



# Epidemiologisches Bulletin

12. September 2016 / Nr. 36

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI) Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-053

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat unter Berücksichtigung neuer Daten und der Verfügbarkeit eines zusätzlichen Impfstoffs für Erwachsene ihre Empfehlungen für die Standardimpfung der Senioren und die Indikationsimpfung von Risikogruppen gegen Pneumokokken aktualisiert. In dieser Ausgabe des Epidemiologischen Bulletins findet sich die wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Impfempfehlung für Senioren; in der Ausgabe 37/2016 folgt die Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen für die Indikationsimpfung.

### Aktualisierte Empfehlung

Die Standardimpfung für Senioren wird ab dem Alter von 60 Jahren empfohlen. Die Impfung soll mit einem Impfstoff mit möglichst hoher Schutzwirkung gegen die aktuell in der Zielgruppe Erkrankungen verursachenden Pneumokokken-Serotypen erfolgen; aktuell ist dies der 23-valente Polysaccharidimpfstoff (PPSV23).

Wegen der begrenzten Dauer des Impfschutzes hält die STIKO Wiederholungsimpfungen mit PPSV23 aus medizinisch-epidemiologischer Sicht grundsätzlich für sinnvoll. Aufgrund der Angabe in der Fachinformation, dass „gesunde Erwachsene nicht routinemäßig erneut geimpft werden“ sollten, ist dies jedoch nicht zulassungskonform möglich. Hingegen können laut Fachinformation „Wiederholungsimpfungen bei Personen mit erhöhtem Risiko für schwere Pneumokokken-Erkrankungen in Erwägung gezogen werden“. Die STIKO empfiehlt in diesem Fall einen Mindestabstand von 6 Jahren einzuhalten.

Senioren, die aufgrund einer Grundkrankheit zu einer der in Tab. 2 der STIKO-Empfehlungen (s. *Epid. Bull.* 34/2016) unter Indikationsimpfung („I“) genannten Risikogruppen oder zu den beruflich Exponierten („B“) gehören, sollen entsprechend den dort aufgeführten Empfehlungen geimpft werden.

Senioren, die bereits mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff (PCV13) vorgeimpft sind, sollen zur Erweiterung der Serotypenabdeckung 6–12 Monate nach der PCV13-Impfung mit PPSV23 nachgeimpft werden.

**Impfziel** ist die Reduktion der Zahl invasiver Pneumokokken-Erkrankungen und von Pneumokokken-Pneumonien sowie der daraus resultierenden Folgen wie Hospitalisierung, Behinderung und Tod unter Senioren in Deutschland.

Diese Woche 36/2016

#### Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI

Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren

#### Inhalt

- ▶ Zusammenfassung, S. 352
- ▶ Erreger & Krankheitsbild, S. 353
- ▶ Epidemiologie, S. 354
- ▶ Pneumokokken-Impfstoffe, S. 355
- ▶ Bestehende Pneumokokken-Impfempfehlungen der STIKO S. 355
- ▶ Vorgehensweise zur Überprüfung der bestehenden Impfempfehlung, S. 357
- ▶ Methodik und Ergebnisse zu den einzelnen Aspekten, S. 358
- ▶ Fazit, S. 378



## Wissenschaftliche Begründung

### Zusammenfassung

#### Hintergrund und Fragestellung

Aufgrund der im Alter erhöhten Inzidenz von Pneumokokken-Erkrankungen empfiehlt die STIKO seit 1998 für alle Senioren ab dem Alter von 60 Jahren die Impfung mit dem (damals einzig verfügbaren) 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPSV23). Die seit 2006 empfohlene Impfung aller Säuglinge gegen Pneumokokken mit einem Konjugatimpfstoff hat durch Herdenschutzeffekte zu einem deutlichen Rückgang der in den Kinderimpfstoffen enthaltenen Serotypen auch unter den Erkrankungsfällen bei Senioren geführt. Der aktuell bei Säuglingen überwiegend verwendete 13-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV13) ist inzwischen auch für Erwachsene zugelassen. Daten zur klinischen Wirksamkeit von PCV13 bei Senioren wurden erstmals 2015 publiziert. Die STIKO hat daraufhin untersucht, ob zur Reduzierung der Krankheitslast durch Pneumokokken-Erkrankungen bei Senioren einer der beiden Impfstoffe (oder die Kombination beider Impfstoffe) Vorteile bietet und in welchem Alter die Impfung erfolgen sollte.

#### Effektivität gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPD)

Die gepoolten Daten aus 4 RCTs bei älteren Erwachsenen mit PPSV23 zeigen eine Effektivität gegen IPD durch beliebige Serotypen von 73 % (95 % KI: 10–92 %), wobei die IPD-Fälle in diesen Studien überwiegend durch einen der 23 im Impfstoff enthaltenen Serotypen verursacht waren. Die Effektivität des PCV13 wurde in 1 RCT mit älteren Erwachsenen untersucht. Die Effektivität von PCV13 gegen IPD durch beliebige Serotypen betrug 49 % (95 % KI: 21–67 %, *intention-to-treat*-Analyse). Wenn man die Berechnung nur auf die 13 im Impfstoff enthaltenen Serotypen beschränkt, betrug die Effektivität 76 % (95 %-KI: 47–90 %).

#### Effektivität gegen Pneumokokken-Pneumonie (PP)

In Bezug auf die Verhinderung von PP durch beliebige Serotypen betrug die gepoolte Effektivität von PPSV23 – nach Ausschluss von 2 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial – in 2 RCTs 64 % (95 % KI: 35–80 %). In den eingeschlossenen Beobachtungsstudien lag die gepoolte Effektivität je nach Studientyp bei 37–53 % mit weit überlappenden Konfidenzintervallen. Die Effektivität von PCV13 gegen PP durch beliebige Serotypen betrug 22 % (95 % KI: 2–39 %), gegen PP durch die 13 Vakzine-Serotypen 38 % (95 % KI: 14–55 %).

#### Erwartete epidemiologische und gesundheitsökonomische Effekte

Es finden sich in den o. g. Studien keine eindeutigen Hinweise auf eine unterschiedliche Effektivität der beiden Impfstoffe gegen klinische Endpunkte (IPD, PP), die durch die im jeweiligen Impfstoff enthaltenen Serotypen verursacht werden. In der Saison 2015/2016 waren in Deutschland bei  $\geq 60$ -Jährigen 70 % der IPD-Fälle durch PPSV23-Serotypen, aber nur 30 % durch PCV13-Serotypen verursacht. Da PPSV23 mit einer Ausnahme (Serotyp 6A) alle in PCV13 enthaltenen Serotypen enthält, können durch die Impfung mit PPSV23 aufgrund der breiteren Serotypenabdeckung deutlich mehr Fälle verhindert werden als mit PCV13.

Mithilfe eines dynamischen Transmissionsmodells wurden die voraussichtlichen Effekte verschiedener Impfstrategien verglichen. Aufgrund der auf wenige Jahre begrenzten Schutzdauer der Impfstoffe sind die Effekte einer nur einmaligen Impfung (z. B. im Alter 60 Jahre) gering. Durch die einmalige Impfung mit PPSV23 von 30 % (= bisherige Impfquote) der Menschen, die in den Jahren 2016–2020 60 Jahre alt werden, könnten über deren verbleibende Lebenszeit (ca. 25 Jahre) kumulativ geschätzt 2.253 Hospitalisierungen und 270 Todesfälle wegen Pneumokokken-Erkrankungen vermieden werden. Die einmalige Impfung mit PCV13 allein würde dagegen nur 725 Hospitalisierungen und 101 Todesfälle verhindern. Durch die sequenzielle Impfung mit PCV13 und PPSV23 könnten im Vergleich zur Impfung ausschließlich mit PPSV23 über diesen Zeitraum (ca. 25 Jahre) kumulativ zusätzlich 296 Hospitalisierungen und 47 Todesfälle verhindert werden. Betrachtet man eine längere Laufzeit der Impfstrategie (z. B. Personen, die 2016–2030 60 Jahre alt werden), nimmt der Nutzen der zusätzlichen PCV13-Impfung weiter ab, weil das Modell einen deutlichen weiteren Rückgang der PCV13-Serotypen in den nächsten Jahren vorhersagt.

Eine Impfstrategie mit wiederholten PPSV23-Impfungen alle 6 Jahre führt im Vergleich zu den vorgenannten Strategien zu deutlich besseren Ergebnissen. Bei Personen, die 2016–2020 das Alter von 60 Jahren erreichen, können durch Erst- und Wiederholungsimpfungen mit PPSV23 mit einer Impfquote von 30 % über ihre Lebenszeit kumulativ geschätzt 22.169 Hospitalisierungen und 4.272 Todesfälle verhindert werden. Erfolgt die Erstimpfung sequenziell

mit PCV13 und PPSV23 (bei Wiederholungsimpfungen mit PPSV23), könnten über diesen Zeithorizont nur 72 Hospitalisierungen und 10 Todesfälle zusätzlich verhindert werden.

Die *number-needed-to-vaccinate* (NNV), d.h. die Zahl der Menschen, die geimpft werden müssen, beträgt für PPSV23 bei einmaliger Impfung 801 zur Verhinderung einer Hospitalisierung bzw. 6.690 zur Verhinderung eines Todesfalls. Die NNV der sequenziellen Impfstrategie beträgt 6.072 Impfungen mit PCV13 zusätzlich zur PPSV23-Impfung, um eine zusätzliche Hospitalisierung zu verhindern, bzw. 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 bzw. 2.064 pro vermiedenen 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 ca. 25.000 und zur Verhinderung eines zusätzlichen Todesfalls ca. 167.000 Senioren zusätzlich mit PCV13 geimpft werden.

Die Kosten der Impfstrategie mit Erst- und Wiederholungsimpfungen ausschließlich mit PPSV23 betragen ca. 12.800 € pro gewonnenem qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) bzw. 6.700 € pro vermiedener Hospitalisierung. Erfolgt die erste Impfung sequenziell (PCV13 + PPSV23), entstehen Kosten von ca. 2.800.000 € pro zusätzlich gewonnenem QALY bzw. ca. 1.500.000 € pro zusätzlich vermiedener Hospitalisierung (s. Tab. 11, Seite 378).

### Schlussfolgerung

Aufgrund dieser Ergebnisse und Überlegungen empfiehlt die STIKO als **Standardimpfung für Senioren ab dem Alter von 60 Jahren wie bisher die alleinige Impfung mit PPSV23**. Zusätzlich zur bisherigen Empfehlung einer einmaligen Impfung hält die STIKO zur Aufrechterhaltung des Impfschutzes **Wiederholungsimpfungen mit PPSV23 im Abstand von mindestens 6 Jahren aus medizinisch-epidemiologischer Sicht grundsätzlich für sinnvoll**.

Aufgrund der laut aktueller Fachinformation eingeschränkten Anwendbarkeit von PPSV23 für **wiederholte Impfungen** ist dies derzeit jedoch nur „bei Personen mit erhöhtem Risiko für schwere Pneumokokken-Erkrankungen“ **nach individueller Indikationsstellung zulassungskonform möglich**. Die Patienten sind auf die stärkere Reaktogenität der Wiederholungsimpfung im Vergleich zur Erstimpfung, aber auch auf die Nachteile einer unterbleibenden Wiederholungsimpfung, nämlich möglicher Verlust des Impfschutzes, hinzuweisen.

Eine sequenzielle Impfung mit PCV13 und PPSV23 wird für Senioren wegen der sehr geringen Zahl zusätzlich vermeidbarer Fälle und der sehr hohen NNV nicht als Standardimpfung empfohlen.

Bestimmte Risikogruppen, vor allem Personen mit Grundkrankheiten, die mit einer Immundefizienz bzw. -suppression verbunden sind, können von einer sequenziellen Impfung (PCV13 gefolgt von PPSV23) profitieren, siehe dazu die STIKO-Empfehlung zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken in Tab. 2, *Epid. Bull.* 34/2016.

## 1. Erreger und Krankheitsbild

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) sind grampositive, bekapselte Bakterien. Die Polysaccharidkapsel stellt einen entscheidenden Virulenzfaktor dar, indem sie die Phagozytose des Erregers verhindert. Anhand der antigenetischen Eigenschaften der Kapselpolysaccharide werden über 90 Serotypen unterschieden, wobei immer noch weitere Serotypen entdeckt werden.<sup>2</sup> Verwandte Serotypen werden in Serogruppen zusammengefasst. Für manche Serogruppen konnte eine Kreuzimmunität zwischen verschiedenen, zur selben Gruppe gehörenden Serotypen gezeigt werden, darunter Serogruppe 6 mit den epidemiologisch bedeutsamen Serotypen 6A und 6B. Allerdings gibt es auch den Fall, dass zwischen den Serotypen einer Serogruppe keine nennenswerte Kreuzimmunität besteht, z. B. zwischen den Serotypen 19A und 19F.<sup>3,4</sup>

Pneumokokken besiedeln den Nasenrachenraum des Menschen, überwiegend ohne dabei Symptome zu verursachen. Sie können allerdings durch lokale Ausbreitung Krankheiten des oberen (Sinusitis, Mittelohrentzündung) und unteren Respirationstraktes (Pneumonie) verursachen.<sup>5</sup> Besonders schwerwiegend sind invasive Pneumokokken-Erkrankungen (*invasive pneumococcal disease*, IPD), die dadurch definiert sind, dass Pneumokokken in normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden. Zahlenmäßig überwiegen Bakteriämien (Nachweis durch Blutkultur) und Meningitiden (Nachweis im *Liquor cerebrospinalis*). Wesentlich seltener werden Pneumokokken in Pleura-, Gelenk- oder Aszitespunktionen gefunden. Unterschiedliche Serotypen zeigen eine unterschiedlich ausgeprägte Fähigkeit, invasive Erkrankungen zu verursachen.<sup>6</sup>

Die häufigsten Formen von Pneumokokken(Pnk)-Erkrankungen bei Erwachsenen sind ambulant erworbene

Pneumonien (*community-acquired pneumonia*, CAP) und IPD. IPD tritt bei Erwachsenen überwiegend in Form einer Bakteriämie bei gleichzeitig bestehender Pneumokokken-Pneumonie auf. Eine scharfe Abgrenzung der beiden Manifestationsformen ist nicht möglich. Es ist davon auszugehen, dass ein großer Teil der IPD-Fälle nicht diagnostiziert wird, weil bei der diagnostischen Aufarbeitung eines CAP-Falls oft keine Blutkulturen erfolgen oder weil diese falsch-negativ ausfallen, z. B. bei antibiotisch anbehandelten Patienten.<sup>5</sup>

## 2. Epidemiologie

Die Übertragung von Pneumokokken erfolgt durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch. Das epidemiologisch bedeutsamste Erregerreservoir sind Kleinkinder mit asymptomatischer nasopharyngealer Besiedelung. Zur Prävalenz des nasopharyngealen (NP) Trägertums sind keine repräsentativen Daten aus Deutschland verfügbar. In England fand sich in einer 2012/13, d.h. 6 Jahre nach Einführung der generellen Säuglingsimpfung mit Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV), durchgeführten Querschnittsstudie eine NP-Trägerprävalenz von 48 % bei Kindern < 5 Jahren, von 22 % bei 5–20-Jährigen und von 3 % bei > 20-Jährigen. Während die Gesamtprävalenz von NP-Trägern ähnlich hoch war wie im Jahr 2001/02 (d.h. vor Einführung der generellen Säuglingsimpfung), war der Anteil der im aktuell verwendeten PCV13-Impfstoff enthaltenen Serotypen am Trägertum von ursprünglich mehr als 75 % auf etwa 5 % gesunken.<sup>7</sup>

### Inzidenz von IPD

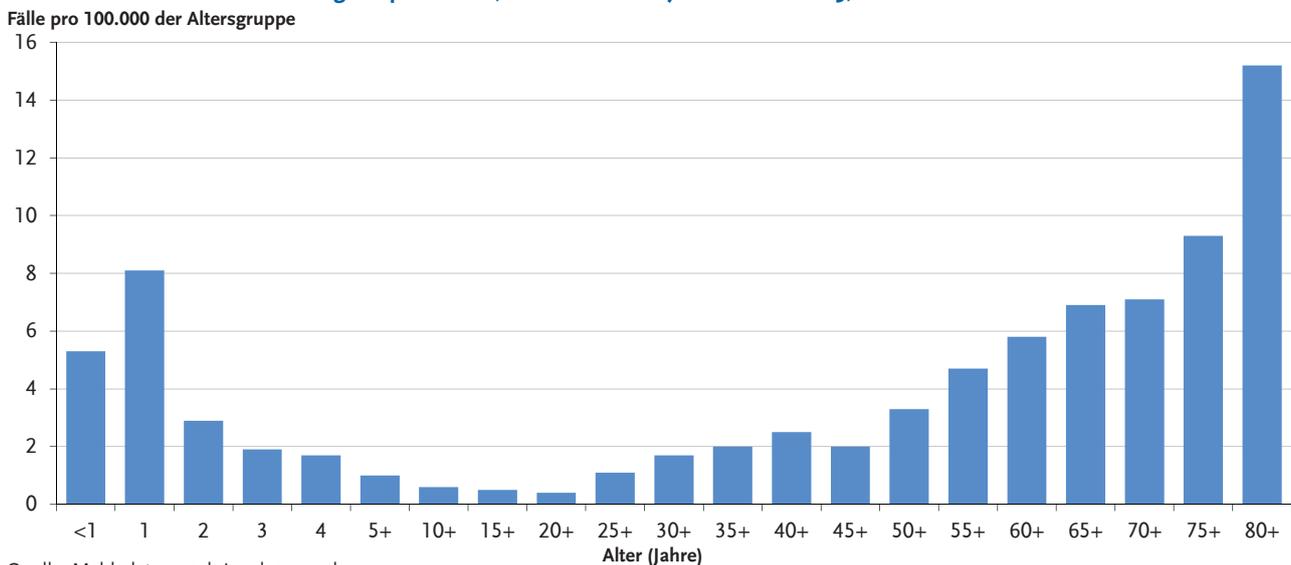
In Deutschland besteht **keine bundesweite Meldepflicht** für Pneumokokken-Erkrankungen. In den Bundesländern Sachsen-Anhalt, Sachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg und Thüringen besteht eine Meldepflicht für IPD aufgrund von Landesverordnungen. Erhöhte Melde-

inzenzen finden sich bei Kindern < 2 Jahren und im höheren Lebensalter (s. Abb. 1). Rückschlüsse auf die tatsächliche IPD-Inzidenz in der Bevölkerung sind auf Basis dieser Meldedaten nicht möglich, weil das Ausmaß der Untererfassung nicht bekannt ist. Gründe für Untererfassung liegen in unzureichender Diagnostik (Blutkulturen) sowie in einer möglichen Nichtbeachtung der Meldepflicht.

Das Robert Koch-Institut (RKI) führt seit 1997 eine freiwillige, laborbasierte **Sentinel surveillance für IPD-Fälle** durch. Bis 2006 wurden nur IPD-Fälle bei Kindern erfasst; in Verbindung mit der Empfehlung der universellen Kinderimpfung wurde die Surveillance 2007 mit dem internetbasierten „PneumoWeb“ ([www.rki.de/pneumoweb](http://www.rki.de/pneumoweb)) auf Personen jeglichen Alters ausgedehnt. Primäres Ziel von PneumoWeb ist es, die Auswirkung der Impfung auf die Serotypenverteilung bei IPD-Fällen in allen Altersgruppen zu erfassen (s. Abschnitt 4). Neben dem zu erwartenden Rückgang der Impfstoff-Serotypen soll das Ausmaß einer möglicherweise eintretenden Serotypenverschiebung (*serotype replacement*) erfasst werden. Darunter versteht man eine Zunahme von nicht im Impfstoff enthaltenen Serotypen, die die durch den Rückgang der Impfstoff-Serotypen freigewordene Nische besetzen. Infolge dessen kann der Effekt der Impfung auf die Gesamt-Inzidenz von IPD geringer sein als aufgrund der Vakzine-Effektivität gegen die im Impfstoff enthaltenen Serotypen zu erwarten wäre.<sup>8</sup>

Auch aus den PneumoWeb-Daten kann die tatsächliche IPD-Inzidenz nicht abgeleitet werden, weil nur ein Teil der klinisch-mikrobiologischen Labore in Deutschland auf freiwilliger Basis an der Surveillance teilnimmt und die Größe der Bevölkerung im Einzugsbereich der teilnehmenden Labore bzw. der von diesen bedienten Kliniken nicht bekannt ist. Unter der Annahme, dass fast alle Fälle von IPD stationär behandelt werden, bietet die **Krankenhausdiagnose-Statistik**

**Abbildung 1: Meldeinzidenz invasiver Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) in Brandenburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Mecklenburg-Vorpommern, Mittelwert der Jahre 2011–2015, nach Alter**



Quelle: Meldedaten nach Landesverordnung  
 Daten aus Thüringen wurden nicht berücksichtigt, weil die Meldeinzidenz dort bei nur etwa einem Zehntel der Meldeinzidenz in den anderen Bundesländern liegt. Dies entspricht sicher nicht der realen Situation.

einen besseren Anhalt für die Inzidenz diagnostizierter IPD-Fälle in Deutschland (s. Abschnitt 6.1, Tab. 2).

### Inzidenz von Pneumokokken-Pneumonien

In Deutschland gibt es kein Surveillancesystem, das die Abschätzung der Inzidenz von Pneumokokken-Pneumonien erlaubt. Wir haben 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>9</sup> und der amtlichen Krankenhaus-Diagnosestatistik (www.gbe-bund.de) verknüpft, s. Abschnitt 6.1.

## 3. Pneumokokken-Impfstoffe

Bereits in den 1930er Jahren wies Kaufman in einer großen klinischen Studie mit ca. 11.000 Probanden nach, dass Menschen durch Injektion von Polysaccharid-Bestandteilen der Pneumokokken-Kapsel gegen eine spätere Pneumokokken-Infektion immunisiert werden können.<sup>10</sup> Industriell hergestellte Impfstoffe gegen Pneumokokken gibt es seit den 1970er Jahren, zunächst in Form eines 14-valenten reinen Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs (PPSV<sub>14</sub>) mit 50 µg Kapselpolysaccharid pro Serotyp.<sup>3</sup> Dieser wurde 1983 durch den immer noch am Markt befindlichen **23-valenten Polysaccharidimpfstoff** (PPSV<sub>23</sub>, Pneumovax<sub>23</sub><sup>®</sup>) abgelöst, der aus je 25 µg Kapselpolysacchariden der zum damaligen Zeitpunkt epidemiologisch wichtigsten Serotypen 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F und 33F besteht und kein Adjuvans enthält.<sup>5</sup>

Im Gegensatz zu Erwachsenen sind Polysaccharidimpfstoffe bei Kindern < 2 Jahren, einer Altersgruppe mit einer hohen IPD-Inzidenz, wenig immunogen.<sup>5</sup> Dies führte zur Entwicklung der **Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe (PCV)**, bei denen die Polysaccharidantigene an ein Trägerprotein gebunden sind, was eine deutlich bessere Immunogenität bei Säuglingen und Kleinkindern bewirkt. Der Herstellungsprozess ist jedoch aufwendiger, sodass der erste zugelassene Konjugatimpfstoff (PCV<sub>7</sub>, Prevenar<sup>®</sup>) nur Antigene der 7 damals häufigsten Serotypen bei IPD-Fällen enthielt: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Im Februar 2001 wurde PCV<sub>7</sub> in der Europäischen Union für Kinder bis zum Alter von 5 Jahren zugelassen.

Ende 2009 wurde PCV<sub>7</sub> durch PCV<sub>13</sub> (Prevenar 13<sup>®</sup>, zusätzliche Serotypen: 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) ersetzt. In den folgenden Jahren wurde die Zulassung schrittweise auf ältere Altersgruppen erweitert und seit Juli 2013 ist PCV<sub>13</sub> ab der 6. Lebenswoche ohne obere Altersgrenze zugelassen. Für Kinder bis 5 Jahre ist seit 2009 zusätzlich ein 10-valenter Konjugatimpfstoff (PCV<sub>10</sub>, Synflorix<sup>®</sup>) verfügbar, der neben den PCV<sub>7</sub>-Serotypen die Serotypen 1, 5 und 7F enthält. Die genannten Konjugatimpfstoffe enthalten je 1–3 µg (PCV<sub>10</sub>) bzw. 2,2–4,4 µg (PCV<sub>7</sub>, PCV<sub>13</sub>) Polysaccharid von jedem Serotyp und Aluminiumphosphat als Adjuvans.

Mit Ausnahme von Serotyp 6A sind alle in PCV<sub>13</sub> enthaltenen Serotypen auch in PPSV<sub>23</sub> enthalten. Vermutlich bietet PPSV<sub>23</sub> aber aufgrund einer Kreuzimmunität mit dem im Impfstoff enthaltenen Serotyp 6B einen partiellen Schutz gegen Serotyp 6A.<sup>3,4,11</sup>

Für PCV ist der Schutz vor nasopharyngealer Besiedelung mit Pneumokokken der Vakzine-Serotypen überzeugend dokumentiert, wodurch ein Impfprogramm mit PCV auch eine Herdenprotektion bewirkt. Für PPSV hingegen berichtet ein Review-Artikel von 2012 nur in einer von 4 zitierten Studien eine Abnahme der nasopharyngealen Besiedelung mit Vakzine-Serotypen nach Impfung mit PPSV.<sup>11,12</sup>

## 4. Bestehende Pneumokokken-Impfempfehlungen der STIKO

Die STIKO empfiehlt seit 1998, dass Personen ab dem Alter von 60 Jahren mit einem Polysaccharidimpfstoff gegen Pneumokokken geimpft werden sollen („**Seniorenimpfung**“).<sup>13</sup> Ursprünglich empfahl die STIKO Wiederholungsimpfungen nach 6 Jahren. Seit 2009 werden Wiederholungsimpfungen nur noch für bestimmte Indikationsgruppen, als Standardimpfung für Senioren jedoch nur die einmalige Impfung empfohlen. Gründe für diese Änderung waren vermehrte Berichte über ausgeprägte Lokalreaktionen sowie Hinweise in der Fachliteratur, dass es nach Wiederholungsimpfungen zwar zu einem Antikörperanstieg kommt, dieser aber geringer sei als nach erstmaliger Impfung mit PPSV<sub>23</sub>, sog. *hyporesponsiveness*.<sup>14</sup> Seitdem sind mehrere neue Studien erschienen, sodass eine Neubewertung dieser Fragestellungen erforderlich wurde.

