

PNEUMOKOKKEN-IMPfung (2)

Plädoyer für STIKO-Empfehlungen

Einblick in die Entscheidungswege der STIKO für die Pneumokokken-Impfung von Senioren und Risikogruppen sowie Erwiderung der daran geäußerten Kritik.

Die Autoren nehmen zum einen Stellung zu der im vorherigen Artikel geäußerten Kritik an den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) zur Pneumokokken-Impfung Erwachsener. Zum anderen beleuchten sie die Validität der Impfempfehlung innerhalb der S3-Leitlinie „Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention“ (1).

Evidenzbasiertes Vorgehen: Die STIKO hat die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit bzw. Verträglichkeit der beiden Impfstoffe, des 23-valenten Polysaccharidimpfstoffs (PPSV23) und des 13-valenten Konjugatimpfstoffs (PCV13), sehr gründlich analysiert. Dies schloss systematische Literaturrecherchen, eine Bewertung des Verzerrungspotenzials („risk of bias“) jeder einzelnen Studie, eigene Metaanalysen sowie eine Qualitätsbewertung der Gesamtheit der Evidenz ein. Zusätzlich hat die STIKO die Ergebnisse einer aufwendigen dynamischen Transmissionsmodellierung berücksichtigt, mit der bisherige und zukünftige Herdenschutz-Effekte der Säuglingsimpfung mit PCV13 auf den Serotypenmix der Pneumokokken-Erkrankungen bei Senioren abgebildet wurden. Letzteres ist wesentlich für die Beurteilung, welchen Stellenwert die unterschiedliche Serotypenabdeckung der beiden Impfstoffe (23 versus 13 Serotypen) für die jeweils erzielbare Schutzwirkung hat.

Die STIKO hat die Evidenzgrundlage ihrer Empfehlungen zur Seniorenimpfung und zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken in Form ausführlicher wissenschaftlicher Begründungen veröffentlicht (2–4). Der erste Entwurf dieser Begründungen wurde den betroffenen Fachgesellschaften zur Stellungnahme zugesandt. Die STIKO hat die eingegangenen Kommentare sorgfältig ge-

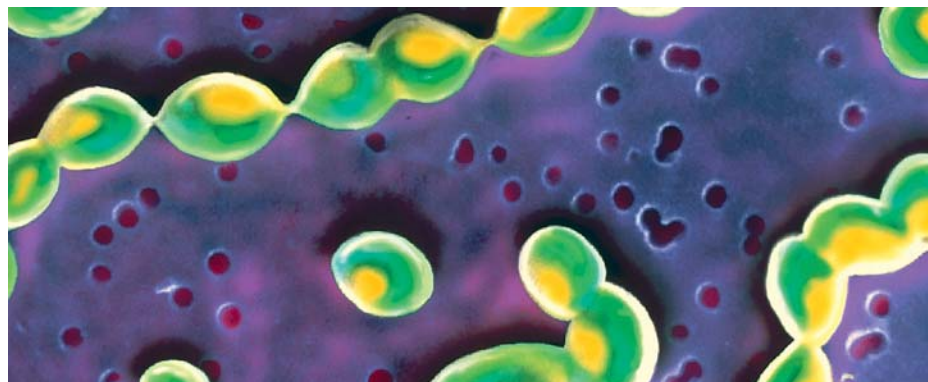


Foto: picture alliance

prüft und ihre Begründungen um entsprechende Passagen ergänzt, auch unter Berücksichtigung eines 2015 publizierten Positionspapiers der Fachgesellschaften (5). Entsprechend der üblichen Praxis der STIKO sind Textstellen, die aufgrund der eingegangenen Stellungnahmen ergänzt oder geändert wurden, nicht gekennzeichnet. Durch dieses Stellungnahmeverfahren, durch die veröffentlichten STIKO-Sitzungsprotokolle sowie durch die Teilnahme von Prof. Dr. med. Mathias W. Pletz (Univ.-Klinikum Jena) an einer Sitzung der STIKO-Arbeitsgruppe Pneumokokken war den Fachgesellschaften lange vor der Veröffentlichung ihrer eigenen Impfempfehlung in der S3-Leitlinie der Stand der wissenschaftlichen Aufarbeitung des Themas innerhalb der STIKO bekannt. Leider wurde der STIKO keine Gelegenheit gegeben, zu der geplanten Impfempfehlung in der S3-Leitlinie vorab Stellung zu nehmen.

