



Epidemiologisches Bulletin

7. September 2015 / Nr. 36

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI Wissenschaftliche Begründung zur Änderung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Säuglinge

DOI 10.17886/EPIBULL-2015-005

Aktualisierte Empfehlung

Die STIKO ändert ihre Empfehlung zur Impfung von Säuglingen gegen Pneumokokken:

- ▶ **Reifgeborene Säuglinge sollen künftig insgesamt 3 Dosen** (statt bisher 4) **eines Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs erhalten, die im Alter von 2, 4 und 11 bis 14 Monaten gegeben werden sollen** (sogenanntes 2+1-Impfschema). **Zwischen der 1. und 2. Dosis soll ein Abstand von 2 Monaten** und zwischen der 2. und 3. Dosis ein Mindestabstand von 6 Monaten eingehalten werden.
- ▶ **Frühgeborene Säuglinge** (Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche) **sollen wie bisher insgesamt 4 Dosen eines Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs erhalten, die im Alter von 2, 3, 4 und 11 bis 14 Monaten gegeben werden sollen** (sogenanntes 3+1-Impfschema).

Die abweichende Empfehlung für Frühgeborene ist dadurch begründet, dass in der Zulassung der Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe die Anwendung des 2+1-Impfschemas bisher auf Reifgeborene beschränkt ist.

Um die bestmögliche Wirksamkeit der Impfung zu erreichen, sollen die einzelnen Impfstoffdosen unbedingt rechtzeitig, d. h. im jeweils empfohlenen Alter gegeben werden. Dies gilt auch für die letzte Dosis im Alter von 11 bis 14 Monaten, weil diese Dosis sowohl für die Aufrechterhaltung des individuellen Impfschutzes als auch für den Herdenschutz ausschlaggebend ist.

Wissenschaftliche Begründung

Erreger und Krankheitsbild

Streptococcus pneumoniae ist ein grampositives, bekapseltes Bakterium. Die Polysaccharidkapsel stellt einen entscheidenden Virulenzfaktor dar, indem sie die Phagozytose des Erregers verhindert. Anhand der Struktur der Kapsel können mehr als 90 Serotypen unterschieden werden. *Streptococcus pneumoniae* (auch Pneumokokken genannt) siedeln im menschlichen Nasenrachenraum, überwiegend ohne Symptome zu verursachen. Sie können allerdings auch Krankheiten des oberen (Sinusitis, Mittelohrentzündung) und unteren Respirationstraktes (Pneumonie) verursachen.¹

Besonders schwerwiegend sind sogen. 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 Pneumo-

Ausgabe

36/2015

Ständige Impfkommission
(STIKO) am RKI

Wissenschaftliche Begründung
zur Änderung der Pneumokokken-
Impfempfehlung für Säuglinge



Zusammenfassung

Effektivität gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPD)

Zur Beantwortung der Frage, ob bei einem Wechsel vom aktuell empfohlenen 3+1-Impfschema zu einem 2+1-Schema ein Rückgang der Impfeffektivität gegen IPD durch Vakzine-Serotypen (VT-IPD) zu erwarten ist, liegen Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT), Fall-Kontroll-Studien sowie Impact-Studien vor.

In 2 RCTs lag die Effektivität des 3+1-Schemas gegen VT-IPD bei 97 bzw. 100 %, die gepoolte Effektivität bei 99 % (95 % KI 84–100 %). Die Effektivität des 2+1-Schemas wurde nur in einem dieser beiden RCTs untersucht und betrug 100 % mit einem ähnlichen 95 % KI (80–100 %), s. Abbildung 3.

In jeweils 3 Fall-Kontroll-Studien (Broome-Methode bzw. klassische Fall-Kontroll-Studien) wurde die Effektivität des 3+1- bzw. des 2+1-Schemas untersucht. Für das 3+1-Schema lag die gepoolte VE bei 97 % (95 % KI 93–99 %), für das 2+1-Schema etwas niedriger bei 91 % (95 % KI 81–96 %), mit jedoch überlappenden Konfidenzintervallen. Bei Kindern, die nur 2 oder 3 Impfstoffdosen im Alter bis 7 Monate ohne nachfolgende Booster-Impfung erhalten haben, fand sich kein Wirksamkeitsunterschied, s. Abbildung 4.

In Impact-Studien aus 6 Ländern/Provinzen mit 2+1-Impfschema und 5 Ländern/Provinzen mit 3+1-Impfschema war kein Unterschied zwischen den beiden Impfschemata im Hinblick auf den Rückgang der Inzidenz von VT-IPD-Fällen erkennbar, s. Abbildung 5 und 6.

Die Qualität der verfügbaren Evidenz wird nach dem GRADE-System mit der zweithöchsten Stufe „moderat“ bewertet.

Effektivität gegen nasopharyngeales Trägertum

In einem RCT mit einem direkten Vergleich von 2+1- und 3+1-Schema fand sich kein signifikanter Effektivitätsunterschied gegen nasopharyngeales Trägertum. Ebenso zeigten ein RCT und eine Kohortenstudie, in denen das 2+1- bzw. das 3+1-Schema mit ungeimpften Kontrollen verglichen wurden, keine signifikant unterschiedliche Effektivität, s. Abbildung 7. Auch in 2 Impact-Studien war der Rückgang des nasopharyngealen Trägertums für beide Impfschemata vergleichbar, s. Abbildung 8.

Die Qualität der verfügbaren Evidenz wird nach dem GRADE-System mit der zweithöchsten Stufe „moderat“ bewertet.

Rationale für eine Änderung der Impfempfehlung

Die Umstellung auf das 2+1-Schema hat den Vorteil, dass reifgeborenen Säuglingen eine häufig schmerzhafte Impfung weniger verabreicht werden muss, die zu keiner nachgewiesenen Verbesserung der Schutzwirkung führt. Die Reduzierung des Impfschemas führt zu deutlichen Kosteneinsparungen und möglicherweise zu einer verbesserten Impffakzeptanz. Da die Effektivität des 2+1-Schemas im Vergleich zum 3+1-Schema möglicherweise um wenige Prozentpunkte geringer ist, kann allerdings nicht sicher ausgeschlossen werden, dass mit einem 2+1-Impfschema einzelne zusätzliche IPD-Fälle auftreten können. Die Vorteile eines reduzierten Impfschemas überwiegen jedoch im Rahmen einer epidemiologischen Risiko-Nutzen-Bewertung dieses mögliche Risiko. Zur Aufrechterhaltung sowohl des individuellen Impfschutzes als auch für den Herdenschutz ist die 3. Impfstoffdosis im Alter von 11 bis 14 Monaten ausschlaggebend.

Für Frühgeborene (Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche) wird weiterhin das 3+1-Schema empfohlen, weil in der Zulassung der Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe die Anwendung des 2+1-Impfschemas bisher auf Reifgeborene beschränkt ist.

kokken in Pleura-, Gelenk- oder Aszitespunktionen nachgewiesen. Die Letalität der Pneumokokken-Meningitis betrug bei Kindern laut einer Untersuchung der „Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)“ im Zeitraum von 1997 bis 1998 (also vor der Einführung der Kinderimpfung) 9,8 %. Bei 15 % der Kinder mit Pneumokokken-Meningitis traten neurologische Folgeschäden auf, in erster Linie (bei 8 %) bleibende Hörstörungen.²

Epidemiologie vor Einführung der Pneumokokken-Impfung

Die Übertragung von Pneumokokken erfolgt durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch. Epidemiologisch bedeutsamstes Erregerreservoir sind Kleinkinder mit asymptomatischer nasopharyngealer Besiedelung. Einer englischen Studie zufolge lag die Prävalenz des nasopharyngealen

Trägertums vor Einführung der universellen Pneumokokken-Impfung im Alter von 0 bis 4 Jahren bei 45–52 %, von 5 bis 17 Jahren bei 21 % und von ≥ 18 Jahren bei 8 %.³ Zur Prävalenz des nasopharyngealen Trägertums bei Kindern in Deutschland sind keine repräsentativen Daten verfügbar.