Außerdem empfiehlt die STIKO die Pneumokokken-Impfung als **Indikationsimpfung für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung** infolge einer Grundkrankheit (s. Tab. 2 der STIKO-Empfehlungen) sowie seit 2006 die **Standardimpfung aller Säuglinge**.

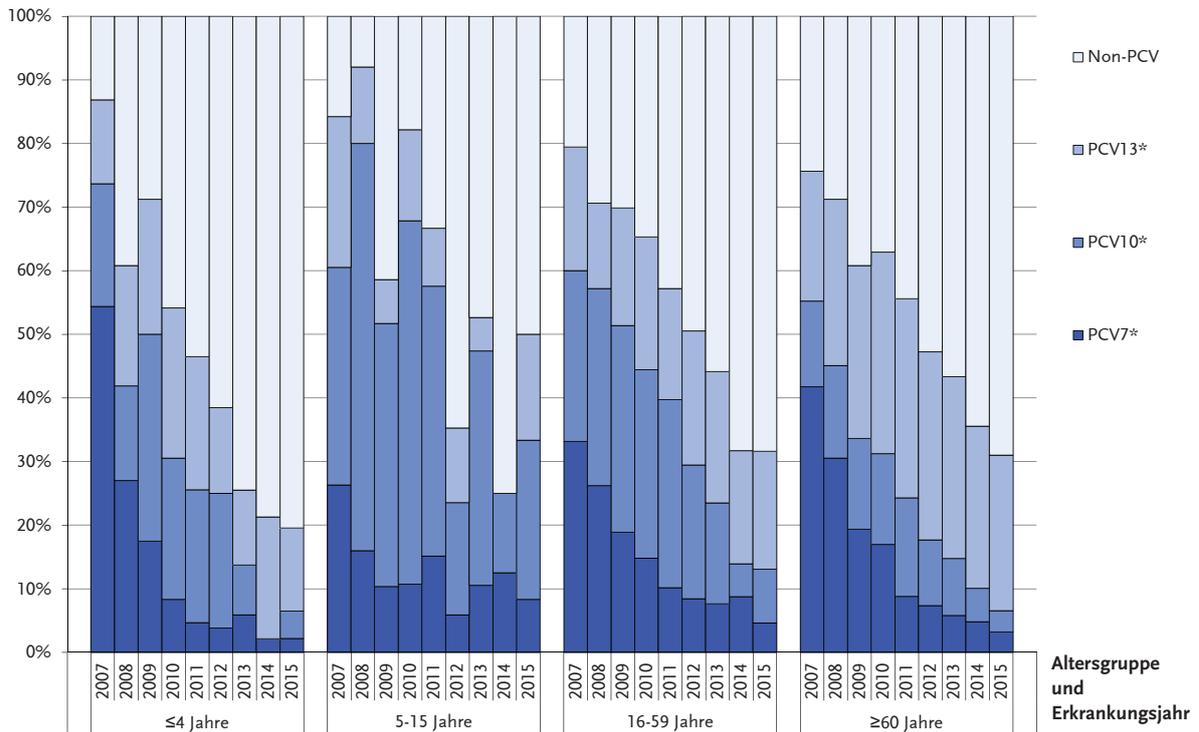
Primäres Ziel der Standardimpfung im Säuglingsalter ist es, die Zahl invasiver Pneumokokken-Erkrankungen und die daraus entstehenden Folgen wie Hospitalisierung, Behinderung und Tod in dieser Altersgruppe zu reduzieren. Darüber hinaus wurde ein Rückgang der asymptomatischen nasopharyngealen Besiedelung bei geimpften Kindern, der Aufbau eines Herdenschutzes und eine damit verbundene Reduktion der IPD-Krankheitslast auch in höheren (ungeimpften) Altersgruppen erwartet.<sup>15</sup> Für die Seniorenimpfung war bislang kein explizites Impfziel durch die STIKO definiert worden. Dies ist Teil der vorliegenden Aktualisierung.

### Umsetzung

Der Impfstatus von Erwachsenen wurde im Rahmen der vom RKI 2008–2011 durchgeführten „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) erhoben.<sup>16</sup> In der Altersgruppe 65–79 Jahre waren 31,4 % (95 % KI: 28,1–34,9 %) gegen Pneumokokken geimpft, Frauen mit 33,2 % etwas häufiger als Männer mit 29,3 %. In den östlichen Bundesländern

**Abbildung 2: Relativer Anteil der in den verschiedenen Konjugatimpfstoffen enthaltenen Serotypen an den im PneumoWeb erfassten IPD-Fällen, nach Altersgruppe und Erkrankungsjahr**

Anteil an den serotypisierten IPD-Fällen



PCV7 = Serotypen, die im 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff enthalten sind, PCV10 = Serotypen, die zusätzlich dazu im 10-valenten Impfstoff enthalten sind, PCV13 = Serotypen, die zusätzlich dazu im 13-valenten Impfstoff enthalten sind.

Aufgrund der sehr niedrigen Inzidenz standen in der Altersgruppe 5–15 Jahre seit 2012 pro Jahr weniger als 20 Isolate zur Serotypisierung zur Verfügung. Deshalb unterliegen die prozentualen Angaben zur Serotypenverteilung in dieser Altersgruppe starken zufallsbedingten Einflüssen.

Quelle: www.rki.de/pneumoweb, Datenstand 18.4.2016

lagen die Impfquoten bei Frauen mit 57,9% und Männern mit 49,7% jeweils deutlich höher als in den westlichen Bundesländern (Frauen 27,2%, Männer 24,6%).

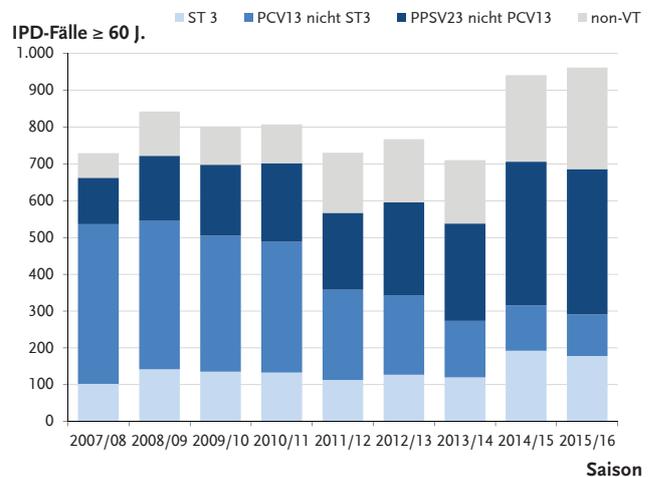
**Auswirkungen der universellen Säuglingsimpfung auf die Serotypenverteilung**

Die im PneumoWeb erhobenen Daten (s. Abb. 2 + 3) zeigen, dass der Anteil der in den Konjugatimpfstoffen enthaltenen Serotypen an den IPD-Fällen seit der Empfehlung der universellen Säuglingsimpfung deutlich zurückgegangen ist. Dies betrifft nicht nur die Altersgruppe der geimpften Kinder, sondern alle Altersgruppen, d.h. der erwartete Herdenschutz ist eingetreten. Bei den ≥ 60-Jährigen ging der Anteil der PCV13-Serotypen an den IPD-Fällen von ca. 75% bei Einführung der generellen Säuglingsimpfung im Jahr 2007 auf 30% in der Saison 2015/16 zurück. Der Anteil der IPD-Fälle durch PPSV23-Serotypen lag 2015/16 dagegen bei ca. 70%. Abbildung 2 zeigt die relativen Anteile der jeweiligen Vakzine-Serotypen, Abb. 3 die absoluten Fallzahlen für die Altersgruppe ≥ 60 Jahre.

Einen Sonderfall stellt der **Serotyp 3 (ST 3)** dar, der zu den gegenüber PCV7 zusätzlichen 6 Serotypen in PCV13 gehört. Während die Zahl der Fälle durch die übrigen PCV13-Serotypen seit 2007 kontinuierlich abgenommen hat, haben die Fälle durch ST 3 zugenommen. In den letzten

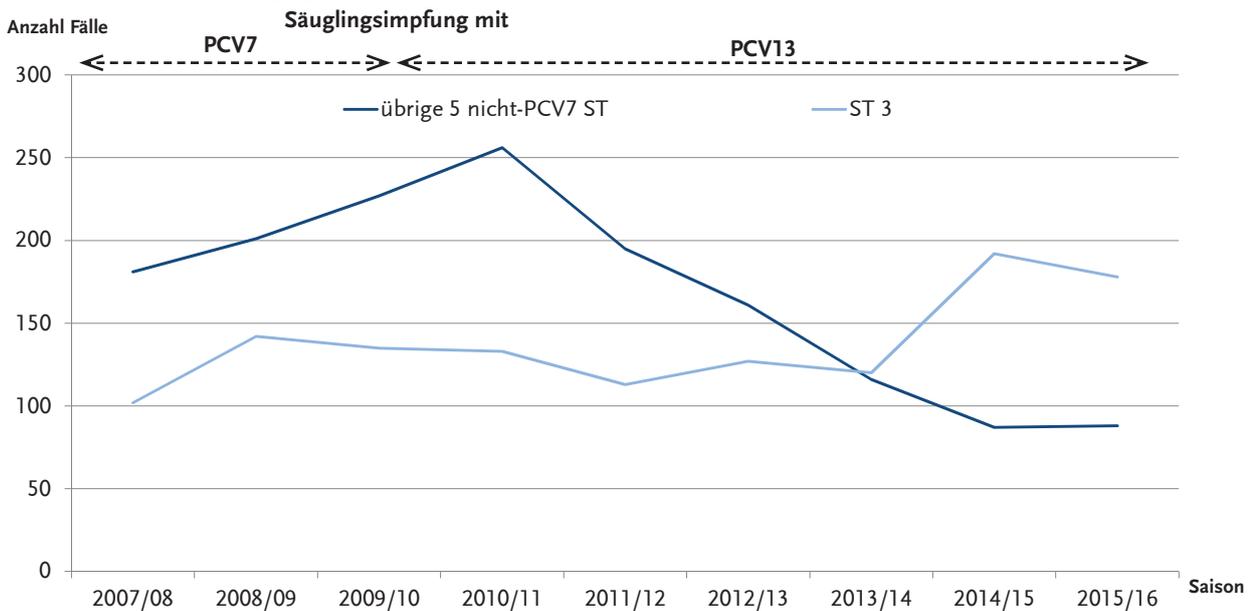
beiden Saisons war ST 3 der mit Abstand häufigste Serotyp mit einem Anteil von fast 20% aller IPD-Fälle in der Altersgruppe ≥ 60 Jahre (s. Abb. 3). Im Gegensatz zu den übrigen 5 zusätzlichen Serotypen in PCV13 waren IPD-Fälle

**Abbildung 3: Serotypenverteilung der im PneumoWeb erfassten IPD-Fälle bei Senioren ab 60 Jahre, absolute Fallzahlen**



ST 3 = Serotyp 3 non-VT = Nicht-Vakzineserotypen  
 Unterschiede der absoluten Fallzahlen zwischen verschiedenen Saisons können durch tatsächliche Inzidenzunterschiede, aber auch durch Surveillance-Artefakte, z. B. Änderung der Zahl der teilnehmenden Labore, bedingt sein.  
 Quelle: www.rki.de/pneumoweb, Datenstand 22.8.2016

**Abbildung 4: IPD-Fälle bei ≥ 60-Jährigen durch die 6 Serotypen (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), die in PCV13, aber nicht in PCV7 enthalten sind**



Quelle: Labormeldungen an PneumoWeb, eigene Datenauswertung des RKI

durch ST 3 in Deutschland nach dem Wechsel von PCV7 zu PCV13 nicht rückläufig, weder bei Kindern noch bei Älteren (s. Abb. 4 und <sup>17</sup>). Ähnliches wurde auch in anderen Ländern beobachtet.<sup>18-20</sup>

PCV13 scheint demnach bei Kindern keine oder nur eine geringe Schutzwirkung gegen ST 3 zu entfalten; entsprechend ist auch kein oder nur ein eingeschränkter Herdenschutz in anderen Altersgruppen zu erwarten. In einer Analyse von IPD-Fällen bei Kindern in Großbritannien<sup>21</sup> war die Serotypen-spezifische Effektivität von PCV13 gegen ST 3 mit Abstand am niedrigsten und als einzige von allen Serotypen statistisch nicht signifikant: 26 % (95 % KI: -69–68 %). Die Effektivität gegen die übrigen Serotypen in PCV13 betrug hingegen 82 % (95 % KI: 68–89 %, ST 5 wegen zu geringer Fallzahl nicht berücksichtigt).

Ob die Impfung von Erwachsenen mit PCV13 oder mit PPSV23 einen Schutz vor Erkrankungen durch ST 3 bietet, ist schwer zu beurteilen, weil die Zahl der Fälle durch ST 3 in publizierten Studien mit klinischen Endpunkten zu gering ist bzw. weil Angaben zum Serotyp fehlen (s. Abschnitt 6.2). In einer Auswertung von britischen IPD-Surveillancedaten nach der Broome-Methode lag die Effektivität von PPSV23 gegen IPD durch ST 3 (zusammen mit dem wesentlich selteneren ST 1) bei Älteren deutlich niedriger als für die anderen untersuchten PPSV23-Serotypen.<sup>22</sup>

In dem einzigen RCT zur Effektivität von PCV13 gegen klinische Endpunkte bei älteren Erwachsenen (CAPITA-Studie<sup>23</sup>) fand sich gegen PP durch ST 3 eine nicht signifikante Effektivität von 56 % (95 % KI: -6–82 %).<sup>24</sup> Die Effektivität gegen PP durch alle 13 Vakzine-Serotypen betrug 46 % (95 % KI: 23–62 %). Diese Ergebnisse sind sowohl mit der Annahme vereinbar, dass PCV13 gegen ST 3 eine vergleich-

bare Effektivität hat wie gegen die übrigen 12 Serotypen, als auch mit der Annahme, dass es – wie bei Kindern – gegen ST 3 deutlich schlechter wirkt als gegen die übrigen Serotypen.

Eine biologische Erklärung könnte darin liegen, dass die Kapselpolysaccharide bei *S. pneumoniae* vom ST 3 (und dem epidemiologisch unbedeutenden ST 37) chemisch weniger stark an die Zellwand gebunden sind als bei allen anderen Serotypen. Dadurch kann ST 3 seine Kapselpolysaccharide leichter abspalten und so zirkulierende Serumantikörper gegen ST 3 neutralisieren und damit die für die Phagozytose der bekapselten Pneumokokken notwendige Opsonisierung der Erreger verhindern.<sup>25</sup> Immunogenitätsstudien bei Erwachsenen zeigten darüber hinaus sowohl für PCV13 als auch für PPSV23 eine deutlich schlechtere Immunantwort gegen ST 3 als gegen andere untersuchte Serotypen.<sup>26-29</sup> Bei der Modellierung der epidemiologischen Effekte der Impfung (s. Abschnitt 6.5) wurde im Basisfall davon ausgegangen, dass sowohl PPSV23 als auch PCV13 gegen ST 3 nur halb so wirksam sind wie gegen die übrigen im jeweiligen Impfstoff enthaltenen Serotypen. In einer Sensitivitätsanalyse zu Gunsten von PCV13 wurde untersucht, wie sich die Annahme auswirkt, dass PCV13 gegen ST 3 genauso effektiv ist wie gegen die übrigen enthaltenen Serotypen, während PPSV23 gleichzeitig gegen ST 3 nur die halbe Effektivität wie gegen die übrigen Vakzineserotypen hat.

## 5. Vorgehensweise zur Überprüfung der bestehenden Impfempfehlung

Die STIKO hat die Zulassungserweiterung von PCV13 auf alle Altersgruppen und die Publikation der Ergebnisse eines RCT zur Effektivität von PCV13 gegen klinische Endpunkte bei Senioren (CAPITA-Studie, s. u.) zum Anlass genommen,

ihre bestehende Empfehlung für die Standardimpfung ab dem Alter von 60 Jahren („Seniorenimpfung“) zu überprüfen. Hierbei wurde insbesondere untersucht:

- a) ob Senioren unter Berücksichtigung der seit Einführung der universellen Säuglingsimpfungsveränderten Serotypenverteilung bevorzugt mit einem bestimmten Pneumokokken-Impfstoff (PPSV23 oder PCV13) geimpft oder beide Impfstoffe sequenziell eingesetzt werden sollten,
- b) in welchem Alter die Impfung erfolgen soll,
- c) ob Wiederholungsimpfungen sinnvoll sind.

Als **Impfziel** wurde die Reduktion der Zahl invasiver Pneumokokken-Erkrankungen und von Pneumokokken-Pneumonien sowie der daraus resultierenden Folgen wie Hospitalisierung, Behinderung und Tod unter Senioren in Deutschland definiert.

Zur Beantwortung der drei o. g. Fragestellungen wurde wie folgt vorgegangen:

1. orientierende Literaturrecherche zur Krankheitslast von Pneumokokken-Erkrankungen bei Älteren in Deutschland unter Berücksichtigung der Krankenhausdiagnose-Statistik,
2. systematische Literaturrecherche zur Effektivität von PPSV23 und PCV13 bei Älteren gegen klinische Endpunkte,
3. systematische Literaturrecherche zur Verträglichkeit und Sicherheit der einmaligen Impfung mit PPSV23 bzw. PCV13,
4. systematische Literaturrecherche zur Immunogenität, Verträglichkeit und Sicherheit der wiederholten Impfung mit PPSV23,
5. Vergleich der voraussichtlichen epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Effekte unterschiedlicher Impfstrategien (Impfstoff und Impfpfalter) mittels Transmissionsmodellierung und gesundheitsökonomischer Evaluation.

Die Punkte 1–4 wurden von Mitarbeitern des Fachgebiets Impfprävention des RKI bearbeitet. Das Arbeitspaket 5 wurde vom RKI öffentlich ausgeschrieben und nach Bewertung der eingegangenen Angebote an das *Center for Health Economics Research* (CHERH) der Universität Hannover vergeben. Die Aufgaben-bezogene Vorgehensweise wurde in Absprache mit der AG Pneumokokken der STIKO festgelegt.

Die Ergebnisse der identifizierten Studien zu den Punkten 2 und 3 wurden in **Meta-Analysen** basierend auf *Random-Effects*-Modellen zusammengefasst. Dazu wurde die Software *ReviewManager* Version 5.2<sup>30</sup> verwendet. Die Qualität der Evidenz wurde nach der Methodik der *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (**GRADE**) *Working Group* beurteilt.<sup>31</sup> Nach GRADE ist die Qualität der Evidenz ein Maß für das Vertrauen in die

Korrektheit des Effektschätzers. Die Qualitätsbeurteilung erfolgt – getrennt für jeden einzelnen untersuchten Endpunkt – in 4 Stufen (hoch – moderat – niedrig – sehr niedrig). Ergebnisse von kontrollierten randomisierten Studien (RCTs) werden in GRADE a priori mit der Qualitätsstufe „hoch“, Ergebnisse von Beobachtungsstudien aufgrund des inhärent höheren Bias-Risikos dieses Studientyps mit der Qualitätsstufe „niedrig“ bewertet. Anhand bestimmter in der GRADE-Methodik festgelegter Kriterien wird geprüft, ob die zu einer bestimmten Fragestellung gefundene Evidenz eine Herab- oder Heraufstufung des Qualitätsniveaus rechtfertigt.

## 6. Methodik und Ergebnisse zu den einzelnen Aspekten

### 6.1. Krankheitslast von Pneumokokken-Erkrankungen bei Älteren in Deutschland

Die Abschätzung der Inzidenz von Pneumokokken-Pneumonien (PP) ist schwierig, da nur bei einem Bruchteil aller Patienten mit ambulant erworbenen Pneumonien (CAP) eine mikrobiologische Diagnose gestellt wird. Dies liegt zum einen daran, dass in vielen Fällen gar keine Erregerdiagnostik erfolgt und der Patient eine sog. kalkulierte antibiotische Therapie erhält. Bei ambulant behandelten CAP-Fällen ist dies die Regel. Zum anderen sind Pneumokokken außerhalb des menschlichen Körpers nur begrenzt überlebensfähig, sodass die Sensitivität von mikrobiologischen Kulturen aus Blut- oder Sputumproben unter Routinebedingungen mit häufig langen Transportzeiten ins Labor eingeschränkt ist. Auch bei antibiotisch anbehandelten Patienten sind mikrobiologische Kulturen meist negativ. Der weit verbreitete Urin-Antigentest BinaxNOW® *S. pneumoniae* (Alere GmbH, Köln) hat – je nach Studie – nur eine Sensitivität von 63–82 % bei einer Spezifität von 78–100 %.<sup>32</sup>

Eine orientierende Literatursuche in MEDLINE und die Befragung der Experten in der STIKO-AG Pneumokokken erbrachte keine Studie, die eine direkte Messung der Inzidenz von PP in der Bevölkerung in Deutschland zum Ziel hatte. Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei PP ganz überwiegend um ambulant erworbene Pneumonien handelt.<sup>5</sup> Wir haben die Inzidenz von PP deshalb geschätzt, indem wir die Inzidenz aller CAP mit dem in Studien ermittelten Anteil der durch Pneumokokken verursachten CAP-Fälle multipliziert haben.

Die größte prospektive Studie zur mikrobiologischen Ätiologie von CAP-Fällen bei Erwachsenen in Deutschland ist die **CAPNETZ-Studie**.<sup>9,33</sup> In den Jahren 2002–2009 wurden insgesamt 7.800 Patienten mit CAP in die Studie eingeschlossen, davon ca. 2/3 stationär behandelte. Unter den 3.720 Patienten im Alter  $\geq 65$  Jahre wurde bei 24,5 % ein Erreger ermittelt. Der häufigste nachgewiesene Erreger waren Pneumokokken mit 330 Fällen, entsprechend 9 % aller CAP-

Fälle bzw. 33 % aller Patienten mit Erregernachweis in dieser Altersgruppe.<sup>9</sup> Welchen Anteil Pneumokokken an den Fällen ohne Erregernachweis haben, lässt sich kaum abschätzen.

Zwei aktuelle Review-Artikel fassen die Ergebnisse von Studien zum Erregerspektrum bei CAP aus verschiedenen europäischen Ländern zusammen.<sup>34,35</sup> Die Spannweite des Anteils von PP an allen CAP-Fällen in den eingeschlossenen Studien wird mit 0–67 %<sup>34</sup> bzw. 12–85 %<sup>35</sup> angegeben. Ursache dieser enormen Schwankungsbreite sind vermutlich eher Unterschiede in den durchgeführten diagnostischen Tests, in der Falldefinition und im Patientenkollektiv als reale Unterschiede zwischen den verschiedenen Ländern bzw. Studien.<sup>34</sup> Als Ergebnis einer **Meta-Analyse** (*Random-effects-Modell*) von 77 Einzelstudien mit insgesamt 24.410 CAP-Patienten geben Rozenbaum et al.<sup>34</sup> einen **Schätzwert von 19,3 %** (ohne Angabe eines Konfidenzintervalls) für den **Anteil von PP an CAP-Fällen mit Erregernachweis an**.

In einer nach dem Review von Rozenbaum et al. publizierten Studie unter Erwachsenen  $\geq 65$  Jahre in Finnland<sup>36</sup> fand sich ein höherer PP-Anteil von 30 % (56 von 187 CAP-Fällen mit Erregernachweis), wobei die Diagnose PP teilweise serologisch (Antikörper gegen *pneumococcal surface adhesin A* oder *choline-binding protein A*) gestellt wurde. Der Anteil von PP an allen CAP-Fällen im Placebo-Arm der CAPITA-Studie betrug dagegen nur 22 % (174 von 787 CAP-Fällen), obwohl ein eigens entwickelter Urin-Antigentest mit einer hohen Sensitivität zum Nachweis von PP durch PCV13-Serotypen verwendet wurde. Bei welchem Anteil der CAP-Fälle überhaupt ein Erreger nachgewiesen wurde, wird in der Publikation<sup>23</sup> nicht berichtet.