Effektivität von PPSV23 bei Senioren: Die Kritik, dass eine signifikante Vakzine-Effektivität (VE) des PPSV23 in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) „erst durch das Pooling zustande kommt“, verwundert. Dies ist keineswegs ein Makel. Es ist ja gerade der Sinn der Zusammenfassung mehrerer kleiner Studien zu einem bestimmten Endpunkt in einer Metaanalyse,

Streptococcus pneumoniae: Ihre Polysaccharidkapsel schützt vor „Angriffen“ von Antikörpern und Komplementsystem. Auf diese Weise können die Erreger in den Blutgefäßen überleben und Organe befallen (invasive Erkrankung).

die Präzision des Effektschätzers zu erhöhen und dadurch gegebenenfalls statistisch signifikante Effekte zu erkennen.

Richtig ist, dass die Metaanalyse bezüglich des Endpunkts Pneumokokken-Pneumonien (PP), die eine gepoolte VE von 64 % (95%-KI: 35–80 %) zeigt, nur zwei Studien umfasst und im Wesentlichen durch die Ergebnisse der Studie von Maruyama et al. (6) bestimmt wird. Die Studie wurde unter Senioreneinwohner in Japan mit einem hohen Durchschnittsalter von fast 85 Jahren durchgeführt. Die Aussage von Ewig et al. (1), die hohe Inzidenz von PP in dieser Studienpopulation führe zu einer Überschätzung des Effekts, ist unverständlich, denn die Impfeffektivität ist ein relatives Maß (1 – Quotient der Inzidenzen in der Verum- und Placebogruppe). Als solches ist sie unabhängig von der Höhe der Inzidenz. Studien in Populationen mit hoher Inzidenz haben den Vorteil, dass durch die höheren Fallzahlen die Präzision der beobachteten Impfeffektivität zunimmt (engeres Konfidenzintervall).

Die STIKO sieht keinen plausiblen biologischen Grund, warum die Effektivität in der Zielgruppe der Personen ab 60 Jahre (mit einem insgesamt geringeren Durchschnittsalter) geringer sein sollte als bei Maruyama

et al. Eine solche Plausibilitätsüberlegung ist auch im Rahmen der evidenzbasierten Medizin legitim. Beispielsweise zeigte sich in der Studie von Alfageme et al. (7) bei Probanden im Alter 60–65 Jahre eine hohe, statistisch signifikante Effektivität von 76 % (95%-KI: 20–93 %), während bei den Probanden ≥ 65 Jahre in dieser Studie keine signifikante Impfeffektivität nachweisbar war.

Die starke Abhängigkeit der Metaanalyse von nur einem RCT ist ohne Zweifel unbefriedigend. Deshalb hat die STIKO auch die Ergebnisse von 4 Beobachtungsstudien zu diesem Endpunkt ausgewertet, die statistisch signifikante Effektivität gegen PP von 37–48 % zeigten, überwiegend bezogen auf einen Zeitraum bis zu 5 Jahren nach Impfung. Als zusätzliche unterstützende Evidenz im Sinne eines „proof-of-principle“ wertet die STIKO die Ergebnisse von RCTs mit Vorgängerprodukten des PPSV23 bei Goldminenarbeitern in Südafrika in den 1970er Jahren, die signifikante Impfeffektivitäten von 76–92 % gegen PP durch Vakzineserotypen zeigten (8, 9).

Effektivität von PPSV23 bei Patienten mit Komorbiditäten: Patienten mit chronischer Leber- oder Niereninsuffizienz werden von der STIKO (anders als von Ewig et al. angegeben) zur Risikogruppe der Personen mit Immundefizienz gerechnet. Für diese Gruppe empfiehlt die STIKO die sequenzielle Impfung mit PCV13, gefolgt von PPSV23. Richtig ist, dass die Empfehlungen für die Indikationsimpfung von Risikogruppen, wie von der STIKO explizit erwähnt, im Wesentlichen auf Immunogenitätsdaten beruhen. Es gibt nur einzelne Studien mit klinischen Endpunkten für PPSV23 und PCV7, nicht aber für PCV13 oder die sequenzielle Impfung.