In Deutschland besteht keine bundesweite Meldepflicht für Pneumokokken-Erkrankungen. Das Robert Koch-Institut (RKI) führt seit 1997 eine freiwillige, laborbasierte Sentinelsurveillance 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 System „PneumoWeb“ (www.rki.de/pneumoweb) auf Personen jeglichen Alters ausgedehnt. Primäres Ziel von PneumoWeb ist es, die Auswirkung der Impfung auf die Serotypenverteilung

zu erfassen. Neben dem zu erwartenden Rückgang der Impfstoff-Serotypen soll das Ausmaß eines möglicherweise eintretenden Serotypen-*Replacements* erfasst werden. Unter Serotypen-*Replacement* versteht man eine Zunahme von nicht im Impfstoff enthaltenen Serotypen, die die durch den Rückgang der Impfstoff-Serotypen freigewordene ökologische Nische besetzen. Dadurch 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.⁴

Für Kinder < 16 Jahre existiert unabhängig von Pneumo-Web ein freiwilliges klinikbasiertes Surveillancesystem für IPD im Rahmen von ESPED (www.esped.uni-duesseldorf.de). Inzidenzberechnungen sind in keinem der beiden Systeme möglich, weil die Größe der Bevölkerung im Einzugsbereich der teilnehmenden Labore bzw. Kliniken nicht bekannt ist, und weil die Anzahl der gemeldeten IPD-Fälle durch diskontinuierliche Teilnahme von Laboren bzw. Kinderkliniken verzerrt wird. Allerdings ist für Kinder < 16 Jahre eine Schätzung der IPD-Inzidenz möglich, indem die Fallmeldungen aus beiden Systemen mittels einer sogenannten *Capture-Recapture*-Analyse verknüpft werden.

Die auf Basis der *Capture-Recapture*-Analyse geschätzte durchschnittliche jährliche IPD-Inzidenz im Zeitraum 1997–2003, also vor Einführung der universellen Kinderimpfung, ist für ausgesuchte Altersgruppen in Tabelle 1 wiedergegeben. Ein erhöhtes IPD-Risiko bestand vor allem in den ersten beiden Lebensjahren. Etwa 40% der gemeldeten IPD-Fälle waren Fälle von Pneumokokken-Meningitis. Dieser Prozentsatz lag deutlich über dem, was in anderen europäischen Ländern beobachtet wird. Dies deutet auf eine selektive Untererfassung von nicht-Meningitis IPD-Fällen hin, weil in Deutschland bei Patienten mit Pneumonien oder Fieber unklarer Ursache relativ selten Blutkulturen gemacht wurden, während bei Meningitis-Patienten Kulturen von Liquor und Blut eher zur Routine gehörten.⁵

Tabelle 1: Durchschnittliche jährliche IPD-Inzidenz in Deutschland von 1/1997 bis 6/2003. ESPED-Studie, Inzidenzschätzung nach *Capture-Recapture*-Analyse der Fallmeldungen aus Klinik- und Laborsurveillance

Alter	IPD insgesamt *	Pneumokokken-Meningitis *
0–5 Monate	17,3	8,5
6–11 Monate	29,4	12,6
1 Jahr	16,3	4,6
2–4 Jahre	5,4	1,8
5–15 Jahre	1,1	0,4
unter 5 Jahre	11,1	4,1

* Inzidenz pro 100.000 Personen der jeweiligen Altersgruppe pro Jahr; Quelle: ⁶

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.⁷ Die Entwicklung eines industriell hergestellten Impfstoffs gegen Pneumokokken verzögerte sich jedoch, da sich Pneumokokken-Erkrankungen nach dem 2. Weltkrieg mit dem inzwischen breit verfügbaren Penicillin problemlos behandeln ließen.¹ Erst als in den 1960er Jahren erste Penicillinresistenzen von Pneumokokken festgestellt wurden, kam die Impfstoffentwicklung wieder in Gang, was 1977 in die Zulassung eines 14-valenten reinen Polysaccharidimpfstoffs (PPSV) führte, der 1983 durch den immer noch am Markt befindlichen 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PPSV23, Pneumovax 23[®]) abgelöst wurde.¹ Dieser besteht 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 und enthält kein Adjuvans. Durch eine Kreuzimmunität der Serotypen 6B und 6A bietet PPSV23 zumindest teilweise auch Schutz gegen den Serotyp 6A.

Die meisten bei Kindern < 2 Jahren, also in der Altersgruppe mit dem höchsten Risiko für invasive Pneumokokken-Erkrankungen (s. Tab. 1), durchgeführten Studien zeigten eine schlechte Immunogenität des reinen Polysaccharidimpfstoffs.¹ Dies führte zur Entwicklung der Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe (PCV), bei denen die Polysaccharid-Antigene an ein Trägerprotein gebunden sind, was eine deutlich bessere Immunogenität bewirkt. Der Herstellungsprozess ist jedoch aufwändiger, so dass der erste zugelassene Konjugatimpfstoff (PCV7, Prevenar[®]) nur Antigene der 7 damals häufigsten Serotypen bei IPD-Fällen enthielt: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F. Die Zulassung in der Europäischen Union erfolgte im Februar 2001 mit einem sogen. 3+1-Impfschema (3 Impfstoffdosen im Alter von 2 bis 6 Monaten sowie eine Booster-Dosis im 2. Lebensjahr).

Seit Frühjahr 2009 ist in Deutschland zusätzlich ein 10-valenter Konjugatimpfstoff (PCV10, Synflorix[®]) verfügbar, der zusätzlich Antigene der Serotypen 1, 5 und 7F enthält. PCV7 wurde im Dezember 2009 durch PCV13 (Prevenar 13[®], zusätzliche Serotypen: 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A) ersetzt. Die genannten Konjugatimpfstoffe enthalten je 1–3 µg (PCV10) bzw. 2,2–4,4 µg (PCV7, PCV13) Polysaccharide von jedem Serotyp und Aluminiumphosphat als Adjuvans.

PCV10 und PCV13 sind für reifgeborene Säuglinge sowohl mit dem 3+1- als auch dem 2+1-Schema zugelassen.^{8,9} In einer randomisierten Vergleichsstudie fand sich für das 2+1-Schema eine etwas geringere Immunogenität, beschränkt auf den Zeitraum zwischen der 2. und der abschließenden 3. Dosis im Alter von ca. 12 Monaten.¹⁰ Nach der Booster-Dosis wurden mit beiden Impfschemata vergleichbare Antikörperspiegel erzielt, siehe auch das systematische Review von Deloria-Knoll et al.¹¹ Laut Fachinfor-

mation sollen beim 2+1-Schema die ersten beiden Impfstoffdosen ab dem Alter von 2 Monaten mit einem Abstand von mindestens 2 Monaten und die 3. Dosis im Alter von 11 bis 15 Monaten (PCV13) bzw. mindestens 6 Monate nach der 2. Dosis (PCV10) gegeben werden.^{8,9}

Für Frühgeborene ist bisher nur das 3+1-Schema zugelassen, weil die Hersteller bislang keine Studien zur Immunogenität des 2+1-Schemas bei Frühgeborenen vorgelegt haben. Der Grund ist also nicht der Nachweis einer unzureichenden Wirksamkeit des 2+1-Schemas bei Frühgeborenen, sondern das Fehlen entsprechender Daten.

