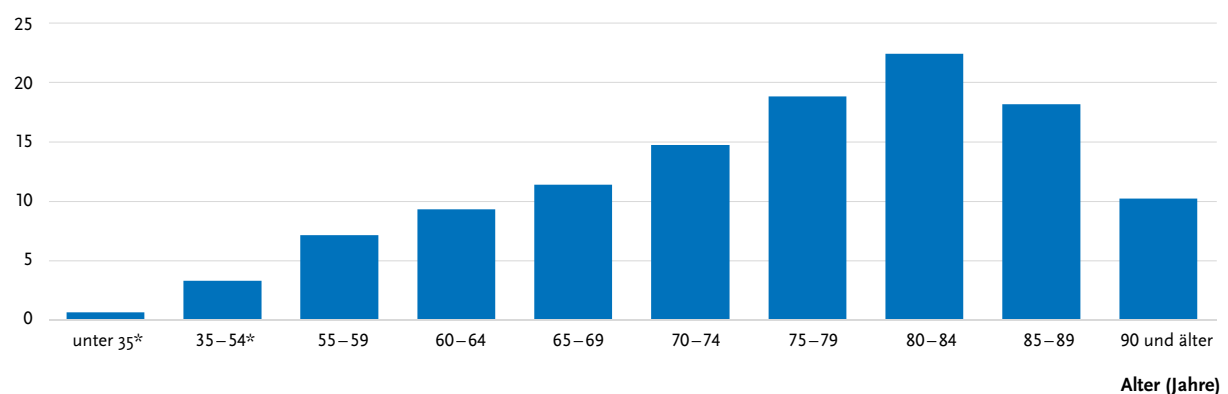


**Abb. 4** | Durchschnittliche altersstandardisierte Inzidenz für Pneumokokken-Meningitis als Krankenhausdiagnose (ICD10-Diagnosecode G00.1) der Jahre 2017–2021 in Deutschland nach Altersgruppen. Quelle: Krankenhausdiagnosestatistik, Statistisches Bundesamt<sup>20</sup>

schnitt pro Jahr in Deutschland 130 Personen an einer Pneumonie (J13), Sepsis (A40.3) oder Meningitis (G00.1) durch *S. pneumoniae* verstorben sind. Ab einem Alter von 55 Jahren ist ein Anstieg der Todesfälle zu beobachten, die meisten verstorbenen Personen waren jedoch über 60 Jahre alt (s. Abb. 5). Hier dargestellt sind die absoluten Todesfallzahlen

nach Altersgruppen in 5-Jahresschritten ab einem Alter von 55 Jahren. Für die Altersgruppen < 55 Jahre wurden uns aufgrund der geringen Fallzahlen größere Altersspannen übermittelt. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Zahlen mit den höheren Altersgruppen zu erreichen, haben wir jeweils die Mittelwerte von 5-Jahresschritten berechnet.

Anzahl Todesfälle (Diagnosen J13, G00.1, A40.3)



**Abb. 5** | Durchschnittliche jährliche Anzahl der Todesfälle durch Pneumokokken-Meningitis (ICD10-Diagnosecode G00.1), Pneumonie durch *S. pneumoniae* (J13) oder Sepsis durch *S. pneumoniae* (A40.3) in den Jahren 2010–2021 in Deutschland. Quelle: Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt<sup>20</sup>

\* Es wurden jeweils die 5-Jahres-Mittelwerte bezogen auf das Alter in 5-Jahresschritten verwendet.

#### 4. Impfziele und öffentliches Interesse an der Impfpfhlung

Ziel der Pneumokokken-Impfpfhlung der STIKO ist die Reduktion von IPD und von Pneumokokken-Pneumonien sowie der daraus resultierenden Folgen wie Hospitalisierung, Behinderung und Tod bei Personen im Alter von  $\geq 60$  Jahren und Personen mit Grundkrankheiten in Deutschland.<sup>13</sup> Ein sekundäres Ziel ist die Reduktion des Pneumokokken-Trägertums durch die Impfung mit Konjugatimpfstoffen.

Die Krankheitslast ist insbesondere bei Personen im Alter von  $\geq 60$  Jahren bedeutsam, daher besteht ein hohes öffentliches Interesse an der Impfpfhlung.

#### 5. Zielgruppen der Impfpfhlungen

Die bisherigen STIKO-Empfhlungen zur Pneumokokken-Impfung sind aufgrund der unterschiedlichen berücksichtigten Altersgruppen, Indikationen und Impfstoffe komplex. Neben der Standardimpfung für Säuglinge sowie für Personen im Alter von  $\geq 60$  Jahren empfhlt die STIKO – ebenso wie die Impfkommisionen der meisten anderen Industrieländer – die Impfung gegen Pneumokokken auch für bestimmte Risikogruppen (s. Tab. 1). 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.<sup>12</sup>

Für jede der drei Risikogruppen nennt die STIKO beispielhaft Krankheiten, die die Zuordnung 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.

Diese Indikationsgruppen bleiben von der vorliegenden Aktualisierung der Impfpfhlung unberührt. Es wurde keine Aktualisierung der Literatursuche zu den Risikogruppen durchgeführt.

#### 6. Serotypenverteilung in Deutschland

Die Typisierung der Pneumokokken-Stämme wird in Deutschland am Institut für Medizinische Mikrobiologie an der Uniklinik der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) in Aachen durchgeführt. Die häufigsten Serotypen aus Isolaten von PatientInnen mit IPD sind 3, 8 und 9N (2017–2020)<sup>10</sup> und bei PatientInnen mit *community-acquired pneumonia* (CAP) 3, 8 und 22F (2013–2019).<sup>23</sup> Tabelle 2 (Altersgruppe 18–59 Jahre) und Tabelle 3 (Altersgruppe  $\geq 60$  Jahre) zeigen die durchschnitt-

Alter	Impfpfhlung
2 Monate–2 Jahre	Standardimpfung mit einem PCV für Säuglinge
2–15 Jahre	Indikationsimpfung sequenziell mit PCV+PPSV23 aufgrund von <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Immundefizienz</li> <li>▶ anatomischen oder fremdkörperassozierten Risiken für Pneumokokken-Meningitis</li> <li>▶ sonstigen chronischen Krankheiten</li> </ul>
$\geq 16$ Jahre	Indikationsimpfung sequenziell mit PCV+PPSV23 aufgrund von <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Immundefizienz</li> <li>▶ anatomischen oder fremdkörperassozierten Risiken für Pneumokokken-Meningitis</li> </ul>
$\geq 16$ Jahre	Indikationsimpfung mit PPSV23 bei sonstigen chronischen Krankheiten (Liste s. Tab. 2 <i>Epid Bull</i> 4/2023)
$\geq 60$ Jahre	Standardimpfung mit PPSV23
Berufliche Indikation	Impfpfhlung
Berufliche Tätigkeiten wie Schweißen und Trennen von Metallen, die zu einer Exposition gegenüber Metallrauchen einschließlich metalloxidischen Schweißrauchen führen (weitere Informationen siehe <sup>23</sup> )	Indikationsimpfung mit PPSV23

Tab. 1 | Pneumokokken-Impfpfhlungen der STIKO nach Alter, Stand Januar 2023

liche jährliche Anzahl typisierter Isolate von PatientInnen mit IPD sowie die prozentualen Anteile der Serotypen entsprechend der Impfstoffzusammensetzungen.<sup>24</sup> Die Zeiträume vor (2012/13–2019/20) und während der COVID-19-Pandemie (2020/21–2021/22) sind dabei separat dargestellt. Die mit der COVID-19-Pandemie verbundenen Infektionsschutzmaßnahmen spiegeln sich in der rückläufigen Anzahl typisierter Isolate wider. Im Pandemiezeitraum wurde für die Altersgruppe der 18–59-Jährigen eine geringfügige Zunahme der in der PCV13-Impfung enthaltenen Serotypen (+2,1%) sowie ein leichter Rückgang der in der PPSV23-Impfung enthaltenen Serotypen (–3,2%) beobachtet. Bei den ≥60-Jährigen fiel der Rückgang von PPSV23-Impfstoffserotypen im Pandemiezeitraum noch etwas deutlicher aus (–4,6%). Auffallend rückläufig waren in dieser Altersgruppe auch die PCV20-Serotypen (–4,0%) sowie PCV15-Serotypen (–3,3%) zu Gunsten der PCV13-Serotypen (+0,8%) und vor allem von den Serotypen, die in keinem der Impfstoffe enthalten sind.

## 7. Daten zum Trägertum

Die Kolonisierung der oberen Atemwege durch Pneumokokken ist eine Voraussetzung für eine IPD oder Nicht-IPD. Nicht alle Serotypen tragen gleichermaßen zur Krankheitslast bei, nicht jede Kolonisierung führt zu einer Pneumokokken-Erkrankung und nicht jeder IPD geht eine längere nachweisbare Kolonisation mit dem entsprechenden Pneumokokken-Serotyp voran. Der Serotyp 8 wird zum Beispiel bei Studien zur Kolonisierung im Kindesalter kaum nachgewiesen, tritt aber häufig bei invasiven Erkrankungen in dieser Altersgruppe auf. Dies lässt vermuten, dass bei dem Serotyp 8 entweder nahezu alle Träger rasch zu Fällen werden (ausgeglichenes *Case-Carrier-Ratio*) oder die Kolonisierung von kurzer Dauer ist.<sup>25</sup> Kinder und Jugendliche ≤15 Jahre haben eine höhere Besiedlungsrate als Jugendliche >15 Jahre und Erwachsene.<sup>26</sup> Die Besiedlungsdauer ist ebenfalls altersabhängig. Bei Kleinkindern <1 Jahr beträgt die Besiedlung im Durchschnitt 74 Tage, im Alter von 1–4 Jahren 41 Tage und bei >18-Jährigen 25 Tage.<sup>27</sup>

Impfstoff	Durchschnittliche Anzahl 2012/13–2019/20	Anteil (%)	Durchschnittliche Anzahl 2020/21–2021/22	Anteil (%)
PCV13	240	32,9	167	35,0
PCV15	297	40,7	189	39,6
PCV20	507	69,6	317	66,5
PPSV23	564	77,4	354	74,2
Gesamt*	729	–	477	–

**Tab. 2** | Durchschnittliche Anzahl der typisierten Isolate von PatientInnen mit IPD pro Saison und Anteil der in den jeweiligen Impfstoffen enthaltenen Serotypen (s. Abb. 6) in % für die Altersgruppe 18–59 Jahre.

\* Gesamtzahl enthält auch Serotypen, die nicht in den Impfstoffen enthalten sind.

Impfstoff	Durchschnittliche Anzahl 2012/13–2019/20	Anteil (%)	Durchschnittliche Anzahl 2020/21–2021/22	Anteil (%)
PCV13	626	32,7	387	33,5
PCV15	816	42,7	455	39,4
PCV20	1.223	63,9	692	59,9
PPSV23	1.366	71,4	772	66,8
Gesamt*	1.913	–	1.156	–

**Tab. 3** | Durchschnittliche Anzahl der typisierten Isolate von PatientInnen mit IPD pro Saison und Anteil der in den jeweiligen Impfstoffen enthaltenen Serotypen (s. Abb. 6) in % für die Altersgruppe ≥60 Jahre.

\* Gesamtzahl enthält auch Serotypen, die nicht in den Impfstoffen enthalten sind.

Bei Kindern konnte nach PCV-Impfung eine Abnahme der Kolonisierung für die im jeweiligen Impfstoff enthaltenen Serotypen gezeigt werden.<sup>28</sup> Eine Haushaltsstudie aus dem Jahr 2005, die in Großbritannien durchgeführt wurde, kommt zu einer Kolonisierungsrate des oberen Respirationstrakt von 40–60 % für Kinder < 5 Jahre.<sup>2</sup> In einer Studie aus dem Jahr 2021 von Rose et al. wird bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 7 Jahren eine Pneumokokken-Kolonisierungsrate von 10–80 % angenommen.<sup>29</sup> Eine prospektive Studie, die im Zeitraum von 2008–2014 in Deutschland durchgeführt wurde, hat gezeigt, dass die Besiedlung mit dem Alter zunimmt (im Alter von 2 Monaten: 14,7 %; im Alter von 5 Jahren 42,2 %). Proben wurden im Alter von 2 Monaten, 12 Monaten, 18 Monaten sowie 5 Jahren (60 Monaten) abgenommen. Bei der vierten Probenentnahme mit 5 Jahren im Oktober 2013 wurden am häufigsten die Serotypen 3, 11A, 22F, 23A und 24F nachgewiesen. Im Studienverlauf haben die in PCV7 enthaltenen Serotypen bei der Kolonisierung stark abgenommen, bis hin zu keinem Nachweis im Jahr 2014. In PCV13 zusätzlich enthaltene Serotypen wurden zu Beginn der Studie im Jahr 2009 in ca. 30 % der Proben nachgewiesen. Zum Ende der Studie (2014) konnten in PCV13 enthaltene Serotypen nur noch in 10 % der Proben nachgewiesen werden.<sup>29</sup> Risikofaktoren für eine Besiedlung im Kindesalter sind hauptsächlich die Anzahl der Geschwisterkinder und der Besuch einer Betreuungseinrichtung.<sup>30</sup>

Daten für Personen  $\geq 18$  Jahre sind heterogen und reichen von einer Kolonisierung mit jeglichen Pneumokokken-Serotypen von 6,5 %<sup>31</sup> bis zu 18 %<sup>32</sup>

der Studienpopulationen. Serotyp 3 ist der am häufigsten nachgewiesene Serotyp bei einer Kolonisierung mit *S. pneumoniae* im Erwachsenenalter. Bei der Mehrzahl der verbleibenden Serotypen handelt es sich um Nicht-Impfstoffserotypen. Es konnte jedoch auch eine anhaltende Zirkulation der Serotypen 19A und 19F festgestellt werden.<sup>31</sup> Bei Erwachsenen scheint es einen direkten positiven Effekt jeglicher Impfung gegen Pneumokokken zu geben, der mit einem reduzierten Risiko der Besiedlung einhergeht.<sup>33</sup> Risikofaktoren im Erwachsenenalter für eine Besiedlung sind ein häufiger Kontakt mit Kindern unter 5 Jahre, Rauchen und die Unterbringung in Einrichtungen der Pflege.<sup>34,35</sup>

## 8. Pneumokokken-Impfstoffe

In Deutschland stehen derzeit fünf Impfstoffe gegen Pneumokokken-Erkrankungen zur Verfügung, die jeweils eine unterschiedliche Serotypenabdeckung aufweisen (s. Abb. 6). Synflorix, Prevenar, Vaxneuvance und Apexxnar sind Konjugatimpfstoffe, während Pneumovax23 ein reiner Polysaccharidimpfstoff ist.

Zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von PCV20 bei Erwachsenen wurde ein systematisches Review (SR) erstellt. Zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von PCV15 und zur Aktualisierung der Evidenz zur Wirksamkeit und Schutzdauer von PCV13 und PPSV23 wurde eine systematisierte Literatursuche durchgeführt. Diese Daten werden in Kapitel 8.4 und 8.5 in verkürzter Form dargestellt.

Impfstoff (Hersteller)	Serotypenabdeckung																							
	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20
Synflorix10 (GSK)	1	–	4	5	–	6B	7F	9V	14	18C	–	19F	23F											
Prevenar13 (Pfizer)	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F											
Vaxneuvance, PCV15 (MSD)	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	22F	33F									
Apexxnar, PCV20 (Pfizer)	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B				
Pneumovax23 (MSD)	1	3	4	5	–	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20

**Abb. 6** | Übersicht über die Serotypenabdeckung der in der EU zugelassenen Pneumokokken-Impfstoffe (Stand März 2023).  
Quelle: Fachinformationen der einzelnen Impfstoffe

### 8.1 Methodik des SR zur Sicherheit und Wirksamkeit des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs PCV20

Für den SR zu PCV20 wurden die beiden Datenbanken *PubMed* und *Embase* mit Stand vom 17.1.2023 durchsucht. Suchbegriffe waren dabei u. a. „Pneumococcal Vaccines“, „pcv20“ und „prevnar20“ (s. [Anhang](#)). Studien wurden nach den folgenden Kriterien eingeschlossen:

- ▶ Studienpopulation: Gesunde Personen ab 18 Jahre jeden Geschlechts, die in Industrieländern leben und nicht zu einer indigenen Minderheit gehören.
- ▶ Intervention und Vergleichsgruppen: Einmalige Impfung mit dem PCV20 im Vergleich zu Personen, die gar nicht oder mit einem anderen Pneumokokken-Impfstoff als PCV20 geimpft wurden, die Placebo oder einen Nicht-Pneumokokken-Impfstoff erhalten haben.
- ▶ Endpunkte: Sicherheit (lokale und systemische Reaktionen innerhalb eines Monats nach der Impfung, schwere unerwartete Ereignisse (*serious adverse events*, SAE) und schwere unerwartete Ereignisse von speziellem Interesse (*adverse events of special interest*, AESI) innerhalb von sechs Monaten) und Wirksamkeit des PCV20-Impfstoffs (Verhinderung von Pneumokokken-Pneumonie und IPD sowie von Hospitalisierungen und Todesfällen im Zusammenhang mit einer Pneumokokken-Infektion).

Da die Suchstrategie keine Suchbegriffe zur Studienpopulation beinhaltet, wurde diesbezüglich keine Eingrenzung vorgenommen. Mögliche Publikationen, die Personen mit Immundefizienz oder anderen Grunderkrankungen einschließen, wären somit trotz der benannten Eingrenzung identifiziert und berücksichtigt worden.

Zur Evaluierung der Sicherheit von PCV20 wurden folgende **Sicherheitsendpunkte** ausgewertet: Schmerzen an der Einstichstelle innerhalb von zehn Tagen nach der Impfung, systemische Reaktionen wie Fieber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , Kopfschmerzen und Muskelschmerzen (Gliederschmerzen) innerhalb von sieben Tagen sowie Mortalität und SAE innerhalb von sechs Monaten nach der Impfung und andere unerwünschte Ereignisse (*other adverse events*, AE) innerhalb des ersten Monats. Aufgrund der ähnli-

chen Studiendesigns und Populationen der eingeschlossenen Studien wurde eine Meta-Analyse durchgeführt. Unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode und des *random effect models* wurden die Risikoraten (RR) und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für alle Sicherheitsendpunkte (außer Mortalität) für die Altersgruppen 18–59 Jahre und  $\geq 60$  Jahre berechnet. Zur Erstellung der Analysen wurde die Cochrane-Software Review Manager genutzt (siehe <https://revman.cochrane.org>). Die Ergebnisse der Sicherheitsdaten werden im Folgenden in tabellarischer Form und narrativ dargestellt, die Forest Plots pro Endpunkt und Altersgruppe befinden sich im [Anhang](#).