Effektivität von PCV13 bei Senioren: Die Effektivität von PCV13 bei Personen ab 65 Jahren wurde in einem RCT in den Niederlanden untersucht (10). Meist wird das Ergebnis für die Effektivität gegen nichtbakteriämische PP durch die 13 im Impfstoff enthaltenen Serotypen berichtet, die in der Per-Protokoll-Analyse bei 45 % (95%-KI: 14–65 %) lag. Aus Sicht

der STIKO von größerer Praxisrelevanz ist die Effektivität gegen PP durch alle Serotypen, die nur 24 % betrug und nicht signifikant war (95%-KI: -6 % bis 46 %).

In diesen RCT wurden nur immunkompetente Probanden aufgenommen, was die Repräsentativität der Studie für die Gesamtbevölkerung etwas schmälert. Von der Per-Protokoll-Population waren zudem Fälle ausgeschlossen, die zum Zeitpunkt der Impfung immunkompetent waren, aber danach eine Immundefizienz entwickelt haben. Diese Personen wurden in der Analyse der „modified intention-to-treat population“ berücksichtigt. In dieser Analyse, welche die reale Situation nach Auffassung der STIKO besser abbildet als die Per-Protokoll-Analyse, ergaben sich etwas geringere Impfeffektivitäten von 41 % (95%-KI: 13–61 %) gegen nichtbakteriämische PP mit Vakzineserotypen und von nur 17 % (95%-KI: -10 %–38 %; nicht signifikant) gegen nichtinvasive PP durch alle Serotypen.

Die Studie wurde 2008–2010 durchgeführt, zu einem Zeitpunkt, als in den Niederlanden die Säuglingsimpfung mit PCV7 respektive PCV10, aber noch nicht mit PCV13 erfolgte. Aufgrund des späteren Rückgangs der PCV13-Serotypen durch die Herdenschutzeffekte der Säuglingsimpfung wäre die Effektivität von PCV13 gegen alle Serotypen aktuell noch geringer.

Serotypenverteilung: Ein entscheidendes Kriterium für die Impfstoffwahl ist die Serotypenverteilung unter Fällen von Pneumokokken-Erkrankungen. Bei den ≥ 60 -Jährigen ging der Anteil der PCV13-Serotypen an den Fällen invasiver Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) in Deutschland von circa 75 % kurz nach Einführung der generellen PCV7-Säuglingsimpfung (2006) auf circa 60 % zum Zeitpunkt der Umstellung auf die PCV13-Säuglingsimpfung (2010) und schließlich auf 30 % in der Saison 2015/2016 zurück. Der Anteil der IPD-Fälle durch PPSV23-Serotypen lag 2015/2016 dagegen bei circa 70 % (www.rki.de/pneumoweb).

Die Serotypenverteilung bei Pneumokokken-Pneumonien (PP)

ohne nachgewiesene Bakteriämie wurde nur in wenigen Studien untersucht, da die hierzu verwendeten serotypenspezifischen Urin-Antigentest erst seit kurzem und weltweit nur in wenigen Laboren zur Verfügung stehen. Eine kürzlich publizierte Arbeit aus Deutschland (11) enthält leider nur Daten bis 2011, also nur für die ersten 2 Jahre nach dem Wechsel von der PCV7- zur PCV13-Säuglingsimpfung in Deutschland. Dieser kurze Zeitraum reicht für die Beurteilung der Herdenschutzeffekte durch die Säuglingsimpfung mit PCV13 nicht aus. Zudem stellt die Serotypenverteilung im Jahr 2011 für eine Impfpflicht im Jahr 2016 nach Meinung der STIKO keine ausreichende Datengrundlage dar.