Bestehende Pneumokokken-Impfempfehlung in Deutschland

Impfziel

Primäres Impfziel der universellen Kinderimpfung gegen Pneumokokken ist es, die Zahl invasiver Pneumokokken-Erkrankungen und die daraus entstehenden Folgen wie Hospitalisierung, Behinderung und Tod zu reduzieren. Darüber hinaus wird durch Rückgang der asymptomatischen nasopharyngealen Besiedelung bei geimpften Kindern auch der Aufbau eines Herdenschutzes in der Bevölkerung und eine damit verbundene Reduzierung der IPD-Krankheitslast in höheren (ungeimpften) Altersgruppen erwartet.⁶

Historische Entwicklung, Impfquoten und Einfluss auf die Serotypen-Verteilung

Die Impfung gegen Erkrankungen durch Pneumokokken erfolgt im Säuglingsalter mit PCV. Nach Zulassung des PCV7 hatte die STIKO die Impfung im Jahr 2001 zunächst nur für Kinder mit erhöhtem Erkrankungsrisiko als Indi-

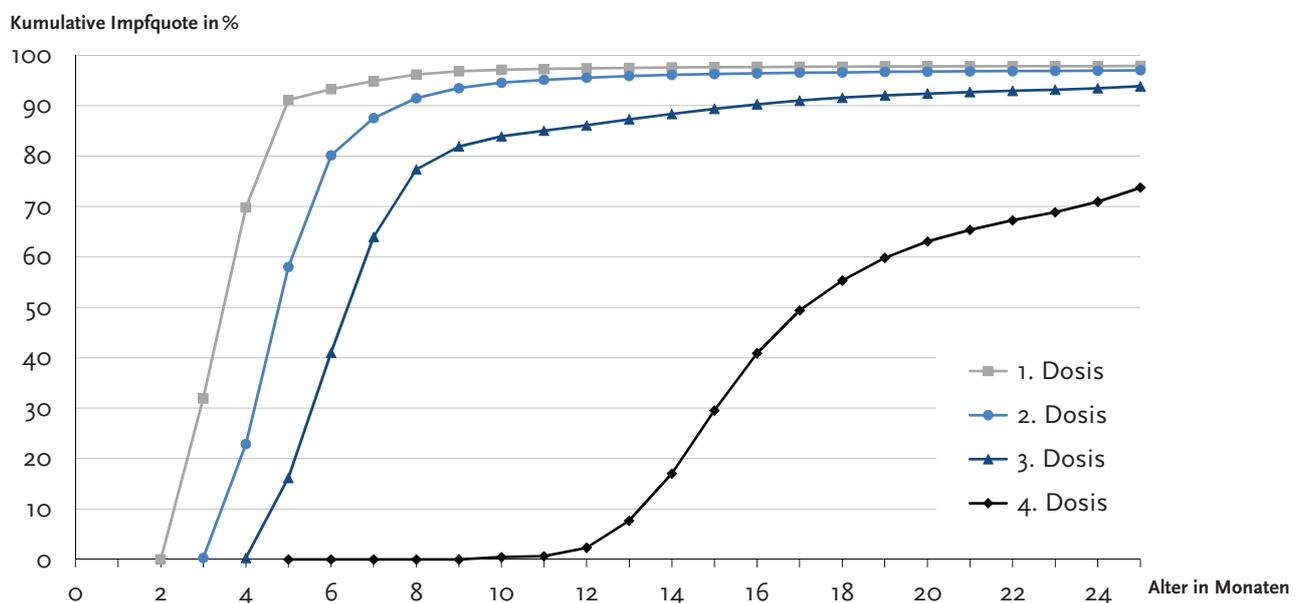
kationsimpfung empfohlen. Seit 2006 hat die STIKO die Impfung aller Säuglinge mit PCV empfohlen, und zwar mit insgesamt 4 Impfstoffdosen im Alter von 2, 3, 4 und 11 bis 14 Monaten (sogenanntes 3+1-Schema).⁶

Laut Apotheken-Verordnungsdaten* werden in Deutschland über 90% der Pneumokokken-Impfungen im Kindesalter mit PCV13 durchgeführt. Detaillierte Analysen zu Impfquoten führt das RKI anhand anonymisierter impfungsbezogener Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen durch („KV-Impfsurveillance“¹²). Die Daten zur Pneumokokken-Impfung zeigen, dass ein großer Teil der Kinder in Deutschland verspätet geimpft wird, s. Abbildung 1. Im Alter von 6 Monaten haben erst 40–50% der Kinder die 3. Impfstoffdosis und im Alter von 15 Monaten erst 30–40% der Kinder die Booster-Dosis erhalten. Bis zum Alter von 24 Monaten haben ca. 75% der Kinder eine vollständige 3+1-Impfserie erhalten. Nachholimpfungen im Alter von > 24 Monaten sind von der STIKO nicht empfohlen und werden laut KV-Abrechnungsdaten auch nur selten durchgeführt, so dass 20–25% aller Kinder des Geburtsjahrgangs 2011 keine Booster-Dosis bekommen haben. Daten zur Berechnung der Impfquoten nachfolgender Geburtsjahrgänge liegen dem RKI noch nicht vor.

Trotz der unvollständigen Umsetzung der Impfempfehlung ist der Anteil der impfpräventablen Serotypen unter den IPD-Fällen in Deutschland seit Einführung der generellen Kinderimpfung mit PCV7 stark zurückgegangen. In den Jahren 1997–2001 (vor Zulassung von PCV7) lag der Anteil der PCV7-Serotypen an den IPD-Fällen bei Kindern

*Verordnungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (Daten von *Insight Health*)