In der **Krankenhaus-Diagnosestatistik** für Deutschland (www.gbe-bund.de) finden sich die in Tab. 1 angegebenen Fallzahlen. Weniger als 1 % aller Pneumonie-Fälle wurden als PP (ICD10-Code J13) verschlüsselt, was sicher eine deutliche Unterschätzung des wirklichen Anteils ist. Überschlägig schätzen wir, dass – entsprechend der Daten von Rozenbaum et al.<sup>34</sup> und aus der CAPITA-Studie – 20 % aller mit einem ICD10-Code für Pneumonie (J12 bis J18) kodierten Fälle durch Pneumokokken verursacht waren. Zum Zeitpunkt unserer Analyse waren Daten bis zum Jahr 2013 verfügbar. Zum Ausgleich von intersaisonalen Schwankungen haben wir den Mittelwert für die Jahre 2010–2013 berechnet, der bei geschätzten 38.428 PP-Fällen in der Altersgruppe  $\geq 60$  Jahre liegt. Dies entspricht einer bevölkerungsbezogenen **jährlichen Inzidenz von 178 stationär behandelten Pneumokokken-Pneumonien pro 100.000 Personen im Alter  $\geq 60$  Jahre**. Die Inzidenz stieg von 2010 (167/100.000) bis 2013 (196/100.000) leicht an. Die Zahl der als invasive Pneumokokken-Erkrankungen (ICD10-Codes A40.3 und G00.1) kodierten Fälle lag bei weniger als 5 % der geschätzten PP-Fälle (s. Tab. 1), was aus den o.g. Gründen höchstwahrscheinlich eine Untererfassung darstellt.

Die Zahl der Todesfälle durch PP haben wir geschätzt, indem wir die Letalität von PP als Quotient (berichtete Todesfälle J13 / Fälle J13) \* 100 berechnet und die geschätzte Gesamtzahl der durch Pneumokokken verursachten CAP-Fälle mit dieser Letalität multipliziert haben. **Für die Altersgruppe  $\geq 60$  Jahre ergeben sich 5.162 Todesfälle an PP pro Jahr**, entsprechend einer Letalität von 12 %. Zusätzlich wurden 280 Todesfälle durch IPD (ICD10-Codes A40.3 und G00.1) erfasst, woraus sich eine geschätzte **jährliche**

**Tabelle 1: Fallzahlen aus der Krankenhaus-Diagnosestatistik für Deutschland, nach Alter, Mittelwerte der Jahre 2010–2013**

| ICD10 Code  | Fälle,<br>20 bis < 60 J. | Fälle,<br>$\geq 60$ J. | Fälle,<br>$\geq 65$ J. | Todesfälle,<br>20 bis < 60 J. | Todesfälle,<br>$\geq 60$ J. | Todesfälle,<br>$\geq 65$ J. |
|---|--------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>IPD</b>  |                          |                        |                        |                               |                             |                             |
| A40.3<br>Sepsis durch <i>S. pneumoniae</i>            | 589                      | 1.446                  | 1.253                  | 58                            | 255                         | 235                         |
| G00.1 – Pneumokokken-Meningitis                       | 184                      | 207                    | 160                    | 12                            | 25,5                        | 24                          |
| Summe IPD   | 772                      | 1.653                  | 1.413                  | 70                            | 280                         | 259                         |
| <b>Inzidenz IPD</b>                                   | 1,7/100.000              | 7,6/100.000            | 8,4/100.000            | 0,2/100.000                   | 1,3/100.000                 | 1,5/100.000                 |
| <b>Pneumonien</b>                                     |                          |                        |                        |                               |                             |                             |
| J13 – Pneumonie durch <i>S. pneumoniae</i>            | 710                      | 1.703                  | 1.486                  | 33                            | 205                         | 191                         |
| J15.9 – Bakterielle Pneumonie, nicht näher bezeichnet | 1.762                    | 8.255                  | 7.683                  | --                            | --                          | --                          |
| J18 – Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet       | 35.068                   | 159.775                | 148.607                | --                            | --                          | --                          |
| J12-J18 gesamt (alle Codes für Pneumonien)            | 44.293                   | 192.138                | 178.022                | --                            | --                          | --                          |
| geschätzte Fallzahl PP bzw. Todesfälle durch PP*      | 8.859                    | 38.428                 | 35.604                 | 420                           | 5.162                       | 4.984                       |
|   | <b>Inzidenz</b>          |                        |                        | <b>Mortalität</b>             |                             |                             |
| <b>geschätzte Inzidenz bzw. Mortalität der PP</b>     | 20/100.000               | 178/100.000            | 213/100.000            | 1/100.000                     | 24/100.000                  | 30/100.000                  |

\* Annahmen: 20 % der mit J12–J18 kodierten Fälle sind durch Pneumokokken verursacht; die Letalität der Pneumokokken-Pneumonie (PP) entspricht dem Quotienten (Todesfälle J13/Fälle J13)\*100

Quelle: individualisierte Abfrage bei Gesundheitsstatistik des Bundes (www.gbe-bund.de)

**Mortalität von 25/100.000** infolge Pneumokokken-Erkrankungen in der Altersgruppe  $\geq 60$  Jahre ergibt.

In dieser Statistik werden nur Todesfälle erfasst, die während des stationären Aufenthalts auftreten, sodass die wirkliche Mortalität höher liegen dürfte. In der CAPNETZ-Studie lag die 30-Tage-Letalität von PP-Fällen  $\geq 60$  Jahre etwas niedriger bei 7,7% (32 von 418 Fällen). Allerdings waren in dieser Zahl ambulant behandelte PP-Fälle mit enthalten, die vermutlich eine geringere Letalität aufweisen als stationäre Fälle. Außerdem besteht in CAPNETZ ein Selektionsbias zugunsten weniger schwer Erkrankter, weil nur einwilligungsfähige Patienten in die Studie eingeschlossen wurden (Mathias Pletz, persönliche Mitteilung 12.2.2015).

**6.2. Effektivität der einmaligen Impfung mit PPSV23 bzw. PCV13 bei Älteren gegen klinische Endpunkte**

Zwei Mitarbeiter des Fachgebiets Impfprävention des RKI führten eine **systematische Literaturrecherche** nach Studien zur Effektivität von Pnk-Impfstoffen gegen klinische Endpunkte durch. Zur Identifikation relevanter Studien wurde eine zweistufige Strategie verwendet. Bis einschließlich 2011 publizierte Originalarbeiten haben wir auf Basis des breit angelegten Cochrane-Reviews *Vaccines for Preventing Pneumococcal Infection in Adults* von 2013<sup>1</sup> ermittelt. Dabei haben wir sowohl die Liste der eingeschlossenen als auch der ausgeschlossenen Studien überprüft. Nach 2011 veröffentlichte Studien haben wir mit einer dem Cochrane-Review angepassten Suchstrategie (s. Online-Anhang) am 3.7.2015 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials identifiziert. Eine Update-Recherche am 15.7.2016 ergab keine zusätzlichen Treffer. Bei der Durchführung des systematischen Literaturreviews folgten wir den PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*)-Richtlinien.<sup>37</sup>

Die Auswahl der Studien erfolgte anhand der von der STIKO festgelegten PICO-Fragen (s. Tab. 2). Neben randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) haben wir Be-

obachtungsstudien (Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien inkl. Fall-Fall-Studien nach der Broome-Methode)<sup>38</sup> eingeschlossen, sofern in diesen Studien für relevante Confounder (z. B. Alter, Komorbiditäten) adjustiert wurde. Das Verzerrungspotenzial der identifizierten RCTs haben wir anhand des *Cochrane Risk of Bias Tool*,<sup>39</sup> das der Beobachtungsstudien anhand der *Newcastle-Ottawa Scale*<sup>40</sup> beurteilt.

Eine Auswertung bezüglich der Endpunkte „CAP jeglicher Ätiologie“ und „Mortalität jeglicher Ursache“ haben wir nicht vorgenommen, da die Größe der einzelnen Studien nicht ausreichte, um einen Effekt bezüglich dieser Endpunkte mit hinreichender statistischer Power festzustellen bzw. auszuschließen, s. dazu auch die Diskussion in<sup>41</sup> und die Berechnungen in.<sup>42</sup>

**Direkter Vergleich PPSV23 vs. PCV13**

Es fand sich nur eine Studie mit einem direkten Vergleich der Effektivität von PPSV23 und PCV7 gegen klinische Endpunkte bei älteren Erwachsenen.<sup>43</sup> In dieser randomisierten, nicht verblindeten Studie wurden COPD-Patienten  $> 40$  Jahre (Mittelwert: 63,5 Jahre) mit PPSV23 oder PCV7 geimpft. Primäre Endpunkte der Studie waren Immunogenitätsdaten; von den in den PICO-Fragen definierten Endpunkten finden sich nur Angaben zur Gesamtmortalität. Unter je 80 Probanden in beiden Gruppen, die über 2 Jahre nachverfolgt werden konnten, starben in der PCV7-Gruppe 4, in der PPSV23-Gruppe 7 (Odds ratio 0,55, 95% KI: 0,15–1,95). Wegen des sehr weiten Konfidenzintervalls, welches den Wert 1 einschließt, erlaubt die Studie keine vergleichende Bewertung der beiden Impfstoffe.

**PPSV23**

Die Effektivität von Polysaccharidimpfstoffen wurde in zahlreichen RCTs untersucht, die bereits in mehreren Meta-Analysen zusammengefasst wurden. Zum Zeitpunkt unserer eigenen Literatursuchen waren dies der bereits erwähnte Cochrane-Review von Moberley et al.<sup>1</sup> sowie ein Review von Huss et al.<sup>44</sup>. Da unterschiedliche Studien ein-

**Tabelle 2: Einschlusskriterien des systematischen Literaturreviews (PICO-Fragen)**

|                                |   |          |
|--------------------------------|---|----------|
| <b>Population</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Personen ab 60 Jahren, gesund oder mit altersüblichen Grundkrankheiten</li> <li>▶ Länder/Bevölkerungsgruppen, die mit den deutschen Lebensverhältnissen vergleichbar sind</li> </ul>   |          |
| <b>Intervention</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Impfung mit PPSV23</li> <li>▶ Impfung mit PCV13</li> <li><i>falls keine Studien mit PCV13 vorhanden: Impfung mit PCV7</i></li> </ul>   |          |
| <b>Vergleichs-Intervention</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ keine Impfung oder Placebo oder</li> <li>▶ direkter Vergleich PPSV23 vs. PCV13 (bzw. PCV7)</li> </ul>  |          |
| <b>Endpunkte</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Invasive Pneumokokken-Erkrankung (IPD)</li> <li><i>falls Daten verfügbar: durch Vakzine-Serotypen (VT-IPD)</i></li> <li>▶ CAP durch Pneumokokken (PP), stationär behandelt</li> <li><i>falls Daten verfügbar: durch Vakzine-Serotypen (VT-PP)</i></li> </ul> | KRITISCH |
|                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ CAP durch Pneumokokken, ambulant behandelt</li> <li><i>soweit Daten verfügbar: begrenzt auf Vakzine-Serotypen</i></li> <li>▶ CAP jeglicher Ätiologie</li> <li>▶ Mortalität jeglicher Ursache</li> </ul>  | WICHTIG  |

CAP = ambulant erworbene Pneumonie

Tabelle 3: Eingeschlossene Studien zur Effektivität von PPSV23

| Publikation                         | Studien-typ        | Land            | Studien-population   | Anzahl geimpft/ ungeimpft     | Nachbeobachtungs-dauer   | Sponsor  | Verzerrungs-potenzial | Einschluss für Endpunkte IPD/PP |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------|--|-------------------------------|--------------------------|--|-----------------------|---------------------------------|
| Alfageme 2006 <sup>47</sup>         | RCT                | Spanien         | COPD-Patienten, Alter 61–73 Jahre                              | 298/298                       | 2,7 J.                   | Span. Gesellschaft für Pneumologie und andalusischer Gesundheitsdienst   | niedrig               | J/J                             |
| Maruyama 2010 <sup>48</sup>         | RCT                | Japan           | Altenheimbewohner, Alter 55–105 Jahre                          | 502/504                       | 2,3 J.                   | Japan. Ministerium für Bildung, Kultur, Sport, Wissenschaft und Technologie  | niedrig               | J/J                             |
| Örtqvist 1998 <sup>49</sup>         | RCT                | Schweden        | Ehemalige CAP-Patienten, Alter 50–85 Jahre                     | 339/352                       | 2,4 J.                   | MSD, Schwed. Herz-Lungen-Stiftung, Karolinska-Institut   | niedrig <sup>a</sup>  | J/N <sup>a</sup>                |
| Honkanen 1999 <sup>50</sup>         | (RCT) <sup>b</sup> | Finnland        | Wohnbevölkerung, Alter ≥ 65 Jahre                              | 13.980/12.945                 | 1,4 J.                   | Academy of Finland, Pasteur-Mérieux  | unklar <sup>a</sup>   | J/N <sup>a</sup>                |
| Hechter 2012 <sup>51</sup>          | Kohortenstudie     | USA             | Teilnehmer der California Men's Health Study                   | 7.718/9.232 bei Studienbeginn | variabel                 | Kaiser Permanente Southern California  | hoch                  | J/N <sup>c</sup>                |
| Jackson 2003 <sup>41</sup>          | Kohortenstudie     | USA             | Wohnbevölkerung, Alter ≥ 65 Jahre                              | 42.977/84.203 (PJ)            | variabel (zu 81% 5–8 J.) | CDC der USA  | niedrig               | J/N <sup>c</sup>                |
| Ochoa-Gondar 2014 <sup>52</sup>     | Kohortenstudie     | Spanien         | Wohnbevölkerung, Alter ≥ 60 Jahre                              | 29.056/46.968 (PJ)            | bis zu 5 J.              | Spanisches Gesundheitsministerium  | niedrig               | J/J                             |
| Tsai 2015 <sup>53</sup>             | Kohortenstudie     | Taiwan          | Wohnbevölkerung, Alter ≥ 75 Jahre                              | 229.181/229.181               | 1 Jahr                   | Taiwan CDC   | hoch                  | J/N <sup>c</sup>                |
| Vila-Corcoles 2006 <sup>54</sup>    | Kohortenstudie     | Spanien         | Wohnbevölkerung, Alter ≥ 65 Jahre                              | 17.401/16.504 (PJ)            | variabel (zu 87% 2–5 J.) | Spanisches Gesundheitsministerium  | niedrig               | J/J                             |
| <b>Fälle/Kontrollen</b>             |                    |                 |  |                               |                          |  |                       |                                 |
| Dominguez 2005 <sup>55</sup>        | FKS                | Spanien         | IPD-Fälle ≥ 65 J. + gematchte Kontrollen                       | 149/447                       | 2–3 J.                   | Gesundheitsbehörde Kataloniens   | niedrig               | J/N <sup>d</sup>                |
| Leventer-Roberts 2015 <sup>56</sup> | FKS                | Israel          | IPD-Fälle ≥ 65 J. + gematchte Kontrollen                       | 212/848                       | bis zu 5 J.              | Pfizer   | niedrig               | J/N <sup>d</sup>                |
| Vila-Corcoles 2009 <sup>57</sup>    | FKS                | Spanien         | IPD- und PP-Fälle ≥ 50 J. (74% ≥ 65 J.) + gematchte Kontrollen | IPD: 94/188<br>PP: 304/608    | bis zu 7,5 J.            | Spanisches Gesundheitsministerium  | niedrig               | J/J                             |
| Andrews 2012 <sup>22</sup>          | FFS                | England & Wales | IPD-Fälle ≥ 65 J.  | 564/551 <sup>e</sup>          | bis zu 5 J.              | Health Protection Agency   | niedrig               | J/N <sup>d</sup>                |
| Gutiérrez 2014 <sup>58</sup>        | FFS                | Spanien         | IPD-Fälle ≥ 60 J.  | 588/211 <sup>e</sup>          | bis zu 5 J.              | keine Angabe   | niedrig               | J/N <sup>d</sup>                |
| Rudnick 2013 <sup>59</sup>          | FFS                | Kanada          | IPD-Fälle ≥ 65 J.  | 1.138/240 <sup>e</sup>        | bis zu 5 J.              | Canadian Institutes for Health Research, CDC USA, Ontario Thoracic Society, Abbott Laboratories, Bayer Healthcare, GlaxoSmithKline, Pfizer | niedrig               | J/N <sup>d</sup>                |
| Wright 2013 <sup>60</sup>           | FFS                | England         | IPD-Fälle ≥ 65 J.  | 374/73 <sup>e</sup>           | bis zu 9 J.              | Health Protection Agency, Sanofi Pasteur MSD   | niedrig               | J/N <sup>d</sup>                |
| Wiemken 2014 <sup>61</sup>          | FFS                | USA, Europa     | CAP-Fälle ≥ 65 J.  | 279/2.409 <sup>f</sup>        | keine Angaben            | keine Finanzierung   | hoch                  | N/J                             |

FKS = Fall-Kontroll-Studie FFS = Fall-Fall-Studie (Broome-Methode) PJ = Personenjahre Follow-Up J = Ja N = Nein  
PP = Pneumokokken-Pneumonie

<sup>a</sup> Ausschluss für den Endpunkt PP, weil ein großer Teil der berichteten PP-Fälle mittels unzureichend validierter Tests auf Pneumolysin-Antikörper<sup>62,63</sup> diagnostiziert wurde (s. Erläuterungen im Text).

<sup>b</sup> Pseudo-Randomisierung anhand des Geburtsjahrs (gerade/ungerade).

<sup>c</sup> Endpunkt PP nicht berichtet.

<sup>d</sup> In die Studie waren nur IPD-Fälle eingeschlossen.

<sup>e</sup> IPD-Fälle durch Vakzine-Serotypen/IPD-Fälle durch Nicht-Vakzine-Serotypen.

<sup>f</sup> CAP-Fälle durch Pneumokokken/CAP-Fälle ohne Pneumokokken-Nachweis.

bzw. ausgeschlossen wurden, kommen die beiden Reviews zu teilweise widersprüchlichen Ergebnissen, s. dazu auch die Korrespondenz zwischen den Autoren.<sup>45,46</sup> Problematisch an beiden Reviews (und weiteren Reviews älteren Datums) ist, dass sie Daten aus RCTs bei Erwachsenen unterschiedlicher Altersgruppen, mit unterschiedlichen Polysaccharidimpfstoffen (verschiedene Valenzen, verschiedene Antigenmenge), uneinheitlichen Falldefinitionen und in Populationen mit höchst unterschiedlichem Basisrisiko für Pneumokokken-Erkrankungen poolen.<sup>42</sup>

Wir haben daher eine **eigene Meta-Analyse** durchgeführt, in die nur solche RCTs eingeschlossen wurden, die den in den PICO-Fragen (s. Tab. 2) genannten Kriterien entsprechen. Dies waren insgesamt 4 RCTs. Angesichts der geringen Fallzahlen in den eingeschlossenen RCTs und den daraus resultierenden weiten Konfidenzintervallen der gepoolten Schätzer haben wir zusätzlich die Ergebnisse von Beobachtungsstudien analysiert (s. Tab. 3).

**Evidenz aus RCTs**

Abbildung 5 zeigt die gepoolten Effektschätzer der eingeschlossenen RCTs in Form von Forest Plots. Nach der Formel Impfeffektivität (VE) = (1-RR) \* 100 beträgt die **gepoolte Impfeffektivität von PPSV23 gegen IPD 73%**. Aufgrund der geringen Fallzahl ist das Konfidenzintervall sehr weit (95% KI: 10–92%). Die aufgetretenen IPD-Fälle in den Studien von Honkanen et al. und Örtqvist et al. waren sämtlich durch Vakzineserotypen verursacht, Maruyama et al. machen keine Angaben zum Serotyp.

Nach Ausschluss von 2 RCTs mit hohem Verzerrungspotenzial beträgt die gepoolte **Impfeffektivität von PPSV23 gegen Pneumokokken-Pneumonien 64%** mit einem mäßig weiten Konfidenzintervall (95% KI: 35–80%). Da die Fälle teilweise mittels Urin-Antigentest diagnostiziert wurden, gibt es keine separaten Angaben zur Effektivität gegen PP durch Vakzine-Serotypen.

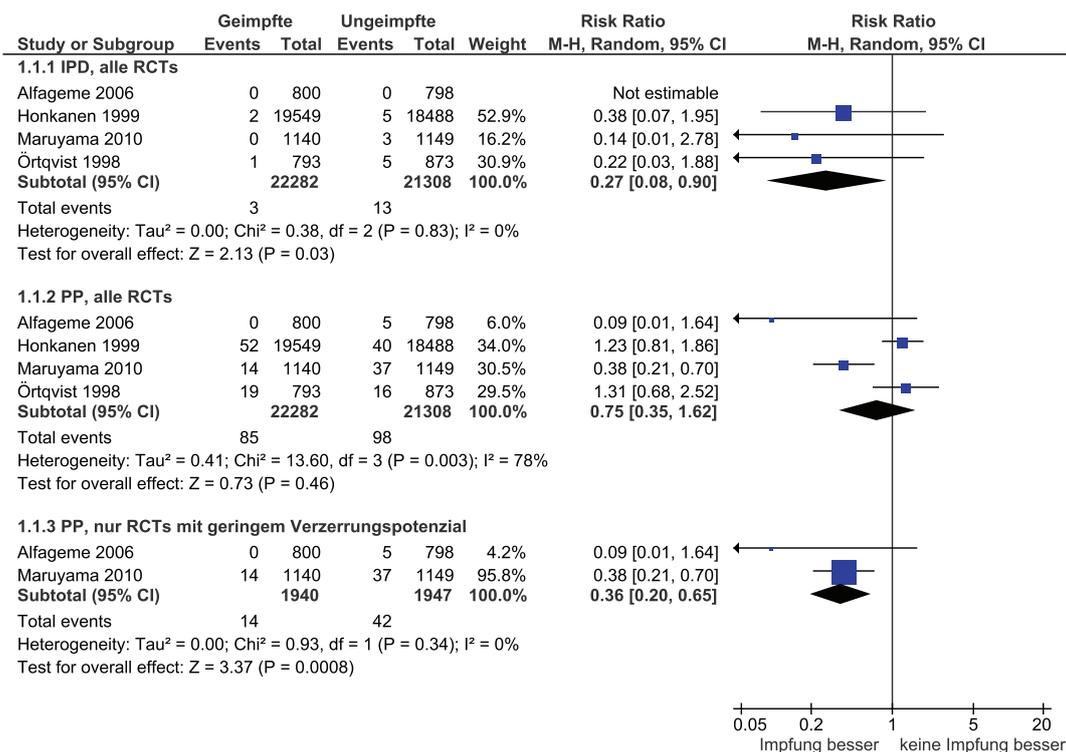
Für die Modellierung der verschiedenen Impfstrategien wurden die ermittelten Impfeffektivitäten im Sinne einer konservativen Bewertung von PPSV23 als Effektivität gegen IPD bzw. PP durch Vakzineserotypen interpretiert.

In der Meta-Analyse bezüglich des Endpunkts IPD bestand keine Heterogenität. Die Meta-Analyse der Effektivität gegen PP unter Einschluss aller 4 RCTs zeigte hingegen eine erhebliche Heterogenität (I<sup>2</sup> = 78%), die nach Ausschluss der beiden RCTs mit einem hohen Verzerrungspotenzial nicht mehr bestand (I<sup>2</sup> = 0%).

**Anmerkungen zum Ein- bzw. Ausschluss einzelner RCTs**

- Die Ergebnisse der beiden oben erwähnten Meta-Analysen von Moberley et al.<sup>1</sup> und Huss et al.<sup>44</sup> werden erheblich durch die Studien von Honkanen et al.<sup>50</sup> und Örtqvist et al.<sup>49</sup> beeinflusst. Wir haben diese beiden Studien für den Endpunkt IPD eingeschlossen, für den Endpunkt PP aber ausgeschlossen, weil in beiden Studien die Diagnose PP bei einem großen Teil der Fälle auf dem Nachweis von Pneumolysin-IgG im Serum<sup>62</sup> bzw. aus im Serum zirkulierenden Immunkomplexen<sup>63</sup> mittels unzureichend validierter *in-house*

**Abbildung 5: Effektivität von PPSV23 gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) und Pneumokokken-Pneumonien (PP) durch beliebige Serotypen, Ergebnisse der RCTs**



Als Total sind die Personenjahre des Follow-up angegeben.

ELISAs beruhte. Die Serumproben aus beiden Studien wurden in demselben Labor in Finnland untersucht, wo auch die *in-house* ELISAs entwickelt worden waren. Im Nachhinein hat sich gezeigt, dass die Spezifität dieser ELISAs für Impfeffektivitätsstudien nicht ausreicht.

- (a) In der originären Publikation von Jalonen et al.<sup>62</sup> wurde Pneumolysin-IgG in gepaarten Serumproben von 159 Patienten (von 16–95 Jahren, mittleres Alter 63 Jahre) mit einer radiologisch bestätigten Pneumonie sowie als Kontrollgruppen in gepaarten Serumproben von 27 Patienten mit Bakteriämien durch andere Erreger und in einmaligen Serumproben von 29 gesunden Blutspendern (mittleres Alter 50 Jahre) mittels ELISA bestimmt. Als „positiv“ wurde ein Wert oberhalb der 99. Perzentile der gesunden Kontrollen in mindestens einer der beiden gepaarten Serumproben oder ein  $\geq 2$ -facher Titeranstieg gewertet. Letzteres ist für einen ELISA ein ungewöhnlich niedriger Anstieg (üblich ist ein  $\geq 4$ -facher Anstieg), da ein 2-facher Anstieg auch bei wiederholter Messung derselben Serumprobe nicht selten in Folge von Messungenauigkeiten beobachtet werden kann.

Es wird eine Sensitivität des Tests von 82% angegeben. Die Spezifität geht aus der Publikation nicht hervor. Prinzipiell ist die Berechnung von Sensitivität und Spezifität schwierig, weil kein „Goldstandard“-Test existiert, mit dem PP zuverlässig von Pneumonien durch andere Erreger abgegrenzt werden könnten.