Aufgrund der in verschiedenen Studien gezeigten klinischen Wirksamkeit von PCV13 und PPSV23<sup>36</sup> konnten Immunogenitätsdaten als Surrogatmarker für die Wirksamkeit berücksichtigt werden, wenn keine klinischen Daten zur Verfügung standen. Hierfür wurden Blutproben der Studienteilnehmenden analysiert, welche unmittelbar vor und einen Monat nach der Impfung mit PCV20 oder PCV13 bzw. PPSV23 entnommen wurden. Die immunologische Wirkung, die die verabreichten Pneumokokken-Impfstoffe auslösten, wurde pro Serotyp als geometrischer Mittelwert (*geometric mean ratios*, GMR) der opsonophagozytierenden Antikörpertiter (*serotype-specific opsonophagocytic* [OPA]-Titer) angegeben. Mit dem OPA-Assay kann *in vitro* die Fähigkeit der Antikörper, eine komplementvermittelte Phagozytose auszulösen, gemessen werden.<sup>37</sup> Für Studien, in der ausschließlich die *geometric mean titer* (GMT) der Interventions- bzw. Kontrollgruppe genannt waren, wurden die GMR und KI unter Anwendung des bayesianischen Ansatzes zur vergleichenden Darstellung vom Studienteam selbst berechnet.

Da für die Pneumokokken-Impfung kein serologischer Schwellenwert etabliert ist, bei dem sicher von einem Schutz ausgegangen werden kann, wurden die von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) definierten Kriterien verwendet. Ausschlaggebend war hierbei die Einhaltung des Kriteriums der Nicht-Unterlegenheit der durch PCV20-initiierten Immunantwort gegen die 13 Serotypen, welche auch in PCV13 enthalten sind, sowie gegen die sieben zusätzlichen Serotypen, die durch PPSV23

abgedeckt sind. Das Kriterium galt als erfüllt, wenn die untere Grenze des KI den Wert von 0,5 nicht unterschritt. Ein Wert von 1 ist als eine in beiden Gruppen gleich ausgeprägte Immunantwort zu interpretieren.

Berücksichtigt wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) oder Beobachtungsstudien mit einer Vergleichsgruppe, die in einem Peer-Review-Verfahren veröffentlicht wurden. Das Protokoll für den SR wurde in PROSPERO registriert (CRD42023386762) und das Manuskript für die geplante Veröffentlichung befindet sich in Bearbeitung.

## 8.2 Ergebnisse der Literaturübersicht zu PCV20

Im Rahmen der systematischen Literatursuche wurden 5.564 Referenzen identifiziert und nach Ausschluss der Duplikate und irrelevanten Referenzen 115 Volltexte gesichtet (Flowchart und Liste der eingeschlossenen Referenzen siehe Anhang). Sechs Studien erfüllten die Einschlusskriterien für die Er-

gebnisauswertung.<sup>38–43</sup> Es wurden keine Studien identifiziert, die die Wirksamkeit gegen die oben benannten klinischen Endpunkte untersuchen. Bei den sechs eingeschlossenen RCT handelt es sich um zwei Phase 1-, eine Phase 2- und drei Phase 3-Studien, die die Sicherheit und Immunogenität von PCV20 untersuchen. Alle Studien wurden von Pfizer finanziert und an Standorten in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) sowie Schweden durchgeführt. Die Anzahl der eingeschlossenen Teilnehmenden variierte zwischen 66<sup>38</sup> und 3.889.<sup>39</sup> Drei Studien inkludierten Personen  $\geq 60$  Jahre<sup>39,41,43</sup> und vier Arbeiten die Gruppe der 18–59-Jährigen.<sup>38–40,42</sup> In allen sechs Studien überwog der Anteil der weiblichen Teilnehmenden (s. Tab. 4).

Studien, die Personen mit instabilen Grunderkrankungen oder Immundefizienz einschlossen, wurden nicht identifiziert. Eine *post-hoc*-Analyse<sup>44</sup> auf der Grundlage von aggregierten Daten aus den beiden Studien von Essink et al.<sup>39</sup> und Klein et al.<sup>42</sup>

Studie	Studien-design	Land	Finanzierung	Population	Teilnehmende (N)	Durchschnittsalter in Jahren (SD)	Anteil weiblicher Personen in %	Eingeschlossene Endpunkte	Vergleichsintervention
Cannon 2021 <sup>43</sup>	RCT, open-label Phase 3	USA, Schweden	Pfizer	$\geq 65$ Jahre <sup>1</sup> mit vorheriger Pneumokokken-Impfung	875	70,3 (4,84)	54,5	Sicherheit	PCV13 oder PPSV23
Essink 2021 <sup>39</sup>	RCT, verblindet Phase 3	USA, Schweden	Pfizer	$\geq 18$ Jahre (18–49, 50–59, $\geq 60$ ) <sup>1</sup> ohne vorherige Pneumokokken-Impfung	3.889	60,0 (11,15)	59,9	Sicherheit, Immunogenität	PCV13 oder PCV13 + PPSV23
Klein 2021 <sup>42</sup>	RCT, verblindet Phase 3	USA	Pfizer	18–49 Jahre <sup>1</sup> ohne vorherige Pneumokokken-Impfung	1.708	35,3 (9,03)	65,3	Sicherheit, Immunogenität	PCV13
Hurley 2020 <sup>41</sup>	RCT, verblindet Phase 2	USA	Pfizer	60–64 Jahre <sup>1</sup> ohne vorherige Pneumokokken-Impfung	443	62,0 (1,41)	56,0	Sicherheit, Immunogenität	PCV13 + PPSV23
Fitz-Patrick 2021 <sup>40</sup>	RCT, verblindet Phase 1	USA	Pfizer	18–49 Jahre (gesunde japanische Erwachsene) ohne vorherige Pneumokokken-Impfung	103	31,3 (10,12)	59,2	–	PCV7 oder PCV13
Thompson 2019 <sup>38</sup>	RCT, verblindet Phase 1	USA	Pfizer	18–49 Jahre (gesunde Erwachsene) ohne vorherige Pneumokokken-Impfung	66	32,1 (8,3)	57,6	–	Tdap

Tab. 4 | Charakteristika der in den systematischen Review eingeschlossenen Studien zur Sicherheit und Immunogenität des 20-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs.

SD = Standardabweichung; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; USA = Vereinigte Staaten von Amerika; Tdap = Tetanus-, Diphtherie- und azellulärer Pertussis-Impfstoff

<sup>1</sup> Gesunde Teilnehmende mit oder ohne vorbestehende stabile Erkrankungen

untersuchte eine Teilpopulation von etwa 1.300 Personen (18–64 Jahre) mit einigen Risikofaktoren für eine schwere Pneumokokken-Erkrankung (u. a. Rauchen, Diabetes mellitus und chronische Lungenerkrankung). Immunsupprimierte Personen waren auch hier ausgeschlossen. Es zeigte sich ein ähnliches immunologisches Bild wie in den Primärstudien, die Sicherheit wurde in der *post-hoc*-Analyse nicht untersucht.

Für die Auswertung und Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von PCV20 wurden aufgrund der kleinen Studienpopulation der Phase 1-Studien und der damit einhergehenden begrenzten Aussagekraft nur die Phase 2- und 3-Studien herangezogen.<sup>39,41–43</sup> Die Auswertung erfolgte in zwei Altersgruppen (18–59 und  $\geq 60$  Jahre). Die Ergebnisse zur Gesamtpopulation werden in der geplanten Publikation zum SR präsentiert. In der jüngeren Altersgruppe erhielten alle Kontrollgruppen PCV13, in der älteren Altersgruppe unterscheiden sich diese. Hier erhielten die Vergleichsgruppen entweder PCV13, PPSV23 oder beide Impfstoffe im Abstand von einem Monat. Dadurch, dass die Daten zu den Sicherheitsendpunkten „Schmerzen an der Einstichstelle“, „Fieber“, „Kopfschmerzen, Gliederschmerzen“ und „AE“ nach einem Monat und somit vor der Gabe von PPSV23 erhoben wurden, bilden diese den Vergleich von PCV20 zu PCV13 ab. Lediglich in einer Studie<sup>43</sup> wird der Vergleich von PCV20 mit PPSV23 gezeigt. Für die verbleibenden Sicherheitsendpunkte waren die Vergleiche unterschiedlich (s. Forest Plots im Anhang).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Sicherheitsdaten aus vier Studien, jedoch aus insgesamt sieben Studienvergleichen dargestellt. Dies resultiert daraus, dass in Essink et al.<sup>39</sup> drei Altersgruppen aus drei separaten Studienarmen (18–49, 50–59,  $\geq 60$  Jahre) und in Cannon et al.<sup>43</sup> zwei verschiedene Vergleichsinterventionen (PCV13 oder PPSV23) abgebildet werden. Die Datenextraktion erfolgte unter Zuhilfenahme der Publikationen sowie den Studieninformationen auf ClinicalTrials.gov.<sup>45–48</sup>

## 8.2.1 Sicherheit von PCV20

### **Sicherheitsdaten für die Altersgruppe $\geq 60$ Jahre**

Für den Endpunkt „Schmerzen an der Einstichstelle“ wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den PCV20- und den Vergleichsgruppen festgestellt (RR 1,04 [95 % KI 0,99–1,10]) (s. Tab. 5). Fieber  $\geq 38^\circ\text{C}$  trat in beiden Kohorten selten auf. Häufiger berichtete Reaktionen nach der Impfung waren Kopfschmerzen sowie Muskel- bzw. Gliederschmerzen. In den PCV20-Gruppen war das Risiko für Kopfschmerzen nach der Impfung im Vergleich zur PCV13 um 10 % reduziert (RR 0,90 [95 % KI 0,80–1,01]). Das Auftreten von Muskel- bzw. Gliederschmerzen war in beiden Kohorten ähnlich häufig (RR 0,99 [95 % KI 0,84–1,18]). Beide Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Über alle vier Phase 2- und Phase 3-Studien<sup>39,41–43</sup> hinweg wurde von einem Todesfall in der PCV20-Kohorte berichtet. Der Todesfall war die Folge einer traumatischen Verletzung und stand nicht im Zusammenhang mit der Impfung.<sup>39</sup> SAE traten in beiden Vergleichsgruppen ebenfalls selten auf, das Risiko war in den PCV20-Gruppen jedoch um 10 % erhöht (RR 1,10 [95 % KI 0,74–1,64]). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Für keines der aufgetretenen AE wurde laut StudienautorInnen von dem zuständigen Gremium ein Zusammenhang mit der Intervention postuliert. Auch für den Endpunkt „andere AE“ ließ sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen erkennen.

### **Sicherheitsdaten für die Altersgruppe 18–59 Jahre**

In der jüngeren Altersgruppe wurde für den Endpunkt „Schmerzen an der Einstichstelle“ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet (RR 1,02 [95 % KI 0,97–1,08]) (s. Tab. 6). Fieber  $\geq 38^\circ\text{C}$  trat in Relation zur Gesamtgröße der Gruppen häufiger auf als in der älteren Altersgruppe. Das Risiko war in den PCV20-Gruppen um 14 % erhöht, jedoch statistisch nicht signifikant (RR 1,14 [95 % KI 0,43–3,03]). Kopfschmerzen traten nach der Impfung in beiden Gruppen ähnlich häufig auf (764/2.122 vs. 170/466; RR 0,98 [95 % KI 0,86–1,12]) wie auch Muskel- bzw. Gliederschmerzen (RR 0,98 [95 % KI 0,89–1,07]). In der jüngeren Altersgruppe wurde kein Todesfall nach der Impfung berichtet. Das Risiko für SAE war nach der PCV20-Impfung 13 % geringer als nach der Impfung mit PCV13, der



Sicherheitsendpunkt	Ereignisse in PCV20-Gruppen	N/Gesamt PCV20	Ereignisse Kontrollen <sup>1</sup>	N/Gesamt Kontrollgruppen <sup>1</sup>	Risk Ratio (95 % KI) (gewichtet, N = 4 Studien)
Todesfall	1 <sup>2</sup>	2.227	0	1.961	–
Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE)	53 <sup>3</sup>	2.227	44 <sup>3</sup>	1.961	1,10 (0,74 – 1,64)
Andere unerwünschte Ereignisse (AE)	1.560	2.227	1.392	1.961	1,00 (0,93 – 1,08)
Schmerzen an der Einstichstelle	1.238	2.223	1.044	1.952	1,04 (0,99 – 1,10)
Fieber > 38°C	16	2.223	15	1.952	0,96 (0,44 – 2,08)
Kopfschmerzen	448	2.223	449	1.952	0,90 (0,80 – 1,01)
Muskel- oder Gliederschmerzen	847	2.223	730	1.952	0,99 (0,84 – 1,18)

**Tab. 5 |** Absolute Anzahl der aufgetretenen Ereignisse nach der Impfung mit PCV20 im Vergleich zur Impfung mit PCV13 und/oder PPSV23 und gewichtete Risikorate (*risk ratios*) mit 95 % KI in der Altersgruppe  $\geq 60$  Jahre aus einer Meta-Analyse

<sup>1</sup> PCV13, PPSV23 oder PCV13 + PPSV23

<sup>2</sup> Bei dem Todesfall handelte es sich um eine traumatische Verletzung, die als nicht mit der Intervention im Zusammenhang stehend gewertet wurde.

<sup>3</sup> Beobachtungszeitraum für SAE in Hurley et al.<sup>41</sup> 12 Monate

Sicherheitsendpunkt	Ereignisse in PCV20-Gruppen	N/Gesamt PCV20	Ereignisse in PCV13-Gruppen	N/Gesamt PCV13-Gruppen	Risk Ratio (95 % KI) (gewichtet, N = 3 Studien)
Todesfall	0	2.132	0	468	–
Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE)	13	2.132	2	468	0,87 (0,19 – 4,02)
Andere unerwünschte Ereignisse (AE)	1.858	2.132	404	468	1,00 (0,93 – 1,07)
Schmerzen an der Einstichstelle	1.658	2.122	353	466	1,02 (0,97 – 1,08)
Fieber > 38°C	26	2.122	5	466	1,14 (0,43 – 3,03)
Kopfschmerzen	764	2.122	170	466	0,98 (0,86 – 1,12)
Muskel- oder Gliederschmerzen	1.292	2.122	285	466	0,98 (0,89 – 1,07)

**Tab. 6 |** Absolute Anzahl der aufgetretenen Ereignisse nach der Impfung mit PCV20 im Vergleich zur Impfung mit PCV13 und gewichtete Risikorate (*risk ratios*) mit 95 % KI in der Altersgruppe 18–59 Jahre aus einer Meta-Analyse

Unterschied war jedoch nicht signifikant (RR 0,87 [95 % KI 0,19–4,02]). Auch hier ergaben sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang mit den erfolgten Impfungen. Andere AE traten wie in der älteren Altersgruppe gleich häufig auf (RR 1,00 [95 % KI 0,93–1,07]).

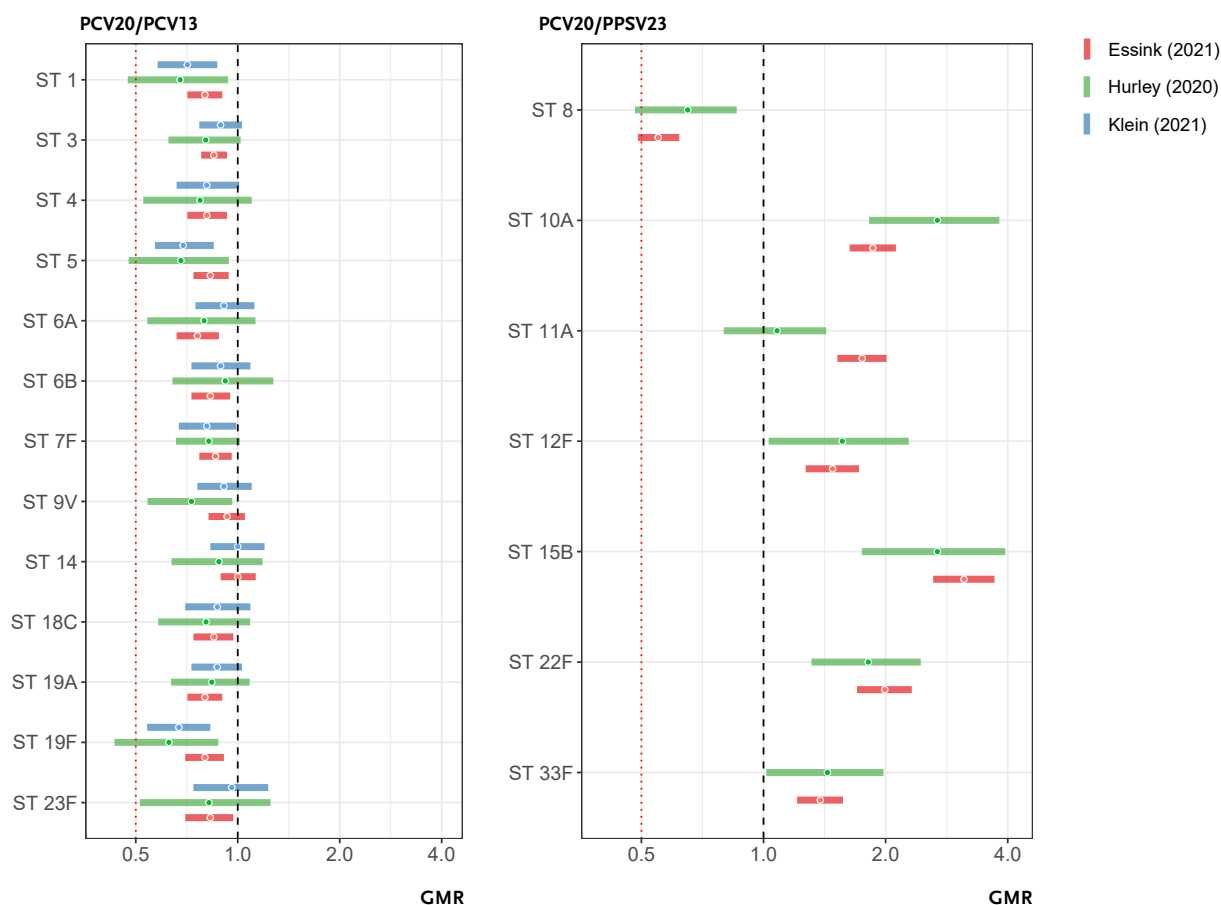
In beiden Altersgruppen liegt für alle untersuchten Endpunkte **keine Evidenz für Unterschiede in der Verträglichkeit und Sicherheit** zwischen PCV20 und PCV13 und/oder PPSV23 vor.