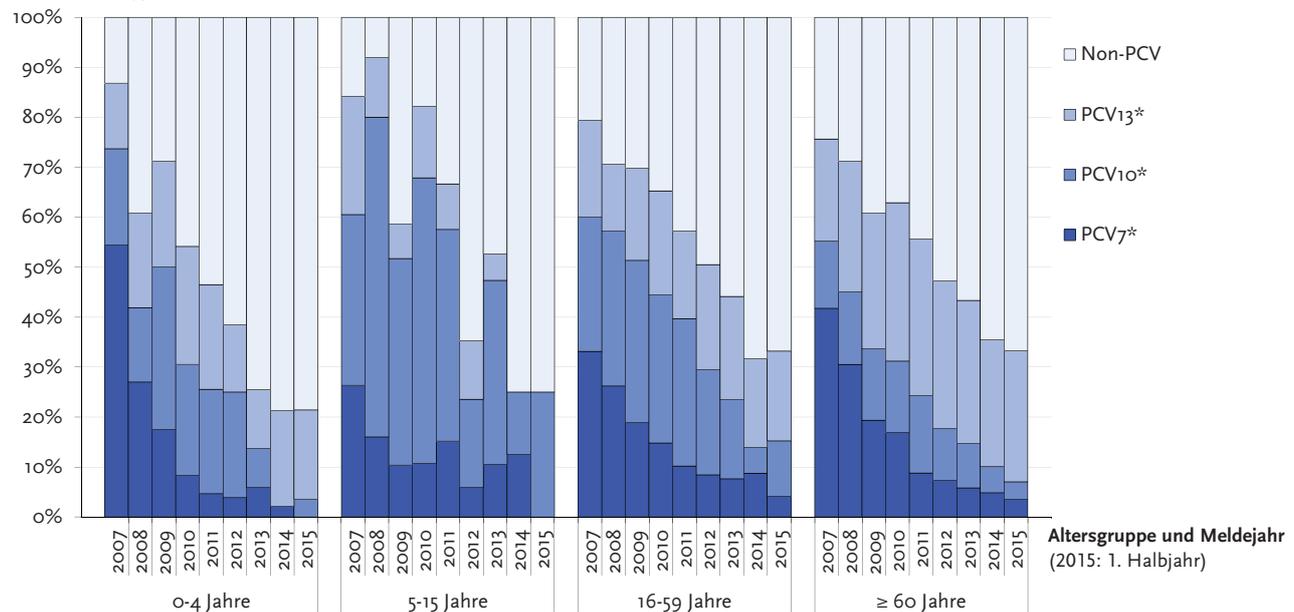
Abbildung 1: Kumulative Pneumokokken-Impfquoten über die Lebensmonate bei Kindern des Geburtsjahrgangs 2011 in Deutschland



Quelle: Bundesweite KV-Abrechnungsdaten (ohne Bremen und Hessen), nicht publizierte Analysen des Robert Koch-Instituts

Abbildung 2: Relativer Anteil von Vakzine- und Nicht-Vakzine-Serotypen an IPD-Fällen in Deutschland, nach Altersgruppe und Erkrankungsjahr

Anteil an 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 bis 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: 11. August 2015

unter 5 Jahren bei 67%.¹³ Innerhalb von 5 Jahren nach Empfehlung der generellen Säuglingsimpfung ist dieser Anteil auf unter 5% gesunken. Im PneumoWeb wurden 2007 in dieser Altersgruppe 62 IPD-Fälle mit PCV7-Serotypen registriert; seit 2011 sind es nur noch 1 bis 3 Fälle pro Jahr. Ein ähnlicher, nicht ganz so starker Rückgang ist auch in höheren Altersgruppen zu beobachten, als Ausdruck des ausgeprägten Herdenschutzes infolge der Impfung der Säuglinge, s. Abbildung 2.

Pneumokokken-Impfempfehlungen international

Obwohl PCV7 ausschließlich für das 3+1-Schema zugelassen war, haben einige Länder (z. B. Großbritannien, Belgien, die skandinavischen Länder, einzelne Provinzen Kanadas) von Anfang an PCV7 mit einem 2+1-Schema (Impfungen im Alter 2 und 4 bzw. 3 und 5 Monate sowie eine Booster-Dosis im Alter von 12 Monaten) in ihr nationales Impfprogramm aufgenommen. Dadurch ist in den letzten Jahren international eine ständig wachsende Datenbasis zur Wirksamkeit des 2+1-Impfschemas generiert worden.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat 2010 einen umfangreichen Literaturreview zur Frage durchführen lassen, ob sich relevante Wirksamkeitsunterschiede zwischen verschiedenen Impfschemata (3+1, 2+1, 3+0, 2+0) zeigen. Die Ergebnisse wurden im Januar 2014 in einer Artikelserie in einem Sonderheft des *Pediatric Infectious Diseases Journal* veröffentlicht.^{11,14-21} Eingeschlossen in die Analysen wurden Studien, die bis 2010 publiziert oder als Abstract verfügbar waren sowie auf einer ad hoc-Basis ein-

zelne nach Abschluss des systematischen Reviews erschienene Studien.¹⁶

Auf Basis dieser Reviews empfiehlt die WHO zur Grundimmunisierung gegen Pneumokokken im Säuglingsalter das 3+0- oder das 2+1-Schema.²² Dadurch, dass beim 3+0-Schema in den ersten 6 Lebensmonaten 3 Impfstoffdosen gegeben werden, ist die Immunogenität kurzfristig etwas besser als beim 2+1-Schema. Nach der Booster-Dosis im Alter von 11 bis 15 Monaten hingegen zeigt das 2+1-Schema eine überlegene Immunogenität, möglicherweise verbunden mit einer länger anhaltenden Schutzwirkung.¹¹ In Ländern mit einem etablierten Impfprogramm mit hohen Impfquoten sei das 2+1-Schema vorteilhaft, weil der zeitlich begrenzte Nachteil im Zeitraum bis zur Booster-Impfung durch den nachfolgenden, besseren Herdenschutz kompensiert wird. Mehrere europäische Staaten (z. B. Frankreich, die Niederlande, die Schweiz, Österreich) haben in den letzten Jahren ihr Impfprogramm von einem 3+1- auf ein 2+1-Schema umgestellt.

Literaturrecherche

Mitarbeiter der STIKO-Geschäftsstelle am RKI haben eine zweistufige Literaturrecherche durchgeführt. In einem ersten Schritt wurde geprüft, ob nach den 2010 durchgeführten WHO-Reviews weitere systematische Reviews zur Wirksamkeit unterschiedlicher PCV-Impfschemata hinsichtlich der Endpunkte IPD, nasopharyngeales Pneumokokken-Trägertum (*nasopharyngeal carriage*, NPC), Pneumonie,

Immunogenität oder Herdenschutz veröffentlicht wurden. Dazu wurde am 14. April 2014 eine systematische Recherche in den Datenbanken MEDLINE (ME60), EMBASE (EM74), *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (CDAR94) und *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR93) für den Zeitraum ab 1. Januar 2011 (Veröffentlichungsdatum) durchgeführt (Suchstrategie siehe Anhang unter www.rki.de > Infektionsschutz > *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 36 > Anhang). Die resultierenden 48 Treffer wurden von zwei RKI-Mitarbeitern unabhängig voneinander durchgesehen. Nach der Prüfung der Abstracts bzw. Volltexte auf Relevanz verblieben 5 Publikationen. Dabei handelte es sich ausnahmslos um die oben erwähnten von der WHO in Auftrag gegebenen und 2014 publizierten Reviews.^{11,14,15,17,18}

In den WHO-Reviews wurden Studien aus allen Regionen der Welt berücksichtigt, also auch aus Ländern bzw. Bevölkerungsgruppen, deren Lebensverhältnisse mit der Situation in Deutschland nicht vergleichbar sind. Auch Studien mit in Entwicklung befindlichen Impfstoff-Kandidaten, die aber nie zugelassen wurden, sind in den Reviews enthalten. Für unsere weiteren Analysen haben wir entsprechend der von der STIKO definierten PICO-Fragen (s. Tab. 2) nur solche Studien aus den WHO-Reviews berücksichtigt, auf die folgende Kriterien zutreffen:

- ▶ Studien in Ländern bzw. Populationen, die mit den deutschen Lebensverhältnissen vergleichbar sind (d. h. Ausschluss von Studien in Entwicklungsländern oder indigenen Bevölkerungen)
- ▶ Verwendung eines aktuell oder in der Vergangenheit in Deutschland zugelassenen Impfstoffs (PCV7, PCV10, PCV13)
- ▶ Daten zur Wirksamkeit gegen einen der Endpunkte, die die STIKO für die Entscheidung über das zukünftige Impfschema als kritische Endpunkte eingestuft hat:
 - IPD durch im Impfstoff enthaltene Serotypen (= Vakzine-Typen, VT) bei Kindern bis zum Alter von 5 Jahren (entsprechend des primären Impfziels)
 - nasopharyngeales Trägertum von VT bei Kindern bis zum Alter von 5 Jahren (als Marker für Herdenprotektion).