- (b) In der Originalarbeit zum Nachweis von Pneumolysin-Antikörpern in zirkulierenden Immunkomplexen (Ply-IK) von Leinonen et al.<sup>63</sup> wurden 2–3 Serumproben von 129 Patienten (von 15–93 Jahren, mittleres Alter 61 Jahre) mit einer radiologisch bestätigten Pneumonie sowie als Kontrollen einmalige Serumproben von 109 gesunden Kindern und Jugendlichen (Alter 6 Monate–18 Jahre) und 11 jungen Erwachsenen (Alter 20–30 Jahre) untersucht. Die Sensitivität der Methode wird mit 97,8% und die Spezifität mit 83,4% angegeben. Zweifel an der Validität dieser Berechnung ergeben sich aus der Tatsache, dass sowohl der oben beschriebene direkte Nachweis von Pneumolysin-IgG im Serum<sup>62</sup> als auch der hier evaluierte Ply-IK-ELISA als Teil der Definition eines „wirklichen“ Falls von PP verwendet wurden, und aus dem erheblichen Altersunterschied zwischen Fällen und Kontrollen.
- (c) In einer späteren Studie von Scott et al. mit Ko-Autorenschaft von M. Leinonen<sup>64</sup> wurden in Kenia Serumproben von 129 jugendlichen oder erwachsenen Patienten (mittleres Alter 32 Jahre, 50% HIV-positiv) mit einer PP mit dem Ply-IK-Test untersucht. Die Diagnose PP wurde durch Anzucht von Pneumokokken aus Blutkultur oder Lungenaspirat oder durch Urin-antigentest gestellt. Als Kontrollen dienten 97 Patien-

ten (mittleres Alter 35 Jahre, 31% HIV-positiv) mit anderen Diagnosen aus denselben Krankenhäusern.

Von den Patienten wurden bis zu 3 Serumproben (ca. 6, 11 und 33 Tage nach Krankheitsbeginn) genommen, von den Kontrollen aber nur eine. Von den Ergebnissen der Patienten ging nur der höchste Wert in die Berechnungen ein, wodurch eine Verzerrung zugunsten hoher Werte bei Patienten hervorgerufen wurde. Sensitivität und Spezifität des Ply-IK-Tests wurden für verschiedene *Cut-off*-Werte berechnet. Bei einer Spezifität von 95% (90%) betrug die Sensitivität nur 22% (30%). Im Gegensatz zur Originalpublikation von Leinonen et al.<sup>63</sup> wurde in dieser Studie nicht Pneumolysin aus *S. pneumoniae*-Kulturen als Antigen eingesetzt, sondern durch gentechnisch veränderte *Bacillus subtilis* und *Escherichia coli* produziertes Pneumolysin. Beide Antigene führten zu gut übereinstimmenden Ergebnissen. Die Autoren weisen darauf hin, dass Jalonen et al.<sup>65</sup> zuvor gezeigt hatten, dass der ELISA mit Pneumolysin aus *S. pneumoniae* und aus *B. subtilis* als Antigen vergleichbare Resultate liefert, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die 3 unterschiedlichen Methoden der Pneumolysin-Gewinnung keinen nennenswerten Einfluss auf die ELISA-Ergebnisse haben.

Die Autoren schlussfolgern, dass der Nachweis von Pneumolysin-Antikörpern in zirkulierenden Immunkomplexen in der untersuchten Studienpopulation **wegen der unzureichenden Sensitivität und Spezifität kein klinisch brauchbarer Test zur Diagnose einer PP** war. Darüber hinaus könne der Test die Sensitivität von Blutkulturen als diagnostische Methode nur auf Kosten von so großen Einbußen an Spezifität übertreffen, die ihn **für Impfeffektivitätsstudien unbrauchbar** machen.<sup>64</sup>

- (d) Eine externe Validierung der Ply-IK-Methode erfolgte durch Musher et al.<sup>66</sup> in den USA. Es wurden Serumproben von 16 Patienten mit bakteriämischer Pneumonie, 15 Patienten mit nicht-bakteriämischer Pneumonie, 16 mit Pneumokokken kolonisierten Probanden ohne Zeichen einer Pneumonie oder anderweitigen akuten bakteriellen Infektion, 16 stabilen COPD-Patienten und 40 gesunden Kontrollen untersucht. Die Autoren folgten dem Laborprotokoll von Leinonen et al.<sup>63</sup>, wobei sie Pneumolysin aus *E. coli* als Antigen verwendeten. Die Autoren fanden bei 60% der Patienten mit nicht-bakteriämischer PP, bei 63% der mit Pneumokokken kolonisierten gesunden Personen, bei 44% der stabilen COPD-Patienten und bei 23% der gesunden Kontrollen (im Alter von 50–64 Jahren) Pneumolysin-Antikörper in zirkulierenden Immunkomplexen. Bei bakteriämischen Patienten waren die Antikörper in der akuten Phase niedriger, in der Rekonvaleszenz ähnlich hoch wie bei nicht-bakteriämischer PP und bei lediglich kolonisierten Personen.

Die Autoren folgern, dass der Ply-IK-Test keine Unterscheidung zwischen Erkrankung und Kolonisation durch Pneumokokken erlaubt und deshalb weder als Methode zur Schätzung der Krankheitslast durch Pneumokokken noch zur Diagnostik von Pneumokokken-Pneumonien in Impfeffektivitätsstudien geeignet sei.<sup>66</sup>

2. Nach Abschluss unserer Meta-Analyse sind im Laufe des Jahres 2016 2 weitere Meta-Analysen der Effektivität von PPSV23 bei älteren Menschen erschienen.<sup>67,68</sup>
  - (a) Die Meta-Analyse von Schiffner-Rohe et al.<sup>67</sup> wurde im Auftrag der Firma Pfizer erstellt; alle Autoren sind Mitarbeiter von Pfizer oder eines von Pfizer beauftragten Dienstleisters. Da Pfizer der Hersteller des Konkurrenzprodukts PCV13 ist, haben die Autoren einen gravierenden Interessenskonflikt.

Die Autoren haben nur RCTs berücksichtigt. Sie argumentieren, die Ergebnisse des RCTs von Maruyama et al.<sup>48</sup> dürften nicht berücksichtigt werden. Die Studienpopulation sei nicht repräsentativ für die Zielgruppe der STIKO-Empfehlung, weil es sich ausschließlich um Bewohner von Pflegeheimen handelte und die Studie zudem in Japan und nicht in Europa durchgeführt wurde. Folgt man dieser Argumentation, hätte auch das von Schiffner-Rohe et al. eingeschlossene RCT von Örtqvist et al.<sup>49</sup> nicht berücksichtigt werden dürfen, da die Studienpopulation ausschließlich aus Patienten bestand, die wegen einer Pneumonie stationär behandelt worden waren und danach mit PPSV23 bzw. Placebo geimpft wurden. Auch diese Population ist nicht repräsentativ für die Zielgruppe der STIKO-Empfehlung.

- (b) Kraicer-Melamed et al.<sup>68</sup> haben die Effektivität von PPSV23 gegen IPD, CAP jeglicher Ätiologie und PP in RCTs und Beobachtungsstudien meta-analysiert. Ohne nähere Begründung war „Wohnen in Pflegeheimen“ ein Ausschlusskriterium bei der Literatursuche, sodass auch Kraicer-Melamed et al. das RCT von Maruyama et al. nicht berücksichtigt, die RCTs von Örtqvist et al. und Honkanen et al.<sup>50</sup> aber eingeschlossen haben. Dennoch kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Studienlage die Wirksamkeit von PPSV23 gegen IPD stützt und eine Wirksamkeit gegen CAP jeglicher Ätiologie nicht ausschließt.

Die Teilnehmer des RCTs von Maruyama et al. waren in der Tat älter und hatten vermutlich mehr Komorbiditäten als der Durchschnitt der deutschen Bevölkerung über 60 Jahren. Ob dies einen Einfluss auf die beobachtete Impfeffektivität hatte, ist unklar. Aus Sicht der STIKO gibt es jedoch keinen plausiblen biologischen Grund, warum PPSV23 in dieser Studienpopulation wirksamer sein sollte als bei gesünderen oder jüngeren Senioren. Entsprechend wird die erreichbare

Effektivität von PPSV23 in der Zielgruppe der STIKO-Empfehlung durch Berücksichtigung der Maruyama-Studie eher **unterschätzt** als überschätzt. Dasselbe gilt für das RCT von Örtqvist et al., das wir für den Endpunkt IPD in unserer Meta-Analyse eingeschlossen haben. Der Ausschluss bezüglich des Endpunkts PP erfolgte nicht wegen fraglicher Repräsentativität der Studienpopulation, sondern – wie oben dargelegt – wegen der Verwendung der Pneumolysin-Antikörpertests mit zweifelhafter Spezifität zur Diagnose von PP. Aus demselben Grund haben wir die Studie von Honkanen et al. in unserer Meta-Analyse für den Endpunkt PP nicht berücksichtigt.

#### *Evidenz aus Beobachtungsstudien*

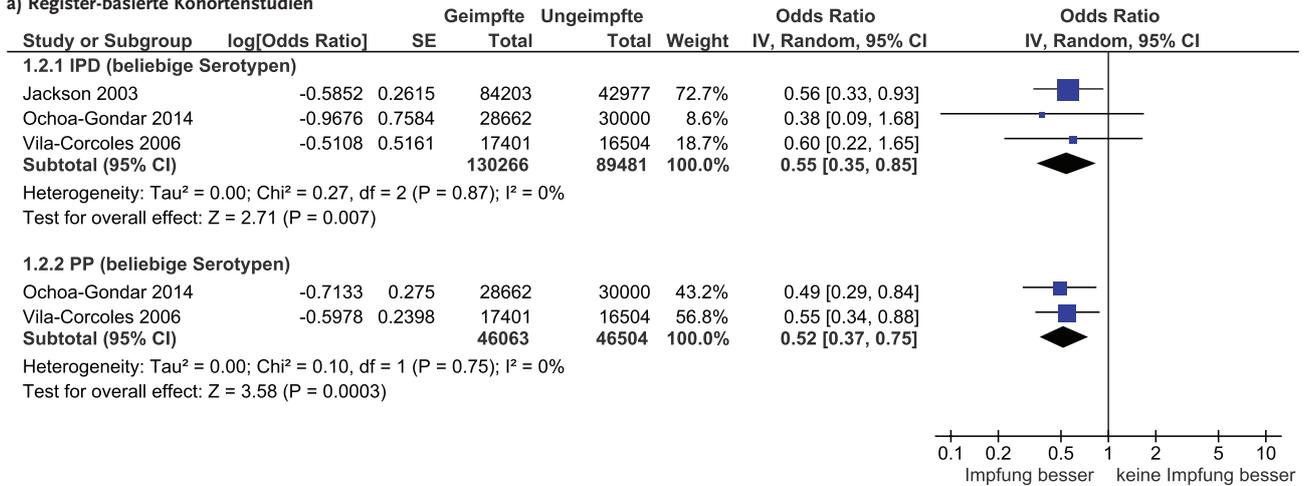
Ein wesentliches Problem von Beobachtungsstudien ist, dass sich die Gruppe der geimpften und ungeimpften Personen häufig hinsichtlich Grunderkrankungen und anderer gesundheitsrelevanter Faktoren (z. B. Lebensstil) unterscheiden. Entsprechend kann das Basisrisiko einer Pneumokokken-Erkrankung in den beiden Gruppen auch ohne Impfung unterschiedlich sein, was zu einer Verfälschung der beobachteten relativen Risiken führen kann (sog. *Confounding*). Wir haben deshalb nur solche Studien eingeschlossen, in denen wichtige *Confounder* (zumindest Alter und Komorbiditäten) erhoben und in der statistischen Analyse berücksichtigt wurden (sog. Adjustierung).

Diese Bedingung erfüllten 3 registerbasierte Kohortenstudien,<sup>41,52,54</sup> 3 gematchte Fall-Kontroll-Studien<sup>55-57</sup> sowie 4 „Fall-Fall-Studien“ nach der Broome-Methode.<sup>22,58-60</sup> Die Effektivität gegen PP wurde außerdem in einer Studie mit einem ähnlichen „Fall-Fall-Design“ untersucht, bei der Pneumonien durch andere Erreger bzw. ohne Erregernachweis als Kontrollen verwendet wurden.<sup>61</sup> Wegen fehlender Berücksichtigung von *Confoundern* haben wir eine große registerbasierte Kohortenstudie aus Schweden<sup>69</sup> ausgeschlossen. Nicht in allen Publikationen werden Ergebnisse zu allen uns interessierenden Endpunkten berichtet.

Für die Meta-Analysen (s. Abb. 6) haben wir die adjustierten Odds Ratios verwendet. In den Kohortenstudien (s. Abb. 6a) liegen die gepoolten Punktschätzer der **Impfeffektivität gegen IPD durch alle Serotypen mit 45% und gegen Pnk-Pneumonien mit 48%** niedriger als die entsprechenden Werte aus den RCTs, wobei sich die Konfidenzintervalle aber deutlich überlappen. Die in den Fall-Kontroll-Studien (s. Abb. 6b) ermittelte gepoolte **Impfeffektivität gegen IPD (beliebige ST) lag mit 59% zwischen dem Ergebnis der RCTs und der Kohortenstudien**. Dabei war die Effektivität insbesondere in der zuletzt durchgeführten Studie von Leventer-Roberts et al.<sup>56</sup> niedriger. Dies könnte daran liegen, dass der Anteil der in PPSV23 enthaltenen Serotypen an den IPD-Fällen im Studienzeitraum (2008–2010) durch die Säuglingsimpfung mit PCV7 bereits gesunken war. In den älteren Fall-Kontroll-Studien lag die Effektivität gegen IPD durch Vakzine-Serotypen (VT-IPD)

**Abbildung 6: Effektivität von PPSV23 gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) und Pneumokokken-Pneumonie (PP), Ergebnisse der Beobachtungsstudien**

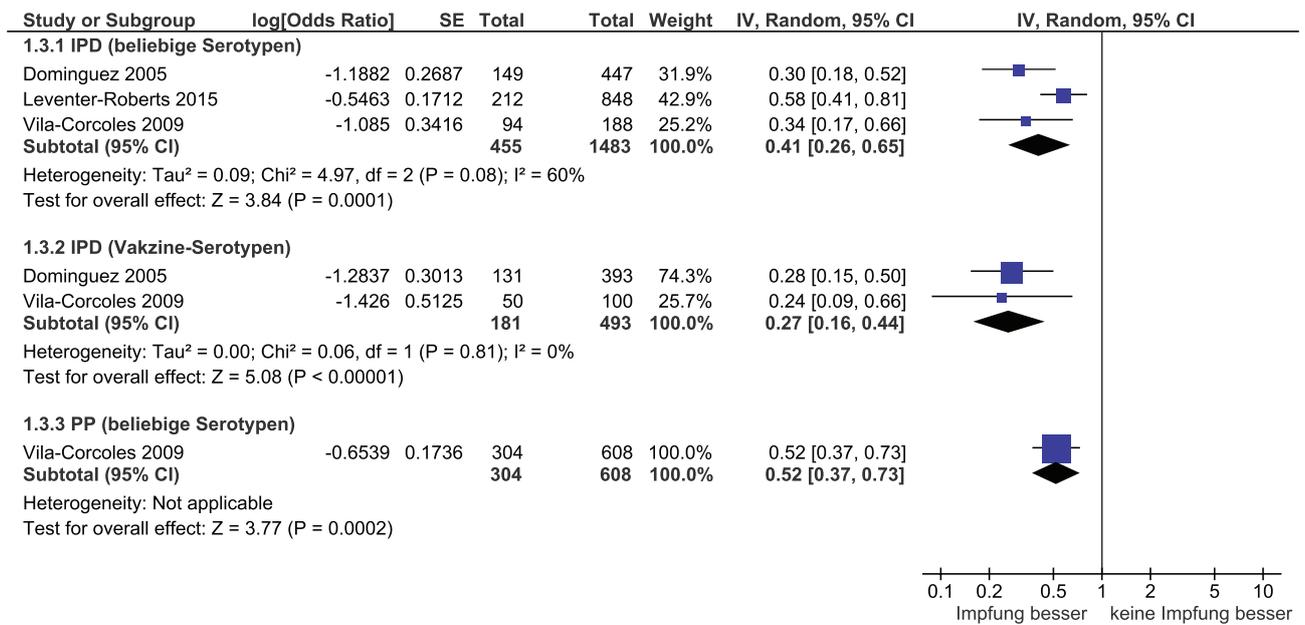
**a) Register-basierte Kohortenstudien**



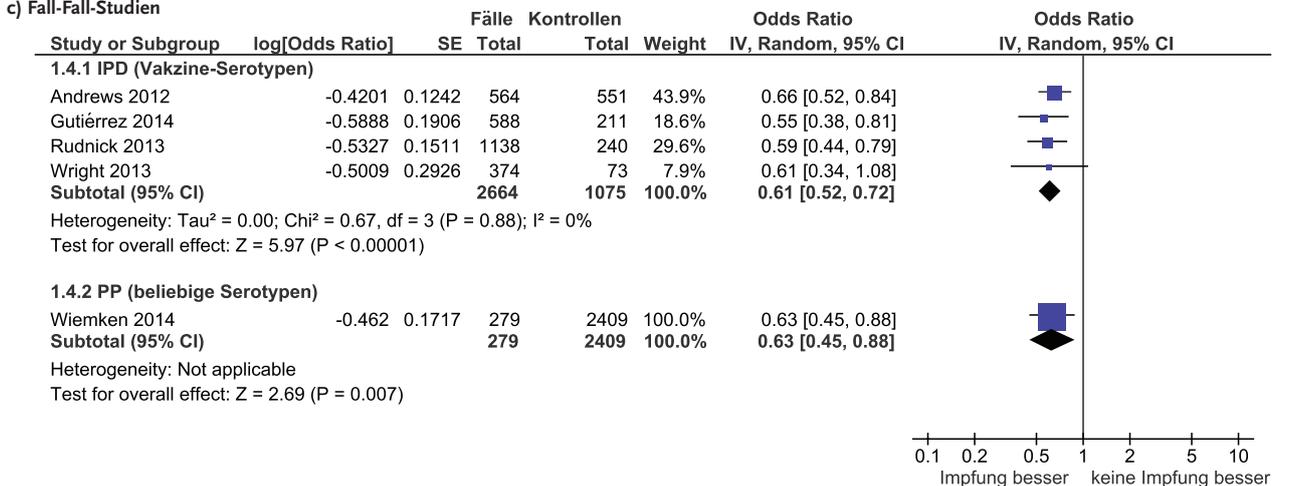
Als Total sind die Personenjahre des Follow-up angegeben.

Es sind die adjustierten Odds Ratios angegeben. Die Daten für die Studie von Ochoa-Gondar et al.<sup>52</sup> beziehen sich auf Personen mit einer maximal 5 Jahre zurückliegenden PPSV23-Impfung, im Vergleich zu Ungeimpften.

**b) Fall-Kontroll-Studien**



**c) Fall-Fall-Studien**



Für die Studie von Andrews et al.<sup>22</sup> haben wir die Odds Ratio anhand der Daten in Tab. 3 der Publikation für die kombinierte Gruppe der ≥ 65-Jährigen mit Impfung vor 0–< 2 oder 2–< 5 Jahren berechnet, unter Ausschluss der Gruppe der Immunkompromittierten.

nur geringfügig über der Effektivität gegen IPD durch beliebige Serotypen, weil zum Zeitpunkt dieser Studien der Anteil der Nicht-PPSV23-Serotypen an allen IPD-Fällen gering war. Die gepoolte Effektivität gegen VT-IPD in den Fall-Fall-Studien nach der Broome-Methode (s. Abb. 6c) lag mit 39 % niedriger, wofür keine offensichtliche Erklärung erkennbar ist.

Die **gepoolte Impfeffektivität gegen Pneumokokken-Pneumonien** durch alle Serotypen lag mit 48 % (Kohortenstudien), 48 % (Fall-Kontroll-Studie) und 37 % (Fall-Fall-Studie) über alle Studientypen ähnlich hoch, bei weit überlappenden Konfidenzintervallen. Da die Fälle teilweise mittels Urin-Antigentest diagnostiziert wurden, gibt es keine separaten Angaben zur Effektivität gegen PP durch Vakzine-Serotypen.

**PCV13**

Die Effektivität von PCV13 bei Personen ab 65 Jahre gegen klinische Endpunkte wurde in einem großen Plazebo-kontrollierten RCT (CAPITA-Studie) in den Niederlanden untersucht, wo die Pneumokokken-Impfung für Senioren bislang nicht generell empfohlen wird. Die Ergebnisse liegen seit März 2015 als *peer-reviewed publication* vor;<sup>23</sup> zusätzliche Angaben zum Studiendesign finden sich in.<sup>70</sup>

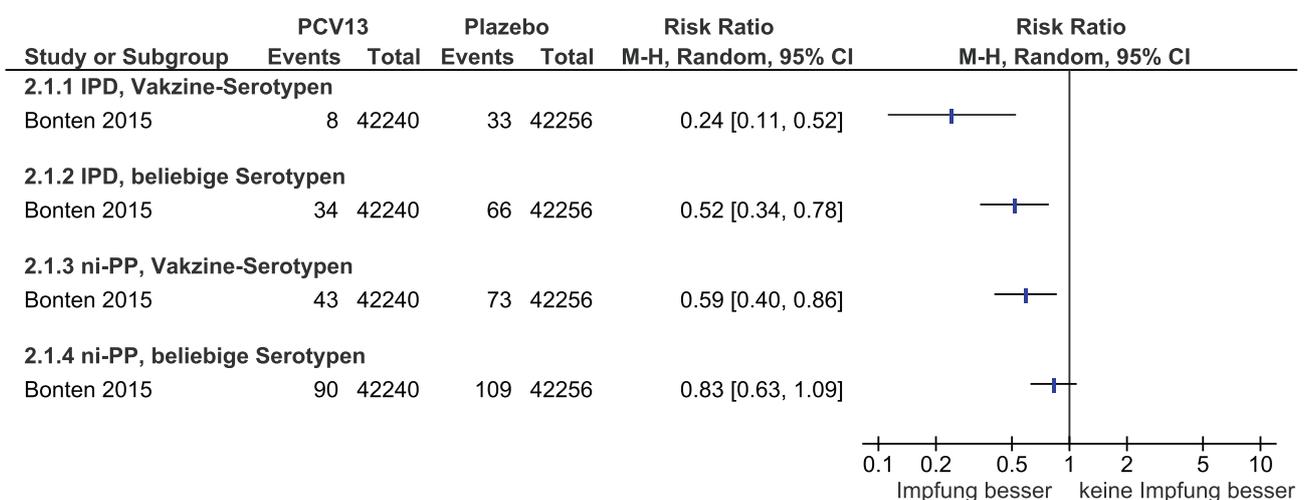
Die Studienteilnehmer wurden von September 2008 bis Januar 2010 unter ≥ 65-jährigen Personen (Durchschnittsalter 72,8 Jahre) aus der Wohnbevölkerung rekrutiert. Ausschlusskriterien waren unter anderem Immundefizienz, Immunsuppression, frühere Impfung gegen Pneumokokken oder Wohnen in einem Pflegeheim.<sup>70</sup> Es wurden ca. 42.000 Probanden mit PCV13 und ebenfalls ca. 42.000

Probanden mit Plazebo geimpft und im Mittel über 4 Jahre nachbeobachtet. Zur Diagnostik von PP wurde neben den üblichen Methoden ein eigens entwickelter Urin-Antigentest verwendet, mit dem sich selektiv Antigene der in PCV13 enthaltenen Pneumokokken-Serotypen nachweisen lassen.<sup>71</sup> Dadurch war auch bei nicht-invasiven PP eine Unterscheidung von Fällen durch Vakzine-Serotypen (VT-PP) und Nicht-Vakzine-Serotypen möglich.

In der **Per-Protokoll-Studienpopulation** traten in der geimpften bzw. Plazebo-Gruppe 7 bzw. 28 Fälle von VT-IPD auf, woraus sich eine Impfeffektivität gegen VT-IPD von 75 % (95 % KI: 41–91 %) ergibt. In der geimpften bzw. Plazebo-Gruppe traten 33 bzw. 60 Fälle von nicht-invasiven VT-PP auf, woraus sich eine Impfeffektivität gegen nicht-invasive VT-PP von 45 % (95,2 % KI: 14–65 %) ergibt. Die Effektivität von PCV13 gegen IPD durch beliebige Serotypen war 52 % (95 % KI: 22–71 %) und gegen nicht-invasive PP durch beliebige Serotypen 24 % (95,2 % KI: -6–46 %).

Von der Per-Protokoll-Population waren Fälle ausgeschlossen, die zum Zeitpunkt der Impfung immunkompetent waren, aber danach eine Immunschwäche entwickelt haben. Diese Personen wurden in der **Analyse der sog. modified intention-to-treat population** berücksichtigt. In dieser Analyse, welche die reale Situation sicherlich besser abbildet als die Per-Protokoll-Analyse, zeigten sich Impfeffektivitäten von 76 % (95 % KI: 47–90 %) gegen VT-IPD und 41 % (95,2 % KI: 13–61 %) gegen nicht-invasive VT-PP. Gegen IPD durch beliebige Serotypen betrug die Impfeffektivität 49 % (95 % KI: 21–67 %), gegen nicht-invasive PP durch beliebige Serotypen 17 % (95,2 % KI: -10–38 %), s. Abb. 7.