### 8.2.2 Effektivität und Immunogenität von PCV20

Bisher fehlen Daten zur Wirksamkeit von PCV20 gegen die definierten klinischen Endpunkte. Die

durch die Pneumokokken-Impfstoffe ausgelöste Antikörperantwort im Vergleich zu einem anderen Pneumokokken-Impfstoff werden aus drei der sechs Studien und nicht nach Altersgruppen unterteilt berichtet.<sup>39,41,42</sup> Die OPA-Titer nach PCV20-Impfung wurden mit denen der Kontrollgruppen für jeden Serotyp verglichen und die GMR berechnet (zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse in Abb. 7). In zwei Studien wurden die GMR-Werte für die Altersgruppe 18–49 Jahre im Vergleich zu PCV13<sup>42</sup> bzw. für die Gruppe der  $\geq 60$ -Jährigen im Vergleich zu PCV13 und PPSV23 berichtet.<sup>39</sup> Für die Studie, in der keine GMR und zugehörige KI (Altersgruppe 60–64 Jahre) angegeben waren, wurden diese wie oben beschrieben berechnet.<sup>41</sup> Die

## Serotyp (ST)



**Abb. 7 |** Darstellung der Immunogenitätsdaten durch den Vergleich der geometrischen Mittelwerte (GMR) der funktionalen Antikörper (*serotype-specific opsonophagocytic* [OPA]-Titer) nach Impfung mit PCV20 im Vergleich zu der jeweiligen Kontrollgruppe (PCV13 bzw. PPSV23) (Klein 2021: Altersgruppe 18–49 Jahre,<sup>42</sup> Essink 2021: Altersgruppe  $\geq 60$  Jahre,<sup>39</sup> Hurley 2020: Altersgruppe 60–64 Jahre<sup>41</sup>).

Schätzer sind aufgrund der kleinen Teilnehmendenzahl in den Gruppen und der Tatsache, dass die Darstellung der vergleichenden Immunaktivität nicht das definierte Studienziel war, jedoch nur bedingt aussagekräftig. Bei allen eingeschlossenen Personen handelt es sich um Immungesunde mit oder ohne vorbestehende stabile Erkrankungen.

Unter Berücksichtigung der drei Studien wurde die Nicht-Unterlegenheit von PCV20 für die in PCV13 enthaltenen Serotypen erreicht, mit Ausnahme der Serotypen 1, 5 und 19F in einer Studie.<sup>41</sup> Für die sieben zusätzlichen Serotypen in PCV20, welche ebenfalls in PPSV23 enthalten sind, wurde die Nicht-Unterlegenheit von PCV20 in beiden Studien mit Ausnahme von Serotyp 8 für alle Serotypen nachge-

wiesen.<sup>39,41</sup> Für sechs Serotypen war die ausgelöste Immunantwort von PCV20 deutlich stärker ausgeprägt.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass zur klinischen Wirksamkeit von PCV20 keine Daten vorliegen. Die Grundlage für die Bewertung der Immunogenität bilden zwei Phase 3- und eine Phase 2-Studie. Diese zeigen eine bedingte Unterlegenheit von PCV20 bei vier Serotypen (1, 5, 8 und 19F).

### 8.2.3 Bewertung der Studienqualität

Für die Bewertung der Qualität der in den SR eingeschlossenen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von PCV20 wurde der GRADE-Ansatz (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and*

Evaluations) genutzt. Damit wird das Vertrauen in die vorliegende Evidenz zu vorab ausgewählten Endpunkten mit Hilfe von fünf Domänen (*risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, publication bias*) und in vier Stufen (hoch, moderat, niedrig, sehr niedrig) bewertet.<sup>49</sup> Aufgrund der separaten Ergebnisdarstellung erfolgt die Qualitätsbewertung ebenfalls getrennt für beide Altersgruppen (s. Tab. 7 und Tab. 8). Detaillierte tabellarische Übersichten der Gesamtbewertung befinden sich im Anhang.

Für Personen  $\geq 60$  Jahre (s. Tab. 7) besteht für die vorliegende Evidenz zum Auftreten von SAE eine moderate Verlässlichkeit, da die Stichprobengröße zu klein ist, um seltene oder sehr seltene Ereignisse

zu erkennen. Für die Sicherheitsendpunkte „Fieber  $>38^{\circ}\text{C}$ “ und „Kopfschmerzen“ wird die Verlässlichkeit in die Daten als „hoch“ bewertet, für die Immunogenität aufgrund mehrerer Domänen hingegen als „niedrig“. Letzteres ergibt sich daraus, dass keine Daten zur klinischen Wirksamkeit (VE) von PCV20 vorliegen und die Immunogenität als Surrogat verwendet wurde. Zudem variierte die Anzahl der untersuchten Serumproben und berichteten OPA-Ergebnisse pro Serotyp, weshalb aufgrund von teilweise fehlenden Daten ein hohes Verzerrungsrisiko (*risk of bias*) vermutet wird. Insgesamt liegt damit ein sehr heterogenes Bild hinsichtlich des Vertrauens in die Evidenz zu den ausgewählten Endpunkten in dieser Altersgruppe vor.

Endpunkt	Geschätzter absoluter Effekt		Relativer Effekt (95 % KI)	Anzahl der Teilnehmenden (Studien)	Verlässlichkeit der Evidenz
	Risiko mit PCV13/PPSV23	Risiko mit PCV20			
Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) (nach 6 Monaten)	22 pro 1.000	25 pro 1.000 (17–37)	RR 1,10 (0,74–1,64)	4188 (3 RCTs)	Moderat <sup>a</sup>
Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ (nach 7 Tagen)	8 pro 1.000	7 pro 1.000 (3–16)	RR 0,96 (0,44–2,08)	4175 (3 RCTs)	Hoch
Kopfschmerzen (nach 7 Tagen)	230 pro 1.000	207 pro 1.000 (184–232)	RR 0,90 (0,80–1,01)	4175 (3 RCTs)	Hoch
Immunogenität (erhoben mittels OPA GMR) (nach 1 Monat)	–	–	–	3273 (2 RCTs)	Niedrig <sup>b,c</sup>

**Tab. 7 |** Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit und Immunogenität von PCV20 für Personen  $\geq 60$  Jahre  
KI = Konfidenzintervall; RR = Risk Ratio; GMR = Geometric Mean Ratio

- a Stichprobengröße zu klein, um seltene oder sehr seltene Ereignisse zu erkennen. (seltene Ereignisse: 1 in 1.000 bis 1 in 10.000, d. h. 0,01 % bis 0,1 %; sehr selten:  $<1$  in 10.000, d. h.  $<0,01$  %.)  
b Hoher Anteil fehlender Daten zu OPA-Ergebnissen für einige Serotypen.  
c Keine Daten über klinische Wirksamkeit (VE). Immunogenität als Surrogat, jedoch ohne einen definierten Grenzwert, der einem klinischen Schutz entspricht.

Endpunkt	Geschätzter absoluter Effekt		Relativer Effekt (95 % KI)	Anzahl der Teilnehmenden (Studien)	Verlässlichkeit der Evidenz
	Risiko mit PCV13	Risiko mit PCV20			
Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) (nach 6 Monaten)	4 pro 1.000	4 pro 1.000 (1–17)	RR 0,87 (0,19–4,02)	2.600 (2 RCTs)	Niedrig <sup>a,b</sup>
Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ (nach 7 Tagen)	11 pro 1.000	12 pro 1.000 (5–33)	RR 1,14 (0,43–3,03)	2.588 (2 RCTs)	Moderat <sup>a</sup>
Kopfschmerzen (nach 7 Tagen)	365 pro 1.000	358 pro 1.000 (314–409)	RR 0,98 (0,86–1,12)	2.588 (2 RCTs)	Moderat <sup>a</sup>
Immunogenität (erhoben mittels OPA GMR) (nach 1 Monat)	–	–	–	1.618 (1 RCT)	Sehr niedrig <sup>a,c,d</sup>

**Tab. 8 |** Zusammenfassung der Ergebnisse zu der Sicherheit und Wirksamkeit von PCV20 für Personen 18–59 Jahre  
KI = Konfidenzintervall; RR = Risk Ratio; GMR = Geometric Mean Ratio

- a Daten nur für gesunde Personen ohne Komorbiditäten verfügbar.  
b Stichprobengröße zu klein, um seltene oder sehr seltene Ereignisse zu erkennen (seltene Ereignisse: 1 in 1.000 bis 1 in 10.000, d. h. 0,01 % bis 0,1 %; sehr selten:  $<1$  in 10.000, d. h.  $<0,01$  %).  
c Hoher Anteil fehlender Daten zu OPA-Ergebnissen für einige Serotypen.  
d Keine Daten über klinische Wirksamkeit (VE). Keine Daten über VE. Immunogenität als Surrogat, jedoch ohne einen definierten Grenzwert, der einem klinischen Schutz entspricht.

Für Personen im Alter von 18–59 Jahre (s. Tab. 8) wurde das Vertrauen in die Evidenz zu SAE ebenfalls wegen der zu kleinen Stichprobengröße (um seltene oder sehr seltene Ereignisse zu erkennen) herabgestuft. Zusätzlich liegt eine indirekte Messung vor, da lediglich Daten für gesunde Personen ohne Grunderkrankungen erhoben wurden. Aus demselben Grund wurde die Verlässlichkeit in die Evidenz auch für Fieber  $>38^{\circ}\text{C}$  und Kopfschmerzen in dieser Altersgruppe als „moderat“ bewertet. Die Immunogenitätsdaten wurden aus den bereits oben beschriebenen Gründen (Indirektheit und hohes Verzerrungsrisiko) ebenfalls herabgestuft. Da hier in der Kombination mit der gesunden Studienpopulation eine doppelte Indirektheit vorliegt, wird dieser Endpunkt mit „sehr niedrig“ bewertet. Das Vertrauen in die Evidenz ist damit in der jüngeren Altersgruppe insgesamt etwas geringer.

Grundsätzlich wird die Verlässlichkeit der Evidenz in beiden Gruppen für die Sicherheit von PCV20 überwiegend als „moderat“ und „hoch“ eingeschätzt, für die Immunogenitätsdaten dagegen als „niedrig“ bzw. sehr niedrig“.

Die Bewertungen des Verzerrungsrisikos (*risk of bias*) für alle Sicherheitsendpunkte befinden sich in den jeweiligen Forest Plots im [Anhang](#).

#### 8.2.4 Abschließendes Fazit zur Sicherheit und Effektivität von PCV20

Bei dem Vergleich von PCV20 mit PCV13 und/oder PPSV23 in vier Phase 2- bzw. Phase 3-Studien ließ sich über einen Zeitraum von sechs Monaten **keine Evidenz für Unterschiede in der Verträglichkeit und Sicherheit in den beiden untersuchten Altersgruppen** erkennen.

Für Personen  $\geq 60$  Jahre war das Risiko für SAE und Schmerzen an der Einstichstelle nach einer Impfung mit PCV20 im Vergleich zu PCV13 und/oder PPSV23 um 10 % bzw. 4 % erhöht und für Kopfschmerzen und Fieber um 10 % bzw. 4 % niedriger. Ein aufgetretener Todesfall unter den Personen  $\geq 60$  Jahre und die SAE stehen laut den StudienautorInnen nicht im Zusammenhang mit den verabreichten Impfstoffen. Das Vertrauen in die Evidenz für die Sicherheitsendpunkte wird als „hoch“ (SAE) bzw. „moderat“ (Fieber, Kopfschmerzen) bewertet.

Für die jüngere Altersgruppe war das Risiko für Fieber nach einer PCV20-Impfung 14 % höher und für SAE um 13 % niedriger. Hier wurde das Vertrauen in die Evidenz als „moderat“ (Fieber, Kopfschmerzen) bzw. „niedrig“ (SAE) bewertet. Die Ergebnisse zu den Sicherheitsdaten sind statistisch nicht signifikant und weisen teilweise sehr breite KI auf, was eine große Unsicherheit in den Punktschätzern bedeutet. Aufgrund des Ausschlusses von Personen mit Immundefizienz oder instabilen Grundkrankheiten in allen untersuchten Studien handelt es sich in Bezug auf die Wirksamkeit von PCV20 in diesen Gruppen um eine indirekte Messung. Zu seltenen oder sehr seltenen schwerwiegenden Ereignissen kann aufgrund der wenigen vorliegenden Daten und insgesamt kleinen Studienpopulation in dem Review keine Aussage getroffen werden. Zudem ist anzumerken, dass sich die Vergleiche mit einer einmonatigen Beobachtungszeit in beiden Gruppen hauptsächlich auf den Vergleich mit PCV13 beziehen.

Da bisher keine Daten zur klinischen Wirksamkeit von PCV20 vorliegen, wurde als Surrogat die ausgelöste Immunantwort durch die in PCV20 enthaltenen Serotypen im Vergleich zu PCV13 bzw. PPSV23 herangezogen. In den drei Studien war diese vergleichbar und die Nicht-Unterlegenheit wurde nur in der Phase 2-Studie für vier Serotypen minimal unterschritten. Aufgrund der größeren Serotypenabdeckung im Vergleich zu PCV13 und einer stärkeren B-Zellaktivierung im Vergleich zu PPSV23 ist von einem besseren Schutz gegen Pneumokokken-Erkrankungen auszugehen. Zudem ist nach den hier vorgestellten Daten nicht zu erwarten, dass PCV20 ein anderes Sicherheitsprofil als PCV13 bzw. PPSV23 aufweist.

#### 8.3 Sicherheit, Immunogenität und Effektivität des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs PCV15

PCV15 beinhaltet neben den 13 Serotypen, die auch in PCV13 enthalten sind, die beiden zusätzlichen Serotypen 22F und 33F. Die Sicherheit und Immunogenität von PCV15 im Vergleich zu PCV13 wurde in sieben Phase 3-Studien und in einer Phase 2-Studie untersucht (s. Tab. 9).<sup>50–57</sup> Die Studien von Platt et al.<sup>50</sup> und Hammitt et al.<sup>56</sup> mit insgesamt 2.720 randomisierten Teilnehmenden sind die Hauptzulassungsstudien des Herstellers. Besondere Bevölkerungsgruppen wie z. B. immunsupprimierte

Studie	Studien- design	Land	Finan- zierung	Population	Teilnehmende (N; randomi- siert)	Durch- schnittsalter in Jahren (Range)	Anteil weibliche Teilnehmende %	Definierte Endpunkte	Vergleich mit
Platt 2021 <sup>50</sup>	RCT, verblindet Phase 3, pivotal	Japan, Kanada, Spanien Taiwan und USA	Merck & Co., Inc.	Gesunde ≥ 50-Jährige ohne vorherige Pneumokokken- Impfung	1.205	65,9 (50–92)	57,3	Sicherheit, Immuno- genität	PCV13
Hammit 2021 <sup>56</sup>	RCT, verblindet Phase 3, pivotal	Australien, Chile, Kanada, Neuseeland, Polen, Russland und USA	Merck & Co., Inc.	Immungesunde ≥ 18–49-Jährige ohne vorherige Pneumokokken- Impfung, mit und ohne Risikofaktoren	1.515	35,8 (18–49)	51,7	Sicherheit, Immuno- genität	PCV13
Song 2021 <sup>51</sup>	RCT, verblindet Phase 3, sequen- zielle Impfung	Spanien, Südkorea, Taiwan und USA	Merck & Co., Inc.	Gesunde ≥ 50-Jährige ohne vorherige Pneumokokken- Impfung	652	64,1 (50–90)	56,8	Sicherheit, Immuno- genität	PCV13
Simon 2022 <sup>52</sup>	RCT, verblindet Phase 3, Chargen- Vergleich- barkeit	Australien, Chile, Dänemark, Finnland, Großbritan- nien und USA	Merck & Co., Inc.	Gesunde ≥ 50-Jährige ohne vorherige Pneumokokken- Impfung	2.340	64,4 (50–92)	57,6	Sicherheit, Immuno- genität	PCV13
Mohapi 2022 <sup>53</sup>	RCT, verblindet Phase 3	Frankreich, Peru, Südafrika, Thailand und USA	Merck & Co., Inc.	≥ 18-Jährige mit HIV-Infektion	302	41,9 (21–74)	21,2	Sicherheit, Immuno- genität	PCV13
Wilck 2022 <sup>57</sup>	RCT, verblindet Phase 3	Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Schweden und USA	Merck & Co., Inc.	≥ 3-Jährige mit Immunsuppres- sion aufgrund von HSCT 90–180 Tage vor Impfung	277 (14 Personen ≤ 18 Jahre)	47,1 (3–85)	43,0	Sicherheit, Immuno- genität	PCV13 oder PPSV23
Peterson 2018 <sup>55</sup>	RCT, verblindet Phase 2	USA	Merck & Co., Inc.	Gesunde ≥ 65-Jährige mit vorheriger Pneumokokken- Impfung	253	72,7 (65–96)	59,7	Sicherheit, Immuno- genität	PCV13
Severance 2021 <sup>54</sup>	RCT, verblindet Phase 3, Koadmi- nistration	USA	Merck & Co., Inc.	Gesunde ≥ 50-Jährige ohne vorherige Pneumokokken- Impfung	1.200	64,2 (50–98)	56,1	Sicherheit, Immuno- genität	QIV

**Tab. 9 |** Übersicht der Zulassungsstudien zu PCV15  
HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; QIV = quadrivalenter Influenzaimpfstoff

Personen wurden in den Studien von Wilck et al.<sup>57</sup> und Mohapi et al.<sup>53</sup> untersucht. Zudem ist eine Phase 2-Studie aufgeführt, die Personen ab 65 Jahre mit vorangegangener Pneumokokken-Impfung (PPSV23 im Mindestabstand von einem Jahr) einschließt.<sup>55</sup> In allen Studien wurden die Endpunkte Sicherheit und Immunogenität untersucht. Daten

zur klinischen Wirksamkeit des Impfstoffes liegen nicht vor.

Die Mehrheit der Teilnehmenden berichtete über ein oder mehrere **unerwünschte Ereignisse**. Diese waren jedoch meist von leichter oder mäßiger Intensität und von kurzer Dauer (≤ 3 Tage).<sup>50–52,56</sup> Die

von den Teilnehmenden am häufigsten gemeldeten AE waren Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Myalgien (s. Tab. 10). Es sind keine Sicherheitssignale in den betrachteten Studien aufgetreten. Insgesamt gab es in den Zulassungsstudien 28 Todesfälle, wobei 17 Todesfälle im Verlauf der Studie bei immunsupprimierten Personen nach Stammzelltransplantation auftraten. Keiner der Todesfälle wurde als mit der Impfung in Verbindung stehend bewertet. Der Beobachtungszeitraum für SAE betrug im Durchschnitt 12 Monate nach der ersten Impfung.<sup>50–56</sup> SAE, die als mit der Impfung in Verbindung stehend bewertet wurden, sind in den Studien nicht berichtet worden.

Der PCV15 hat ein vergleichbares **Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil** wie PCV13, auch wenn nominal die Reaktogenität von PCV15 im direkten Vergleich zu PV13 leicht erhöht ist.