Zur Aktualisierung der Suchergebnisse haben wir unter Verwendung der o. g. Kriterien am 10. Juni 2014 zusätzlich eine systematische Literaturrecherche nach ab 2010 veröffentlichten (im WHO Report noch nicht systematisch berücksichtigten) Publikationen mit Daten zur Wirksamkeit des 3+1- oder 2+1-Impfschemas durchgeführt (Suchstrategie s. Anhang unter www.rki.de > Infektionsschutz > *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 36 > Anhang). Primäres Ziel war es, Studien mit einem direkten Vergleich des 2+1- und 3+1-Impfschemas zu finden. Zusätzlich wurden Studien eingeschlossen, die eines dieser beiden Impfschemata mit einer Kontrollgruppe (keine Impfung, Placebo oder Impfung gegen einen anderen Erreger als Pneumokokken) verglichen haben. Das Veröffentlichungsjahr 2010 wurde in die Suche einbezogen, um zu validieren, dass mit unserer Suchstrategie die den o. g. Kriterien entsprechenden Studien aus dem WHO-Review ebenfalls gefunden werden konnten.

Die Datenbasis für die folgenden Auswertungen besteht aus 21 Studien zum Endpunkt IPD und 5 Studien zum Endpunkt nasopharyngeales Trägertum. Soweit zu einem Endpunkt mehrere Studien desselben Studientyps (z. B. randomisierte kontrollierte Studien) vorliegen, haben wir diese in Meta-Analysen basierend auf *Random-Effects-Modellen* zusammengefasst. Dazu wurde die Software *Review Manager Version 5.2*²³ verwendet. Bei Impact-Studien war keine Meta-Analyse möglich, weil die hierzu erforderlichen detaillierten Daten nicht in allen Publikationen angegeben sind.

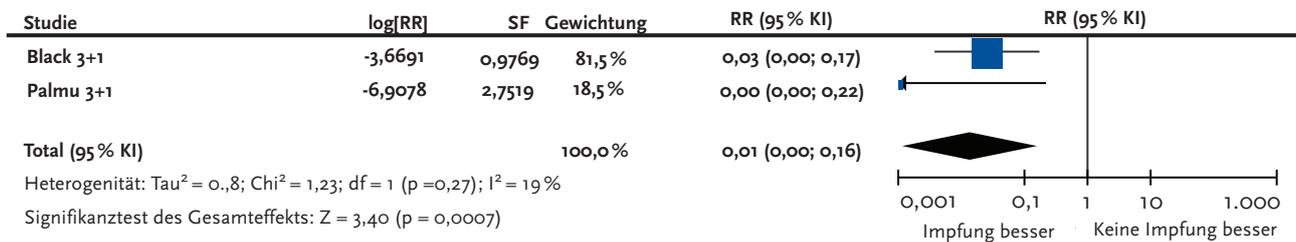
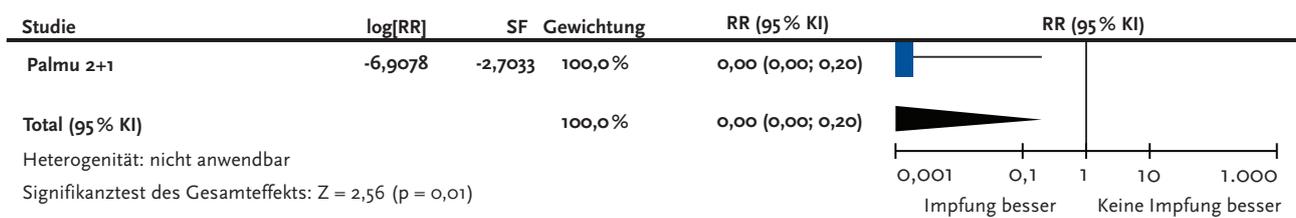
Die Qualität der Evidenz wurde nach der Methodik der *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) *Working Group* beurteilt.²⁴ Nach GRADE ist die Qualität der Evidenz ein Maß für das Vertrauen in die Korrektheit des Effektschätzers. Die Qualitätsbeurteilung erfolgt – getrennt für jeden einzelnen untersuchten Endpunkt – in 4 Stufen (hoch – moderat – niedrig – sehr niedrig).

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

Population	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Kinder unter 5 Jahren ▶ Länder/Bevölkerungsgruppen, die mit den deutschen Lebensverhältnissen vergleichbar sind
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Impfung mit PCV7, PCV10 oder PCV13 ▶ 2+1- oder 3+1-Schema (davon mindestens 2 Dosen im Alter < 7 Monate)
Vergleichs-Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ▶ direkter Vergleich 3+1- und 2+1-Schema oder ▶ keine Impfung, Placebo oder Impfung gegen einen anderen Erreger als Pneumokokken oder ▶ Impact-Studien (= Vorher-/Nachher-Vergleich)
Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> ▶ IPD durch Vakzine-Serotypen (VT-IPD) ▶ nasopharyngeales Trägertum von Vakzine-Serotypen

Abbildung 3: Vakzine Effektivität (VE) gegen VT-IPD in RCTs

$$VE = (1-RR) \times 100$$

a: 3+1-Schema, Per-Protokoll-Analyse**b: 2+1-Schema, Per-Protokoll-Analyse**

RR = Relatives Risiko, SF = Standardfehler

Ergebnisse**Vakzine-Effektivität gegen IPD***Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)*

Es wurden 2 RCTs mit dem Endpunkt IPD durch Vakzine-Serotypen (VT-IPD) bei Kindern identifiziert.^{25,26} Die Ergebnisse sind in Form von *forest plots* in Abbildung 3 wiedergegeben.

Bei Black et al.²⁵ handelt es sich um eine 1995–1999, also vor Zulassung von PCV7, in Kalifornien durchgeführte Studie, bei der ca. 22.000 gesunde Säuglinge in einem 3+1-Schema randomisiert entweder PCV7 oder eine Kontroll-Vakzine (Meningokokken-C-Impfstoff) bekamen. Die Vakzine-Effektivität (VE) gegen VT-IPD betrug bei vollständig geimpften Kindern (Per-Protokoll-Analyse) 97,4 % (95 % KI 82,7–99,9). In der *intention-to-treat* (ITT)-Analyse, also inklusive nur teilweise geimpfter Kinder, betrug die VE 93,9 % (95 % KI 79,6–98,5).