**Abbildung 7: Effektivität von PCV13 gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) und nicht-invasive Pneumokokken-Pneumonien (ni-PP) im CAPITA-RCT, modified-intention-to-treat-Analyse**



Die Grafik wurde mit der Software Review-Manager erstellt. Die Grenzen der Konfidenzintervalle (KI) weichen teilweise leicht (um 0,01–0,02) von den Angaben in der Publikation<sup>23</sup> ab, weil dort ein anderes statistisches Verfahren zur Berechnung der KI benutzt wurde und teilweise 95,2 % KI angegeben werden.

In der Gruppe der ausgeschlossenen Probanden, d. h. derjenigen, die im Zeitraum zwischen Impfung und Erkrankung eine Immunschwäche entwickelt hatten, zeigte sich keine signifikante Impfeffektivität von PCV13, möglicherweise aufgrund der kleinen Fallzahl (VT-IPD 4 Fälle, nicht-invasive VT-PP 17 Fälle). Rechnerisch betrug die Impfeffektivität gegen nicht-invasive VT-PP in dieser Gruppe 30 % (95 % KI: -105–78 %).<sup>24</sup>

Die CAPITA-Studie hat eine **statistisch signifikante Impfeffektivität von PCV13 gegen IPD (VT und beliebige Serotypen) und gegen nicht-invasive PP durch Vakzine-Serotypen gezeigt. Gegen nicht-invasive PP durch beliebige Serotypen wurde jedoch keine signifikante Impfeffektivität** beobachtet. Dies gilt sowohl für die Per-Protokoll- als auch für die *modified intention-to-treat*-Auswertung.

#### **Bewertung der Evidenzqualität nach GRADE**

Die Qualität der Evidenz für die Effektivität von PPSV23 haben wir bezüglich beider Endpunkte (IPD, PP) mit der zweithöchsten Stufe „moderat“ bewertet. RCTs werden in GRADE primär als Evidenz von hoher Qualität eingestuft. Gründe für die Abwertung waren die weiten Konfidenzintervalle der Effektivität gegen IPD bzw. eine von der PICO-Frage abweichende Studienpopulation (*indirectness*) beim Endpunkt PP (s. GRADE-Profil im Online-Anhang). Daraus resultiert eine gewisse Unsicherheit bzgl. der tatsächlichen Höhe der Impfeffektivität von PPSV23.

Die Qualität der Evidenz für die Effektivität von PCV13 stuften wir für den Endpunkt VT-IPD als „hoch“ und für den Endpunkt VT-PP wegen des weiten Konfidenzintervalls als „moderat“ ein (s. GRADE-Profil im Online-Anhang). Die Evidenzqualität für die Endpunkte IPD und PP *durch beliebige Serotypen* haben wir nicht nach GRADE bewertet, weil die beobachteten Effektivitäten wesentlich durch den Serotypen-Mix am Ort und zum Zeitpunkt der Studie bestimmt wurden. Da zum Zeitpunkt der CAPITA-Studie Säuglinge in den Niederlanden mit PCV7 oder PCV10 geimpft waren, ist der Serotypen-Mix mit der aktuellen Situation in Deutschland nicht vergleichbar, wo es aufgrund der Säuglingsimpfung mit PCV13 seit 2010 durch Herdenschutz zu einem deutlichen Rückgang der PCV13-Serotypen (mit Ausnahme von ST 3) in allen Altersgruppen gekommen ist.

#### **Vergleichende Bewertung der Effektivitätsdaten für PPSV23 und PCV13**

Die Punktschätzer aus RCTs für die **Effektivität gegen IPD** durch die im jeweiligen Impfstoff enthaltenen Serotypen sind fast identisch: **73 % für PPSV23 und 76 % für PCV13** (*modified intention-to-treat*-Auswertung). Gegen PP durch beliebige Serotypen war die Effektivität von PPSV23 mit 64 % in RCTs bzw. 48 % in Kohortenstudien deutlich höher als die Effektivität von PCV13 (17 %) und ähnlich hoch wie die Effektivität von PCV13 gegen VT-PP (41 %). Allerdings sind die Konfidenzintervalle so weit, dass eine vergleichende Bewertung der beiden Impfstoffe kaum möglich ist. Somit kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden,

dass einer der beiden Impfstoffe eine relevant bessere oder schlechtere Effektivität aufweist.

Hinsichtlich des Endpunkts PP beruhen die in RCTs erhobenen Daten zur Impfeffektivität auf lediglich einem RCT mit PCV13 (CAPITA-Studie) und auf nur 2 RCTs mit PPSV23, wobei die gepoolte Impfeffektivität für PPSV23 im Wesentlichen durch das RCT von Maruyama et al. bestimmt wird. Keines der 3 RCTs hat eine Studienpopulation untersucht, die für die Zielgruppe der STIKO-Empfehlung vollständig repräsentativ ist. Die Studienteilnehmer von Maruyama et al. und Alfageme et al. waren im Durchschnitt älter und/oder hatten (vermutlich) mehr Komorbiditäten, was möglicherweise zu einer Unterschätzung der Impfeffektivität führen kann, die durch PPSV23 bei Senioren in Deutschland erreichbar ist. Umgekehrt wird die Effektivität von PCV13 bei Senioren in Deutschland vermutlich geringer sein als die in der CAPITA-Studie ermittelte Effektivität, weil in die CAPITA-Studie nur Personen ohne Immundefizienz oder -suppression eingeschlossen wurden.

Es wird häufig behauptet, dass die Schutzwirkung der reinen (nicht-konjugierten) Polysaccharid-Impfstoffe gegen PP nicht nachgewiesen sei (z. B. <sup>23,44</sup>). Hingegen zeigte der aktuelle Cochrane-Review von 2013<sup>1</sup> eine gepoolte Effektivität von 28 % (95 % KI: 7–44 %) gegen CAP jeglicher Ursache (*all cause pneumonia*). Da bei weitem nicht alle CAP-Fälle durch Pneumokokken verursacht werden, muss die Effektivität gegen PP folglich höher liegen. In die Meta-Analyse eingeschlossen sind Studien in sehr unterschiedlichen Populationen (junge und alte Menschen, Industrie- und Entwicklungsländer), was eine große Heterogenität der Ergebnisse zur Folge hat. Eine hohe Effektivität der PPSV-Impfstoffe gegen PP zeigte sich beispielsweise in verschiedenen klassischen RCTs, die in den 1970er Jahren unter jungen Bergleuten in den südafrikanischen Goldminen durchgeführt wurden, die ein sehr hohes Risiko für Pneumokokken-Pneumonien hatten. Für verschiedene experimentelle 6-, 12- und 13-valente PPSV wurden hochsignifikante Vakzine-Effektivitäten von 76 %–92 % gegen VT-PP beobachtet.<sup>72,73</sup> Auch wenn diese Ergebnisse nicht quantitativ auf die Altersgruppe der ≥ 60-Jährigen und auf den heutigen PPSV23-Impfstoff übertragbar sind, so zeigten sie dennoch eindrücklich, dass durch reine Polysaccharidimpfstoffe ein Schutz vor PP prinzipiell möglich ist (*proof of principle*).

Auch pathophysiologisch erscheint es nicht plausibel, dass der Schutz gegen eine nicht-bakteriämische Pneumonie allein darauf beruhen soll, dass eine Kolonisierung des oberen Respirationstraktes mit Pneumokokken durch mukosale Antikörper verhindert wird. Sollte eine kolonisierte Person Pneumokokken aspirieren, kommt es zu einer lokalen entzündlichen Reaktion mit Exsudation von Plasma (Ödemflüssigkeit) in die Alveolen („Anschoppung“). Die austretenden Plasma-Antikörper und Komplementkomponenten bewirken eine Opsonisierung der in den Alveolen befindlichen Pneumokokken und leiten damit deren Phagozytose und Abtötung ein.<sup>74</sup> Insofern tragen auch Plasma-

Antikörper zur Verhinderung der klinischen Manifestation einer Pneumonie bei. Das Ergebnis des RCT von Maruyama et al.<sup>48</sup>, in dem bei Altenheimbewohnern eine Effektivität von PPSV23 gegen PP durch jegliche Serotypen von 62 % (95 % KI: 30–79 %) beobachtet wurde, unterstreicht diese Sichtweise.

Hinsichtlich des **erzielbaren bevölkerungsbezogenen Impacts** der beiden Impfstoffe ist zu beachten, dass die in PCV13 enthaltenen Serotypen seit Anwendung von PCV7 bzw. PCV13 für die Kinderimpfung deutlich rückläufig sind und in Deutschland in der Saison 2015/16 nur noch 30 % der IPD-Fälle bei Menschen ab 60 Jahren verursachten. Dagegen fanden sich bei ca. 70 % der IPD-Fälle in dieser Altersgruppe Serotypen, die in PPSV23 enthalten sind (s. Abb. 3). Daraus folgt, dass durch die Impfung mit PPSV23 auf Bevölkerungsebene mehr IPD-Fälle verhindert werden könnten als durch PCV13, selbst wenn die Effektivität von PPSV23 nur halb so hoch wäre wie die Effektivität von PCV13.

Zur **Serotypenverteilung bei PP-Fällen** ohne positive Blutkultur in Deutschland sind keine Daten verfügbar, weil in diesen Fällen die Diagnose meist ohne Erregeranzucht (z. B. aus Sputum) mittels des BinaxNOW® Urin-Antigen-tests erfolgt, der keine Serotypendifferenzierung erlaubt. Es ist davon auszugehen, dass die Serotypenverteilung in ähnlicher Weise durch den Herdenschutz der Säuglingsimpfung beeinflusst wird wie bei den IPD-Fällen. In Dänemark wurde die Serotypenverteilung bei PP-Fällen bei Erwachsenen im Jahr 2011, d. h. 1 Jahr nach dem Wechsel von PCV7 zu PCV13 im Säuglingsimpfprogramm, untersucht.<sup>75</sup> Bei PP-Fällen mit Bakteriämie (also IPD-Fällen) betrug der Anteil der PCV13-Serotypen 59 % (95 % KI: 48–70 %) und der Anteil der PPSV23-Serotypen 87 % (95 % KI: 74–100 %). Ein ähnliches Verhältnis der Anteile, allerdings auf niedrigerem Niveau, fand sich bei *nicht-bakteriämischen* PP-Fällen (Erregeranzucht aus Sputum, Pleurapunktat oder Bronchiallavage), die zu 34 % (95 % KI: 25–43 %) durch PCV13-Serotypen und zu 57 % (95 % KI: 48–66 %) durch PPSV23-Serotypen verursacht waren.

Rodrigo et al.<sup>76</sup> untersuchten die Serotypenverteilung bei überwiegend nicht-bakteriämischen PP-Fällen bei Erwachsenen (medianes Alter 71 Jahre) in England. Über einen Zeitraum von 5 Jahren (September 2008–August 2013) wurden 2.229 Patienten mit CAP eingeschlossen, die in 2 großen Krankenhäusern in Nottingham stationär behandelt wurden. Bei 653 (29 %) dieser Patienten wurde eine PP diagnostiziert, davon 87 (13 %) mit Bakteriämie. Ungefähr nach der halben Zeit der Studie (im April 2010) erfolgte in England der Wechsel von PCV7 zu PCV13 im Säuglingsimpfprogramm. Im 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 extra-6 Serotypen in PCV13 um 30 % zurückgingen. Dass die ex-

tra-6 Serotypen in PCV13 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.<sup>77</sup>

#### **Dauer des Impfschutzes**

Die Dauer des Impfschutzes durch PPSV23 kann durch eine Gesamtschau der Ergebnisse der Meta-Analysen näherungsweise geschätzt werden. Die in den RCTs mit PPSV23 beobachtete Impfeffektivität bezieht sich auf eine Nachbeobachtungszeit von 2–3 Jahren, beginnend ab Impfung. In den Kohortenstudien dagegen wurde ein variabler und im Durchschnitt längerer Zeitraum nach Impfung untersucht, da die Studienteilnehmer teilweise bereits mehrere Jahre vor Rekrutierung in die Studie geimpft worden waren. Dies erklärt vermutlich, warum die in den Kohortenstudien beobachteten Impfeffektivitäten geringer waren.

Die in diesem Dokument für die Kohortenstudie von Ochoa-Gondar et al.<sup>52</sup> angegebenen Vakzine-Effektivitäten für PPSV23 von 48 % gegen PP und 62 % gegen IPD beziehen sich auf Menschen, die in den letzten 5 Jahren geimpft worden waren verglichen mit Menschen, die nie gegen Pnk geimpft worden waren. „Jemals Geimpfte“ (also einschl. Impfungen, die länger als 5 Jahre zurück lagen) hatten in dieser Studie im Vergleich zu niemals Geimpften keine signifikant niedrigere Erkrankungsrate. Dies bedeutet, dass für die Zeit mehr als 5 Jahre nach Impfung keine signifikante Schutzwirkung nachweisbar war.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Andrews et al.<sup>22</sup> in ihrer Berechnung der PPSV23-Effektivität mittels der Broome-Methode. Für 65- bis 74-Jährige ohne Risikofaktoren wird eine Effektivität gegen VT-IPD von 65 % (95 % KI: 23–84 %) < 2 Jahre nach Impfung und 62 % (95 % KI: 21–82 %) für die Zeit 2–5 Jahre nach Impfung angegeben. Mehr als 5 Jahre nach Impfung fand sich eine deutlich geringere, statistisch nicht mehr signifikante Effektivität von 28 % (95 % KI: -72–70 %) (s. Tab. 4 in <sup>22</sup>).

Diese Daten deuten darauf hin, dass die Impfeffektivität nach einmaliger Impfung mit PPSV23 von einem relativ hohen Niveau kurz nach der Impfung kontinuierlich abfällt und bereits nach 5 Jahren ein großer Teil der Geimpften nicht mehr geschützt ist.

Zur Dauer des Impfschutzes nach **PCV13-Impfung** von Senioren liegt nur das Ergebnis der CAPITA-Studie<sup>23</sup> vor. In diesem RCT war über die 4-jährige Nachbeobachtungsdauer kein signifikanter Rückgang der Impfeffektivität erkennbar. Allerdings war die Fallzahl insbesondere im 4. Jahr so gering, dass ein beginnender Rückgang nicht ausgeschlossen werden kann. Daten zur Impfung von Kindern legen nahe, dass auch die Schutzdauer der einmaligen Impfung mit PCV13 begrenzt ist.<sup>78</sup>

### 6.3. Verträglichkeit und Sicherheit der einmaligen Impfung mit PPSV23 oder PCV13

Studien zur Verträglichkeit und Sicherheit (*Safety-Aspekte*) von PPSV23 und PCV13 bei Erwachsenen wurden von Mitarbeitern des RKI mittels einer systematischen Literaturrecherche identifiziert, basierend auf den PICO-Fragen in Tab. 4. Einzelheiten zur Literaturrecherche (Suchstrategie und Flowchart) finden sich im Online-Anhang.

Für PPSV23 wurden 3 Studien (2 RCTs und eine Kohortenstudie) und für PCV13 2 Studien (RCTs) zu Safety-Aspekten gefunden. Sowohl in der Interventions- wie auch in der Kontrollgruppe wurde zeitgleich eine inaktivierte Influenza-Vakzine (IIV) gegeben. Nachträglich wurden noch die seit März 2015 in Form eines *supplementary appendix*<sup>24</sup> verfügbaren Daten zu Safety-Aspekten aus der CAPITA-Studie (RCT PCV13 vs. Plazebo) berücksichtigt. In 3 RCTs wurden

Safety-Aspekte im direkten Vergleich zwischen PPSV23 vs. PCV13 untersucht (s. Tab. 5).

Die Ergebnisse der Studien zu PPSV23 oder PCV13 sind in Tab. 6 aufgelistet, wobei die Publikation von Grilli et al.<sup>79</sup> keine auswertbaren Daten enthielt. Angaben zum Endpunkt „ungeplante Arztkontakte“ finden sich ausschließlich in der Studie von D'Alessandro et al.<sup>80</sup> Eine ungeplante medizinische Untersuchung hatten insgesamt 305 Personen (1% der Studienpopulation), davon 1,3% aus der Interventionsgruppe und 0,9% aus der Kontrollgruppe. Vier Personen – alle mit PPSV23 und einem inaktivierten Influenza-Impfstoff geimpft – wurden wegen Atemnot mit Malaise, länger anhaltendem Fieber, Bronchopneumonie bzw. Kreislaufkollaps hospitalisiert, wobei unklar ist, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung bestand.

**Tabelle 4: Einschlusskriterien zur Recherche bzgl. Safety-Aspekten bei Senioren (PICO-Fragen)**

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Population</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Personen ab 60 Jahren, gesund oder mit altersüblichen Grundkrankheiten (in Abhängigkeit von der Datenlage ggf. Suche auf Erwachsene <math>\geq 50</math> Jahre ausweiten)</li> <li>▶ Länder/Bevölkerungsgruppen, die mit den deutschen Lebensverhältnissen vergleichbar sind</li> </ul>  |
| <b>Intervention</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ erste Impfung mit PPSV23 (keine Wiederholungsimpfung)</li> <li>▶ erste Impfung mit PCV13 (keine Wiederholungsimpfung)</li> </ul>   |
| <b>Vergleichs-Intervention</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ keine Impfung oder Plazebo oder</li> <li>▶ direkter Vergleich PPSV23 vs. PCV13</li> </ul>  |
| <b>Endpunkt</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Fieber <math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math> (bzw. <math>&gt;100^{\circ}\text{F}</math>) <math>\leq 14</math> Tage nach der Impfung</li> <li>▶ Nicht vorgesehene Arztkontakte <math>\leq 14</math> Tage nach der Impfung</li> <li>▶ systemische Effekte: Kopfschmerzen, Malaise, Muskel- und/oder Gelenkschmerzen</li> <li>▶ schwere lokale Reaktionen: Schmerzen</li> </ul> |

**Tabelle 5: Eingeschlossene Studien bezüglich Safety-Aspekten der Impfung mit PPSV23 oder PCV13 bei Senioren**

| Publikation                     | Studientyp | Land        | Studienpopulation  | Intervention               | Kontrolle                |
|---------------------------------|------------|-------------|--|----------------------------|--------------------------|
| Grilli 1997 <sup>79</sup>       | RCT        | Italien     | Altenheimbewohner, Alter: 78 J. (Spanne: 41–94 J.)         | PPSV23 + IIV<br>n = 50     | IIV<br>n = 42            |
| Honkanen 1996 <sup>81</sup>     | RCT        | Finnland    | Wohnbevölkerung $\geq 65$ J.                               | PPSV23 + IIV<br>n = 4.755  | IIV<br>n = 4.581         |
| D'Alessandro 2004 <sup>80</sup> | KS         | Italien     | Impfung von Senioren $\geq 65$ J. durch Allgemeinmediziner | PPSV23 + IIV<br>n = 12.485 | IIV<br>n = 16.601        |
| Frenck 2012 <sup>82</sup>       | RCT        | USA         | gesunde Erwachsene 50–59 J.; Phase 3 Studie                | PCV13 + IIV<br>n = 551     | Plazebo + IIV<br>n = 560 |
| Schwarz 2011 <sup>83</sup>      | RCT        | Deutschland | gesunde Erwachsene $\geq 65$ J.                            | PCV13 + IIV<br>n = 576     | Plazebo + IIV<br>n = 575 |
| Bonten 2015 <sup>24</sup>       | RCT        | Niederlande | gesunde Erwachsene $\geq 65$ J.                            | PCV13<br>n = 918           | Plazebo<br>n = 907       |
| Greenberg 2014 <sup>84</sup>    | RCT        | USA         | Senioren 60–64 J.  | PPSV23<br>n = 238          | PCV13<br>n = 482         |
| Jackson 2013 <sup>85</sup>      | RCT        | USA         | Senioren 60–64 J.  | PPSV23<br>n = 414          | PCV13<br>n = 417         |
| Juergens 2014 <sup>86</sup>     | RCT        | Südafrika   | gesunde Senioren $\geq 65$ J.                              | PPSV23<br>n = 301          | PCV13<br>n = 309         |

RCT = randomisierte klinische Studie, KS = Kohorten-Studie, IIV = Inaktivierte Influenza-Vakzine

Tabelle 6: Verträglichkeit der Impfung mit PPSV23 oder PCV13 bei Senioren

|   | Honkanen 1996                       | D'Alessandro 2004                    | Frenck 2012            | Schwarz 2011           | Bonten 2015<br>(CAPITA-Studie) |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| <i>Follow-up</i>  | 4 Tage                              | 3 Tage                               | 14 Tage                | 14 Tage                | 7 Tage                         |
| I   | PPSV23 + IIV                        | PPSV23 + IIV                         | PCV13 + IIV            | PCV13 + IIV            | PCV13 <sup>a</sup>             |
| K   | IIV                                 | IIV                                  | Plazebo + IIV          | Plazebo + IIV          | Plazebo <sup>a</sup>           |
| <b>Endpunkt</b><br>Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$                         |                                     |                                      |                        |                        |                                |
| I   | 9/4.755 (0,2%)                      | 329/12.485 (2,6%) <sup>b</sup>       | 9/261 (3,4%)           | 18/431 (4,2%)          | <b>26/885 (2,9%)</b>           |
| K   | 5/4.581 (0,1%)                      | 185/16.601 (1,1%) <sup>b</sup>       | 4/257 (1,6%)           | 14/433 (3,2%)          | <b>11/860 (1,3%)</b>           |
| <b>Nicht geplante Arztkontakte</b>  |                                     |                                      |                        |                        |                                |
| I   | k. A.                               | <b>163/12.485 (1,3%)</b>             | k. A.                  | k. A.                  | k. A.                          |
| K   | k. A.                               | <b>142/16.601 (0,9%)</b>             | k. A.                  | k. A.                  | k. A.                          |
| <b>Muskelschmerzen, neu</b> ( <i>new muscle pain</i> )                      |                                     |                                      |                        |                        |                                |
| I   | k. A.                               | <b>135/12.485 (1,1%)<sup>c</sup></b> | <b>252/385 (65,5%)</b> | <b>126/468 (26,9%)</b> | <b>165/896 (18,4%)</b>         |
| K   | k. A.                               | <b>52/16.601 (0,3%)<sup>c</sup></b>  | <b>123/326 (37,7%)</b> | <b>76/456 (16,7%)</b>  | <b>73/868 (8,4%)</b>           |
| <b>Muskelschmerzen, verschlimmert</b> ( <i>any aggravated muscle pain</i> ) |                                     |                                      |                        |                        |                                |
| I   | k. A.                               |                                      | <b>109/314 (34,7%)</b> | 85/454 (18,7%)         | <b>81/889 (9,1%)</b>           |
| K   | k. A.                               |                                      | <b>71/294 (24,1%)</b>  | 63/449 (14,0%)         | <b>38/866 (4,4%)</b>           |
| <b>Gelenkschmerzen, neu</b> ( <i>new joint pain</i> )                       |                                     |                                      |                        |                        |                                |
| I   | k. A.                               | <b>128/12.485 (1,0%)<sup>c</sup></b> | 102/309 (33,0%)        | 73/452 (15,7%)         | 66/886 (7,4%)                  |
| K   | k. A.                               | <b>55/16.601 (0,3%)<sup>c</sup></b>  | 73/296 (24,7%)         | 59/451 (13,0%)         | 47/866 (5,4%)                  |
| <b>Gelenkschmerzen, verschlimmert</b> ( <i>any aggravated joint pain</i> )  |                                     |                                      |                        |                        |                                |
| I   | k. A.                               |                                      | 62/292 (21,2%)         | 71/452 (15,7%)         | 46/884 (5,2%)                  |
| K   | k. A.                               |                                      | 51/284 (18,0%)         | 58/447 (13,0%)         | 36/865 (4,2%)                  |
| <b>Lokale Schmerzen</b>   |                                     |                                      |                        |                        |                                |
| I   | <b>441/4.755 (9,3%)<sup>d</sup></b> | <b>902/12.485 (7,2%)</b>             | <b>407/469 (86,8%)</b> | k. A.                  | <b>330/914 (36,1%)</b>         |
| K   | <b>284/4.581 (6,2%)<sup>d</sup></b> | <b>555/16.601 (3,3%)</b>             | <b>119/321 (37,1%)</b> | k. A.                  | <b>53/863 (6,1%)</b>           |
| <b>Kopfschmerzen</b>  |                                     |                                      |                        |                        |                                |
| I   | k. A.                               | 74/12.485 (0,6%)                     | <b>263/399 (65,9%)</b> | 154/472 (32,6%)        | 142/892 (15,9%)                |
| K   | k. A.                               | 75/16.601 (0,5%)                     | <b>216/382 (56,5%)</b> | 139/468 (29,7%)        | 130/878 (14,8%)                |
| <b>Malaise/Fatigue</b>  |                                     |                                      |                        |                        |                                |
| I   | k. A.                               | <b>323/12.485 (2,6%)</b>             | 226/389 (58,1%)        | 178/476 (37,4%)        | <b>168/895 (18,8%)</b>         |
| K   | k. A.                               | <b>222/16.601 (1,3%)</b>             | 188/359 (52,4%)        | 154/483 (31,9%)        | <b>130/876 (14,8%)</b>         |

Signifikant unterschiedliche Werte in **Fettdruck**:

I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe; IIV = inaktivierte Influenza-Vakzine; k. A. = keine Angaben

<sup>a</sup> Die Mehrheit der Probanden in beiden Studienarmen wurde auch gegen Influenza geimpft, in der *safety population* erfolgte die Influenza-Impfung jedoch mit einem Mindestabstand von 7 Tagen zur PCV13- bzw. Plazeboimpfung.<sup>b</sup> Fieber  $> 37,8^{\circ}\text{C}$ .<sup>c</sup> keine Unterscheidung zwischen neu aufgetretenen Schmerzen oder Verschlimmerung bestehender Schmerzen.<sup>d</sup> Lokalreaktionen aller Art (Schmerzen, Schwellung, Rötung); Schmerzen nicht separat berichtet.