Für die Bestimmung der **Immunogenität** wurden Blutproben im Durchschnitt 30 Tage nach PCV15- bzw. PCV13-Impfung entnommen und ausgewertet.<sup>50–57</sup> In den aufgeführten Studien wurde der OPA-Titer als Parameter für die Antikörperaktivität gewählt. Die Definition der EMA der Nicht-Unterlegenheit von PCV15 im Vergleich zu PCV13 entspricht der im Kapitel 8.1 genannten Definition für die Nicht-Unterlegenheit von PCV20. Dieses Nicht-Unterlegenheitskriterium wurde in allen Studien erfüllt. Für die beiden zusätzlich in PCV15 enthaltenden Serotypen (22F und 33F) wurde eine Überlegenheit gegenüber PCV13 festgestellt.<sup>50,56</sup> Die Überlegenheit ist gezeigt, wenn die untere Grenze des

95 % KI des Punktschätzers im direkten Vergleich von PCV15 zu PCV13  $\geq 2$  ist.<sup>50,56</sup> Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass PCV15 in allen getesteten Untergruppen immunogen und die Immunantwort in allen Studien konsistent ist. Mit zunehmendem Alter ist in den Studien ein Trend zu einer geringeren Immunantwort zu beobachten.<sup>50,56</sup>

Abschließend kann gesagt werden, dass PCV15 gut verträglich und die Immunantwort von PCV15 mit der von PCV13 bei Erwachsenen  $\geq 18$  Jahre vergleichbar ist.<sup>58</sup>

#### 8.4 Effektivität und Schutzdauer des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs PCV13

PCV13 wurde 2010 für Kleinkinder und später auch für Erwachsene zugelassen. Die Abteilung für Atemwegserkrankungen der amerikanischen *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) hat in einem SR mit Meta-Analyse aktuelle Daten zur Effektivität verschiedener Pneumokokken-Vakzine für Erwachsene ( $\geq 65$  Jahre für eingeschlossene PCV13-Studien) vorgelegt. In die Literaturrecherche wurden Studien bis März 2022 eingeschlossen.<sup>36</sup> Die verwendeten Instrumente zur Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien und das systematische Vorgehen der AutorInnen entsprechen der Standardvorgehensweise der STIKO. Die untersuchten klinischen Endpunkte waren IPD und Pneumokokken-Pneumonie jeweils bedingt durch Impfstoffserotypen.

Drei **Beobachtungsstudien** aus den USA berichteten VE-Punktschätzer zur Verhinderung von IPD durch in PCV13 enthaltene Serotypen (PCV13-Typ IPD) mit einer Spanne von 47 % bis 68 %.<sup>59–61</sup> Lewis et al. schlossen Erwachsene  $\geq 65$  Jahren ein, die zuvor kein PPSV23 erhalten hatten. Die PCV13-VE betrug hier 68 % (95 % KI 38–84 %) gegen PCV13-IPD und 53 % (95 % KI –10–80 %) gegen IPD durch Serotyp 3. Die AutorInnen beobachteten einen Anstieg der IPD-Inzidenz während des Studienzeitraums (2014–2018), welcher hauptsächlich auf Serotyp 3 zurückgeführt wurde.<sup>59</sup> Zwei **Fall-Kontroll-Studien** von Pilishvili et al. verwendeten *Active Bacterial Core Surveillance*-Daten aus den USA zur Identifizierung der Fälle, jedoch unterschiedliche Quellen zur Identifizierung der Kontrollen.<sup>60,61</sup> Die PCV13-VE gegen IPD, verursacht durch die PCV13

Ereignis	PCV15 N=4.166* (%)	PCV13 N=1.532* (%)
Schmerzen an Einstichstelle	64,6	51,5
Fatigue/Abgeschlagenheit	23,4	22,2
Myalgie/Muskelschmerzen	20,7	16,8

**Tab. 10** | Übersicht der am häufigsten genannten lokalen oder systemischen Ereignisse nach Impfung mit PCV15 oder PCV13 (gepoolte Ergebnisse)

\* Sicherheitspopulation aus den Studien Platt et al.,<sup>50</sup> Hammitt 2021,<sup>56</sup> Song 2021,<sup>51</sup> Simon 2022<sup>52</sup> – Quelle: <sup>58</sup>

Serotypen und 6C, betrug 59 % (95 % KI 11–81 %) mit Kontrollen aus der kommerziellen Datenbank *ReferenceUSAGov* (InfoGroup)<sup>61</sup> und 47 % (95 % KI 4–71 %) unter Verwendung von Kontrollen aus der *Medicare*-Datenbank. Letztere Schätzung stieg auf einen Wert von 67 % (95 % KI 11–88 %), wenn die IPD-Fälle vom Serotyp 3 ausgeschlossen wurden.<sup>60</sup> Eine gepoolte VE wurde nicht geschätzt, da sich die Fälle in den beiden Studien von Pilishvili et al.<sup>60,61</sup> überschneiden.<sup>36</sup> Weiterhin wurden drei **Beobachtungsstudien mit Test-Negativ-Design** zur VE von PCV13 gegen Pneumokokken-Pneumonie vom PCV13-Typ in den SR eingeschlossen. Eine Studie aus Italien<sup>62</sup> bezieht sich dabei auf ambulante bzw. stationäre PatientInnen mit zugrundeliegenden Komorbiditäten (einschließlich chronischer Herz-erkrankungen, chronischer Atemwegserkrankungen sowie Diabetes mellitus). Die AutorInnen berichteten eine nicht-adjustierte VE gegen Pneumokokken-Pneumonie mit PCV13-Serotypen von 38 % (95 % KI –132–89 %). Eine adjustierte VE wurde nicht angegeben. Die Studie von McLaughlin et al. (2018)<sup>63</sup> schloss Erwachsene  $\geq 65$  Jahren (mit Immundefizienz bzw. chronischer Vorerkrankung) ein, die mit einer CAP hospitalisiert worden waren. Die adjustierte VE gegen nicht-bakteriämische Pneumokokken-Pneumonie mit PCV13-Serotypen betrug 68 % (95 % KI –6–90 %). Heo et al.<sup>64</sup> bewerteten die Wirksamkeit von PCV13 bei südkoreanischen Erwachsenen im Durchschnittsalter von rund 77 Jahren (der überwiegende Anteil davon mit Vorerkrankungen bzw. Komorbiditäten), die mit CAP hospitalisiert waren. Die adjustierte VE gegen Pneumokokken-Pneumonie ausgelöst durch PCV13-Serotypen betrug hier 41 % (95 % KI –104–83 %). Eine gepoolte VE der Test-Negativ-Design-Studien wurde nicht geschätzt, da aus einer der Studien<sup>62</sup> nur ein Nicht-adjustierter Schätzer vorlag.<sup>36</sup>

Die für die Modellierung verwendeten **Annahmen zur Schutzdauer gegen IPD** durch PCV13-Serotypen basieren auf einer Fall-Kontroll-Studie mit Kindern und gepoolten IPD-Surveillance-Daten (Jahre 2012–2018) aus insgesamt zehn europäischen Ländern (Dänemark, England, Finnland, Frankreich, Irland, Niederlande, Norwegen, Schottland, Spanien, Tschechien).<sup>65</sup> Anhand der Broome Methode<sup>66</sup> wurde der Impfstatus von geimpften IPD-PatientInnen mit dem von nicht geimpften PatientInnen vergli-

chen. Eingeschlossen wurden IPD-Fälle im Alter von 2–59 Monaten, wenn sie bei Ausbruch der Krankheit bereits mindestens eine Impfstoffdosis erhalten hatten. Die adjustierte VE reduzierte sich von 93,1 % (95 % KI 87,8–96,1 %) im Zeitraum  $< 12$  Monate nach der Auffrischimpfung auf 85,1 % (95 % KI 72–92,1 %) nach  $\geq 24$  Monaten gegen IPD durch PCV13-Serotypen ( $n=2.353$ ). Die Wirksamkeit gegen den Serotyp 3 betrug 71,5 % (95 % KI 34,6–87,6 %) für  $< 12$  Monate bzw. 58,2 % (95 % KI –4,6–83,3 %) für  $\geq 24$  Monate nach der Auffrischimpfung.

Daten zur Schutzdauer bei Erwachsenen nach PCV13-Impfung liegen nicht vor.

### 8.5 Effektivität und Schutzdauer des Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs PPSV23

Falkenhorst et al.<sup>67</sup> haben 2017 einen SR und eine Meta-Analyse publiziert, die der Empfehlung der STIKO aus dem Jahr 2016 zugrunde liegen. Es wurden gepoolte VE-Schätzer für PPSV23 gegen IPD (alle Serotypen) von 45 % (95 % KI 15–65 %) aus drei Kohortenstudien, 59 % (95 % KI 35–74 %) aus drei Fall-Kontroll-Studien und 73 % (95 % KI 10–92 %) aus vier klinischen Studien berechnet. Die gepoolten VE gegen Pneumokokken-Pneumonie lagen nach Ausschluss von Studien mit einem hohen Verzerrungsrisiko bei 64 % (95 % KI 35–80 %) in zwei kontrollierten klinischen Studien und 48 % (95 % KI 25–63 %) in zwei Kohortenstudien.

Im Anschluss an die Publikation von Falkenhorst et al.<sup>67</sup> wurden sieben weitere SR zur Sicherheit und Effektivität von PPSV23 publiziert, die sich teilweise auf einzelne Risikogruppen beschränkten. Nachfolgend werden – analog zum [Abschnitt 8.4](#) – Daten des **aktuellsten SR mit Meta-Analyse zur VE** von unterschiedlichen Pneumokokken-Vakzinen für Erwachsene gezeigt.<sup>36</sup>

Neun Beobachtungsstudien (sieben Kohorten- und zwei Fall-Kontroll-Studien) aus Kanada, Deutschland, dem Vereinigten Königreich ( $n=2$ ), Südkorea, Japan, Taiwan und Spanien ( $n=2$ ) berichteten VE bei  $\geq 60$ -jährigen Studienteilnehmenden, die ihre letzte PPSV23-Impfung  $\leq 5$  Jahre zuvor erhalten hatten. Die Schätzer zur VE von PPSV23 lagen in diesen Studien für die Verhinderung von **IPD durch PPSV23-Serotypen** zwischen 42 % und 64 %, der

gepoolte VE-Schätzer betrug 45 % (95 % KI 37–51 %;  $I^2 = 0$  %). Für Serotyp 3, der in Deutschland über 36 % der IPD-Fälle verursacht,<sup>9</sup> lagen die VE-Punktschätzer der o.g. neuen Studien zwischen –10 % und 37 %, waren jedoch zumeist nicht statistisch signifikant.

Zur Wirksamkeit von PPSV23 gegen **Pneumokokken-Pneumonie durch PPSV23-Serotypen** wurden fünf Beobachtungsstudien mit VE-Schätzungen von –2 % bis 46 % eingeschlossen. Die Studie von Kim et al.<sup>68</sup> war eine krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie, die an südkoreanischen Erwachsenen im Alter von  $\geq 65$  Jahren durchgeführt wurde (mittleres Alter 76 Jahre), von denen viele eine oder mehrere Grundkrankheiten hatten. Etwa 26 % der Fälle und 37 % der Kontrollen wiesen eine Immundefizienz auf. Die adjustierte VE gegen nicht-bakteriämische Pneumokokken-Pneumonie durch PPSV23-Serotypen betrug –2 % (95 % KI –40–26 %). Die AutorInnen berichteten, dass 14 % der Fälle durch Serotyp 3 verursacht wurden. Die übrigen vier Studien waren im Test-Negativ-Design. Auch in diesen Studien war der Anteil vorerkrankter Personen sowohl bei den Fällen als auch bei den Kontrollpersonen hoch. Es wurde in allen Studien auf das Vorliegen von Risikofaktoren adjustiert. Die **gepoolte VE gegen Pneumokokken-Pneumonie durch PPSV23-Serotypen** aus den fünf Beobachtungsstudien betrug 18 % (95 % KI –4–35 %;  $I^2 = 0$  %).

Die **Dauer des Schutzes gegen IPD nach PPSV23-Impfung** wurde im o.g. Review<sup>36</sup> nicht adressiert.

Für die Modellierung wurde auf Grundlage einer Kohortenstudie aus England und Wales<sup>69</sup> ein Rückgang der Impfeffektivität auf Null innerhalb von 8,1 Jahren angenommen. Die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde in dieser Studie als  $100\% \times (1 - \text{Impfquote bei Fällen durch Vakzine-Serotypen} / \text{Impfquote bei Fällen durch Nicht-Vakzine-Serotypen})$  berechnet, wobei eine logistische Regression durchgeführt wurde, um für potenzielle Störfaktoren zu adjustieren. Die Wirksamkeit der Impfung verringerte sich mit der Zeit seit der Impfung von 41 % (95 % KI, 23–54 %) bei den innerhalb von zwei Jahren geimpften Personen auf 34 % (95 % KI, 16–48 %) bei den zwei bis vier Jahre zuvor Geimpften

und auf 23 % (95 % KI 12–32 %) für diejenigen, die  $\geq 5$  Jahre zuvor geimpft wurden.

In der in Deutschland durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie von Perniciario et al.,<sup>9</sup> die Personen  $\geq 60$  Jahre einschloss, wurde  $\geq 5$  Jahre nach Impfung mit PPSV23 eine VE gegen IPD, verursacht durch Vakzine-Serotypen (mit Ausnahme von Serotyp 3), von 69 % (50–81 %) berichtet. Die initial in dieser Studie mit niedrigeren Punktschätzern, jedoch überlappenden KI angegebene VE von 49 % (12–71 %) bzw. von 66 % (37–82 %) zum Zeitpunkt zwei Jahre bzw. zwei bis vier Jahre nach Impfung könnte auf primäres Impfversagen hinweisen. Eine Adjustierung für Vorerkrankungen einschließlich immunsupprimierender Therapie, die ggf. ein primäres Impfversagen begünstigen würden, wurde nicht vorgenommen.

## 9. Pneumokokken-Impfquoten bei Personen im Alter von $\geq 60$ Jahren und erwachsenen Indikationsgruppen in Deutschland

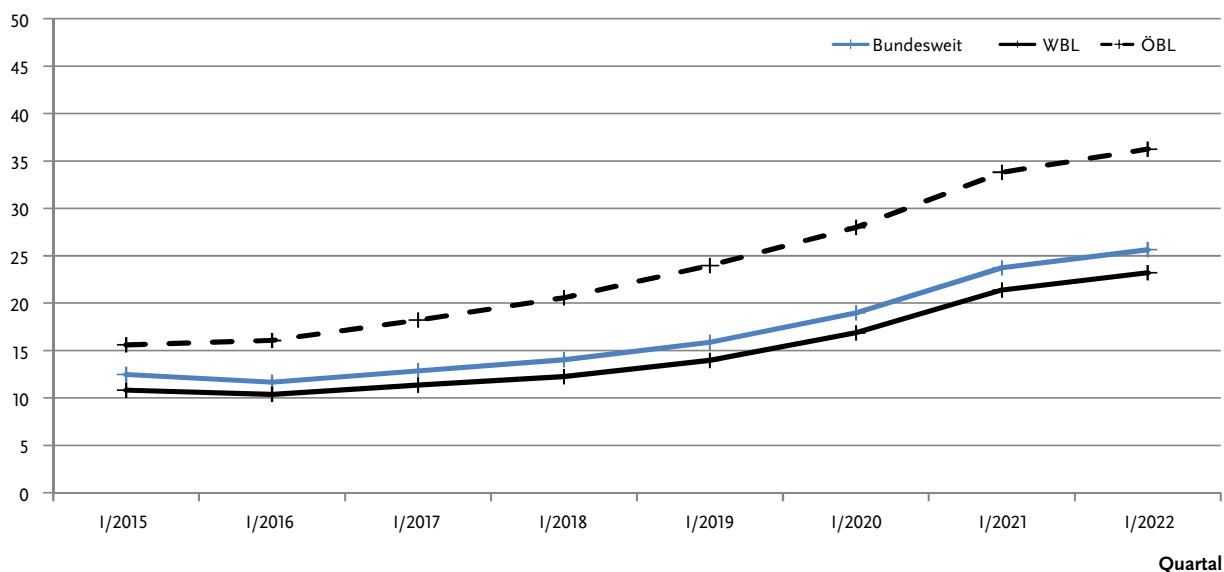
Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse zur Inanspruchnahme der Pneumokokken-Impfung im Erwachsenenalter basieren auf Auswertungen von Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) in der Impfsurveillance des Robert Koch-Instituts (RKI) (*Epid Bull* 49/2022<sup>70</sup>). Die Impfquoten werden für zwei Gruppen für die Jahre 2015–2022 berichtet. Eine Gruppe setzt sich aus den vorerkrankten Personen ab 18 Jahre zusammen, die eine Indikation für eine Pneumokokken-Impfung haben. Die andere Gruppe besteht aus Personen ab 60 Jahre, für die eine Standardimpfempfehlung gilt. Der Berichtszeitpunkt der KV-Impfquoten ist das erste Quartal des jeweiligen Jahres.

### Daten zur Indikationsimpfung für Personen mit Grundkrankheiten

Die Impfung gegen Pneumokokken erhielten bis zum ersten Quartal 2022 25,6 % der Erwachsenen mit einer Impfindikation aufgrund einer Grundkrankheit. Mit 36,3 % bzw. 23,3 % für das erste Quartal 2022 waren die Impfquoten in den östlichen Bundesländern generell etwas höher als in den westlichen Bundesländern (s. [Abb. 8](#)). Für die Indikationsimpfung war mit steigendem Alter ein Anstieg



Pneumokokken-Impfquote in %



**Abb. 8 |** Impfquoten (in Prozent) für die Pneumokokken-Impfung innerhalb der letzten sechs Jahre bei Vorliegen einer Indikation aufgrund impfrelevanter Grundkrankheiten bei Personen  $\geq 18$  Jahren jeweils zum Ende des ersten Quartals von 2015–2022, bundesweit, westliche (WBL) und östliche Bundesländer (ÖBL). Quelle: *Epid Bull* 49/2022<sup>70</sup>

der Impfquoten zu beobachten (Daten hier nicht gezeigt). Seit 2015 besteht bei der Impfquote ein ansteigender Trend für das gesamte Bundesgebiet.

#### Daten zur Standardimpfung für Personen ab 60 Jahre

Die bundesweite Impfquote der Standardimpfung der 60–67-Jährigen lag im letzten Quartal der Auswertung (Quartal I/2022) bei 17,0 % und damit nur unwesentlich unter dem Niveau des Vorjahres. In den Jahren 2015–2019 lag die Impfquote im jeweiligen Berichtsquartal in Bereichen um 10 %. Für das Jahr 2020 erfolgte ein Anstieg der Impfquote auf 15,0 % und im Jahr 2021 auf 17,3 % (s. Abb. 9). Auch in dieser Gruppe war die Impfquote im ersten Quartal 2022 in den östlichen Bundesländern mit 29,2 % generell höher als in den westlichen Bundesländern mit 14,3 %.

Die Altersbeschränkung der hier zugrundeliegenden Daten für die Standardimpfung ab 60 Jahre ergibt sich aus der Tatsache, dass in der Datenbank der KV-Impfsurveillance die Bildung von Auswertungskohorten anhand von ÄrztInnen-PatientInnen-Kontakten erfolgt, die erst seit dem Jahr 2008 verfügbar sind. Die 60-Jährigen des Jahres 2008 und damit ältesten Vertreter der hier betrachteten Alters-

spanne waren zum ersten in Abbildung 9 dargestellten Berichtszeitpunkt (Quartal I/2015) 67 Jahre alt. Um die Vergleichbarkeit zwischen den Jahren zu erhalten und um eine Verzerrung zu vermeiden, wurde auch in folgenden Berichtsquartalen bis zum Jahr 2022 die Altersspanne von 60–67 Jahren gewählt (s. Abb. 9). Insgesamt waren im Jahr 2022 jedoch Angaben für die Zeitspanne von 2008–2022 und damit bis zu einem Alter von 74 Jahren möglich. Weitere Details zur Methodik siehe *Epid Bull* 49/2022.<sup>70</sup> Die Impfquoten stiegen im jeweiligen Berichtsquartal mit dem Alter an (Daten hier nicht gezeigt). Für das Jahr 2022 lag die Impfquote der 60-Jährigen bei 3,2%, die der 74-Jährigen bei 41,9%. Die bundesweite Impfquote der 60–74-Jährigen betrug zum Berichtsquartal 2022 23,3 %.