Palmu et al.²⁶ untersuchten 2009–2012 die Vakzine-Effektivität von PCV10 in Finnland in Form einer Cluster-randomisierten klinischen Studie mit drei Armen: PCV10 im 3+1-Schema vs. PCV10 im 2+1-Schema vs. Kontrollgruppe (Impfung altersabhängig gegen Hepatitis A oder B). In der Nachbeobachtungszeit (ca. 21.000 Personenjahre pro Arm) traten in der Kontrollgruppe 12 VT-IPD-Fälle, in der 2+1-Gruppe 1 Fall und in der 3+1-Gruppe keine Fälle auf. In der publizierten ITT-Analyse (d.h. unter Einschluss von Kindern, die noch nicht die vollständige Impfserie erhalten haben) war die VE für das 3+1-Schema 100 % (95 % KI 83–100) und für das 2+1-Schema 92 % (95 % KI 58–100). Der einzige Fall im 2+1-Arm trat 12 Tage nach der

1. Impfstoffdosis auf, d. h. er erlaubt keine Aussage über die VE des vollständigen 2+1-Schemas. Da unter vollständig geimpften Kindern (Per-Protokoll-Analyse) weder im 3+1-Arm noch im 2+1-Arm IPD-Fälle auftraten, lag die beobachtete VE identisch bei 100 % mit 95 % Konfidenzintervallen von 78–100 % für das 3+1-Schema und 80–100 % für das 2+1-Schema (Palmu, persönliche Kommunikation 14. November 2014).

Beobachtungsstudien

In den USA wurde die Effektivität des 3+1- und 2+1-Schemas bereits 2001–2003 in Form einer Fall-Kontroll-Studie von Whitney et al.²⁷ vergleichend untersucht. Diese Daten sind in einer neueren Publikation²⁸ enthalten, wo die Ergebnisse von Whitney et al. mit den unter Anwendung eines anderen Studiendesigns, der sog. Broome-Methode²⁹, erzielten Ergebnissen verglichen werden. Dieses Studiendesign wird auch „indirekte Kohortenstudie“ genannt. Trotz dieses Namens handelt es sich dabei um einen Sonderfall einer Fall-Kontroll-Studie, bei der Erkrankungen durch VT als *Fälle* und Erkrankungen durch Nicht-VT als *Kontrollen* dienen (im Englischen auch *case-case comparison* genannt). Unter der Annahme, dass die Impfung keine Effektivität gegen nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen hat, sollte die Impfquote unter den an Nicht-VT Erkrankten der Impfquote unter gesunden Kontrollen entsprechen.

De Serres et al.²⁸ kamen mit der Broome-Methode zu sehr ähnlichen Ergebnissen wie die ursprüngliche Fall-Kontroll-Studie von Whitney et al. Zusätzlich haben sie insgesamt 2.680 IPD-Fälle aus den Jahren 2001–2009 mit der Broome-Methode untersucht, es ist damit die größte publizierte Studie dieser Art. In dieser Analyse war die Effektivität gegen

VT-IPD für das 2+1-Schema mit 89 % (95 % KI: 74–95) etwas geringer als für das 3+1-Schema mit 98 % (95 % KI: 97–99). In weiteren Studien nach der Broome-Methode wurde die Effektivität des 3+1-Schemas in den USA (Mahon et al. 2006³⁰) und Deutschland (Rückinger et al. 2010³¹) untersucht. Die Effektivität des 2+1-Schemas wurde mit der Broome-Methode in England und Wales (Andrews et al. 2011³²) und mit einer klassischen Fall-Kontroll-Studie mit gesunden Kontrollen in Quebec/Kanada untersucht (Deceuninck et al. 2010³³).

Die im Rahmen dieser Auswertung durchgeführte Meta-Analyse zeigt für die Studien mit 3+1-Schema eine gepoolte Effektivität von 97 % (95 % KI 93–99 %). Die gepoolte Effektivität der Studien mit 2+1-Schema liegt etwas niedriger bei 91 % (81–96 %) bei jedoch sich überschneidenden Konfidenzintervallen (s. Abbildung 4a + b).

Erfahrungsgemäß erhält in der praktischen Umsetzung ein Teil der Kinder nur die primäre Impfserie, d. h. die ersten 2 bzw. 3 Impfstoffdosen in den ersten 7 Lebensmonaten oder eine verspätete Booster-Impfung im 2. Lebensjahr. Wir haben deshalb auch Daten zur Effektivität nach 2+0 bzw. 3+0 Impfstoffdosen analysiert. De Serres et al.²⁸ fanden für beide Schemata eine identische Effektivität von 96 % mit einem 95 % KI von 94–97 % bzw. 94–98 %. Es ist zu beachten, dass sich diese Impfeffektivitäten überwiegend auf einen kurzen Nachbeobachtungszeitraum beziehen, da viele dieser Kinder doch noch irgendwann eine Booster-Dosis erhalten.

In der Meta-Analyse waren die gepoolten Effektivitäten für das 3+0- und das 2+0-Schema nahezu identisch: 92 % (73–97 %) für das 3+0-Schema und 91 % (75–97 %) für das 2+0-Schema (s. Abbildung 4c + d).

Impact-Studien

Der epidemiologische Effekt eines Impfprogramms auf Bevölkerungsebene lässt sich durch sog. Impact-Studien messen, d. h. Studien, in denen die Inzidenz von IPD vor und nach Einführung der generellen Säuglingsimpfung untersucht wird. Studien dieser Art liegen sowohl aus Ländern mit einem 3+1- als auch solchen mit einem 2+1-Schema vor und sind überwiegend neueren Datums, so dass sie im WHO-Review nicht enthalten waren. Die in einem Land erreichte Impfquote hat erheblichen Einfluss auf den Impact eines Impfprogramms. Wir haben die Auswertung deshalb auf Daten aus Populationen mit einer Impfquote von mind. 75 % (vergleichbar der Situation in Deutschland) beschränkt. Die Darstellung erfolgt in den Altersgruppen < 24 Monate (Zielgruppe der Impfung), 24 bis 59 Monate (anfangs nur indirekter Schutz durch Herdenprotektion, mit zunehmender Dauer der Impfprogramme zunehmender Anteil von im Säuglingsalter geimpften Kindern), sowie für die beiden Altersgruppen kombiniert. Nicht in allen Publikationen werden Daten für alle drei Altersgruppen berichtet, so dass einzelne Länder nicht in allen Abbildungen vertreten sind.

Entsprechend dieser Suchstrategie wurden 14 Impact-Studien identifiziert und in die Analyse eingeschlossen, darunter Studien aus 6 Ländern bzw. Provinzen mit einem 2+1-Impfschema (Dänemark³⁴, Norwegen^{35,36}, England & Wales³⁷, Schottland³⁸, Israel³⁹, Kanada/Quebec⁴⁰) und aus 5 Ländern bzw. Provinzen mit einem 3+1-Impfschema (Deutschland¹³, die Niederlande^{41,42}, die USA/Tennessee⁴³, Kanada/Alberta⁴⁴, Kanada/Ontario⁴⁵), s. Abbildung 5 und 6. Es handelt sich um Impfprogramme mit PCV7, entsprechend beziehen sich die angegebenen Inzidenzen auf IPD-Fälle durch PCV7-Serotypen (VT-IPD).

Abbildung 5 zeigt den zeitlichen Verlauf der VT-IPD-Inzidenz vor und nach Einführung des Impfprogramms. Abbildung 6 zeigt den Rückgang der Inzidenz (in Prozent der Inzidenz vor Einführung des Impfprogramms) in den ersten 4 Jahren nach Einführung der Routineimpfung mit PCV7 (s. Abb. 6a) sowie im weiteren Verlauf (s. Abb. 6b). In allen Ländern sank die VT-IPD-Inzidenz drastisch und > 4 Jahre nach Beginn des Impfprogramms traten unabhängig vom Impfschema kaum noch IPD-Fälle durch PCV7-Serotypen auf. Ein Wirksamkeitsunterschied zwischen dem 2+1- und 3+1-Schema ist nicht erkennbar.