Tabelle 7: Verträglichkeit der Impfung mit PPSV23 versus PCV13 im direkten Vergleich

|  | Greenberg 2014 <sup>a</sup> | Jackson 2013 | Juergens 2014 <sup>b</sup> |
|--|-----------------------------|--------------|----------------------------|
| Follow-up  | 14 Tage                     | 14 Tage      | 14 Tage                    |
| <b>Endpunkt</b><br>Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$            |                             |              |                            |
| PPSV23   | 1,6 %                       | 1,1 %        | 9,6 %                      |
| PCV13  | 4,2 %                       | 4,0 %        | 8,3 %                      |
| <b>Nicht-geplanter Arztkontakt</b>                             |                             |              |                            |
| PPSV23   | k. A.                       | k. A.        | k. A.                      |
| PCV13  | k. A.                       | k. A.        | k. A.                      |
| <b>Neue generalisierte Muskelschmerzen</b>                     |                             |              |                            |
| PPSV23   | 51,5 %                      | 57,8 %       | 25,1 %                     |
| PCV13  | 46,9 %                      | 56,2 %       | 24,6 %                     |
| <b>Verschlimmerte Muskelschmerzen (aggravated muscle pain)</b> |                             |              |                            |
| PPSV23   | <b>32,5 %</b>               | 37,3 %       | 16,0 %                     |
| PCV13  | <b>22,0 %</b>               | 32,6 %       | 13,0 %                     |
| <b>Neue Gelenkschmerzen</b>                                    |                             |              |                            |
| PPSV23   | 23,8 %                      | 30,1 %       | 13,0 %                     |
| PCV13  | 15,5 %                      | 24,4 %       | 10,7 %                     |
| <b>Verschlimmerte Gelenkschmerzen</b>                          |                             |              |                            |
| PPSV23   | 21,1 %                      | 21,4 %       | 10,4 %                     |
| PCV13  | 14,0 %                      | 24,9 %       | 9,2 %                      |
| <b>Lokale Schmerzen</b>  |                             |              |                            |
| PPSV23   | 0,8 % <sup>c</sup>          | <b>8,6 %</b> | 2,1 % <sup>c</sup>         |
| PCV13  | 2,3 % <sup>c</sup>          | <b>1,7 %</b> | 3,0 % <sup>c</sup>         |
| <b>Kopfschmerzen</b>   |                             |              |                            |
| PPSV23   | 46,1 %                      | 54,4 %       | 30,7 %                     |
| PCV13  | 49,7 %                      | 54,0 %       | 30,6 %                     |
| <b>Malaise/Fatigue</b>   |                             |              |                            |
| PPSV23   | 49,1 %                      | 61,5 %       | 34,8 %                     |
| PCV13  | 50,5 %                      | 63,2 %       | 28,1 %                     |

Signifikant unterschiedliche Werte in **Fettdruck**; k. A. = keine Angaben

<sup>a</sup> Für den Endpunkt „schwere lokale Reaktionen“ beziehen sich die Prozentangaben auf eine Studiengröße von 127–180 Personen in der PPSV23-Gruppe und 258–374 in der PCV13-Gruppe. Für alle weiteren Endpunkte beträgt die Studiengröße 127–202 Personen in der PPSV23-Gruppe und 258–383 Personen in der PCV13-Gruppe.

<sup>b</sup> Die Prozentzahlen beziehen sich auf eine Studiengröße von 235–264 Personen in der PPSV23-Gruppe und 234–271 Personen in der PCV13 Gruppe. In der Publikation sind keine p-Werte angegeben.

<sup>c</sup> **Schwere** lokale Schmerzen.

PPSV23 + inaktivierte Influenza-Vakzine (IIV) versus IIV allein  
Als Grundlage der Bewertung dienten die Studien von Honkanen et al. <sup>81</sup> und D'Alessandro et al. <sup>80</sup> Nicht-geplante Arztkontakte, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, lokale Reaktionen und Malaise/Abgeschlagenheit traten bei PPSV23-Geimpften signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Für Fieber und Kopfschmerzen fand sich kein signifikanter Häufigkeitsunterschied. Das GRADEing nach der jeweils besten verfügbaren Evidenz ergab für die untersuchten Endpunkte eine „sehr niedrige“ bis „niedrige“ Evidenzqualität (s. GRADE-Profil im Online-Anhang).

#### PCV13 (+IIV) versus Placebo (+IIV)

In den 3 ausgewerteten RCTs <sup>24,82,83</sup> berichteten PCV13-Geimpfte signifikant häufiger Muskelschmerzen und lokale Schmerzen (GRADE: „moderate“ Qualität der Evidenz). Fieber, Malaise, Kopf- und Gelenkschmerzen traten bei

PCV13-Geimpften ebenfalls häufiger auf, wobei die Unterschiede nicht bzw. nicht in allen 3 Studien signifikant waren (GRADE: „niedrige“ respektive „moderate“ Qualität der Evidenz).

#### PPSV23 vs. PCV13

Im direkten Vergleich der beiden Impfstoffe (s. Tab. 7) zeigte sich nur für den Endpunkt Muskelschmerzen ein über alle ausgewerteten Studien konsistent höherer prozentualer Wert in der Gruppe, die PPSV23 erhalten hatte. Für die anderen untersuchten Safety-Endpunkte wurden nur leichte Unterschiede in den einzelnen Studien nachgewiesen, wobei kein klarer Trend zugunsten eines Impfstoffs erkennbar ist. In den 3 RCTs werden ausschließlich Prozentzahlen angegeben. Ein Zurückrechnen auf absolute Werte ist nicht möglich. Eine Bewertung nach GRADE konnte deshalb nicht vorgenommen werden.

**Zusammenfassung und Bewertung der Safety-Aspekte**

Unabhängig vom Impfstoff – PPSV23 oder PCV13 – traten in den Interventionsgruppen überwiegend mehr unerwünschte Wirkungen auf als in den Kontrollgruppen. Die Qualität der Evidenz der zugrundeliegenden Studien liegt dabei im Bereich von „sehr niedrig“ bis „moderat“. Ein Vergleich der prozentualen Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen den Studien mit PPSV23+IIV und PCV13+IIV verbietet sich wegen der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten und unterschiedlicher Erhebungsmethoden.

Im direkten Vergleich von PPSV23 und PCV13 wurden Muskelschmerzen häufiger nach PPSV23 beobachtet, wobei der Unterschied nur in einer von 3 Studien signifikant war. Die übrigen untersuchten Endpunkte scheinen nach beiden Impfstoffen mit ähnlicher Häufigkeit aufzutreten, wobei teilweise erhebliche Unterschiede der berichteten Häufigkeiten einzelner Endpunkte (z. B. Fieber) zwischen den Studien auffallen. Allerdings erlaubt die Darstellung der Daten in den Publikationen keine Meta-Analyse.

Auf Basis der hier dargelegten eingeschränkten Datenlage sind **keine gravierenden Verträglichkeitsunterschiede zwischen PPSV23 und PCV13 erkennbar**. Allerdings fehlen Studien zu möglichen Nebenwirkungen, die mehr als 14 Tage nach Impfung auftreten, und zur Erkennung seltener, möglicherweise schwerwiegender Nebenwirkungen reicht die Größe der identifizierten Studien nicht aus.

**6.4. Effektivität und Verträglichkeit der wiederholten Impfung mit PPSV23**

**Vorgehen**

Zur Beurteilung dieser Fragestellung wurde von Mitarbeitern des Fachgebiets Impfprävention am RKI am 26.6.2015 eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CCTR (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Suche in den Referenzlisten der eingeschlossenen Studien, sowie eine Suche in dem Register klinischer Studien *Clinicaltrials.gov*. Bei der Durchführung des systematischen Literaturreviews folgten wir den PRISMA-Richtlinien.<sup>37</sup> Die detaillierte Suchstrategie ist im Online-Anhang zu finden.

Die Literatursuche ergab 1.162 Treffer, von denen anhand der PICO-Fragen in Tab. 8 letztlich 14 Studien<sup>27,28,43,87-97</sup> eingeschlossen werden konnten (s. Tab. 9). Ausgeschlossen wurden Studien, die ausschließlich immunsupprimierte Patienten (HIV-positive, Nierentransplantierte, etc.) untersucht haben, bei denen eine andere Impfstoffformulierung (z. B. PPSV14) verwendet wurde, oder in denen die Wiederholungsimpfung in einem Zeitraum von weniger als einem Jahr nach Erstimpfung verabreicht wurde. In keiner der verbleibenden Studien wurden Daten zu klinischen Endpunkten berichtet. Neun Studien berichteten Immunogenitätsdaten und 10 Studien Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit.

**Immunogenität**

Immunogenitätsdaten wurden in 9 Studien<sup>27,28,88-90,92,93,96,97</sup> berichtet. IgG-Spiegel wurden in 8 Studien mit teilweise unterschiedlichen ELISA-Tests gemessen, nur in 2 Studien wurde der von der WHO empfohlene Konsensus-ELISA verwendet. Fünf Studien verwendeten einen Opsonophagozytose-Assay (OPA).

Da die Antikörper(AK)-Werte zwischen verschiedenen Studien nicht vergleichbar sind (unterschiedliche Labor-Assays, AK-Bestimmung gegen verschiedene Serotypen, unterschiedliche Populationen, unterschiedliche Zeitintervalle zwischen Impfung und Blutproben), haben wir die Daten nicht gepoolt. Um die Ergebnisse der verschiedenen Studien hinsichtlich der AK-Werte zu vergleichen, haben wir innerhalb jeder einzelnen Studie den Quotienten aus den AK-Werten zu identischen Zeitpunkten nach (bzw. vor der) 2. Dosis und 1. Dosis PPSV23 gebildet. Diese dimensionslosen Quotienten ermöglichen den Vergleich der Ergebnisse aus verschiedenen Studien. Ein Quotient > 1 bedeutet, dass zum selben Zeitpunkt nach Impfung der AK-Wert nach der 2. Dosis höher war als nach der 1. Dosis.

Vor der 2. Dosis (3–10 Jahre nach der 1. Dosis) lagen die AK-Spiegel in der Regel höher als bei PPSV23-naiven Personen vor der 1. Dosis. Zum Zeitpunkt 1 und 2 Monate nach der Impfung lag der Quotient überwiegend zwischen 0,7 und 1, d. h. kurz nach der 2. Dosis war der AK-Anstieg ge-

**Tabelle 8: Einschlusskriterien für Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der wiederholten Impfung mit PPSV23**

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Population</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Personen ab 60 Jahre, gesund oder mit altersüblichen Grundkrankheiten (in Abhängigkeit von der Datenlage ggf. Suche auf Erwachsene ≥ 50 Jahre ausweiten)</li> <li>▶ Länder/Bevölkerungsgruppen, die mit den deutschen Lebensverhältnissen vergleichbar sind</li> </ul>   |
| <b>Intervention</b>            | ▶ Wiederholungsimpfung mit PPSV23   |
| <b>Vergleichs-Intervention</b> | ▶ Erstimpfung mit PPSV23  |
| <b>Endpunkt</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ klinische Endpunkte: invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPD), CAP durch Pneumokokken (stationär behandelt)</li> <li>▶ Immunogenität: mittlere ELISA-Antikörper (AK)-Spiegel (<i>geometric mean concentrations, GMCs</i>), opsonophagozytische Indizes</li> <li>▶ Sicherheit/Verträglichkeit: Fieber &gt; 38°C (bzw. &gt;100°F) ≤ 14 Tage nach der Impfung, nicht vorgesehene Arztkontakte ≤ 14 Tage nach der Impfung, Kopfschmerzen, generelles Krankheitsgefühl (<i>malaise</i>), Muskel- und/oder Gelenkschmerzen, schwere lokale Reaktionen: Schmerzen, eingeschränkte Armbeweglichkeit</li> </ul> |

**Tabelle 9: Eingeschlossene Studien zur Immunogenität, Sicherheit und Verträglichkeit der wiederholten Impfungen mit PPSV23**

| Publikation      | Studientyp  | Land          | Studienpopulation <sup>*1</sup>  | Anzahl (n) erste Impfung/<br>Wiederholungs-<br>impfung  | Abstand zwischen erster<br>und Wiederholungs-<br>impfung  | Berichtete End-<br>punkte  | Sponsor  |
|------------------|---|---------------|--|---|---|--|--|
| Dransfield, 2012 | Prosp. Kohorte<br>(mit Intervention) <sup>*2</sup>                      | USA           | Patienten mit<br>COPD,<br>64 (± 10) J.   | 42/48   | Mittelwert 8,4<br>(± 3,5) J.                              | Immunogenität<br>(WHO-ELISA; OPA)  | National Heart,<br>Lung, and Blood<br>Institute  |
| Hammit, 2011     | Prosp. Kohorte<br>(mit Intervention)                                    | USA           | Bewohner Alaskas,<br>55–74 J.  | 123/121 (2. Dosis);<br>71 mit 3. o. 4. Dosis  | 6–22 J.   | Immunogenität<br>(nicht-WHO ELISA;<br>OPA) und Sicherheit<br>(Tagebuch, Interview) | US Department of<br>Health and Human<br>Services – National<br>Vaccine Program<br>Office |
| Jackson, 1999    | Prosp. Kohorte<br>(mit Intervention)                                    | USA           | Wohnbevölkerung,<br>50–74 J.   | 901/513   | 5–13 J. (Medi-<br>an 6)                                   | Immunogenität<br>(nicht WHO-ELISA)<br>und Sicherheit<br>(Tagebuch)                 | Centers for Disease<br>Control and Pre-<br>vention and Lederle<br>Laboratories           |
| Jackson, 2006    | Retrosop. Kohorte<br>(Datenbankstudie)                                  | USA           | Wohnbevölkerung,<br>50–80+ J.  | 279.504/36.888<br>(2. Dosis);<br>603 mit 3. Dosis   | 1–9+ J. (Mit-<br>telwert nach<br>2. Dosis: 7 (±<br>3) J.) | Sicherheit<br>(ICD-9-Codes)  | Keine Angaben  |
| Jackson, 2013    | Prosp. Kohorte<br>(mit Intervention)                                    | USA           | Wohnbevölkerung<br>mit stabilen<br>chronischen<br>Vorerkrankungen,<br>60–64 J. | 157–181 (longitudi-<br>nale Studie, nicht alle<br>Patienten wurden<br>für beide Endpunkte<br>berücksichtigt)              | 3,5–4 J.  | Immunogenität<br>(OPA) und Sicher-<br>heit (Tagebuch)                              | Wyeth Vaccine<br>Research/Pfizer   |
| Manoff, 2010     | Prosp. Kohorte<br>(Sub-Studie von<br>Musher 2010)                       | USA           | Wohnbevölkerung,<br>65–88 J.   | 60/60   | 3–5 J.  | Immunogenität<br>(Merck-ELISA; OPA)  | Teilsponsoring<br>durch Merck & Co   |
| Musher, 2010     | Prosp. Kohorte  | USA           | Wohnbevölkerung<br>≥ 50 J. <sup>*3</sup>                                       | 221/395 <sup>*4</sup>   | 3–5 J.  | Immunogenität<br>(Merck-ELISA)   | Merck & Co   |
| Musher, 2011     | Prosp. Kohorte<br>(Folge- bzw.<br>Erweiterungstudie<br>von Musher 2010) | USA           | Wohnbevölkerung<br>60–93 J.  | 67 (2.Dosis)/<br>67 (3. Dosis); der<br>Vergleich erfolgte je-<br>weils mit der ersten<br>Dosis (longitudinale<br>Kohorte) | 10 J.   | Immunogenität<br>(Merck-ELISA) und<br>Sicherheit<br>(Tagebuch)                     | Merck & Co   |
| Oshima, 2014     | Prosp. Kohorte  | Japan         | Personen mit<br>COPD,<br>65–80+ J.   | 40 (longitudinale<br>Kohorte)   | 8–9 J.  | Immunogenität<br>(WHO-ELISA; OPA)  | Gesundheitsminis-<br>terium Japan  |
| Shih, 2002       | Retrosop. Kohorte<br>(Datenbankstudie)                                  | USA           | Wohnbevölkerung,<br>65–80+ J.  | 96.327/23.663   | 6 Monate–9 J.<br>(43% > 5 J.)                             | Sicherheit<br>(ICD-9-Codes)  | Centers for Medi-<br>care and Medicaid<br>Services                                       |
| Snow, 1995       | Retrosop. Kohorte<br>(Datenbankstudie)                                  | USA           | Wohnbevölkerung,<br>≥ 65 J.  | 66.256/1.099  | unklare An-<br>gaben<br>(< 1–> 3 J.)                      | Sicherheit (Hospita-<br>lisierungsdaten und<br>ICD-9-Codes)                        | Keine Angaben  |
| Törling, 2013    | Prosp. Kohorte  | Schwe-<br>den | Personen mit<br>Status nach CAP,<br>50–88 J.                                   | 61 (longitudinale<br>Kohorte)   | 4–7 J. (Mittel-<br>wert: 5,3)                             | Immunogenität<br>(nicht WHO-ELISA)   | Keine Angaben  |
| Walker, 2005     | Retrosop. Kohorte<br>(Datenbankstudie)                                  | USA           | Bewohner Alaskas,<br>72% ≥ 60 J.   | 144/35 (2.Dosis);<br>179 mit ≥ 3. Dosis   | 45% ≥ 6 J.,<br>55% < 6 J.                                 | Sicherheit<br>(ICD-9-Codes und<br>Patientenakten)                                  | Teilsponsoring<br>durch Association<br>of Schools of Public<br>Health                    |

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay; WHO = Weltgesundheitsorganisation;

OPA = Opsonophagozytose-Assay; CAP = ambulant erworbene Pneumonie; WHO-ELISA = ELISA entsprechend des Konsensus-Protokolls der WHO,

<sup>\*1</sup> in einigen Studien erfolgten Subanalysen (z. B. für Sicherheitsaspekte) nur in einer kleineren Subpopulation,

<sup>\*2</sup> als RCT publiziert, hier als Kohortenstudie bewertet,

<sup>\*3</sup> für die Studie wurden nur die separat dargestellten Gruppe der ≥ 65-Jährigen analysiert,

<sup>\*4</sup> die Anzahl (n) reduzierten sich im Verlauf der Studie auf minimal 159/181 Teilnehmer bei der Blutentnahme zum Zeitpunkt 5 Jahre.

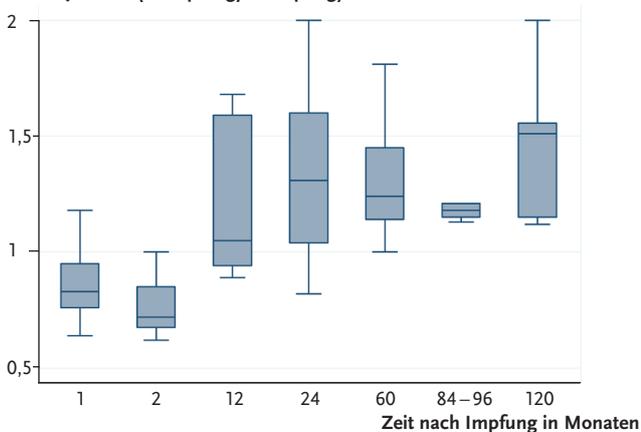
ringer als nach der 1. Dosis (s. Abb. 8). Nur 2 Studien haben AK-Werte 1 bzw. 2 Jahre nach den Impfungen gemessen. Bei Dransfield et al.<sup>43</sup> lag der Quotient für die meisten Serotypen nahe 1. Bei Musher et al.<sup>28</sup> lag der Quotient nach 2 Jahren über 1, d. h. die AK-Spiegel waren nach der zweiten PPSV23-Dosis im Durchschnitt höher. In allen 4 Studien, die AK-Spiegel auch noch 5–10 Jahre nach der 2. Dosis gemessen haben, bestanden durchgehend höhere bzw. zumindest gleich hohe AK-Werte wie 5–10 Jahre nach der 1. Dosis (Quotient  $\geq 1$ ).

Musher et al.<sup>28</sup> untersuchten zusätzlich die AK-Spiegel nach einer 3. Dosis, die 10 Jahre nach der 2. Dosis verabreicht wurde. Die AK-Werte lagen 1 Monat nach der 3. Dosis etwas niedriger als 1 Monat nach der 2. Dosis, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der 3. Impfung 10 Jahre älter waren als bei der 2. Impfung.

Diese Ergebnisse sprechen gegen die Auslösung einer dauerhaften Hyporesponsivität nach wiederholter PPSV23-Impfung im Erwachsenenalter und stehen im Einklang mit vergleichenden Analysen bei älteren Erwachsenen (50–80 Jahre), welche 1 Woche bzw. 2 Jahre nach Impfung mit PPSV23 oder PCV7 ähnliche Mengen an Anti-PPS-Antikörper-produzierenden Plasmazellen bzw. Gedächtnis-B-Zellen im peripheren Blut aufwiesen (gemessen im ELISPOT ohne bzw. mit Restimulation).<sup>98,99</sup> Die von einer anderen Arbeitsgruppe beschriebene und mechanistisch noch nicht definierte Abnahme der Frequenz an Gedächtnis-B-Zellen im peripheren Blut durch PPSV23 beschränkte sich im Wesentlichen auf einen Zeitraum von 4 Wochen nach Impfung; nach 6 Monaten war die Zahl der peripheren Gedächtnis-B-Zellen in der PCV7- und der PPSV23-Gruppe auf ein ähnliches Niveau abgefallen.<sup>100</sup>

#### Abbildung 8: Quotienten der IgG-Antikörperkonzentration (geometric mean concentration, GMC)

GMC-Quotient (2. Impfung/1. Impfung)



Die Boxen reichen von der 25. bis zur 75. Perzentile der aus den einzelnen Messwerten berechneten Quotienten; die waagerechte Linie innerhalb der Box ist der Medianwert.

In dieser Abbildung wurden die GMC-Quotienten für alle untersuchten Serotypen und Zeitpunkte nach Impfung aus den 8 eingeschlossenen Studien zusammengefasst, die GMCs berichten.<sup>27, 28, 43, 88, 89, 92, 93, 96</sup> Ein Quotient  $> 1$  bedeutet, dass zum selben Zeitpunkt nach Impfung die Antikörperkonzentration nach der 2. Dosis höher war als nach der 1. Dosis.

Pneumokokken-Polysaccharide (PPS) lösen als T-Zell-unabhängige Antigene nach erneuter Immunisierung keine verstärkte Immunantwort aus. Verschiedene Studien haben aber gezeigt, dass PPS zur effizienten Aktivierung von sog. IgM<sup>+</sup> Gedächtnis-B-Zellen (IgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>) sowie zur Bildung von langlebigen Plasmazellen (CD38<sup>+</sup>CD20<sup>low</sup>) führen. Damit einher geht die Bildung und Persistenz von IgM-Antikörpern bzw. IgG-Antikörpern gegen PPS.<sup>101-108</sup> Im Blut zirkulierende IgM<sup>+</sup> Gedächtnis-B-Zellen stellen das periphere Korrelat der Marginalzonen B-Zellen der Milz dar; sie entwickeln sich innerhalb der ersten beiden Lebensjahre im Zuge der Reifung der Marginalzone und fehlen bei splenektomierten Patienten.<sup>103,105,108</sup> Mit zunehmendem Alter nimmt die Zahl der IgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> Gedächtnis-B-Zellen im Blut deutlich ab, in geringerem Umfang auch die Zahl der Plasmazellen sowie der Gedächtnis-B-Zellen nach Klassenwechsel (IgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> *switched memory B cells*). Dies bedingt nach PPSV23-Vakzination eine reduzierte Anti-PPS-IgM-Antwort, während die Anti-PPS-IgG-Antwort (wie auch die Opsonisierungsaktivität der Seren der Impfungen) aufgrund der Stimulation von *switched memory B cells* erhalten bleibt.<sup>109-112</sup> Während die reduzierte IgM-Antwort möglicherweise die Vakzineffektivität negativ beeinflusst, sprechen diese Befunde in der Zusammenschau für die Immunogenität der PPSV23-Vakzine auch im Seniorenalter.

#### Reaktogenität und Sicherheit der Wiederholungsimpfung

Insgesamt haben wir 10 Studien identifiziert, die die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) nach einer Erst- und Zweitimpfung mit PPSV23 verglichen haben. Fünf Studien<sup>28,88-90,93</sup> waren prospektive Studien, in denen die UAWs in den 14 Tagen nach der jeweiligen Impfung von den Probanden in ein Tagebuch eingetragen wurden. Vier Studien<sup>91,94,95,97</sup> verwendeten große Datenbanken, um ungeplante Arztbesuche (Notaufnahme, Hospitalisierung) 1–30 Tage nach der jeweiligen Impfung zu identifizieren. In einer Studie<sup>87</sup> wurden die Impfungen retrospektiv telefonisch zu UAWs befragt. Diese Telefoninterviews erfolgten erst 8 Monate nach der Impfung, sodass erhebliche Zweifel an der Korrektheit der gemachten Angaben bestehen. Wir haben diese Studie deshalb von den weiteren Analysen ausgeschlossen.

#### Ergebnisse

In den einzelnen Studien wurden Fieber (0–9% nach 1. und 0–10% nach 2. Dosis) und ungeplante Arztbesuche (insgesamt 0,3–2,2%) mit ähnlicher Häufigkeit berichtet. Für andere UAWs zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Studien; Kopfschmerzen wurden beispielsweise nach der 1. Dosis in 2–61% und nach der 2. Dosis in 13–57% der Fälle beschrieben.