Insgesamt war für die Jahre 2015–2022 in beiden betrachteten Gruppen ein Anstieg der Pneumokokken-Impfrate zu beobachten. Die Impfquoten liegen dennoch immer noch auf einem sehr niedrigen Niveau.

Pneumokokken-Impfquote in %

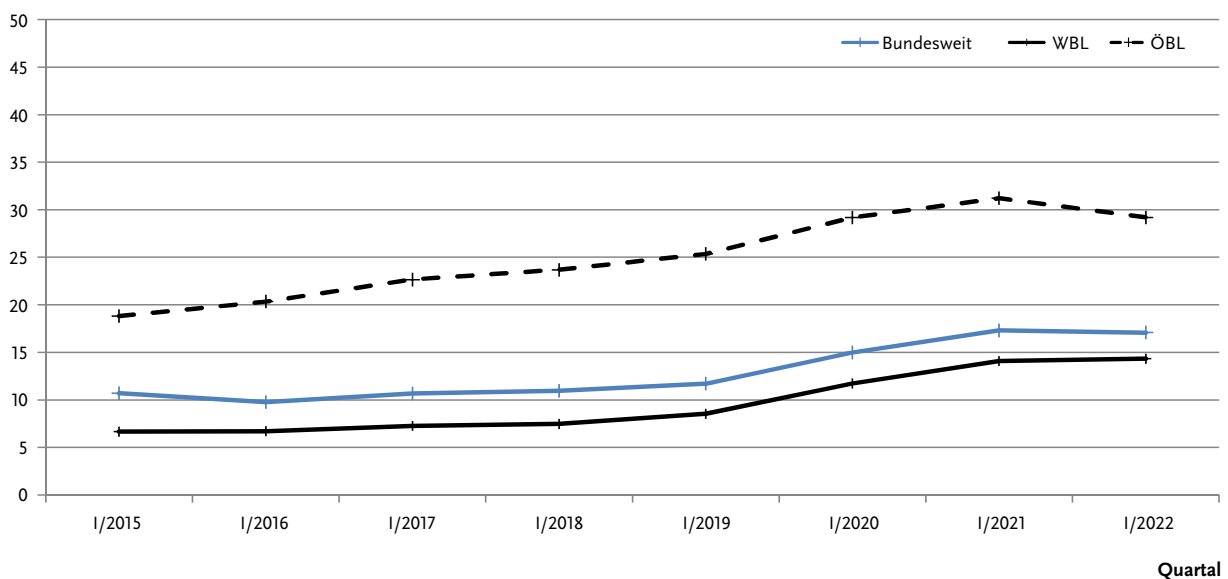


Abb. 9 | Impfquoten für die Pneumokokken-Standardimpfung (in Prozent) bei Personen im Alter von 60 – 67 Jahren jeweils zum Ende des ersten Quartals 2015–2022, bundesweit, westliche (WBL) und östliche Bundesländer (ÖBL).

Quelle: *Epid Bull* 49/2022<sup>70</sup>

## 10. Transmissionsmodell und gesundheitsökonomische Evaluation

Die epidemiologische Modellierung von Erkrankungen durch Pneumokokken und die gesundheitsökonomische Evaluation verschiedener Impfstrategien wurde von der Arbeitsgruppe Modellierung der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im Rahmen des vom RKI geförderten Projekts „PCV-GEN<sub>3</sub>“ durchgeführt. An dieser Stelle werden die wesentlichen Annahmen und Ergebnisse der Modellierung beschrieben. Der vollständige Projektbericht ist auf der Webseite des RKI verfügbar: [www.rki.de/impfen](http://www.rki.de/impfen) > Forschungsprojekte

Die Inzidenz und Serotypenverteilung bei Pneumokokken-Infektionen in der Zielpopulation sind für die Effektivität der Pneumokokken-Impfungen von entscheidender Bedeutung, da die Impfstoffe in erster Linie gegen Pneumokokken-Erkrankungen durch Vakzine-Serotypen schützen. Sowohl Inzidenz als auch Serotypenverteilung werden in allen Altersgruppen, einschließlich älterer Erwachsener  $\geq 60$  Jahre, maßgeblich durch indirekte Effekte (indirekte Herdeneffekte, *Replacement-Effekte*) der Standardimpfung im Säuglingsalter mit PCV beeinflusst. Ausschlaggebend sind dafür zwei Umstände:

1. Die hauptsächliche Übertragungsquelle für Pneumokokken sind Kinder unter fünf Jahre, da diese eine wesentlich höhere Trägerprävalenz von Pneumokokken aufweisen als ältere Menschen.<sup>2</sup>
2. Die für die Impfung der Säuglinge verwendeten PCV schützen selektiv gegen die nasopharyngeale Besiedelung mit Vakzine-Serotypen. Dadurch beeinflussen sie den Serotypen-Mix bei besiedelten Kindern und daraus resultierend auch den Serotypen-Mix bei Trägerschaft und Erkrankungsfällen in allen Altersgruppen.

Um diese Effekte bei der Abschätzung der Effektivität und Kosten-Effektivität von unterschiedlichen Impfstrategien bei älteren Erwachsenen  $\geq 60$  Jahre zur Prävention von Pneumokokken-Erkrankungen zu berücksichtigen, wurde ein existierendes dynamisches Transmissionsmodell<sup>16</sup> basierend auf gewöhnlichen Differentialgleichungen weiterentwickelt.

Folgende **primäre Forschungsfragen** sollten im **Rahmen der Modellierung** beantwortet werden:

- a1 Wie sind die Effektivität, Effizienz und Kosten-Effektivität einer Impfung von Personen  $\geq 60$  Jahre mit PCV<sub>20</sub> im Vergleich zu PPSV<sub>23</sub> unter

Beibehaltung der derzeitigen Immunisierung von Kindern < 2 Jahre mit PCV13?

- a2 Welche zusätzlichen Effekte bietet eine sequenzielle Impfung von Personen  $\geq 60$  Jahre mit PCV20 + PPSV23 unter Beibehaltung der derzeitigen Immunisierung von Kindern < 2 Jahre mit PCV13? Wie sind die Effizienz und Kosten-Effektivität der sequenziellen Impfung?
- b1 Wie sind die Effektivität, Effizienz und Kosten-Effektivität einer Impfung von Personen  $\geq 60$  Jahre mit PCV20 im Vergleich zu PPSV23 bei einem Wechsel der Standardimpfung im Säuglingsalter von PCV13 auf PCV20 im Januar 2024?
- b2 Welche zusätzlichen Effekte bietet eine sequenzielle Impfung von Personen  $\geq 60$  Jahre mit PCV20 + PPSV23 bei einem Wechsel der Standardimpfung im Säuglingsalter von PCV13 auf PCV20 im Januar 2024? Wie sind die Effizienz und Kosten-Effektivität der sequenziellen Impfung?

Die Ergebnisse für weitere Impfstrategien bei Personen  $\geq 60$  Jahre (z. B. mit PCV15) sowie zusätzliche Szenarien zur Standardimpfung im Säuglingsalter mit PCV15 werden im [Projektbericht](#) dargestellt.

## 10.1 Methodik des Transmissionsmodells

Im Folgenden werden wesentliche methodische Aspekte der Modellierung erläutert. Die zentralen Annahmen werden in [Tabelle 11](#) zusammengefasst. Eine ausführliche Beschreibung der Methoden befindet sich im [Projektbericht](#).

### 10.1.1 Modellstruktur

Das dynamische Transmissionsmodell basiert auf einem System von Differentialgleichungen und umfasst acht Gruppen von Pneumokokken-Serotypen, die bei der Besiedlung des Nasopharynx miteinander konkurrieren: (1) PCV7-Serotypen (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), (2) zusätzliche Serotypen in PCV13 außer Serotyp 3 (1, 5, 6A, 7F, 19A), (3) Serotyp 3, (4) zusätzliche Serotypen in PCV15 (22F, 33F), (5) zusätzliche Serotypen in PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B), (6) zusätzliche Serotypen in PPSV23 (2, 9N, 17F, 20), (7) zusätzliche Serotypen in PCV21 (15A, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B), (8) übrige Serotypen. Personen können maximal Träger von zwei unterschiedlichen Gruppen von Serotypen sein.

Das Modell ist ferner in 400 dreimonatige Altersgruppen stratifiziert (0–99, 75 Jahre) und berücksichtigt sowohl IPD (z. B., Sepsis, Meningitis) als auch nicht-bakteriämische Pneumokokken-Pneumonien (NBPP).

### 10.1.2 Zielpopulation und Inzidenzen von Pneumokokken-Erkrankungen

Die Impfung erfolgt jeweils bei 60-jährigen, nicht immunsupprimierten Personen im Zeitraum 2024–2033. Da das Transmissionsmodell die mittlere Inzidenz von Pneumokokken-Infektionen über alle Risikogruppen simuliert, werden die Inzidenzen für die Zielpopulation wie folgt angepasst: IPD: 89% der mittleren IPD-Inzidenz,<sup>71</sup> hospitalisierte NBPP: 64% der mittleren hospitalisierten NBPP-Inzidenz,<sup>72</sup> ambulant behandelte NBPP: 81% der mittleren ambulant behandelten NBPP-Inzidenz.<sup>72</sup> Ferner wird angenommen, dass die Serotypenverteilung bei NBPP vergleichbar zur Verteilung bei IPD ist.

### Effekte der Pneumokokken-Erwachsenenimpfung

Es wird angenommen, dass die Impfstoffe nur gegen die Vakzine-Serotypen wirksam sind (keine vakzineassoziierten Serotypen). Weiterhin wird davon ausgegangen, dass die Schutzwirkung der Impfung mit der Zeit kontinuierlich abnimmt (*Waning*), gegen Serotyp 3 mehr als dreimal so schnell wie gegen andere Vakzine-Serotypen. Für PCV20 wird weiterhin angenommen, dass die Effektivität gegen Vakzine-Serotypen und das *Waning* vergleichbar mit PCV13 ist (auch für die zusätzlichen Serotypen).

### Untersuchte Endpunkte

Die **Effektivität** (*effectiveness*) der Impfstrategien wird in Form der geschätzten vermiedenen IPD-, hospitalisierten NBPP- und Sterbefälle berichtet. Für die sequenzielle Impfung PCV20 + PPSV23 werden die zusätzlich vermiedenen Fälle gegenüber der Impfung mit PCV20 alleine dargestellt.

Die **Effizienz** (*efficiency*) der Impfstrategien wird mittels der *numbers needed to vaccinate* (NNV) zur Vermeidung einer Hospitalisierung bzw. zur Vermeidung eines Sterbefalles durch Pneumokokken-Erkrankungen (IPD oder NBPP) gemessen. Bei der sequenziellen Impfung PCV20 + PPSV23 beziehen sich die NNV auf die Anzahl der Personen, die zusätzlich zur PCV20-Impfung mit PPSV23 immuni-

Parameter	angenommener Wert	basierend auf	
<b>Impfalter</b>	60 Jahre	Annahme	
<b>Dauer des Impfprogramms</b>	2024–2033	Annahme	
<b>Impfquote bei Personen ≥ 60 Jahre</b>	30 %	DEGS-Studie <sup>73</sup>	
<b>Impfquote bei Kleinkindern</b>	Alters- und jahresabhängige Impfquoten basierend auf Daten der KV-Impfsurveillance des RKI		
<b>Effektivität von PPSV23</b>			
<b>gegen VT-NBPP/Serotyp 3</b>	42%/19 %	Suzuki, <sup>74</sup> Annahme	
<b>gegen VT-IPD/Serotyp 3</b>	70%/32 %	Andrews, <sup>75</sup> Djennad, <sup>69</sup> Annahme	
<b>Schutzdauer VT-PD/Serotyp 3</b>	8,1 Jahre/2,3 Jahre	Djennad, <sup>69</sup> Annahme	
<b>Effektivität von PCV20</b>			
<b>gegen VT-NBPP/Serotyp 3</b>	60%/60 %	Van Werkhoven, <sup>76</sup> Bonten <sup>77</sup>	
<b>gegen VT-IPD/Serotyp 3</b>	89%/89 %	Van Werkhoven, <sup>76</sup> Bonten <sup>77</sup>	
<b>Schutzdauer VT-PD/Serotyp 3</b>	13,5 Jahre/3,8 Jahre	Annahme basierend auf Savulescu et al. <sup>65</sup>	
<b>Inzidenzen IPD</b>	Die alters- und serotypenspezifischen Inzidenzen sind das Ergebnis des dynamischen Transmissionsmodells für Pneumokokken-Trägertum unter Berücksichtigung der Säuglingsimpfung seit 2006. Das Modell wurde auf Basis deutscher Daten zur IPD-Inzidenz und dem Serotypen-Mix kalibriert.		
<b>Inzidenzen NBPP</b>	Die alters- und serotypenspezifischen Inzidenzen sind das Ergebnis des dynamischen Transmissionsmodells für Pneumokokken-Trägertum unter Berücksichtigung der Säuglingsimpfung seit 2006. Inzidenzdaten vor Einführung der PCV-Standardimpfung im Säuglingsalter entstammen dem Gesundheitsbericht des Bundes sowie IMS-Health. Es wurde angenommen, dass Pneumokokken 20 %–30 % aller NBPP verursachen.		
<b>Letalität in ≥60-Jährigen</b>			
<b>IPD</b>	Gruppe von Serotypen 1	13,4 %–50,6 %	Alters- und serotypenspezifische Daten aus UK, angepasst an Serotypen-Mix und Altersstruktur in Deutschland.
	Gruppe von Serotypen 2	7,8 %–39,7 %	
	Gruppe von Serotypen 3	22,8 %–61,4 %	
	Gruppe von Serotypen 4–6	16,9 %–45,9 %	
	Gruppe von Serotypen 7–8	15,2 %–48,3 %	
<b>NBPP hospitalisiert</b>	6,8 %–21,0 %	Altersabhängig; Gesundheitsbericht des Bundes <sup>78</sup>	
<b>NBPP ambulant behandelt</b>	0,4 %	Altersabhängig; CAPNETZ	
<b>QALY-Verlust pro Fall (inkl. Sterbefälle) in ≥60-Jährigen</b>			
<b>IPD</b>	Gruppe von Serotypen 1	1,02–3,68	Alters- und serotypenspezifische Daten aus UK, <sup>79</sup> angepasst an Serotypen-Mix und Altersstruktur in Deutschland.
	Gruppe von Serotypen 2	0,83–2,92	
	Gruppe von Serotypen 3	1,21–4,86	
	Gruppe von Serotypen 4–6	0,94–3,68	
	Gruppe von Serotypen 7–8	0,99–3,58	
<b>NBPP hospitalisiert</b>	0,49–1,52	Altersabhängig	
<b>NBPP ambulant behandelt</b>	0,01–0,09	Altersabhängig	
<b>Direkte Krankheitskosten pro Fall</b>			
<b>IPD</b>	5.522–9.138 €	Altersabhängig; DRG-Browser (Kostenkatalog, Fallpauschalen)	
<b>NBPP hospitalisiert</b>	3.001–4.397 €	Altersabhängig; DRG-Browser (Kostenkatalog, Fallpauschalen)	
<b>NBPP ambulant behandelt</b>	46–51 €	Altersabhängig; EBM-Katalog (Kostenkatalog, ambulante Leistungen)	
<b>Indirekte Krankheitskosten pro Fall</b>			
<b>IPD</b>	Gruppe von Serotypen 1	125–2.743 €	AOK, Statistisches Bundesamt, Bundesagentur für Arbeit
	Gruppe von Serotypen 2	125–2.605 €	
	Gruppe von Serotypen 3	125–2.974 €	
	Gruppe von Serotypen 4–6	125–2.829 €	
	Gruppe von Serotypen 7–8	125–2.787 €	
<b>NBPP hospitalisiert</b>	114–1.454 €		
<b>NBPP ambulant behandelt</b>	5–1.094 €		
<b>Impfstoffpreise (pro Dosis aus 10er-Packung)</b>			
<b>PPSV23</b>	29,08 €	Lauer-Taxe	
<b>PCV20</b>	67,33 €	Annahme: 10 % höher als PCV13	
<b>Impfphonorar</b>	7,19 €	Durchschnitt aus aktuellen Impfvereinbarungen	

**Tab. 11** | Werte und Referenzen für die Annahmen der Modellierung der verschiedenen Impfstrategien

VT-IPD = Invasive Pneumokokken-Erkrankungen durch Vakzine-Serotypen; VT-NBPP = Nicht-bakteriämische Pneumokokken-Pneumonien durch Vakzine-Serotypen; NBPP = Nicht-bakteriämische Pneumokokken-Pneumonien; QALY = Qualitätsadjustierte Lebensjahre; VT-PD = Pneumokokken-Erkrankungen durch Vakzine-Serotypen; UK = Vereinigtes Königreich; DRG = Diagnosis-related groups; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; AOK = Allgemeine Ortskrankenkasse

siert werden müssen, um eine Hospitalisierung oder einen Sterbefall durch Pneumokokken-Erkrankungen zu vermeiden.

Zur Analyse der **Kosten-Effektivität** werden die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) der Impfstrategien kalkuliert. Als primärer Endpunkt fungieren hierbei qualitätskorrigierte Lebensjahre (*quality-adjusted life year*, QALY), d. h. mit dem ICER werden die zusätzlichen Kosten pro gewonnenem QALY geschätzt. Sowohl QALY als auch Kosten werden jeweils mit 3 % diskontiert.

### **Abschätzung der epidemiologischen Effekte unterschiedlicher Szenarien der Standardimpfung im Säuglingsalter**

#### **Fortsetzung der Standardimpfung im Säuglingsalter mit PCV13**

Das Modell prognostiziert, dass zur Pneumokokken-Saison 2022/23 ein neuer Gleichgewichtszustand erreicht wurde, d. h. die Inzidenz sowie Serotypenverteilung verändert sich bei Fortführung der PCV13-Standardimpfung im Säuglingsalter in den Folgejahren nur noch minimal. In der Altersgruppe 60–74 Jahre liegt der Anteil der PCV20-Serotypen an allen IPD- und NBPP-Fällen zwischen 65–67 % und der Anteil der PPSV23-Serotypen zwischen 75–77 %. Etwa 21–23 % aller Pneumokokken-Erkrankungen werden in diesem Szenario durch Serotyp 3 verursacht.