Die Gründe für die teilweise sehr unterschiedlichen Ausgangsinzidenzen in den einzelnen Ländern sind unklar. Die scheinbar sehr niedrige Ausgangsinzidenz in Deutschland ist – zumindest teilweise – dadurch bedingt, dass in Deutschland seltener als in manchen anderen Industrieländern Blutkultur-Untersuchungen erfolgen.

Wirksamkeit gegen nasopharyngeales Trägertum

RCTs und Beobachtungsstudien

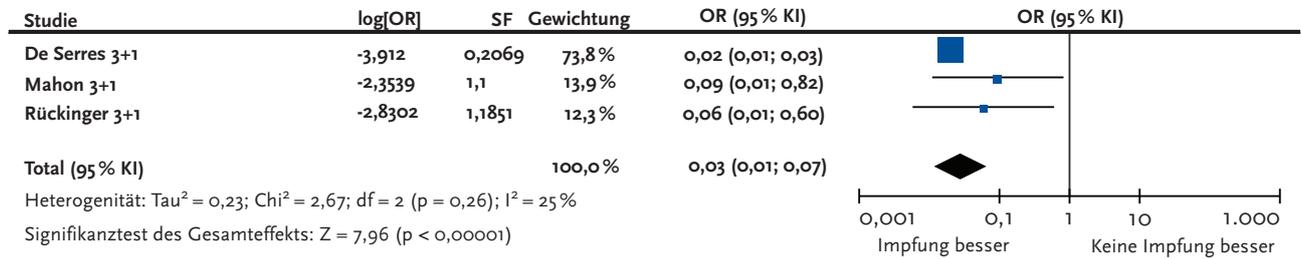
Ein RCT mit einem direkten Vergleich zwischen 3+1- und 2+1-Impfschema wurde 2005–2008 in Israel durchgeführt (Dagan et al., 2012⁴⁶). Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert 2 oder 3 Impfstoffdosen PCV7 im Alter von 2 bis 6 Monaten sowie eine Booster-Dosis im Alter von 12 Monaten. Nasopharyngeale und oropharyngeale Abstriche wurden im Alter von 7 und 12 Monaten (vor Booster-Dosis) sowie mit 13, 18, 19, 24 und 30 Monaten gemacht (ca. 160 Kinder pro Studienarm). Wie aus Abbildung 7a ersichtlich lag die Prävalenz des Trägertums von VT-Pneumokokken (unteres Linienpaar) bei 16–21 % vor Booster-Dosis und 11–16 % nach Booster-Dosis. Die Prävalenz von Nicht-VT-Pneumokokken lag bei 28–35 % vor Booster-Dosis und 38–42 % nach Booster-Dosis (mittleres Linienpaar). Die Prävalenzunterschiede zwischen den beiden Impfschemata waren nicht signifikant.

In den Niederlanden erhielten Säuglinge 2005–2006 in einem 3-armigen RCT (ca. 330 Kinder pro Studienarm) PCV7 nach dem 2+0- oder dem 2+1-Schema oder keine Impfung (van Gils et al., 2009)⁴⁷. Nasopharyngeale Abstriche wurden mit 12, 18 und 24 Monaten gemacht. Die Träger-Prävalenz von VT-Pneumokokken war bei geimpften Kindern auf das 0,4–0,6-fache der Prävalenz in der un-

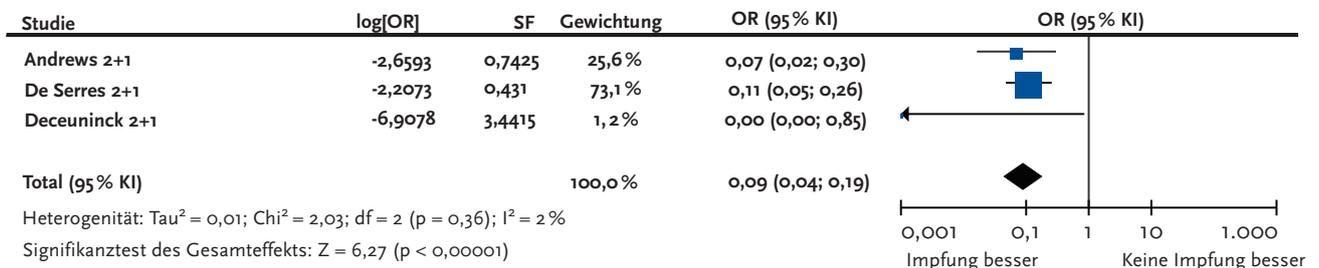
Abbildung 4: Vakzine-Effektivität (VE) gegen VT-IPD in Studien mit der Broome-Methode