Je nach Endpunkt berichteten 1–3 Studien nach der Wiederholungsimpfung signifikant mehr ungeplante Arztbesuche, Kopfschmerzen, generelles Krankheitsgefühl, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, starke lokale Schmerzen

und Einschränkung in der Armbewegung als nach Erstimpfung. Signifikante Unterschiede hinsichtlich Fieber oder schweren UAWs wurden nicht gefunden.

In einer stratifizierten Analyse fanden zwei Studien<sup>28,94</sup> signifikante Unterschiede in der Rate der UAWs nur, wenn der Abstand zwischen 1. und 2. Dosis weniger als 5 Jahre betrug. Betrug der Abstand mehr als 5 Jahre<sup>94</sup> bzw. 10 Jahre<sup>28</sup>, wurde der Unterschied als nicht mehr statistisch signifikant beschrieben. Jackson et al.<sup>89</sup> fanden bei Probanden, die zwischen 5 und 13 Jahre nach der Erstimpfung eine 2. Dosis PPSV23 erhielten, keine statistisch signifikante Abhängigkeit der UAW-Häufigkeit vom Zeitintervall zwischen den Impfdosen. Jedoch zeigte sich eine signifikante Korrelation der UAW-Häufigkeit mit der Höhe der AK-Spiegel kurz vor der 2. Dosis.

Einige Studien haben zusätzlich die UAWs nach weiteren PPSV23-Impfungen berichtet (3. und 4. Impfung). Eine zusätzliche Häufung von UAWs wurde nicht eindeutig beobachtet.

Zusammenfassend zeigt sich, dass **die Raten von nicht schweren UAWs nach der Wiederholungsimpfung höher sind als nach der Erstimpfung**. Es gibt Hinweise, dass ein Intervall von weniger als 5 Jahren zwischen 1. und 2. Impfdosis mit einer erhöhten UAW-Häufigkeit einhergeht. Weitere Impfungen (3. bzw. 4. Dosis) scheinen nicht zu einer zusätzlichen Häufung von UAWs zu führen.

### 6.5. Transmissionsmodell und gesundheitsökonomische Evaluation

Die epidemiologische Modellierung von Erkrankungen durch Pneumokokken (IPD und PP) und die gesundheitsökonomische Evaluation verschiedener Impfstrategien wurde vom *Center for Health Economics Research* (CHERH) der Universität Hannover im Rahmen des vom RKI geförderten Projekts „PNEUKO-GUIDE“ 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

#### Modellstruktur

Wie bereits erwähnt hat der Herdenschutz durch die Kinderimpfung mit PCV13 einen großen Einfluss auf die Serotypenverteilung von Pneumokokken-Erkrankungen in allen Altersgruppen einschließlich der Zielgruppe der „Seniorenimpfung“ ab 60 Jahren. Ausschlaggebend dafür sind 2 Umstände:

1. Die hauptsächliche Ansteckungsquelle für Pneumokokken-Infektionen auch älterer Menschen sind Kinder, weil diese wesentlich häufiger nasopharyngeale Träger von Pneumokokken sind als ältere Menschen.<sup>113</sup>

2. Die für die Impfung der Säuglinge verwendeten Pnk-Konjugat-Impfstoffe 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 Erkrankungsfällen in allen Altersgruppen.

Um diese Phänomene berücksichtigen zu können, wurde ein dynamisches Transmissionsmodell entwickelt. Die Pnk-Serotypen wurden dabei in 5 Gruppen eingeteilt: PCV7-Serotypen, zusätzliche Serotypen in PCV13 außer Serotyp (ST) 3, ST 3, zusätzliche Serotypen in PPSV23 (minus ST 6A), Nicht-Vakzine-Serotypen. Einen Sonderfall stellt ST 3 dar, gegen den die Impfeffektivität fraglich ist (s. Abschnitt 4). Im Basisfall wird davon ausgegangen, dass PPSV23 und PCV13 gegen ST 3 halb so effektiv sind wie gegen die übrigen im jeweiligen Impfstoff enthaltenen Serotypen.

Die Transmissions-Parameter, die die nasopharyngeale Besiedelung bestimmen, wurden auf Basis der seit Einführung der universellen Säuglingsimpfung in Deutschland beobachteten epidemiologischen Effekte kalibriert und – unter Annahme konstanter Impfquoten bei Säuglingen – zur Vorhersage der zukünftigen Entwicklung der Fallzahlen und des Serotypen-Mix bei Erkrankungsfällen (IPD, PP) von Senioren benutzt. Dabei wurden Daten zur unterschiedlichen Invasivität verschiedener Serotypen berücksichtigt.<sup>114,115</sup>

Im nächsten Schritt wurden die epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Auswirkungen folgender Impfstrategien untersucht:

- ▶ einmalige Impfung mit PPSV23
- ▶ einmalige Impfung mit PCV13
- ▶ sequenzielle Impfung mit PPV13 + PPSV23
- ▶ wiederholte Impfungen mit PPSV23 nach Erstimpfung mit PPSV23
- ▶ wiederholte Impfungen mit PPSV23 nach sequenzieller Erstimpfung mit PCV13 + PPSV23

Im Basisfall wurden der Modellierung die in Tab. 10 aufgeführten Annahmen zu Grunde gelegt, die in mehreren Sensitivitätsanalysen variiert wurden.

#### Abschätzung der epidemiologischen Effekte

Das Modell sagt einen weiteren deutlichen Rückgang des Anteils der PCV13-Serotypen an den Pneumokokken-Erkrankungsfällen bei Senioren in Folge des Herdenschutzes durch die Säuglingsimpfung voraus. Dies bedeutet, dass

Tabelle 10: Annahmen für die Modellierung (Basisfall)

| Parameter   | angenommener Wert          | auf Basis von  |
|---|----------------------------|--|
| Impfquote bei Senioren                              | 30%                        | DEGS-Studie <sup>16</sup>  |
| <b>Effektivität von PPSV23</b>                      |                            |  |
| gegen VT-PP   | 66,5%*                     | eigene Meta-Analyse der RCTs (Abb. 5)  |
| gegen VT-IPD  | 75,0%*                     | eigene Meta-Analyse der RCTs (Abb. 5)  |
| Schutzdauer**                                       | IPD: 4,7 J.<br>CAP: 3,8 J. | modelliert auf Basis der Ergebnisse der RCTs und Kohortenstudien   |
| gegen Serotyp 3                                     | halbe Effektivität         | s. Abschnitt 4   |
| <b>Effektivität von PCV13</b>                       |                            |  |
| gegen VT-PP   | 45,9%*                     | CAPITA-Studie <sup>23</sup>  |
| gegen VT-IPD  | 76,6%*                     | CAPITA-Studie <sup>23</sup>  |
| Schutzdauer**                                       | 8,2 J.                     | CAPITA-Studie sowie englische Daten zur Schutzdauer bei Kindern <sup>78</sup>  |
| gegen Serotyp 3                                     | halbe Effektivität         | s. Abschnitt 4   |
| <b>Inzidenzen IPD</b>                               | altersabhängig             | Ergebnis des dynamischen Transmissionsmodells für Pnk-Trägertum unter Berücksichtigung der Säuglingsimpfung seit 2006, basierend auf deutschen Daten zur IPD-Inzidenz vor Einführung der Säuglingsimpfung <sup>116,117</sup> |
| <b>Inzidenzen PP</b>                                | altersabhängig             | Inzidenzdaten aus Gesundheitsberichterstattung des Bundes sowie IMS-Health, geschätzter Anteil von PP an allen CAP-Fällen 20% <sup>34</sup>  |
| <b>Letalität</b>                                    | altersabhängig             | basierend auf Serotyp-spezifischen englischen Daten <sup>118</sup> , angepasst an Serotypen-Mix und Altersstruktur in Deutschland  |
| <b>Serotypen-Mix</b>                                | abhängig vom Kalenderjahr  | Ergebnis des dynamischen Transmissionsmodells, Serotypisierungsergebnisse des NRZ für Streptokokken  |
| <b>Krankheitskosten pro Fall</b>                    |                            |  |
| IPD   | 8.581 €                    | DRG-Browser 2012/2014  |
| PP, stationär behandelt                             | 3.178 €                    | DRG-Browser 2012/2014  |
| <b>Impfstoffpreise (pro Dosis aus 10er-Packung)</b> |                            |  |
| PPSV23  | 29,08 €                    | Lauer-Taxe 15.10.2015  |
| PCV13   | 60,24 €                    | Lauer-Taxe 15.10.2015  |
| Impfthonorar  | 7,19 €                     | Durchschnitt aus Impfvereinbarungen  |
| Diskontierung                                       | 3%                         |  |

\* Initiale Impfeffektivität, Abnahme über die Zeit wurde in der Modellierung berücksichtigt. Werte für PPSV23 beziehen sich auf Fälle durch beliebige Serotypen, wurden aber im Modell im Sinne einer konservativen Modellierung als Effektivität gegen Fälle durch Vakzine-Serotypen (VT) benutzt.

\*\* Bei der Schutzdauer handelt es sich um einen rechnerischen Mittelwert, der die Abnahme der Schutzwirkung über die Zeit berücksichtigt.

die Zahl der durch eine Impfung der Senioren mit PCV13 vermeidbaren Pneumokokken-Erkrankungen selbst bei einer theoretischen Impfeffektivität von 100% und einer Impfquote von 100% auf < 30% aller Fälle begrenzt wäre.

**Die wesentlichen epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Ergebnisse der Modellierung sind in Tab. 11 und Tab. 12 (im Online-Anhang) zusammengefasst.** Die angegebenen Zahlen der verhinderbaren Fälle usw. beziehen sich auf die verbleibende Lebenszeit der Personen, die in den Jahren 2016–2020 das jeweilige Impfalter (60, 65 oder 70 Jahre) erreichen, bei Erstimpfung im Alter von 60 Jahren also ein Zeitraum von ca. 25 Jahren. Dabei wurde entsprechend der aktuellen Situation in Deutschland eine Impfquote von 30% zu Grunde gelegt.

Tab. 11 zeigt die Ergebnisse für den Basisfall, Tab. 12a die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse unter der Annahme von 0% Effektivität von PPSV23 gegen PP (bei unveränderter Effektivität von PCV13). Tab. 12b und c zeigen die Ergebnisse der beiden Szenarien unter der Annahme, dass PCV13

gegen ST 3 genauso effektiv ist wie gegen die übrigen Vakzineserotypen bei gleichzeitig nur halber Effektivität von PPSV23 gegen ST 3 (im Fall der Tab. 12c nur gegen IPD).

#### *Ergebnisse für Impfstrategien mit einmaliger Impfung*

Es zeigt sich, dass durch die Impfung der Senioren mit PPSV23 insgesamt deutlich mehr Fälle verhindert werden können und niedrigere *numbers-needed-to-vaccinate* (NNV) zur Verhinderung einer Hospitalisierung bzw. eines Todesfalls erforderlich sind als bei der Impfung mit PCV13. **Für eine Impfstrategie mit nur einem Impfstoff ist deshalb PPSV23 die bessere Wahl.**

Bei der einmaligen Impfung mit PPSV23 beträgt die NNV zur Verhinderung einer Hospitalisierung wegen IPD oder PP je nach Impfalter 648–801, zur Verhinderung eines Todesfalls 4.247–6.690. Durch die sequenzielle Impfung mit PCV13 + PPSV23 können nur wenige zusätzliche Fälle verhindert werden. Im Basisfall müssten je nach Impfalter ca. 3.500–6.100 Senioren zusätzlich zur Impfung mit PPSV23 mit PCV13

**Tabelle 11: Verhinderbare Fälle, NNV und Kosten für verschiedene Impfstrategien.  
Impfung von Personen, die in den Jahren 2016–2020 das Impfalter (60, 65 oder 70 Jahre) erreichen.  
(Basisfall)**

| Impfstoff/<br>Impfalter   | verhinderte Fälle<br>(kumulativ bis ans Lebensende der geimpften Individuen) |       |            | NNV zur Verhinderung<br>von einer/einem |           | Kosten pro<br>vermiedener<br>Hospitalisierung<br>(PP oder IPD) | Kosten pro<br>gewonnenem<br>qualitätsad-<br>justiertem Lebens-<br>jahr (QALY) |
|---|--|-------|------------|---|-----------|--|---|
|   | PP,<br>hospitalisiert  | IPD   | Todesfälle | Hospitalisierung<br>(PP oder IPD)       | Todesfall |  |   |
| <b>PPSV23 allein (einmalig)</b>   |  |       |            |   |           |  |   |
| 60 J.   | 1.505  | 748   | 270        | 801                                     | 6.690     | 18.838 €   | 14.383 €  |
| 65 J.   | 1.440  | 700   | 298        | 725                                     | 5.208     | 19.634 €   | 15.670 €  |
| 70 J.   | 1.357  | 627   | 303        | 648                                     | 4.247     | 17.056 €   | 15.436 €  |
| <b>PCV13 allein (einmalig)</b>  |  |       |            |   |           |  |   |
| 60 J.   | 454  | 271   | 101        | 2.490                                   | 17.931    | 149.338 €  | 112.606 €   |
| 65 J.   | 463  | 265   | 119        | 2.134                                   | 13.026    | 129.327 €  | 100.829 €   |
| 70 J.   | 519  | 236   | 137        | 1.703                                   | 9.411     | 102.370 €  | 96.372 €  |
| <b>sequenzielle Impfung (einmalig PCV13 + PPSV23)</b><br>zusätzlich verhinderbare Fälle und zusätzlich erforderliche Impfungen mit PCV13, im Vergleich zur Impfung mit PPSV23 allein                          |  |       |            |   |           |  |   |
| 60 J.   | 186  | 110   | 47         | 6.072                                   | 38.024    | 375.498 €  | 366.499 €   |
| 65 J.   | 212  | 113   | 56         | 4.762                                   | 27.438    | 293.721 €  | 318.812 €   |
| 70 J.   | 273  | 90    | 71         | 3.521                                   | 17.960    | 216.506 €  | 306.411 €   |
| <b>Erstimpfung mit PPSV23 im Alter 60 J. + Wiederholungsimpfungen mit PPSV23</b><br>(im Vergleich zu keiner Impfung)  |  |       |            |   |           |  |   |
| alle 6 J.   | 17.898   | 4.271 | 4.272      | 398                                     | 2.064     | 6.690 €  | 12.839 €  |
| alle 8 J.   | 13.734   | 3.424 | 3.267      | 396                                     | 2.077     | 6.685 €  | 12.294 €  |
| alle 10 J.  | 11.026   | 2.826 | 2.650      | 403                                     | 2.104     | 6.880 €  | 12.195 €  |
| <b>sequenzielle Impfung im Alter 60 J. + Wiederholungsimpfungen mit PPSV23</b><br>zusätzlich verhinderbare Fälle und zusätzlich erforderliche Impfungen mit PCV13, im Vergleich zur Impfung mit PPSV23 allein |  |       |            |   |           |  |   |
| alle 6 J.   | 47   | 24    | 11         | 25.038                                  | 167.139   | 1.561.736 €  | 2.810.187 €   |
| alle 8 J.   | 120  | 70    | 29         | 9.471                                   | 61.333    | 587.983 €  | 598.592 €   |
| alle 10 J.  | 160  | 95    | 40         | 7.052                                   | 45.011    | 436.714 €  | 425.785 €   |

NNV = Number needed to vaccinate

geimpft werden, um eine zusätzliche Hospitalisierung zu verhindern. Zur Verhinderung eines zusätzlichen Todesfalls wären 18.000–38.000 PCV13-Impfungen erforderlich. Hingegen könnte durch eine Verdoppelung der PPSV23-Impfquote bei Senioren von derzeit ca. 30 % auf 60 % die Zahl der verhinderten Fälle in etwa verdoppelt werden.

#### Ergebnisse für Impfstrategien mit wiederholten Impfungen

Aufgrund der begrenzten Schutzdauer der Impfung mit PPSV23 und des fehlenden Booster-Effekts erscheint es plausibel, die Impfung in regelmäßigen Abständen zu wiederholen. Dabei ist bei der Wahl des Impfintervalls neben der Schutzdauer die Häufigkeit bzw. Stärke von Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Kürzere Intervalle als 6 Jahre wurden nicht modelliert, da bei kürzeren Impfintervallen mit stärkeren Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Den Berechnungen in Tab. 11 und 12 liegt die Annahme zugrunde, dass die Wiederholungsimpfungen die gleiche Effektivität haben wie die Erstimpfung und dass sich alle erstgeimpften Personen (30 % jeden Jahrgangs) bis an ihr Lebensende in den genannten Intervallen wiederimpfen lassen.

Da das Risiko, an einer Pneumokokken-Infektion zu erkranken, mit dem Alter zunimmt, steigen sowohl der individuelle als auch der epidemiologische Nutzen der Impfung mit dem Alter. Dadurch können durch die Gesamtheit der Wiederholungsimpfungen wesentlich mehr Fälle verhindert werden als durch eine einmalige Impfung, bei gleichzeitig deutlich niedrigeren NNVs. Dies gilt auch für eine Sensitivitätsanalyse mit der Annahme, dass die Wiederholungsimpfungen nur  $\frac{3}{4}$  der Effektivität der Erstimpfung haben.

Es wurde auch modelliert, welche Effekte sich ergeben, wenn bei der erstmaligen Impfung sequenziell mit PCV13 und PPSV23 geimpft wird statt mit PPSV23 allein. Im Basisfall und in den Szenarien der Tab. 12a und b können durch die sequenzielle Impfung nur etwa 2–20 Hospitalisierungen und 1–3 Todesfälle pro Jahr zusätzlich verhindert werden, bei sehr hohen NNV und Kosten pro QALY. Lediglich im Szenario der Tab. 12c (nur online) führt die sequenzielle Impfung zu nennenswerten Zahlen von zusätzlich verhinderbaren Hospitalisierungen und Todesfällen bei akzeptablen NNV und Kosten < 100.000 € pro QALY. Die

STIKO hält dieses Szenario, bei dem eine fehlende Wirksamkeit von PPSV<sub>23</sub> gegen nicht-bakteriämische PP und gleichzeitig nur für PPSV<sub>23</sub> (aber nicht für PCV<sub>13</sub>) eine schlechtere Wirksamkeit gegen ST 3 angenommen wird, aus den in den Abschnitten 4 und 6.2 genannten Gründen für sehr unwahrscheinlich. Das Szenario wurde modelliert, um einen Eindruck zu bekommen, wie extrem die Annahmen zu Gunsten von PCV<sub>13</sub> sein müssen, um akzeptable NNVs und Kosten pro QALY für die sequenzielle Impfung zu erreichen.

### Gesundheitsökonomische Evaluation

Unter Annahme einer Impfquote von 30 % des jeweiligen Geburtsjahrgangs, der in den Jahren 2016–2020 das Alter 60 (bzw. 65, 70) Jahre erreicht, und unter Berücksichtigung direkter und indirekter Kosten (Arbeitsausfall) ergeben sich für die verschiedenen Impfstrategien die in Tab 11 und 12 dargestellten Werte.

Im Basisfall (s. Tab. 11) betragen die Kosten für die einmalige Impfung mit PPSV<sub>23</sub> je nach Impfalter ca. 17.100–18.800 € pro vermiedener Hospitalisierung bzw. 14.400–15.700 € pro gewonnenem QALY. Hinsichtlich der Kosten ist die Impfstrategie mit PPSV<sub>23</sub> dominant gegenüber PCV<sub>13</sub>, d. h. **es können durch die einmalige Impfung mit PPSV<sub>23</sub> mehr Hospitalisierungen und Todesfälle zu geringeren Kosten vermieden werden als durch die einmalige Impfung mit PCV<sub>13</sub>.** Dies gilt selbst unter der Annahme einer fehlenden Effektivität von PPSV<sub>23</sub> gegen PP (s. Tab. 12a, im Online-Anhang).

Die Kosten der sequenziellen Impfung mit PCV<sub>13</sub>+PPSV<sub>23</sub> pro zusätzlich vermiedener Hospitalisierung bzw. pro zusätzlich gewonnenem QALY sind mit etwa 216.000–375.000 € bzw. 306.000–366.000 € im Basisfall sehr hoch (s. Tab. 11). Auch im Szenario mit Annahme einer fehlenden Effektivität von PPSV<sub>23</sub> gegen PP (s. Tab. 12a, im Online-Anhang) liegen die Kosten der sequenziellen Impfung pro zusätzlich vermiedener Hospitalisierung bzw. gewonnenem QALY etwa 2- bis 4,5-mal höher als die Kosten von PPSV<sub>23</sub> allein.

Bei den **Impfstrategien mit PPSV<sub>23</sub>-Wiederholungsimpfungen** sind die Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Strategien (erste Impfung mit PPSV<sub>23</sub> allein vs. erste Impfung als sequenzielle Impfung) noch ausgeprägter. Wird ausschließlich mit PPSV<sub>23</sub> geimpft, betragen die Kosten im Basisfall ca. 6.700–6.900 € pro vermiedener Hospitalisierung bzw. ca. 12.000–13.000 € pro gewonnenem QALY. Die Kosten der sequenziellen Impfung sind mit Beträgen von 426.000 bis zu 2,8 Mio. € pro zusätzlich vermiedener Hospitalisierung bzw. pro zusätzlich gewonnenem QALY dagegen extrem hoch.

## 7. Fazit

Die STIKO hat ihre bestehende Empfehlung für die Pneumokokken-Impfung bei Senioren im Hinblick auf die Fragestellungen überprüft, welche der möglichen Impfstrategien (Impfung mit PPSV<sub>23</sub>, Impfung mit PCV<sub>13</sub>, sequenzielle Impfung PCV<sub>13</sub> + PPSV<sub>23</sub>) zu bevorzugen ist oder ob ein alleiniges Säuglingsimpfprogramm (ohne Seniorenimpfung) aus epidemiologischer Perspektive ausreicht. Zusätzlich wurde untersucht, ob das Impfalter von aktuell 60 Jahren heraufgesetzt und ob wiederholte Impfungen empfohlen werden sollen.

Zur Wirksamkeit der beiden verfügbaren Impfstoffe liegt keine Evidenz aus einem direkten Vergleich vor. Daten aus RCTs und Beobachtungsstudien, in denen entweder PPSV<sub>23</sub> oder PCV<sub>13</sub> im Vergleich zu keiner Impfung oder Placebo untersucht wurde, lassen **keine signifikanten Effektivitätsunterschiede der beiden Impfstoffe im Hinblick auf den Schutz gegen IPD und Pneumokokken-Pneumonien durch die im jeweiligen Impfstoff enthaltenen Serotypen** erkennen.

Allerdings sind die Konfidenzintervalle der Effektivität gegen IPD sehr weit, sodass ein klinisch relevanter Effektivitätsunterschied von PCV<sub>13</sub> und PPSV<sub>23</sub> gegen Erkrankungen durch im jeweiligen Impfstoff enthaltene Serotypen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Bezüglich der Verträglichkeit zeigten sich in RCTs mit direktem Vergleich beider Impfstoffe bis auf ein leicht erhöhtes Auftreten von Muskelschmerzen nach PPSV<sub>23</sub> ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Entscheidend für die Wahl der effektivsten Impfstrategie ist die Tatsache, dass durch Herdenschutz-Effekte der PCV<sub>13</sub>-Impfung von Säuglingen der Anteil der PCV<sub>13</sub>-Serotypen bei Erkrankungsfällen in allen Altersgruppen deutlich abgenommen hat. **In der Saison 2015/16 waren bei Menschen ab 60 Jahren nur 30 % der IPD-Fälle durch PCV<sub>13</sub>-Serotypen verursacht, hingegen 70 % durch PPSV<sub>23</sub>-Serotypen.** Angesichts dieser Serotypenverteilung ist der durch eine Impfung mit PCV<sub>13</sub> erzielbare Schutz vor invasiven Pneumokokken-Erkrankungen – unabhängig von der Effektivität des Impfstoffs – von vornherein stark eingeschränkt. Daten zur Serotypenverteilung bei PP ohne Bakteriämie bei Erwachsenen sind kaum verfügbar. Einer dänischen Studie zufolge könnte der Anteil sowohl der PCV<sub>13</sub>- als auch der PPSV<sub>23</sub>-Serotypen geringer sein als bei IPD-Fällen, wobei ein ähnliches Verhältnis zwischen den beiden Serotypengruppen gefunden wurde.

Vor diesem Hintergrund wurden die epidemiologischen Effekte unterschiedlicher Impfstrategien (PPSV<sub>23</sub>, PCV<sub>13</sub>, sequenzielle Impfung) in einem dynamischen Transmissionsmodell untersucht. Es zeigte sich, dass im Basisfall **durch die Impfung mit PPSV<sub>23</sub> deutlich mehr Fälle von**

**IPD und PP verhindert werden können als durch die Impfung mit PCV13. Durch eine sequenzielle Impfung mit PCV13 und PPSV23 können nur sehr wenige zusätzliche Fälle zu sehr hohen Kosten verhindert werden.**

Wenn in den kommenden 5 Jahren (2016–2020) entsprechend der aktuellen Impfquote 30 % der Personen, die 60 Jahre alt werden, einmalig mit PPSV23 geimpft werden, können über deren Lebenszeit im Vergleich zu keiner Impfung kumulativ schätzungsweise 2.253 Hospitalisierungen und 270 Todesfälle durch Pneumokokken-Erkrankungen verhindert werden (NNV: 801 pro Hospitalisierung, 6.690 pro Todesfall). Durch eine Verdoppelung der Impfquote könnte auch die Zahl der vermiedenen Hospitalisierungen und Todesfälle in etwa verdoppelt werden (bei gleichbleibender NNV). Durch die zusätzliche Impfung mit PCV13 könnten kumulativ nur 296 Hospitalisierungen und 47 Todesfälle zusätzlich verhindert werden, d. h., es müssten etwa 5- bis 7-mal mehr Impfungen mit PCV13 als mit PPSV23 gegeben werden, um 1 zusätzliche Hospitalisierung bzw. 1 zusätzlichen Todesfall zu verhindern.