#### **Wechsel der Standardimpfung im Säuglingsalter von PCV13 auf PCV20 im Januar 2024**

In diesem Szenario prognostiziert das Modell einen starken Rückgang der Pneumokokken-Erkrankungen durch PCV20-Serotypen, die nicht in PCV13 enthalten sind, in allen Altersklassen aufgrund indirekter Herdeneffekte der PCV20-Standardimpfung im Säuglingsalter. In der Altersgruppe 60–74 Jahre sinkt der Anteil dieser Serotypen von ca. 36 % in der Pneumokokken-Saison 2022/23 auf knapp 3 % in der Saison 2034/35. Gleichzeitig entstehen *Replacement*-Effekte, die zu einem starken Anstieg von Pneumokokken-Erkrankungen durch Serotypen führen, die nicht in PCV20 enthalten sind. Des Weiteren wird ein weiterer Anstieg von Erkrankungen durch Serotyp 3 erwartet, da alle vorhande-

nen Pneumokokken-Impfstoffe eine reduzierte Wirksamkeit gegen diesen Serotyp aufweisen. Die Simulation zeigt diesbezüglich in der Altersgruppe 60–74 Jahre einen Anstieg des Anteils der durch Serotyp 3 verursachten Pneumokokken-Erkrankungen auf über 44 % zur Pneumokokken-Saison 2034/35. Der Anteil der durch PCV20 abgedeckten Pneumokokken-Erkrankungen sinkt zunächst von knapp 67 % auf unter 49 % und steigt zur Pneumokokken-Saison 2034/35 wieder auf etwa 55 % an. Der Anteil der durch PPSV23 abgedeckten Pneumokokken-Erkrankungen sinkt von knapp 76 % auf unter 64 %, um dann zur Saison 2034/35 wieder auf ca. 70 % anzusteigen.

## **10.2 Ergebnisse des Transmissionsmodells**

### **10.2.1 Szenario „Fortsetzung der Standardimpfung im Säuglingsalter mit PCV13“**

#### **Epidemiologische Effekte der Impfung von Personen $\geq 60$ Jahre**

Die Modellierungsergebnisse deuten darauf hin, dass durch die Impfung von Personen  $\geq 60$  Jahre mit PCV20 insgesamt deutlich mehr Fälle verhindert werden können und niedrigere NNV zur Verhinderung einer Hospitalisierung bzw. eines Todesfalls erforderlich sind als bei der Impfung mit PPSV23.

Werden 30 % aller 60-Jährigen im Zeitraum von 2024–2033 mit PCV20 anstelle von PPSV23 geimpft, können zusätzlich 1.761 IPD-Fälle, 5.634 Hospitalisierungen durch NBPP sowie 993 krankheitsbedingte Sterbefälle verhindert werden (s. Tab. 12). Im Vergleich zu PCV20 alleine können mit der sequenziellen Impfung PCV20+PPSV23 noch einmal 322 IPD-Fälle, 602 Hospitalisierungen durch NBPP sowie 117 krankheitsbedingte Sterbefälle zusätzlich vermieden werden. Dabei betragen die NNV der zusätzlichen PPSV23-Impfstoffdosis zur Vermeidung einer Hospitalisierung (durch IPD oder NBPP) 4.046 und zur Vermeidung eines krankheitsbedingten Sterbefalls 31.900. Die NNV von PCV20 würden bei 301 pro vermiedene Hospitalisierung und bei 2.308 pro vermiedenen Sterbefall liegen.

Impfstoff/ Impfalter	verhinderte Fälle (kumulativ bis ans Lebensende der geimpften Individuen)			NNV zur Vermeidung von einer/einem		ICER (zusätzliche Kosten pro gewonnenem QALY)
	IPD	NBPP, hospitalisiert	Todesfälle durch Pneumokokken- Infektionen	Hospitalisierung (IPD oder NBPP)	Todesfall	
PPSV23 60 Jahre	verhinderbare Fälle bei Impfung mit PPSV23 im Vergleich zu <b>keiner Impfung</b>			NNV PPSV23 alleine		vs. keine Impfung
	1.795	3.255	632	742	5.935	10.690 €
PCV20 60 Jahre	verhinderbare Fälle bei Impfung mit PCV20 im Vergleich zu <b>keiner Impfung</b>			NNV PCV20 alleine		vs. PPSV23 alleine
	3.556	8.889	1.625	301	2.308	12.281 €
sequenzielle Impfung PCV20 + PPSV23 60 Jahre	zusätzlich verhinderbare Fälle im Vergleich zur Impfung zu <b>PCV20 alleine</b>			zusätzlich erforderliche Impfungen mit PPSV23 im Vergleich zur Impfung mit PCV20 alleine		vs. PCV20 alleine
	322	602	117	4.046	31.900	76.655 €

**Tab. 12** | Verhinderbare Fälle, NNV und Kosten für verschiedene Impfstrategien im Szenario „Fortsetzung der Standardimpfung im Säuglingsalter mit PCV13“. Impfung von 30 % aller Personen, die in den Jahren 2024–2033 das Impfalter von 60 Jahren erreichen.

### Ökonomische Effekte der Impfung von Personen $\geq 60$ Jahre

Im Vergleich zu PPSV23 können durch die Impfung mit PCV20 7.316 QALY (diskontiert mit 3 %) gewonnen werden. Das ICER liegt bei 12.281 Euro pro gewonnenem QALY. Das ICER der sequenziellen Impfung PCV20 + PPSV23 (Vergleich mit PCV20) beläuft sich auf zusätzliche 76.655 Euro pro gewonnenem QALY.

#### 10.2.2 Szenario „Wechsel der Standardimpfung im Säuglingsalter von PCV13 auf PCV20 im Januar 2024“

##### Epidemiologische Effekte der Impfung von Personen $\geq 60$ Jahre

Die Modellierungsergebnisse zeigen, dass durch die Impfung von Personen  $\geq 60$  Jahre mit PCV20 auch in diesem Szenario insgesamt noch deutlich mehr Fälle verhindert werden können und niedrigere NNV zur Verhinderung einer Hospitalisierung bzw. eines Todesfalls erforderlich sind als bei der Impfung mit PPSV23.

Werden 30% aller 60-Jährigen im Zeitraum von 2024–2033 mit PCV20 anstelle von PPSV23 geimpft, können zusätzlich 516 IPD-Fälle, 1.660 Hospitalisierungen durch NBPP sowie 302 krankheitsbedingte Sterbefälle verhindert werden (s. Tab.13). Im Vergleich zu PCV20 alleine können mit der sequenziellen Impfung PCV20 + PPSV23 noch

einmal 474 IPD-Fälle, 890 Hospitalisierungen durch NBPP sowie 173 krankheitsbedingte Sterbefälle zusätzlich vermieden werden. Dabei betragen die NNV der zusätzlichen PPSV23-Impfstoffdosis zur Vermeidung einer Hospitalisierung (durch IPD oder NBPP) 2.740 und zur Vermeidung eines krankheitsbedingten Sterbefalls 21.589. Die NNV von PCV20 würden bei 754 pro vermiedene Hospitalisierung und bei 5.752 pro vermiedenen Sterbefall liegen.

##### Ökonomische Effekte der Impfung von Personen $\geq 60$ Jahre

Im Vergleich zu PPSV23 können durch die Impfung mit PCV20 2.426 QALY (diskontiert mit 3 %) gewonnen werden. Das ICER liegt bei 45.690 Euro pro gewonnenem QALY. Das ICER der sequenziellen Impfung PCV20 + PPSV23 (Vergleich mit PCV20) beläuft sich auf 50.861 Euro pro gewonnenem QALY.

### 10.3 Limitationen des Transmissionsmodells

#### Zentrale Annahmen zur Effektivität und Preisen der Vakzine

Bisher liegen lediglich Studien zur Immunogenität von PCV20 vor, die eine Nicht-Unterlegenheit zu PCV13 und eine Immunantwort gegen die zusätzlichen Serotypen zeigen. Inwiefern sich diese Ergebnisse auf die Vermeidung von Pneumokokken-Erkrankungen übertragen lassen, ist derzeit nicht bekannt, da entsprechende Studien zu diesen Out-

Impfstoff/ Impfalter	verhinderte Fälle (kumulativ bis ans Lebensende der geimpften Individuen)			NNV zur Vermeidung von einer/einem		ICER (zusätzliche Kosten pro gewonnenem QALY)
	IPD	NBPP, hospitalisiert	Todesfälle durch Pneumokokken- Infektionen	Hospitalisierung (IPD oder NBPP)	Todesfall	
PPSV23 60 Jahre	verhinderbare Fälle bei Impfung mit PPSV23 im Vergleich zu <b>keiner Impfung</b>			NNV PPSV23 allein		vs. keine Impfung
	999	1.800	350	1.339	10.722	22.199 €
PCV20 60 Jahre	verhinderbare Fälle bei Impfung mit PCV20 im Vergleich zu <b>keiner Impfung</b>			NNV PCV20 allein		vs. PPSV23 alleine
	1.515	3.460	652	754	5.752	45.690 €
sequenzielle Impfung PCV20 + PPSV23 60 Jahre	zusätzlich verhinderbare Fälle im Vergleich zur Impfung mit <b>PCV20 alleine</b>			zusätzlich erforderliche Impfungen mit PPSV23 im Vergleich zur Impfung mit PCV20 allein		vs. PCV20 alleine
	474	890	173	2.740	21.589	50.861 €

**Tab. 13 |** Verhinderbare Fälle, NNV und Kosten für verschiedene Impfstrategien in Szenario „Wechsel der Standardimpfung im Säuglingsalter von PCV13 auf PCV20 im Januar 2024“. Impfung von 30% aller Personen, die in den Jahren 2024–2033 das Impfalter von 60 Jahren erreichen.

comes noch nicht durchgeführt wurden. Studien zum *Waning* der Effektivität von PCV13 oder PCV20 bei Personen  $\geq 60$  Jahre liegen ebenfalls nicht vor. Daher wurden Annahmen basierend auf Daten zum *Waning* bei der PCV13-Standardimpfung im Säuglingsalter (vollständige Impfserie) getroffen.<sup>65</sup> Zur Dauer der Wirksamkeit von PPSV23 bei Personen  $\geq 60$  Jahre ist die Evidenz ebenfalls gering. Ferner wurde angenommen, dass der Preis von PCV20 um 10% höher ist als jener von PCV13.

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf diesen zentralen Annahmen und müssen dementsprechend interpretiert werden.

#### Indirekte Effekte der Standardimpfung im Säuglingsalter

Das Modell wurde in erster Linie entwickelt, um den Einfluss der Standardimpfung im Säuglingsalter mit PCV13 auf die künftige Epidemiologie von Pneumokokken-Infektionen bei (älteren) Erwachsenen zu projizieren. Hierzu wurde das Modell anhand deutscher IPD-Daten entsprechend kalibriert. Ob und in welchem Ausmaß indirekte Effekte (indirekte Herdeneffekte, *Replacement*-Effekte) durch die PCV20-Standardimpfung im Säuglingsalter erzeugt werden, kann derzeit nur schwer abgeschätzt werden. Analog zur Effektivität gegen Pneumokokken-Erkrankungen wurde für die Standardimpfung im Säuglingsalter ebenfalls angenommen, dass die Effektivität von PCV20 gegen die (asymptomatische) Trägerschaft von Vakzine-Serotypen vergleichbar zu PCV13 ist.

tomatische) Trägerschaft von Vakzine-Serotypen vergleichbar zu PCV13 ist.

Die Ergebnisse zum PCV20-Kinderimpfszenario sind mit Vorsicht zu betrachten, da die *Replacement*-Effekte in diesem Szenario wahrscheinlich deutlich überschätzt wurden. Um den *Impact* des *Replacements* durch Serotyp 3 abschätzen zu können, wurden zudem *Worst-Case*-Szenarien für PCV20 gebildet, in denen die Effektivität der Vakzine gegen Serotyp 3 zusätzlich um 75% im Vergleich zu den Basisannahmen gesenkt wurde. Auch in dieser Analyse war die Impfung von 60-Jährigen mit PCV20 effektiver als eine Impfung mit PPSV23. Allerdings ist der Zusatznutzen von PCV20 in diesem Szenario verhältnismäßig gering und das ICER von etwa 300.000 Euro pro gewonnenem QALY recht hoch.

Aufgrund der erörterten Limitationen sollten die dargestellten Ergebnisse nicht dazu verwendet werden, eine vergleichende Bewertung der PCV13- und PCV20-Standardimpfung im Säuglingsalter vorzunehmen.

#### 10.4 Schlussfolgerungen zu den Modellierungsergebnissen

Die alleinige Impfung der 60-Jährigen mit PCV20 ist unter der Annahme, dass die Effektivität gegen Vakzine-Serotypen und das *Waning* vergleichbar zu PCV13 sind (auch für die zusätzlichen Serotypen), in den dargestellten Szenarioanalysen effektiver als

PPSV23, bezogen auf die Vermeidung von Hospitalisierungen und Sterbefällen durch IPD und NBPP. Zudem ist die alleinige Impfung mit PCV20 bzgl. der Anzahl der Personen, die zur Vermeidung einer Hospitalisierung oder eines Sterbefalls geimpft werden müssten, nach den Modellierungsergebnissen deutlich effizienter als die sequenzielle Impfung mit PCV20 + PPSV23, welche die Gabe einer zusätzlichen Impfstoffdosis erfordert. Trotz des deutlich niedrigeren Preises von PPSV23 ist auch das ICER von PCV20 im Vergleich zu keiner Impfung in den dargestellten Szenarioanalysen geringer als das ICER der sequenziellen Impfung mit PCV20 + PPSV23 im Vergleich zur alleinigen Impfung mit PCV20.

## 11. Akzeptanz der Pneumokokken-Impfempfehlung

Die Impfquoten aus der KV-Impfsurveillance zeigen eine mangelhafte Umsetzung der Impfempfehlung bei Erwachsenen,<sup>70</sup> die auf eine ungenügende Akzeptanz bei der Ärzteschaft und/oder den PatientInnen hinweist. Die Ursachen sind dabei multifaktoriell. Komplexe Praxisabläufe sowie unzureichende Kapazitäten für die Information und Aufklärung der PatientInnen stellen auf Seiten der Ärzteschaft strukturelle Barrieren dar.<sup>80</sup> Für die Ärzteschaft ist bei einer Vereinfachung und Vereinheitlichung der Impfempfehlung mit einer besseren Akzeptanz zu rechnen, da nur noch ein Impfstofftyp bestellt und gelagert werden muss.

Aufseiten der **PatientInnen** spielen häufig soziodemografische Merkmale, die individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung, die soziale Bereitschaft sowie das Vertrauen in die medizinische Wissenschaft eine Rolle. Darüber hinaus ist die Impfbereitschaft kontextuell bedingt und kann somit je nach Erreger und assoziierter Erkrankung variieren. Aufgrund der Komplexität der Einflussfaktoren auf die Impfakzeptanz ist somit zunächst die Eruiierung konkreter Impfhindernisse maßgeblich, die anhand zielgruppenspezifischer Strategien adressiert werden sollten. Ein großes Potenzial haben sogenannte *Recall*-Systeme (systematische Terminerinnerungen via Post, E-Mail, Anruf oder SMS), deren Effektivität zur Impfquotensteigerung auch bei SeniorInnen wissenschaftlich bereits belegt ist, die in Deutsch-

land bislang aber kaum Anwendung finden.<sup>81,82</sup> Auch eine Verbesserung des Zugangs zu Impfungen in Form von ärztlichen Hausbesuchen kann die Akzeptanz bei älteren Personen erhöhen.<sup>82</sup> Des Weiteren können innovative, evidenzbasierte Gesprächstechniken wie das *motivational interviewing* im Rahmen der ärztlichen Aufklärung eine Verbesserung der Adhärenz und somit eine Steigerung der Impfquoten erreichen.<sup>83</sup>

## 12. Implementierung der Pneumokokken-Impfempfehlung

### 12.1 Immunisierung von bereits mit anderen Pneumokokken-Impfstoffen geimpften Personen

PCV20 wurde bei Erwachsenen  $\geq 65$  Jahre, die zuvor mit verschiedenen Pneumokokken-Impfschemata geimpft worden waren, gut vertragen und war immunogen.<sup>43</sup> Informationen zur Implementierung bei bereits mit Pneumokokken-Impfstoffen geimpften Personen siehe [Kapitel 14](#).

### 12.2 Koadministration mit Influenza- oder COVID-19-Impfstoffen

Die Koadministration von PCV20 mit einem quadrivalenten inaktivierten adjuvantierten Influenza-Impfstoff (Fluad Quadrivalent; QIV) sowie mit einem mRNA-(messenger-RNA-)basierten COVID-19-Impfstoff (Comirnaty) wurde in zwei randomisierten, doppelt verblindeten klinischen Phase 3-Studien untersucht.<sup>84,85</sup>

In die Studien wurden Personen im Alter  $\geq 65$  Jahre mit oder ohne stabile Grundkrankheiten sowie stratifiziert nach der Pneumokokken-Impfhistorie (PCV13 oder PPSV23 oder beide Impfstoffe) eingeschlossen. Die demografischen Charakteristika der Studienteilnehmenden waren in beiden Studien zwischen den Gruppen ausgeglichen.

Zur Koadministration von PCV20 mit dem aktuell in Deutschland für Personen im Alter von  $\geq 60$  Jahren empfohlenen quadrivalenten Hochdosis-Influenzaimpfstoff liegen keine Studien vor.