Etwas aktuellere Daten werden aus England berichtet. Dort wurde die Serotypenverteilung bei 653 erwachsenen Patienten mit PP (87 % nichtbakteriämisch) mit einem medianen Alter von 71 Jahren über einen Zeitraum von 5 Jahren (September 2008 bis August 2013) untersucht (12). Ungefähr nach der halben Studiendauer (im April 2010) erfolgte in England der Wechsel von PCV7 zu PCV13 im Säuglingsimpfprogramm. Beim Vergleich des Studienzeitraums vor dem Wechsel zu PCV13 mit dem Zeitraum danach zeigte sich ein Rückgang von PP durch PCV13-Serotypen um etwa 40 %. Am stärksten war der Rückgang der auch in PCV7 enthaltenen Serotypen (um 88 %), während die zusätzlichen 6 Serotypen in PCV13 um 30 % zurückgingen. Dass die zusätzlichen 6 Serotypen weniger stark zurückgegangen sind, überrascht nicht, da nur die ersten 3 Jahre nach dem Wechsel zu PCV13 im Säuglingsimpfprogramm untersucht wurden und der Aufbau des Herdenschutzes sich über mehrere Jahre erstrecken kann (13).

Anmerkungen zur Impfpflicht in der S3-Leitlinie: Das von der STIKO formulierte Impfziel ist die Reduktion von IPD und PP. Entsprechend hat sie Daten zur VE gegen beide Endpunkte berücksichtigt. Dagegen wurde in der S3-Leitlinie ausschließlich die VE in Bezug auf die Verhinderung von (Pneumokokken-)Pneumonien be-

trachtet. Allein daraus können sich bereits Unterschiede in der Bewertung der beiden Impfstoffe ergeben.

Der Schwerpunkt der S3-Leitlinie ist die Behandlung von Patienten mit ambulant erworbenen Pneumonien. Mit der Pneumokokken-Impfung beschäftigt sie sich nur untergeordnet (9 von 516 Referenzen). Entsprechend wird die Effektivität von PPSV23 gegen PP anhand nur weniger Publikationen eingeschätzt, unter anderem auf Basis des RCT von Russell et al. (14).

Diese Studie wird so interpretiert, dass sich „keine Evidenz für einen protektiven Effekt von PPSV23 in dieser Population“ fand. Dies war auch gar nicht möglich, da weder in der Placebogruppe noch in der PPSV23-Gruppe auch nur ein einziger Fall einer Pneumokokken-Pneumonie auftrat. Die Studienpopulation war also zur Untersuchung der Effektivität eines Pneumokokken-Impfstoffs völlig ungeeignet.

In der S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass die „coverage der (PCV13-)Vakzine-Serotypen sich von 68 % in 2008 auf 42 % in 2013“ vermindert hat (Empfehlung E79, S. 65). Da sich dieser Trend, wie oben gezeigt, nach 2013 fortgesetzt hat, spricht er aus Sicht der STIKO schon jetzt gegen eine alleinige Empfehlung von PCV13, unabhängig von der Frage, wie stark sich der Rückgang der PCV13-Serotypen zukünftig fortsetzen wird.

Die sowohl in der S3-Leitlinie als auch andernorts (5) geäußerte Vorstellung, dass die PPSV23-Vakzine die mukosale Kolonisation von Pneumokokken nicht verhindert und dementsprechend keinen Schutz vor einer schweren Pneumokokken-Pneumonie vermitteln könne, greift pathophysiologisch zu kurz und lässt seit langem bekannte Grundprinzipien der schleimhaut- und plasmaantikörpervermittelten Kontrolle von Pneumokokken außer Acht. Die durch Pneumokokken-Polysaccharide induzierten IgM-, IgA- und IgG-Antikörper:

1) agglutinieren Bakterien auf der Schleimhautoberfläche und hemmen dadurch ihre Invasion (insbesondere sekretorisches IgA2),

2) opsonisieren synergistisch mit Komplement ins Gewebe oder Blut

eingedrungene Pneumokokken (insbesondere dimeres IgA, IgM und IgG), die daraufhin von Neutrophilen und Makrophagen phagozytiert und abgetötet werden, und

3) verhindern durch alveoläre Exsudation in der Frühphase einer Pneumonie („Anschoppung“) die intrapulmonale und systemische Erregerausbreitung (15–23). Somit ist eine PPSV23-induzierte Schutzwirkung gegen PP in jedem Fall immunologisch plausibel, selbst wenn dieser Impfstoff die Pneumokokken-Kolonisation nicht beeinträchtigt.