Ein wesentlicher begrenzender Faktor für die Wirksamkeit der Pneumokokken-Impfung ist die **begrenzte Schutzdauer**. Die STIKO hat deshalb auch die Evidenz zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von **Wiederholungsimpfungen** mit PPSV23 analysiert. Im Vergleich zur Erstimpfung fand sich in den ersten beiden Monaten nach einer Wiederholungsimpfung mit PPSV23 ein geringerer Antikörper-Anstieg. Bei Antikörpermessungen 1–10 Jahre nach Impfung lagen die Antikörperspiegel dagegen nach der Wiederholungsimpfung gleich hoch, teilweise sogar höher als nach der Erstimpfung. Möglicherweise bedeutet dies, dass die Wiederholungsimpfung mit einer etwas geringeren Schutzwirkung verbunden ist als die Erstimpfung. Studien mit klinischen Endpunkten zu dieser Frage fehlen.

Da das Risiko, an einer Pneumokokken-Infektion zu erkranken, mit dem Alter zunimmt, steigen sowohl der individuelle als auch der epidemiologische Nutzen der Impfung mit dem Alter. Dadurch ergeben sich für die Wiederholungsimpfungen geringere NNV und geringere Kosten pro vermiedenem Fall, selbst wenn man von einer im Vergleich zur Erstimpfung um 25 % geringeren Effektivität ausgeht.

Es wurden die **Kosten** einer Impfstrategie aus Erst- und Wiederholungsimpfungen ausschließlich mit PPSV23 und einer sequenziellen Strategie (Erstimpfung mit PCV13+ PPSV23, Wiederholungsimpfungen mit PPSV23) verglichen. Bei beiden Strategien erfolgt die Erstimpfung im Alter von 60 Jahren. Die Kosten pro vermiedener Hospitalisierung liegen im Basisfall für die reine PPSV23-Strategie bei 6.700 €, die Kosten pro gewonnenem QALY bei 12.800 €. Damit ist die Seniorenimpfung mit PPSV23 (bezogen auf Kosten pro QALY) deutlich kosteneffektiver als beispielsweise die Rotavirus-Impfung der Säuglinge (ca. 120.000 € pro QALY<sup>119</sup>). Die Strategie mit sequenzieller Erstimpfung würde extrem hohe zusätzliche Kosten von ca.

1,5 Mio. € pro vermiedener Hospitalisierung bzw. 2,8 Mio. € pro gewonnenem QALY verursachen.

Aufgrund dieser Ergebnisse und Überlegungen empfiehlt die STIKO als Standardimpfung für Senioren ab dem Alter von 60 Jahren wie bisher die alleinige Impfung mit PPSV23. Zusätzlich zur bisherigen Empfehlung einer einmaligen Impfung hält die STIKO zur Aufrechterhaltung des Impfschutzes **Wiederholungsimpfungen mit PPSV23 im Abstand von mindestens 6 Jahren aus medizinisch-epidemiologischer Sicht grundsätzlich für sinnvoll**. Die aktuelle Fachinformation schränkt die Anwendbarkeit von PPSV23 für Wiederholungsimpfungen jedoch auf „Personen mit erhöhtem Risiko für schwere Pneumokokken-Erkrankungen“ ein. Eine Wiederholungsimpfung von gesunden Senioren sollte deshalb nur nach individueller Indikationsstellung erfolgen. Die sequenzielle Impfung mit PCV13 und PPSV23 wird für Senioren wegen der sehr geringen Zahl zusätzlich vermeidbarer Fälle, der sehr hohen NNV und der hohen zusätzlichen Kosten nicht als Standardimpfung empfohlen.

Die **Akzeptanz** insbesondere der wiederholten Impfungen mit PPSV23 könnte durch die bekannte Reaktogenität des Impfstoffs beeinträchtigt werden. Auf Basis der verfügbaren Daten scheinen Impfreaktionen (schmerzhafte lokale Schwellung, Kopf- und Gliederschmerzen) nach Wiederholungsimpfungen häufiger aufzutreten als nach der Erstimpfung, worüber die Impflinge aufzuklären sind. **Stärkere Impfreaktionen** wurden **insbesondere bei einem Abstand von weniger als 5 Jahren zwischen den Impfungen** beobachtet. Bei Intervallen von mehr als 5 Jahren scheint der zeitliche Abstand keinen Einfluss mehr auf die Häufigkeit bzw. Stärke der Nebenwirkungen zu haben. Des Weiteren scheinen diese Reaktionen überwiegend nur 2–3 Tage anzuhalten, wie kontrollierte Studien gezeigt haben.

Die Abwägung von Nutzen (Schutz gegen eine schwere Krankheit mit einer beträchtlichen Letalität) und Risiko der Impfung (schmerzhafte Nebenwirkungen von begrenzter Dauer) spricht aus Sicht der STIKO eindeutig für die Wiederholungsimpfungen. Die Implementierung der Impfempfehlung sollte nach Auffassung der STIKO durch eine Verträglichkeitsstudie begleitet werden, um zu überprüfen, ob sich Häufigkeit und Schwere von Impfreaktionen nach Wiederholungsimpfungen in der Praxis im Rahmen dessen bewegen, was aufgrund der Literaturdaten zu erwarten ist.

Zur Verbesserung des epidemiologischen Effekts der PPSV23-Impfung ist eine deutliche **Steigerung der Impfquote unter Senioren** von derzeit 30 % wünschenswert. Dazu sollten die Gründe für die insbesondere in den westlichen Bundesländern niedrige Impfquote ermittelt und die Akzeptanz der Impfung durch darauf zugeschnittene Maßnahmen gesteigert werden. Zur Evaluation solcher Maßnahmen ist die regelmäßige Erhebung von Impfquoten in der Zielgruppe notwendig. Des Weiteren sollte die laborbasierte **Surveillance der Serotypenverteilung** bei IPD-

Fällen in allen Altersgruppen dringend fortgeführt und durch Studien zur Serotypenverteilung bei nicht-bakteriämischen Pneumokokken-Pneumonien ergänzt werden. Die Kenntnis der Serotypenverteilung ist eine unverzichtbare Voraussetzung für die Beurteilung unterschiedlicher Impfstrategien, auch im Hinblick auf zukünftig zu erwartende höhervalente Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe.

Die Empfehlungen der STIKO zur Indikationsimpfung für Personen mit bestimmten Grundkrankheiten (s. Tab. 2 der STIKO-Empfehlungen, Kategorie „I“) waren nicht Gegenstand dieser Evaluation. Die aktualisierten Empfehlungen der STIKO für die Indikationsimpfung gegen Pneumokokken finden sich in der überarbeiteten Tab. 2 der STIKO-Empfehlungen. Eine wissenschaftliche Begründung für diese Empfehlungen wird separat veröffentlicht.

## Literatur

- Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM: Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2013;1:Cd000422
- Oliver MB, van der Linden MP, Kuntzel SA, Saad JS, Nahm MH: Discovery of *Streptococcus pneumoniae* serotype 6 variants with glycosyltransferases synthesizing two differing repeating units. The Journal of biological chemistry 2013;288(36):25976–85
- Robbins JB, Austrian R, Lee CJ, et al.: Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. The Journal of infectious diseases 1983;148(6):1136–59
- Lee H, Nahm MH, Burton R, Kim KH: Immune response in infants to the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-related serotypes 6A and 19A. Clinical and vaccine immunology: CVI. 2009;16(3):376–81
- Jackson LA: Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, (Hrsg.): Vaccines. 6th ed: Elsevier Saunders 2013
- Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP: Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. The Lancet Infectious diseases 2005;5(2):83–93
- van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, et al.: Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. Vaccine 2014;32(34):4349–55
- Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M: Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. Lancet 2011;378(9807):1962–73
- Klapdor B, Ewig S, Pletz MW, et al.: Community-acquired pneumonia in younger patients is an entity on its own. The European respiratory journal 2012;39(5):1156–61
- Kaufman P: Pneumonia in old age; active immunization against pneumonia with pneumococcus polysaccharide; results of a six year study. Archives of internal medicine (Chicago, Ill: 1908) 1947;79(5):518–31
- Klugman KP: Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, (Hrsg.): Vaccines. 6th ed: Elsevier Saunders 2013
- Simell B, Auranen K, Kayhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL: The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. Expert review of vaccines 2012;11(7):841–55
- Ständige Impfkommision (STIKO): Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: März 1998. Epid Bull 1998(15):101–14
- Ständige Impfkommision (STIKO): Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung – Anpassung der Empfehlung und Begründung. Epid Bull 2009(32):337–8
- Ständige Impfkommision (STIKO): Begründung der STIKO-Empfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken vom Juli 2006. Epid Bull 2006(31):255–60
- Poethko-Müller C, Schmitz R: Impfstatus von Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2013;56(5–6):845–57
- van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Imöhl M: Effects of infant pneumococcal conjugate vaccination on serotype distribution in invasive pneumococcal disease (IPD) among children and adults in Germany. PLoS one 2015;10(7):e0131494
- Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, et al.: Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. Clinical infectious diseases 2014;59(8):1066–73
- Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Doern GV: Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the United States. Antimicrobial agents and chemotherapy 2014;58(11):6484–9
- García Gabarrot G, Lopez Vega M, Perez Giffoni G, et al.: Effect of pneumococcal conjugate vaccination in Uruguay, a middle-income country. PLoS one 2014;9(11):e112337
- Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, et al.: Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. The Lancet Infectious diseases 2014;14(9):839–46
- 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
- Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al.: Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. The New England journal of medicine 2015;372(12):1114–25 Supplementary appendix, available at [www.nejm.org/doi/full/10.056/NEJMoa1408544](http://www.nejm.org/doi/full/10.056/NEJMoa1408544)
- Choi EH, Zhang F, Lu Y, Malley R: Capsular Polysaccharide (CPS) Release by Serotype 3 Pneumococcal Strains Reduces the Protective Effect of Anti-Type 3 CPS Antibodies. Clinical and vaccine immunology: CVI 2015;23(2):162–7
- Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al.: Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. Vaccine 2013;31(35):3577–84
- Musher DM, Manof SB, Liss C, et al.: Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. The Journal of infectious diseases 2010;201(4):516–24
- Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD, et al.: Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. Human vaccines 2011;7(9):919–28
- Simonsen V, Brandao AP, Brandileone MC, et al.: Immunogenicity of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Brazilian elderly. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas 2005;38(2):251–60
- The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration: Review Manager (RevMan). Version 5.2 ed. Copenhagen 2014

31. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al.: GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(4):383–94
32. Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendukuri N: Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of clinical microbiology* 2013;51(7):2303–10
33. Pletz MW, von Baum H, van der Linden M, et al.: The burden of pneumococcal pneumonia – experience of the German competence network CAPNETZ. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2012;66(8):470–5
34. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E: The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 2013;32(3):305–16
35. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T: The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 2014;33(7):1065–79
36. Palmu AA, Saukkoripi A, Snellman M, et al.: Incidence and etiology of community-acquired pneumonia in the elderly in a prospective population-based study. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2014;46(4):250–9
37. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097
38. Broome CV, Facklam RR, Fraser DW: Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine. *The New England journal of medicine* 1980;303(10):549–52
39. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al.: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2011;343:d5928
40. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [10.7.2015]. Available from: [www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
41. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al.: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *The New England journal of medicine* 2003;348(18):1747–55
42. Fedson DS, Liss C: Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults. *Vaccine* 2004;22(8):927–46
43. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, et al.: Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical infectious diseases* 2012;55(5):e35–44
44. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M: Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2009;180(1):48–58
45. Andrews R, Moberley SA: The controversy over the efficacy of pneumococcal vaccine. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2009;180(1):18–9
46. Scott P, Huss A, Stuck AE, Trotter C, Egger M: Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2009;180(11):1134–5; author reply 5
47. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al.: Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61(3):189–95
48. 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 (Clinical research ed)* 2010;340:c1004
49. Örtqvist A, Hedlund J, Burman LA, et al.: Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. Lancet* 1998;351(9100):399–403
50. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, et al.: Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999;17(20–21):2493–500
51. Hechter RC, Chao C, Jacobsen SJ, et al.: Clinical effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in men: California Men's Health Study. *Vaccine* 2012;30(38):5625–30
52. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, et al.: Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged  $\geq$  60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clinical infectious diseases* 2014;58(7):909–17
53. Tsai YH, Hsieh MJ, Chang CJ, et al.: The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine is effective in elderly adults over 75 years old-Taiwan's PPV vaccination program. *Vaccine* 2015;33(25):2897–902
54. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, et al.: Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clinical infectious diseases* 2006;43(7):860–8
55. Dominguez A, Salleras L, Fedson DS, et al.: Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia, Spain: a case-control study. *Clinical infectious diseases* 2005;40(9):1250–7
56. Leventer-Roberts M, Feldman BS, Brufman I, Cohen-Stavi CJ, Hoshen M, Balicer RD: Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital-treated pneumonia among people aged  $\geq$ 65 years: a retrospective case-control study. *Clinical infectious diseases* 2015;60(10):1472–80
57. Vila-Corcoles A, Salsench E, Rodriguez-Blanco T, et al.: Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: a matched case-control study. *Vaccine* 2009;27(10):1504–10
58. Gutierrez Rodriguez MA, Ordoñas Gavin MA, Garcia-Comas L, et al.: Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain 2008–2011. *Euro surveillance* 2014;19(40):20922
59. Rudnick W, Liu Z, Shigayeva A, et al.: Pneumococcal vaccination programs and the burden of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada 1995–2011. *Vaccine* 2013;31(49):5863–71
60. Wright LB, Hughes GJ, Chapman KE, Gorton R, Wilson D: Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in people aged 65 years and over in the North East of England, April 2006–July 2012. *Trials in Vaccinology* 2013;2(0):45–8
61. Wiemken TL, Carrico RM, Klein SL, et al.: The effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine for the prevention of hospitalizations due to *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia in the elderly differs between the sexes: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) international cohort study. *Vaccine* 2014;32(19):2198–203
62. Jalonen E, Paton JC, Koskela M, Kerttula Y, Leinonen M: Measurement of antibody responses to pneumolysin-a promising method for the presumptive aetiological diagnosis of pneumococcal pneumonia. *The Journal of infection* 1989;19(2):127–34
63. Leinonen M, Syrjälä H, Jalonen E, Kujala P, Herva E: Demonstration of pneumolysin antibodies in circulating immune complexes – a new diagnostic method for pneumococcal pneumonia. *Serodiagnosis and Immunotherapy in Infectious Disease* 1990;4(6):451–8
64. Scott JA, Hall AJ, Leinonen M: Validation of immune-complex enzyme immunoassays for diagnosis of pneumococcal pneumonia among adults in Kenya. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 2000;7(1):64–7
65. Jalonen E, Taira S, Paton JC, Kerttula Y, Suomalainen P, Leinonen M: Pneumolysin, produced in *Bacillus subtilis* as antigen in enzyme immunoassay for etiological diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Serodiagnosis and Immunotherapy in Infectious Disease* 1990;4(6):459–68
66. Musher DM, Mediawala R, Phan HM, Chen G, Baughn RE: Nonspecificity of assaying for IgG antibody to pneumolysin in circulating immune

- complexes as a means to diagnose pneumococcal pneumonia. *Clinical infectious diseases* 2001;32(4):534–8
67. Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus FW: Efficacy of PPV23 in Preventing Pneumococcal Pneumonia in Adults at Increased Risk – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one* 2016;11(1):e0146338
  68. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C: The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2016;34(13):1540–50
  69. Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, Ortvist A: Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *The European respiratory journal* 2004;23(3):363–8
  70. Hak E, Grobbee DE, Sanders EA, Verheij TJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *The Netherlands journal of medicine*. 2008;66(9):378-83.
  71. Pride MW, Huijts SM, Wu K, et al.: Validation of an immunodiagnostic assay for detection of 13 *Streptococcus pneumoniae* serotype-specific polysaccharides in human urine. *Clinical and vaccine immunology: CVI* 2012;19(8):1131–41
  72. Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, et al.: Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Transactions of the Association of American Physicians* 1976;89:184–94
  73. Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, Koornhof HJ, Hilleman MR: Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977;238(24):2613–6
  74. MacPherson G, Austyn J: *Exploring Immunology – Concepts and Evidence*. Weinheim: Wiley-Blackwell 2012
  75. Benfield T, Skovgaard M, Schonheyder HC, et al.: Serotype distribution in non-bacteremic pneumococcal pneumonia: association with disease severity and implications for pneumococcal conjugate vaccines. *PLoS one* 2013;8(8):e72743
  76. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, et al.: Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *The European respiratory journal* 2015;45(6):1632–41
  77. Plishvili T, Lexau C, Farley MM, et al.: Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *The Journal of infectious diseases* 2010;201(1):32–41
  78. Melegaro A, Choi YH, George R, Edmunds WJ, Miller E, Gay NJ: Dynamic models of pneumococcal carriage and the impact of the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine on invasive pneumococcal disease. *BMC infectious diseases* 2010;10:90
  79. Grilli G, Fuiano L, Biasio LR, et al.: Simultaneous influenza and pneumococcal vaccination in elderly individuals. *European journal of epidemiology* 1997;13(3):287–91
  80. D'Alessandro D, Ciriminna S, Rossini A, Bossa MC, Fara GM: Requests of medical examinations after pneumococcal & influenza vaccination in the elderly. *The Indian journal of medical research* 2004;119 Suppl:108–14
  81. Honkanen PO, Keistinen T, Kivela SL: Reactions following administration of influenza vaccine alone or with pneumococcal vaccine to the elderly. *Archives of Internal Medicine* 1996;156(2):205–8
  82. Frenc RW Jr., Gurtman A, Rubino J, et al.: Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clinical and vaccine immunology: CVI* 2012;19(8):1296–303.
  83. Schwarz TF, Flamaing J, Rumke HC, et al.: A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged  $\geq 65$  years. *Vaccine* 2011;29(32):5195–202
  84. Greenberg RN, Gurtman A, Frenc RW, et al.: Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults 60-64 years of age. *Vaccine* 2014;32(20):2364–74
  85. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, et al.: Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2013;31(35):3585–93
  86. Juergens C, De Villiers PJT, et al.: Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine formulations with and without aluminum phosphate and comparison of the formulation of choice with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly adults: A randomized open-label trial. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2014;10(5):1343–53
  87. D'Heilly S, Bauman WL, Nichol KL: Safety and acceptability of pneumococcal vaccinations administered in nontraditional settings. *American journal of infection control* 2002;30(5):261–8
  88. Hammit LL, Bulkow LR, Singleton RJ, et al.: Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hyporesponsiveness. *Vaccine* 2011;29(12):2287–95
  89. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, et al.: Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999;281(3):243–8
  90. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al.: Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine* 2013;31(35):3594–602
  91. Jackson LA, Nelson JC, Whitney CG, et al.: Assessment of the safety of a third dose of pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Safety Datalink population. *Vaccine* 2006;24(2):151–6
  92. Manoff SB, Liss C, Caulfield MJ, et al.: Revaccination with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces elevated and persistent functional antibody responses in adults aged 65 > or = years. *The Journal of infectious diseases* 2010;201(4):525–33
  93. Ohshima N, Nagai H, Matsui H, et al.: Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2014;32(10):1181–6
  94. Shih A, Quinley J, Lee TK, Messina CR: Assessing pneumococcal revaccination safety among New York State Medicare beneficiaries. *Public health reports (Washington, DC: 1974)* 2002;117(2):164–73
  95. Snow R, Babish JD, McBean AM: Is there any connection between a second pneumonia shot and hospitalization among Medicare beneficiaries? *Public health reports (Washington, DC: 1974)* 1995;110(6):720–5
  96. Törling J, Hedlund J, Konradsen HB, Ortvist A: Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine* 2003;22(1):96–103
  97. Walker FJ, Singleton RJ, Bulkow LR, Strikas RA, Butler JC: Reactions after 3 or more doses of pneumococcal polysaccharide vaccine in adults in Alaska. *Clinical infectious diseases* 2005;40(12):1730–5
  98. Baxendale HE, Johnson M, Keating SM, et al.: Circulating pneumococcal specific plasma and memory B cells in the elderly two years after pneumococcal conjugate versus polysaccharide vaccination. *Vaccine* 2010;28(42):6915–22
  99. Baxendale HE, Keating SM, Johnson M, Southern J, Miller E, Goldblatt D: The early kinetics of circulating pneumococcal-specific memory B cells following pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines in the elderly. *Vaccine* 2010;28(30):4763–70
  100. Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, et al.: Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *The Journal of infectious diseases* 2012;205(9):1408–16
  101. Capolunghi F, Cascioli S, Giorda E, et al.: CpG drives human transitional B cells to terminal differentiation and production of natural antibodies. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)* 2008;180(2):800–8
  102. Khaskhely N, Mosakowski J, Thompson RS, Khuder S, Smithson SL, Westerink MA: Phenotypic analysis of pneumococcal polysaccharide-specific B cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)* 2012;188(5):2455–63

103. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, et al.: Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 2003;197(7):939–45
104. Moens L, Wuyts M, Meyts I, De Boeck K, Bossuyt X: Human memory B lymphocyte subsets fulfill distinct roles in the anti-polysaccharide and anti-protein immune response. *Journal of immunology* (Baltimore, Md: 1950) 2008;181(8):5306–12
105. Rosado MM, Gesualdo F, Marcellini V, et al.: Preserved antibody levels and loss of memory B cells against pneumococcus and tetanus after splenectomy: tailoring better vaccination strategies. *European journal of immunology* 2013;43(10):2659–70
106. Taillardet M, Haffar G, Mondiere P, et al.: The thymus-independent immunity conferred by a pneumococcal polysaccharide is mediated by long-lived plasma cells. *Blood* 2009;114(20):4432–40
107. Takizawa M, Sugane K, Agematsu K: Role of tonsillar IgD+CD27+ memory B cells in humoral immunity against pneumococcal infection. *Human immunology* 2006;67(12):966–75
108. Weller S, Braun MC, Tan BK, et al.: Human blood IgM "memory" B cells are circulating splenic marginal zone B cells harboring a diversified immunoglobulin repertoire. *Blood* 2004;104(12):3647–54
109. Powers DC, Anderson EL, Lottenbach K, Mink CM: Reactogenicity and immunogenicity of a protein-conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccine in older adults. *The Journal of infectious diseases* 1996;173(4):1014–8
110. Shi Y, Yamazaki T, Okubo Y, Uehara Y, Sugane K, Agematsu K: Regulation of aged humoral immune defense against pneumococcal bacteria by IgM memory B cell. *Journal of immunology* (Baltimore, Md: 1950) 2005;175(5):3262–7
111. Tangye SG, Good KL: Human IgM+CD27+ B cells: memory B cells or "memory" B cells? *Journal of immunology* (Baltimore, Md: 1950) 2007;179(1):13–9
112. Leggat DJ, Thompson RS, Khaskhely NM, Iyer AS, Westerink MA: The immune response to pneumococcal polysaccharides 14 and 23F among elderly individuals consists predominantly of switched memory B cells. *The Journal of infectious diseases* 2013;208(1):101–8
113. Hussain M, Melegaro A, Pebody RG, et al.: A longitudinal household study of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in a UK setting. *Epidemiology and infection* 2005;133(5):891–8
114. Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG: Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. *The Journal of infectious diseases* 2004;190(7):1203–11
115. Choi YH, Jit M, Flasche S, Gay N, Miller E: Mathematical modelling long-term effects of replacing Prevnar7 with Prevnar13 on invasive pneumococcal diseases in England and Wales. *PloS one* 2012;7(7):e39927
116. Reinert RR, Haupts S, van der Linden M, et al.: Invasive pneumococcal disease in adults in North-Rhine Westphalia, Germany 2001–2003. *Clinical microbiology and infection* 2005;11(12):985–91
117. von Kries R, Toschke M, Siedler A, Reinert RR: Population-based Nationwide Study on Invasive Pneumococcal Infections among Children in Germany (1997–2003) 2004 21.12.2004. Report
118. 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
119. Aidelsburger P, Grabein K, Bohm K, et al.: Cost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Germany. *Vaccine* 2014;32(17):1964–74

## Notizen

## Impressum

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20, 13353 Berlin  
Tel.: 030. 18 754-0  
E-Mail: EpiBull@rki.de

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

### Redaktion

► Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)  
Tel.: 030. 18 754-23 24  
E-Mail: Seedatj@rki.de

► Redaktionsassistentz: Francesca Smolinski;  
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)  
Tel.: 030. 18 754-24 55, Fax: -24 59  
E-Mail: SmolinskiF@rki.de

### Vertrieb und Abonnentenservice

E.M.D. GmbH  
European Magazine Distribution  
Einsteinufer 63A, 10587 Berlin  
Tel.: 030. 330 998 23, Fax: 030. 330 998 25  
E-Mail: EpiBull@emd-germany.de

### Das Epidemiologische Bulletin

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

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

Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

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

### Druck

Brandenburgische Universitätsdruckerei und Verlagsgesellschaft Potsdam mbH

### Nachdruck

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

ISSN 1430-0265 (Druck)  
PVKZ A-14273