Für die Studie der **Koadministration von PCV20 mit dem QIV** wurden 1.796 Personen eingeschlossen.<sup>84</sup>



Diese wurden 1:1 randomisiert und in die Koadministrations-Gruppe (PCV20+QIV) oder die separate Administrations-Gruppe (QIV + Kochsalzlösung) aufgeteilt. Das Impfschema sah vor, dass vier Wochen nach Gabe der ersten Impfstoffdosen eine zweite Impfung mit Kochsalzlösung (Koadministration) oder dem PCV20-Impfstoff (separate Administration) erfolgte. Ein Vergleich der hervorgerufenen PCV20- und QIV-Immunogenität zwischen beiden Gruppen erfolgte anhand des OPA sowie des Hämagglutinationshemmtests (HAI). Die Proben zur Erhebung der Immunogenitätsdaten wurden am Tag der ersten Impfungen (Daten nicht dargestellt) sowie jeweils vier Wochen nach der ersten und zweiten Impfung entnommen (s. Tab.14). Die Nicht-Unterlegenheitskriterien für die Koadministration gegenüber der separaten Administration wurden definiert mit einem unteren Limit der jeweiligen KI  $> 0,5$  (OPA) sowie  $> 0,65$  (HAI). Die zuvor definierten Nicht-Unterlegenheitskriterien wurden für alle 20 untersuchten Pneumokokken-Impfstoffserotypen sowie für die vier untersuchten Influenza-Impfstämme erfüllt. Die Reaktogenität (lokale und systemische Reaktionen bis sieben Tage nach Impfstoffgabe) ist in der Koadministrationsgruppe im Vergleich zur separaten Gabe der beiden Impfstoffe erhöht (leichte Abgeschlagenheit: 20,0 % nach Koadministration; 10,8 % nach PCV20 alleine und 12,6 % nach QIV alleine). Unerwünschte Ereignisse sind im Beobachtungszeitraum bis einen Monat nach der zweiten Impfstoffdosis in beiden Gruppen vergleichbar häufig aufgetreten. Im Beobachtungszeitraum wurden keine SAE berichtet.<sup>84</sup>

Für die Studie zur **Koadministration von PCV20 mit einem mRNA-basierten COVID-19-Impfstoff** (Comirnaty) wurden 570 Personen 1:1:1 in eine Koadministrations-, eine PCV20- und eine Comirnaty-Gruppe eingeteilt.<sup>85</sup> Es erfolgte die Gabe zweier Impfstoffdosen in unterschiedliche Extremitäten, wobei in der PCV20- und in der Comirnaty-Gruppe die zweite „Impfstoffdosis“ jeweils aus einer Injektion von Kochsalzlösung bestand. Die Impfung mit PCV20 löste eine robuste Immunantwort (basierend auf OPA-Assays) für alle 20 Pneumokokken-Serotypen aus, unabhängig davon, ob die PCV20-Gabe separat oder gleichzeitig mit Comirnaty erfolgte (s. Tab.14). Ebenso löste die Impfung mit Comirnaty eine starke Immunantwort gegen Severe Acute

Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) (basierend auf der Konzentration der SARS-CoV-2 S-Protein-bindenden IgG-Antikörper) aus, unabhängig davon, ob der Impfstoff alleine oder gleichzeitig mit PCV20 verabreicht wurde (Daten nicht dargestellt). Die Proben für die Immunitäts-Assays wurden am Tag der Impfungen sowie vier Wochen danach entnommen. Die zuvor festgelegten Nicht-Unterlegenheitskriterien für die Koadministration beider Impfstoffe wurden erfüllt. Sicherheitsdaten wurden vier Wochen sowie sechs Monate nach der Impfung erhoben. Die Reaktogenität wurde für zehn Tage nach der jeweiligen Impfung dokumentiert. Hierbei war bei jeglicher Impfung die häufigste lokale Reaktion Schmerzen an der Einstichstelle und die häufigste systemische Reaktion Abgeschlagenheit. Die lokalen Reaktionen waren vergleichbar in ihrer Häufigkeit zwischen den drei Gruppen. Bei den systemischen Reaktionen war die Häufigkeit zwischen der Koadministrations-Gruppe und der Comirnaty-Gruppe vergleichbar und in der PCV20-Gruppe generell etwas niedriger. Die lokalen und systemischen Reaktionen waren zumeist mild bis moderat sowie von kurzer Dauer. SAE wurden für bis zu sechs Monate nach der Impfung dokumentiert. Keine der aufgeführten SAE stand in einem Zusammenhang mit den Impfungen.<sup>85</sup>

### 12.3 Vorgehen bei einem Lieferengpass für PCV20

Zum Vorgehen bei Lieferengpässen von Impfstoffen gibt die STIKO Empfehlungen in ihren [jährlich aktualisierten Impfeempfehlungen](#).

## 13. Monitoring und Evaluation der Pneumokokken-Impfeempfehlung

Seit März 2020 besteht für IPD eine **bundesweite Meldepflicht gemäß IfSG**. Neben biologischen und klinischen Parametern wird auch der Impfstatus der gemeldeten Fälle erhoben. Für Todesfälle wird eine Einzelfallkontrolle durchgeführt, was bedeutet, dass jeder Datensatz auf Vollständigkeit geprüft und ggf. bei den Gesundheitsämtern um Vervollständigung gebeten wird. Da die Umsetzung der Meldepflicht und damit die Vollständigkeit der Daten noch verbesserungswürdig ist, muss aktuell von einer deutlichen Untererfassung ausgegangen werden. Es wird jedoch kontinuierlich an der Verbesse-

Serotyp	PCV20 + QIV-Studie		PCV20 + Comirnaty-Studie	
	Koadministration N=854	PCV20 einfach N=834	Koadministration N=184	PCV20 einfach N=182
	Analysierte Proben (n)			
	Mittlere geometrische Antikörperkonzentrationen im OPA-Assay (95 % KI)			
Serotyp 1	n=851	n=830	n=181	n=182
	70 (63–79)	95 (85–107)	142 (116–176)	131 (106–162)
Serotyp 3	n=846	n=828	n=180	n=182
	38 (34–41)	46 (42–50)	49 (42–56)	52 (44–61)
Serotyp 4	n=838	n=828	n=179	n=179
	567 (500–642)	639 (563–724)	609 (484–766)	573 (447–734)
Serotyp 5	n=850	n=824	n=179	n=179
	71 (64–78)	81 (73–89)	81 (65–100)	98 (80–120)
Serotyp 6A	n=838	n=825	n=182	n=181
	753 (657–863)	995 (868–1.141)	1.377 (1.058–1.792)	1.317 (1.042–1.665)
Serotyp 6B	n=844	n=823	n=180	n=182
	855 (754–971)	1050 (923–1.194)	1.449 (1.153–1.821)	1.478 (1.207–1.810)
Serotyp 7F	n=848	n=830	n=182	n=182
	918 (846–996)	1015 (936–1.101)	977 (836–1.142)	1.102 (951–1.275)
Serotyp 8	n=823	n=814	n=175	n=179
	260 (228–296)	323 (284–368)	299 (235–381)	344 (274–431)
Serotyp 9V	n=829	n=823	n=180	n=179
	1.261 (1.115–1.426)	1.344 (1.189–1.519)	1.722 (1.365–2.172)	1.531 (1.210–1.936)
Serotyp 10A	n=804	n=793	n=179	n=177
	1.391 (1.213–1.595)	1.681 (1.468–1.925)	2.252 (1.751–2.898)	2.644 (2.023–3.456)
Serotyp 11A	n=793	n=773	n=170	n=165
	1.032 (886–1.202)	1.453 (1.249–1.690)	1.875 (1.414–2.488)	1.932 (1.445–2.583)
Serotyp 12F	n=814	n=779	n=177	n=169
	1.352 (1.161–1.574)	1.652 (1.415–1.929)	2.165 (1.668–2.809)	2.211 (1.695–2.885)
Serotyp 14	n=845	n=823	n=181	n=179
	514 (463–571)	600 (540–667)	709 (572–879)	640 (528–775)
Serotyp 15B	n=800	n=779	n=175	n=179
	839 (695–1012)	1202 (997–1450)	1.520 (1.092–2.117)	1.852 (1.377–2.491)
Serotyp 18C	n=846	n=828	n=182	n=178
	825 (723–943)	920 (805–1051)	1.059 (869–1.290)	846 (684–1.046)
Serotyp 19A	n=845	n=831	n=181	n=179
	467 (420–519)	534 (480–593)	637 (520–781)	530 (436–644)
Serotyp 19F	n=847	n=822	n=181	n=182
	241 (215–270)	272 (243–305)	305 (242–383)	377 (299–476)
Serotyp 22F	n=771	n=774	n=168	n=67
	2.192 (1.850–2.597)	2.933 (2.481–3.468)	5.225 (3.931–6.943)	4.464 (3.354–5.942)
Serotyp 23F	n=849	n=831	n=182	n=182
	247 (213–287)	318 (273–369)	336 (251–450)	385 (283–524)
Serotyp 33F	n=800	n=791	n=170	n=172
	3.047 (2.672–3.475)	4.259 (3.737–4.853)	4.907 (3.813–6.316)	5.544 (4.234–7.261)

**Tab. 14 |** Koadministration: Vergleich der Antikörperkonzentrationen bei Koadministration (PCV20 + Comirnaty bzw. PCV20 + QIV) versus alleinige PCV20-Gabe (PCV20 + Kochsalzlösung). Proben für Immunogenitätsdaten wurden 20–49 Tage nach der jeweiligen Impfung entnommen.

zung der Meldevollständigkeit und -qualität gearbeitet. Perspektivisch soll die epidemiologische Entwicklung der IPD über das Meldesystem verfolgt werden.

Die Umsetzung der Impfpflicht wird regelmäßig mit Hilfe der KV-Impfsurveillance am RKI evaluiert. Darüber hinaus können Impfquoten von gesetzlich Krankenversicherten erhoben werden, welche ca. 88 % der Gesamtbevölkerung in Deutschland ausmachen.<sup>70</sup>

Die Überwachung der **Serotypenverteilung** hat bzgl. des Serotypen-*Replacements* eine große Bedeutung. Die STIKO wird die Entwicklung der Serotypenverteilung aufmerksam beobachten und ggf. ihre Empfehlungen anpassen.

Gemäß IfSG ist der Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung dem zuständigen Gesundheitsamt durch die Ärzteschaft zu melden. Diese Meldung muss vom Gesundheitsamt unverzüglich der zuständigen Landesbehörde und der zuständigen Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut, PEI) mitgeteilt werden. Im PEI werden im Rahmen einer passiven Surveillance Daten zur Sicherheit der Impfstoffe zusammengeführt und bewertet.

## 14. Fazit und Impfpflicht

Erkrankungen durch *S. pneumoniae* gehören zu den häufigsten bakteriellen Atemwegsinfektionen weltweit. Auch in Deutschland sind Hospitalisierungen und Todesfälle aufgrund von Pneumokokken-Infektionen häufig. Trotz der Implementierung des Pneumokokken-Impfprogramms in den vergangenen Jahrzehnten bleibt die Krankheitslast in Deutschland hoch. Personen  $\geq 60$  Jahre sowie Personen mit Vorerkrankungen sind besonders gefährdet, an schweren IPD zu erkranken.<sup>12,13,17</sup> Aufgrund dessen bleibt es ein wichtiges Ziel, die Impfquoten zukünftig weiter zu erhöhen, um die Krankheitslast insbesondere bei den gefährdeten Gruppen zu reduzieren.

Anhand immunologischer Daten konnte gezeigt werden, dass PCV20 im direkten Vergleich zu

PCV13 bei den gemeinsamen Serotypen größtenteils nicht unterlegen ist. Auch die zusätzlichen sieben in PCV20 enthaltenen Serotypen konnten im Vergleich zu PPSV23 eine robuste Immunantwort auslösen. Die Daten der Modellierung zeigen eine Überlegenheit von PCV20 zur Verhinderung von z. B. IPD-Fällen gegenüber den bisherigen Impfstoffen. Die Daten der Modellierung zeigen auch, dass im Vergleich zu PPSV23 deutlich weniger Personen eine Impfung mit PCV20 erhalten müssen, um eine Hospitalisierung oder einen Todesfall durch eine Pneumokokken-Erkrankung zu verhindern.

Im Vergleich zu PPSV23 ist anzunehmen, dass PCV20 eine stärkere und länger anhaltende Immunantwort hervorruft. Durch die Kopplung der Pneumokokken-Polysaccharidantigene an ein Trägerprotein, welches als T-Zellantigen fungiert, erfolgt neben der polysaccharidbedingten B-Zellaktivierung auch eine proteinabhängige T-Helferzellstimulation. Diese verstärkt über die Freisetzung von B-Zell-aktivierenden Botenstoffen die Produktion, den Klassenwechsel und die Affinitätsreifung von Anti-Polysaccharidantikörpern sowie die Bildung von boosterfähigen, IgG-positiven B-Gedächtniszellen und führt damit zu einem verbesserten Schutz gegen Pneumokokken-Erkrankungen. Bei Impfung mit einem reinen Polysaccharidimpfstoff ist hingegen der Klassenwechsel von IgM zu IgG und die Affinitätsreifung der Anti-Polysaccharidantikörper begrenzt und die gebildeten polysaccharidspezifischen B-Gedächtniszellen sind primär vom IgM-Typ.<sup>86</sup>

Anhand der aufgeführten Studien zur Sicherheit von PCV20<sup>38-43</sup> sind keine Sicherheitsbedenken ersichtlich. In den beiden Studien zur Koadministration von PCV20 mit COVID-19-Impfstoffen auf mRNA-Basis und adjuvantierten Influenza-Impfstoffen zeigten sich ebenfalls keine Sicherheits-signale.<sup>84,85</sup> Die Immunantwort blieb in beiden Fällen ebenfalls robust. Basierend auf diesen Studien hat die STIKO keine Bedenken, die zeitgleiche Impfung von PCV20 und COVID-19- oder Influenza-Totimpfstoffen zu empfehlen.

Trotz der bisher begrenzten Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit von PCV20 und des geringen Vertrauens in die vorhandene Evidenz wird auf

grund des bekannten immunologischen Wirkmechanismus von Konjugatimpfstoffen sowie der Modellergebnisse eine Empfehlung für PCV20 ausgesprochen.

Auf Grundlage der verfügbaren Daten zur Krankheitslast, den bekannten Risikofaktoren bzw. Vorerkrankungen, die zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf führen, den Immunogenitäts-, Verträglichkeits- und Sicherheitsdaten zu den verfügbaren Impfstoffen sowie den Ergebnissen aus der vorgestellten Modellierung spricht die STIKO die nachfolgenden, aktualisierten Empfehlungen zur Pneumokokken-Impfung für Personen  $\geq 18$  Jahre aus. Das Impfziel ist die Reduktion der Zahl von IPD und von Pneumokokken-Pneumonien sowie der daraus resultierenden Folgen wie Hospitalisierung, Behinderung und Tod in den genannten Bevölkerungsgruppen in Deutschland.

#### 14.1 Empfehlung für die Standardimpfung für Personen $\geq 60$ Jahre

Für die Standardimpfung von Personen  $\geq 60$  Jahre wird die Verwendung von PCV20 empfohlen.

#### 14.2 Empfehlung für die Indikationsimpfung für Personen $\geq 18$ Jahre mit bestimmten Risikofaktoren für schwere Pneumokokken-Erkrankungen

Die STIKO empfiehlt für Personen  $\geq 18$  Jahre mit folgenden Risikofaktoren für schwere Pneumokokken-Erkrankungen eine Pneumokokken-Impfung:

1. Angeborene oder erworbene Immundefekte
2. Sonstige chronische Krankheiten
3. Anatomische oder fremdkörperassoziierte Risiken für Pneumokokken-Meningitis

Die in Tabelle 2 der aktuellen STIKO Empfehlungen (*Epid Bull* 4/2023) genannten Risikofaktoren bzw. Personengruppen behalten ihre Gültigkeit und sind nicht Gegenstand der Aktualisierung. Für Personen  $\geq 18$  Jahre mit den in Tabelle 2 der aktuellen STIKO Empfehlungen (*Epid Bull* 4/2023) genannten Risikofaktoren wird die Verwendung von PCV20 empfohlen.

#### 14.3 Empfehlung für die beruflich indizierte Pneumokokken-Impfung

Bei beruflichen Tätigkeiten wie Schweißen und Trennen von Metallen, die zu einer Exposition gegenüber Metallrauchen einschließlich metalloxidischen Schweißrauchen führen, soll eine Impfung mit PCV20 erfolgen. Weitere Informationen und spezifische Angaben, welche Personen in die Gruppe der beruflichen Indikation fallen, sind den arbeitsmedizinischen Regeln zur Pneumokokken-Impfung des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales zu entnehmen.<sup>22</sup>

#### 14.4 Empfehlung bei bereits mit Pneumokokken-Impfstoffen geimpften Personen

Die Datenlage zu einem sinnvollen Mindestabstand einer PCV20-Impfung nach stattgehabter PPSV23-Impfung ist unzureichend. Bei immungesunden Erwachsenen wird von einem ausreichenden Schutz durch PPSV23 für mindestens fünf bis sechs Jahre ausgegangen. Die Empfehlung der STIKO zum Mindestabstand für eine PCV20-Impfung nach einer Impfung mit PPSV23 beruht auf ExpertInnenkonsens.

Die STIKO empfiehlt für Personen  $\geq 60$  Jahre, die bereits mit PPSV23 geimpft wurden, eine Impfung mit PCV20 in einem Mindestabstand von sechs Jahren zur vorherigen PPSV23-Impfung (s. Tab. 15).

Indikationsgruppe	Vorimpfung	Impfung mit PCV20 im Abstand von
Personen $\geq 60$ Jahre	PPSV23	6 Jahre
Personen $\geq 18$ Jahre mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten oder anatomischen und fremdkörperassoziierten Risiken für Pneumokokken-Meningitis	PCV13 + PPSV23	6 Jahre*
	PCV13	1 Jahr
	PCV15	1 Jahr
Personen $\geq 18$ Jahre mit sonstigen chronischen Krankheiten	PPSV23	6 Jahre
Personen mit beruflicher Indikation bei anhaltender Exposition	PPSV23	6 Jahre

**Tab. 15** | Empfehlungen zum Impfabstand bei Impfung mit PCV20 nach Vorimpfung mit anderen Pneumokokken-Impfstoffen

\* Bei einer ausgeprägten Immundefizienz kann bereits im Mindestabstand von 1 Jahr nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erfolgen.

Personen  $\geq 18$  Jahre mit einer entsprechenden Indikation, die in der Vergangenheit bereits eine sequenzielle Impfung (PCV13 + PPSV23) erhalten haben, sollen in einem Mindestabstand von sechs Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erhalten. Bei einer ausgeprägten Immundefizienz kann bereits im Mindestabstand von einem Jahr nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erfolgen. Für Personen  $\geq 18$  Jahre mit entsprechender Indikation, deren sequenzielle Impfung bereits mit PCV13 begonnen, bisher jedoch nicht mit PPSV23 abgeschlossen wurde, empfiehlt die STIKO eine Impfung mit PCV20 in einem Mindestabstand von einem Jahr.

Personen mit beruflich indizierter Pneumokokken-Impfempfehlung, die bereits mit PPSV23 geimpft sind, sollten bei anhaltender Exposition frühestens im Abstand von sechs Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erhalten.

Grund für die Empfehlung einer PCV20 Impfung bei bereits mit PPSV23 geimpften Personen ist die

aufgrund des immunologischen Wirkmechanismus anzunehmende höhere Effektivität von PCV20 im Vergleich zu PPSV23.

#### 14.5 Wiederholungsimpfungen mit PCV20

Zur möglichen Notwendigkeit von Wiederholungsimpfungen nach einer Impfung mit PCV20 liegen derzeit keine Daten vor, weswegen hierzu noch keine Aussagen gemacht werden können. Die STIKO wird sich zu gegebener Zeit erneut mit diesem Thema beschäftigen.

#### 14.6 Kinder und Jugendliche

Für Personen  $< 18$  Jahre gelten im Wesentlichen weiterhin die bisherigen Pneumokokken-Standard- bzw. Indikationsimpfempfehlungen (letztmals aktualisiert am 17.5.2023, *Epid Bull* 20/2023). Über die Empfehlung von PCV20 für Kinder und Jugendliche wird nach der Zulassung für diese Altersgruppe, voraussichtlich Ende 2023/Anfang 2024, entschieden.