Die ebenfalls in der S3-Pneumonie-Leitlinie vertretene Auffassung, dass sich eine wiederholte Impfung mit PPSV23 wegen der immunologischen Hyporesponsivität verbiete, ließ sich bei einer detaillierten Analyse der Primärliteratur durch die STIKO nicht bestätigen (2, 24).

STIKO-Empfehlung für die Seniorenimpfung: Die Effekte verschiedener möglicher Impfstrategien (PPSV23 allein, PCV13 allein, PCV13 + PPSV23 sequenziell) wurde von der STIKO mittels einer dynamischen Transmissionsmodellierung untersucht. Dabei wurde von einem weiteren Rückgang der PCV13-Serotypen ausgegangen, wobei allerdings eine Persistenz des Serotyp 3 angenommen wurde, gegen den beide Impfstoffe nur fraglich effektiv sind.

Für die einmalige Impfung mit PPSV23 beträgt die „number-needed-to-vaccinate“ (NNV) 801 zur Verhinderung einer Hospitalisierung beziehungsweise 6 690 zur Verhinderung eines Todesfalls. Bei einmaliger Impfung mit PCV13 müssen wesentlich mehr Menschen (2 490 beziehungsweise 17 931) geimpft werden, um eine Hospitalisierung beziehungsweise einen Todesfall zu verhindern.

Die NNV der sequenziellen Impfstrategie beträgt 6 072 Impfungen mit PCV13 zusätzlich zur PPSV23-Impfung, um eine zusätzliche Hospitalisierung zu verhindern, beziehungsweise 38 024 zusätzliche Impfungen zur Verhinderung eines zusätzlichen Todesfalls.

Für die Impfstrategie mit Erst- und Wiederholungsimpfungen alle 6 Jahre mit PPSV23 liegen die NNV niedriger als für die nur einmalige

Impfung (398 pro vermiedener Hospitalisierung beziehungsweise 2 064 pro vermiedenem Todesfall), da die Krankheitsinzidenz mit dem Alter ansteigt. Erfolgt die erste Impfung sequenziell (PCV13 + PPSV23) und die Wiederholungsimpfungen mit PPSV23, müssen zur Verhinderung einer zusätzlichen Hospitalisierung circa 25 000 und zur Verhinderung eines zusätzlichen Todesfalls circa 167 000 Senioren zusätzlich mit PCV13 geimpft werden.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse empfiehlt die STIKO für Senioren, die zu keiner anderen Risikogruppe gehören, die alleinige Impfung mit PPSV23. Mit dieser Empfehlung steht die STIKO – anders als von Ewig et al. behauptet – im internationalen Vergleich keineswegs isoliert da. Eine Übersicht des European Centre for Disease Prevention and Control (<http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>) zeigt vielmehr, dass die Mehrzahl der EU-Länder (darunter Großbritannien) für Senioren die alleinige Impfung mit PPSV23 empfiehlt. Dagegen wird die alleinige Impfung mit PCV13 für Senioren nur in Griechenland, Malta, Polen und der Slowakei empfohlen.

Entscheidung des G-BA: Der G-BA hat am 1. Dezember 2016 beschlossen, die STIKO-Empfehlungen zur Pneumokokken-Impfung in die Schutzimpfungsrichtlinie zu übernehmen. Die Änderung tritt nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Gerhard Falkenhorst, PhD

Geschäftsstelle der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut

Dr. med. Jan Leidel

Vorsitzender der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut

Prof. Dr. med. Christian Bogdan

Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg; Leiter der STIKO-Arbeitsgruppe Pneumokokken

Interessenskonflikte: Alle Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte vorliegen.

Der Beitrag unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren.

@ Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit0117
oder über QR-Code.



LITERATURVERZEICHNIS HEFT 1–2/2017, ZU:

PNEUMOKOKKEN-IMPfung (2)

Plädoyer für STIKO-Empfehlungen

Einblick in die Entscheidungswege der STIKO für die Pneumokokken-Impfung von Senioren und Risikogruppen sowie Erwiderung der daran geäußerten Kritik.

LITERATUR

1. Ewig S, Hoffken G, Kern WV, et al.: Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. *Pneumologie* 2016; 70: 151–200.
2. Ständige Impfkommission (STIKO): Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren. *Epid Bull* 2016; 36: 351–84.
3. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann E, Bogdan C: Effectiveness of the 23-valent pneumococcal vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017 (zur Veröffentlichung angenommen).
4. Ständige Impfkommission (STIKO): Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen. *Epid Bull* 2016; 37: 385–406.
5. Pletz MW, Ewig S, Heppner HJ, Welte T: Stellungnahme zur Empfehlung der Pneumokokken-Impfung für Erwachsene. *Pneumologie* 2015; 69: 633–7.
6. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al.: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c1004.
7. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al.: Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61: 189–95.
8. Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, Koornhof HJ, Hilleman MR: Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977; 238: 2613–6.
9. Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, et al.: Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 1976; 89: 184–94.
10. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al.: Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114–25.
11. Pletz MW, Ewig S, Rohde G, 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.
12. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, et al.: Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *Eur Respir J* 2015; 45: 1632–41.
13. Shiri T, Datta S, Madan J, et al.: Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017; 5 (1): e51–9.
14. Russell KL, Baker CI, Hansen C, et al.: Lack of effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in reducing all-cause pneumonias among healthy young military recruits: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine* 2015; 33: 1182–7.
15. Wood WB Jr.: The action of type-specific antibody upon the pulmonary lesion of experimental pneumococcal pneumonia. *Science* 1940; 92: 15–6.
16. Wood WB: Studies on the mechanism of recovery in pneumococcal pneumonia: I. The action of type specific antibody upon the pulmonary lesion of experimental pneumonia. *J Exp Med* 1941; 73: 201–22.
17. Brown EJ, Berger M, Joiner KA, Frank MM: Classical complement pathway activation by antipneumococcal antibodies leads to covalent binding of C3b to antibody molecules. *Infect Immun* 1983; 42: 594–8.
18. Lue C, Tarkowski A, Mestecky J: Systemic immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine induces a predominant IgA2 response of peripheral blood lymphocytes and increases of both serum and secretory anti-pneumococcal antibodies. *J Immunol* 1988; 140: 3793–800.
19. Tarkowski A, Lue C, Moldoveanu Z, Kiyono H, McGhee JR, Mestecky J: Immunization of humans with polysaccharide vaccines induces systemic, predominantly polymeric IgA2-subclass antibody responses. *J Immunol* 1990; 144: 3770–8.
20. Janoff EN, Fasching C, Orenstein JM, Rubins JB, Opstad NL, Dalmasso AP: Killing of *Streptococcus pneumoniae* by capsular polysaccharide-specific polymeric IgA, complement, and phagocytes. *J Clin Invest* 1999; 104: 1139–47.
21. Pol W van der, Vidarsson G, Vile HA, Winkel JG van de, Rodriguez ME: Pneumococcal capsular polysaccharide-specific IgA triggers efficient neutrophil effector functions via FcαRI (CD89). *J Infect Dis* 2000; 182: 1139–45.
22. Aleyd E, Heineke MH, van Egmond M: The era of the immunoglobulin A Fc receptor FcαRI; its function and potential as target in disease. *Immunol Rev* 2015; 268: 123–38.
23. Fabrizio K, Manix C, Guimaraes AJ, Nosanchuk JD, Pirofski LA: Aggregation of *Streptococcus pneumoniae* by a pneumococcal capsular polysaccharide-specific human monoclonal IgM correlates with antibody efficacy in vivo. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 713–21.
24. Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Bogdan C, Falkenhorst G: Effectiveness, immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine re-vaccinations in the elderly: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 711.