### Literatur

- 1 Ruckinger S, von Kries R, Reinert RR, van der Linden M, Siedler A. Childhood invasive pneumococcal disease in Germany between 1997 and 2003: variability in incidence and serotype distribution in absence of general pneumococcal conjugate vaccination. *Vaccine*. 2008;26(32):3984-6.
- 2 Hussain M, Melegaro A, Pebody R, George R, Edmunds W, Talukdar R, al. e. A longitudinal household study of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in a UK setting. *Epidemiol Infect*. 2005;133:891-8.
- 3 Pletz M, Ewig S, Rohde G, Schuette H, Rupp J, Welte T, et al. Impact of pneumococcal vaccination in children on serotype distribution in adult community-acquired pneumonia using the serotype-specific multiplex urinary antigen detection assay. *Vaccine*. 2016;34:2342-8.
- 4 Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, & Petrou S. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2017;5(11):e51-e9.
- 5 Ciruela P, Broner S, Izquierdo C, Pallarés R, Muñoz-Almagro C, Hernández S, et al. Indirect effects of paediatric conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in older adults. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019;86:122-30.
- 6 Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani SN, Nuorti JP, Lepoutre A, et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: Implications for adult vaccination. *Thorax*. 2019;74(5):473-82.

- 7 Institut für Medizinische Mikrobiologie UdR-WTHRA. Surveillance. Penumokokken Serotypen pro Saison. (zuletzt aufgesucht am 28.06.2023) verfügbar unter: <https://www.ukaachen.de/kliniken-institute/institut-fuer-medizinische-mikrobiologie/forschung/nationales-referenzzentrum-fuer-streptokokken/publikationen/surveillance/>.
- 8 Forstner C, Kolditz M, Kesselmeier M, Ewig S, Rohde G, Barten-Neiner G, et al. Pneumococcal conjugate serotype distribution and predominating role of serotype 3 in German adults with community-acquired pneumonia. *Vaccine*. 2020;38(5):1129-36.
- 9 Perniciaro S, van der Linden M, Imöhl M, Itzek A. Pneumococcal vaccine uptake and vaccine effectiveness in older adults with invasive pneumococcal disease in Germany: a retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health-Europe* 7 (2021): 100126. 2021;7(100126).
- 10 van der Linden M, Imöhl M, Itzek A. Immediate re-emergence of invasive pneumococcal disease in Germany after strong reduction throughout SARS-CoV-2 pandemic lockdown. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)*, 15-18 April 2023; Copenhagen, Denmark.
- 11 Grabenstein JD, Musey LK. Differences in serious clinical outcomes of infection caused by specific pneumococcal serotypes among adults. *Vaccine*. 2014;32(21):2399-405.
- 12 Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI). Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen. 2016;37.
- 13 Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren. *Epid Bull* 2016;36.
- 14 European Medicines Agency (EMA). Vaxneuvance – pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). 2022 (zuletzt aufgesucht am 28.06.2023) verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxneuvance>.
- 15 European Medicines Agency (EMA). Apexnar – pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed). 2022 (zuletzt aufgesucht am 28.06.2023).
- 16 Kuhlmann A, Treskova M, von der Schulenburg J. Pneumokokkenerkrankungen bei Erwachsenen: Gesundheitsökonomische Evaluation unterschiedlicher Impfszenarien in Deutschland. 2016 (zuletzt aufgesucht am 28.06.2023) Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/abgeschlossene\\_Projekte/Pneumokokkenerkrankungen/Abschlussbericht.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/abgeschlossene_Projekte/Pneumokokkenerkrankungen/Abschlussbericht.pdf?__blob=publicationFile)
- 17 Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Wissenschaftliche Begründung zur Änderung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Säuglinge. *Epid Bull* 2015;36.
- 18 Klapdor B, Ewig S, Pletz M, al. e. Community-acquired pneumonia in younger patients is an entity on its own. *The European respiratory journal*. 2012;39(5):1156 – 61.
- 19 Statistisches Bundesamt. Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2023 (zuletzt aufgesucht am 27.06.2023) verfügbar unter: <https://www.gbe-bund.de>.
- 20 Destatis. Statistisches Bundesamt wissen nutzen. 2023 (persönliche Kommunikation zuletzt am 19.12.2022) verfügbar unter: <https://www.destatis.de>.
- 21 Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (IfSG) 2023 (zuletzt aufgesucht am 27.06.2023) verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/>.
- 22 Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed). Pneumokokken-Impfung als Bestandteil der arbeitsmedizinischen Vorsorge bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen durch Schweißen und Trennen von Metallen. In: Bundesministerium für Arbeit und Soziales, editor. *Gemeinsamen Ministerialblatt (GMBI): Bundesministerium für Arbeit und Soziales Referat Information, Monitoring, Bürgerservice, Bibliothek*; 2019. p. 374.
- 23 Bahrs C, Kesselmeier M, Kolditz M, Ewig S, Rohde G, Barten-Neiner G, et al. A longitudinal analysis of pneumococcal vaccine serotypes in pneumonia patients in Germany. *European Respiratory Journal*. 2022;59(2).
- 24 Institut für Medizinische Mikrobiologie UdR-WTHRA. Serotypenabdeckung nach Impfstoffen für alle pädiatrischen Altersgruppen für die Jahre 2012–2023. Persönliche Kommunikation mit PD Dr. Mark van der Linden am 20.04.2023.
- 25 Southern J, Andrews N, Sandu P, Sheppard CL, Waight PA, Fry NK, et al. Pneumococcal carriage in

- children and their household contacts six years after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *PLoS ONE*. 2018;13(5).
- 26 Principi N, Preti V, Gaspari S, Colombini A, Zecca M, Terranova L, et al. Streptococcus pneumoniae pharyngeal colonization in school-age children and adolescents with cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(2):301-7.
- 27 Hogberg L, Geli P, Ringberg H, Melander E, Lipsitch M, Ekdahl K. Age- and serogroup-related differences in observed durations of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant pneumococci. *J Clin Microbiol*. 2007;45(3):948-52.
- 28 Hammit LL, Etyang AO, Morpeth SC, Ojal J, Mutuku A, Mhuri N, et al. Effect of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease and nasopharyngeal carriage in Kenya: a longitudinal surveillance study. *The Lancet*. 2019;393(10186):2146-54.
- 29 Rose MA, Laurenz M, Sprenger R, Imöhl M, van der Linden M. Nasopharyngeal Carriage in Children After the Introduction of Generalized Infant Pneumococcal Conjugate Vaccine Immunization in Germany. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
- 30 Koliou MG, Andreou K, Lamnisos D, Lavranos G, Iakovides P, Economou C, Soteriades ES. Risk factors for carriage of Streptococcus pneumoniae in children. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):144.
- 31 Adler H, Nikolaou E, Gould K, Hinds J, Collins AM, Connor V, et al. Pneumococcal Colonization in Healthy Adult Research Participants in the Conjugate Vaccine Era, United Kingdom, 2010–2017. *J Infect Dis*. 2019;219(12):1989-93.
- 32 Van Deursen AMM, Van Houten MA, Webber C, Patton M, Scott D, Patterson S, et al. The impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage in the community acquired pneumonia immunization trial in adults (CAPIA) study. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(1):42-9.
- 33 Branche AR, Yang H, Java J, Holden-Wiltse J, Topham DJ, Peasley M, et al. Effect of prior vaccination on carriage rates of Streptococcus pneumoniae in older adults: A longitudinal surveillance study. *Vaccine*. 2018;36(29):4304-10.
- 34 Tramuto F, Amodio E, Calamusa G, Restivo V, Costantino C, Vitale F. Pneumococcal colonization in the familial context and implications for anti-pneumococcal immunization in adults: Results from the BINOCOLO project in sicily. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(1).
- 35 Smith EL, Wheeler I, Adler H, Ferreira DM, Sá-Leão R, Abdullahi O, et al. Upper airways colonisation of Streptococcus pneumoniae in adults aged 60 years and older: A systematic review of prevalence and individual participant data meta-analysis of risk factors. *J Infect*. 2020;81(4):540-8.
- 36 Farrar JL, Childs L, Ouattara M, Akhter F, Britton A, Piliashvili T, Kobayashi M. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Effectiveness of Pneumococcal Vaccines in Adults. *Pathogens*. 2023;12(5):732.
- 37 Paschall AV, Middleton DR, Avci FY. Opsonophagocytic Killing Assay to Assess Immunological Responses Against Bacterial Pathogens. *J Vis Exp*. 2019(146).
- 38 Thompson A, Lamberth E, Severs J, Scully I, Tarabar S, Ginis J, et al. Phase 1 trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2019;37(42):6201-7.
- 39 Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged  $\geq 18$  Years. *Clinical infectious diseases*. 2022 (Published online 2021 Dec 23);75(3):390-8.
- 40 Fitz-Patrick D, Young Jr M, Scott DA, Scully IL, Baugher G, Peng Y, et al. A randomized phase 1 study of the safety and immunogenicity of 2 novel pneumococcal conjugate vaccines in healthy Japanese adults in the United States. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2021;17(7):2249-56.
- 41 Hurley D, Griffin C, Young M, Scott DA, Pride MW, Scully IL, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 (Published online 2020 Jul 27);73(7):E1489-E97.
- 42 Klein NP, Peyrani P, Yacisin K, Caldwell N, Xu X, Scully IL, et al. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults 18 through 49 years of age. *Vaccine*. 2021;39(38):5428-35.

- 43 Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G, et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults  $\geq 65$  years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2021;39(51):7494-502.
- 44 Sabharwal C, Sundaraiyer V, Peng Y, Moyer L, Belanger TJ, Gessner BD, et al. Immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18 to 64 years old with medical conditions and other factors that increase risk of pneumococcal disease. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(6):2126253.
- 45 Pfizer. NCT03835975. Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Vaccine in Adults 65 Years of Age or Older With Prior Pneumococcal Vaccination (zuletzt aufgesucht am 08.09.2023) *ClinicalTrials.gov*. 2019 verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03835975>.
- 46 Pfizer. NCT03760146. Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Pneumococcal Vaccine-naïve Adults (zuletzt aufgesucht am 08.09.2023): *ClinicalTrials.gov*; 2018 verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03760146>.
- 47 Pfizer. NCT03828617. Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of 3 Lots of 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Pneumococcal Vaccine-Naïve Adults (zuletzt aufgesucht am 08.09.2023): *ClinicalTrials.gov*; 2019 verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03828617>.
- 48 Pfizer. NCT03313037. Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a Multivalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults 60 Through 64 Years of Age (zuletzt aufgesucht am 08.09.2023): *ClinicalTrials.gov*; 2017 verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03313037>.
- 49 Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4* (updated August 2023). 2023.
- 50 Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A, et al. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine*. 2022;40(1):162-72.
- 51 Song J-Y, Chang C-J, Andrews C, Diez-Domingo J, Oh M-d, Dagan R, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged  $\geq 50$  years: A randomized phase III trial (PNEU-PATH). *Vaccine*. 2021;39(43):6422-36.
- 52 Simon JK, Staerke NB, Hemming-Harlo M, Layle S, Dagan R, Shekar T, et al. Lot-to-lot consistency, safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy adults aged  $\geq 50$  years: A randomized phase 3 trial (PNEU-TRUE). *Vaccine*. 2022;40(9):1342-51.
- 53 Mohapi L, Pinedo Y, Osiyemi O, Supparatpinyo K, Ratanasuwan W, Molina JM, et al. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV. *AIDS*. 2022;36(3):373-82.
- 54 Severance R, Schwartz H, Dagan R, Connor L, Li J, Pedley A, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, administered concomitantly with influenza vaccine in healthy adults aged  $\geq 50$  years: a randomized phase 3 trial (PNEU-FLU). *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2022;18(1):1-14.
- 55 Peterson JT, Stacey HL, MacNair JE, Li J, Hartzel JS, Sterling TM, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults  $\geq 65$  years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2019;15(3):540-8.
- 56 Hammitt LL, Quinn D, Janczewska E, Pasquel FJ, Tytus R, Rajender Reddy K, et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, in Immunocompetent Adults Aged 18-49 Years with or Without Risk Factors for Pneumococcal Disease: A Randomized Phase 3 Trial (PNEU-DAY). *Open Forum Infectious Diseases*. 2022;9(3).
- 57 Wilck M, Cornely O, Cordonnier C, Velez J, Ljungman P, Maertens J, et al. A phase 3 randomized, double-blind, comparator-controlled study to evaluate safety, tolerability and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients (PNEU-STEM). *Infect Dis (Lond)*. 2023(ciad349).



- 58 (EMA) EMA. Vaxneuvance: EPAR-Public Assessment report (zuletzt aufgesucht am 28.06.2023) 2021 verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxneuvance-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxneuvance-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- 59 Lewis N, Hsiao A, Hansen J, Yee A, Chao C, Suaya JA, et al., editors. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Pneumococcal Disease in Older Adults. *Open Forum Infectious Diseases*; 2019: Oxford University Press.
- 60 Pilishvili T, Almendares OM, Nanduri S, Warnock R, Wu X, McKean S, et al. 151. Evaluation of Pneumococcal Vaccine Effectiveness Against Invasive Pneumococcal Disease Among US Medicare Beneficiaries  $\geq 65$  Years Old. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018;5(suppl\_1):S10-S1.
- 61 Pilishvili T AO, Xing W, Farley MM, Schaffner W, Thomas A, Reingold A, Harrison L, Holtzman C, Rowlands J, et al. Effectiveness of Pneumococcal Vaccines against Invasive Pneumococcal Disease (IPD) among Adults  $\geq 65$  Years Old in the United States. In *Proceedings of the 11th Symposium for Pneumococcus and Pneumococcal Diseases*, Melbourne, Australia, 15–19 April. 2018.
- 62 Prato R, Fortunato F, Cappelli MG, Chironna M, Martinelli D. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against adult pneumonia in Italy: a case-control study in a 2-year prospective cohort. *BMJ open*. 2018;8(3):e019034.
- 63 McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Singhs HL, Swerdlow DL, Gessner BD, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(10):1498-506.
- 64 Heo JY, Seo YB, Choi WS, Kim EJ, Jeong HW, Lee J, et al. Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Against Pneumococcal Pneumonia Hospitalization in Older Adults: A Prospective, Test-Negative Study. *J Infect Dis*. 2022;225(5):836-45.
- 65 Savulescu C, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani S, Rinta-Kokko H, Levy C, et al. Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SpiDnet observational multicentre study. *Vaccine*. 2022;40(29):3963-74.
- 66 Broome CV, Facklam RR, Fraser DW. Pneumococcal Disease after Pneumococcal Vaccination: An Alternative Method to Estimate the Efficacy of Pneumococcal Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 1980;303(10):549-52.
- 67 Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (ppv23) against pneumococcal disease in the elderly: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(1).
- 68 Kim JH, Chun BC, Song JY, Kim HY, Bae IG, Kim DM, et al. Direct effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease and non-bacteremic pneumococcal pneumonia in elderly population in the era of pneumococcal conjugate vaccine: A case-control study. *Vaccine*. 2019;37(21):2797-804.
- 69 Djennad A, Ramsay ME, Pebody R, Fry NK, Sheppard C, Ladhani SN, Andrews NJ. Effectiveness of 23-Valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine and Changes in Invasive Pneumococcal Disease Incidence from 2000 to 2017 in Those Aged 65 and Over in England and Wales. *EClinicalMedicine*. 2018;6:42-50.
- 70 Rieck T, Steffen A, Feig M, Siedler A. [Impfquoten bei Erwachsenen in Deutschland – Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance](#). *Epid Bull* 2022;49:3-23.
- 71 van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, Miller E. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect*. 2012;65(1):17-24.
- 72 Kühne F, Aichert K, Püschner F, Urbanski-Rini D, Schiller J, Mahar E, et al. Cost-effectiveness of use of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among adults in Germany. (zuletzt aufgesucht am 27.07.2023) Verfügbar unter: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.02.16.23286052v2>. medRxiv. 2023:2023.02.16.23286052.
- 73 Poethko-Müller C, Schmitz R. Impfstatus von Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*. 2013;56(5):845-57.
- 74 Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumo-

- nia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(3):313-21.
- 75 Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*. 2012;30(48):6802-8.
- 76 van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. *Clin Infect Dis*. 2015;61(12):1835-8.
- 77 Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-25.
- 78 Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (zuletzt aufgerufen am 31.03.2023) 2023 verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=594:25930562D>.
- 79 van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, George R, Miller E. Effect of serotype on focus and mortality of invasive pneumococcal disease: coverage of different vaccines and insight into non-vaccine serotypes. *PLoS One*. 2012;7(7):e39150.
- 80 Betsch C, Schmid P, Korn L, Steinmeyer L, Heine-meier D, Eitze S, et al. Impfverhalten psychologisch erklären, messen und verändern. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):400-9.
- 81 Jacobson Vann JC, Jacobson RM, Coyne-Beasley T, Asafu-Adjei JK, Szilagyi PG. Patient reminder and recall interventions to improve immunization rates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(1).
- 82 Thomas RE, Lorenzetti DL. Interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(5).
- 83 Gagneur A. Respiratory syncytial virus: Motivational interviewing: A powerful tool to address vaccine hesitancy. *Canada Communicable Disease Report*. 2020;46(4):93.
- 84 Cannon K, Cardona JF, Yacisin K, Thompson A, Belanger TJ, Lee DY, et al. Safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine coadministered with quadrivalent influenza vaccine: A phase 3 randomized trial. *Vaccine*. 2023;41(13):2137-46.
- 85 Fitz-Patrick D, Jennings T, Young M, Yacisin K, McElwee K, Belanger T, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a booster dose of BNT162b2 COVID-19 vaccine coadministered with 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in adults 65 years of age and above [abstract and poster no. 2245]. In: 32nd ECCMID. 2022. 32nd ECCMID 2022; 23-26 April 2022; Lisbon, Portugal 2022.
- 86 Bogdan C, Falkenhorst G. Immunology and clinical efficacy of pneumococcal vaccination in elderly people. *Internistische Praxis*. 2018;59(1):121-37.

---

### Autorinnen und Autoren

<sup>a)</sup> Johanna Schlager | <sup>a)</sup> Dr. Sabine Vygen-Bonnet |  
<sup>a)</sup> Annika Falman | <sup>a)</sup> Julia Wilhelm | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Eva  
Hammers | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Rüdiger von Kries |  
<sup>b)</sup> Dr. Thomas Ledig | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Christian Bogdan

<sup>a)</sup> Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie,  
FG 33 Impfprävention  
<sup>b)</sup> Mitglied der STIKO

**Korrespondenz:** [STIKO-Geschaefsstelle@rki.de](mailto:STIKO-Geschaefsstelle@rki.de)

---

### Vorgeschlagene Zitierweise

Schlager J, Vygen-Bonnet S, Falman A, Wilhelm J, Hammers E, von Kries R, Ledig T, Bogdan C: Aktualisierung der Empfehlungen der STIKO zur Standardimpfung von Personen  $\geq 60$  Jahre sowie zur Indikationsimpfung von Risikogruppen gegen Pneumokokken und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

*Epid Bull* 2023;39:3-44 | DOI 10.25646/11719.2

---

### Interessenkonflikt

Prof. Dr. Rüdiger von Kries: Leiter einer Studie zur Epidemiologie systemischer Pneumokokken-Erkrankungen im Kindesalter durchgeführt von Pfizer früher Wyeth (1995-2018).

Prof. Dr. Rüdiger von Kries hat an der Abstimmung zur Stellungnahme nicht teilgenommen.

Alle anderen Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.