inkl. einer klassischen Fall-Kontroll-Studie,³³ $VE = (1-OR) \times 100$

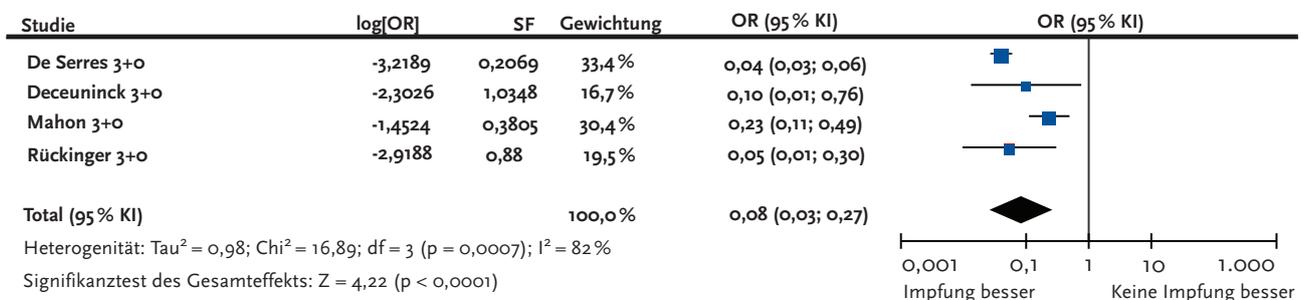
a: 3+1-Schema



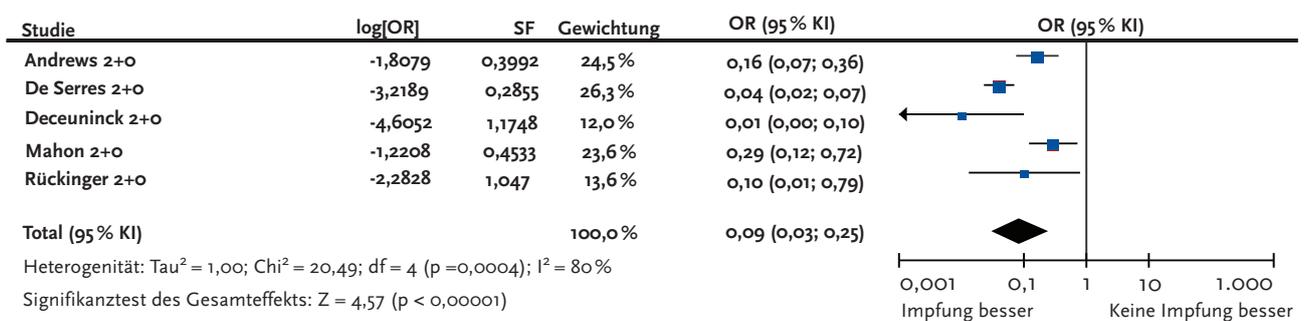
b: 2+1-Schema



c: 3+0-Schema



d: 2+0-Schema



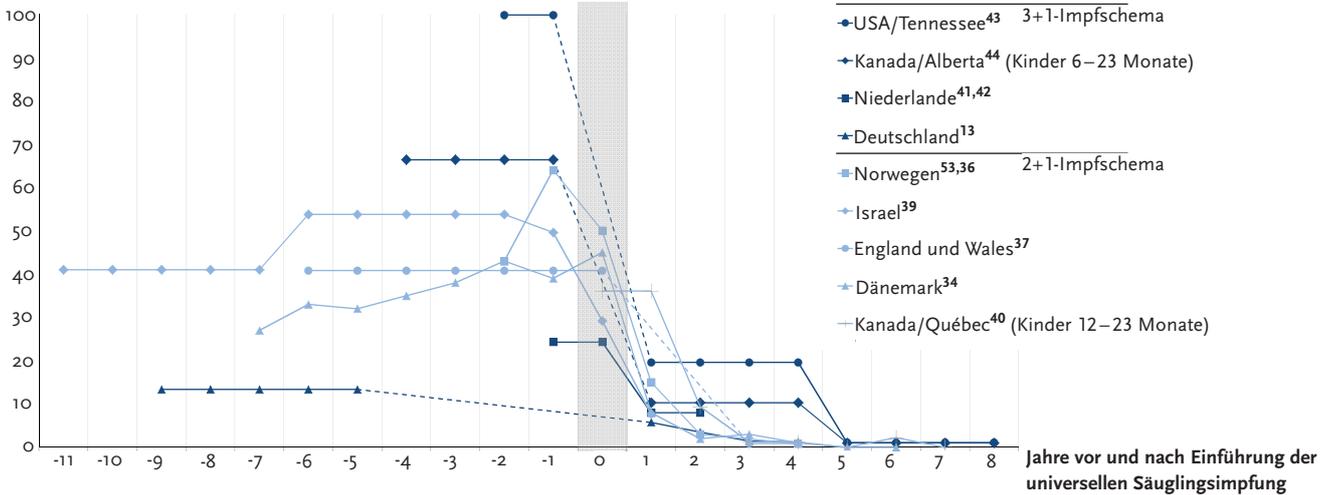
OR = Odds Ratio, SF = Standardfehler

Abbildung 5: Verlauf der Inzidenz von IPD durch PCV7-Serotypen vor und nach Einführung der universellen Säuglingsimpfung mit PCV7, Daten aus Impact-Studien

Sofern in den ausgewerteten Publikationen Angaben einer mittleren Inzidenz über einen Zeitraum von mehreren Jahren gemacht werden, wird dies in den Abbildungen aus darstellungstechnischen Gründen als gleichbleibende Inzidenz für jedes der entsprechenden Jahre wiedergegeben.

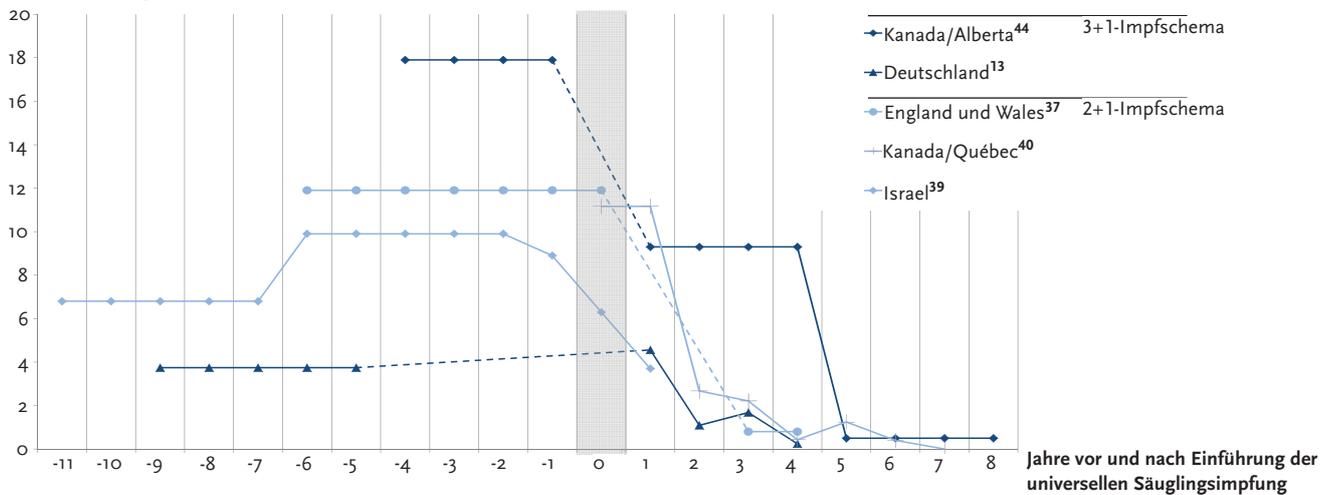
a: Kinder im Alter 0 bis < 24 Monate

VT-IPD-Inzidenz/100.000



b: Kinder im Alter 24 bis < 60 Monate

VT-IPD-Inzidenz/100.000



c: Kinder im Alter 0 bis < 60 Monate

VT-IPD-Inzidenz/100.000

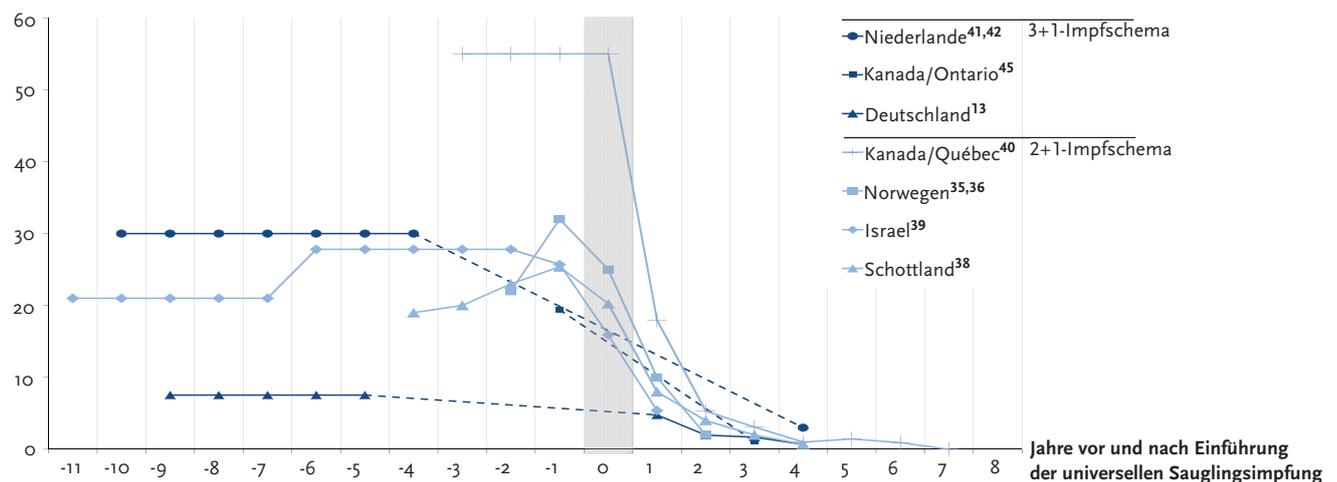
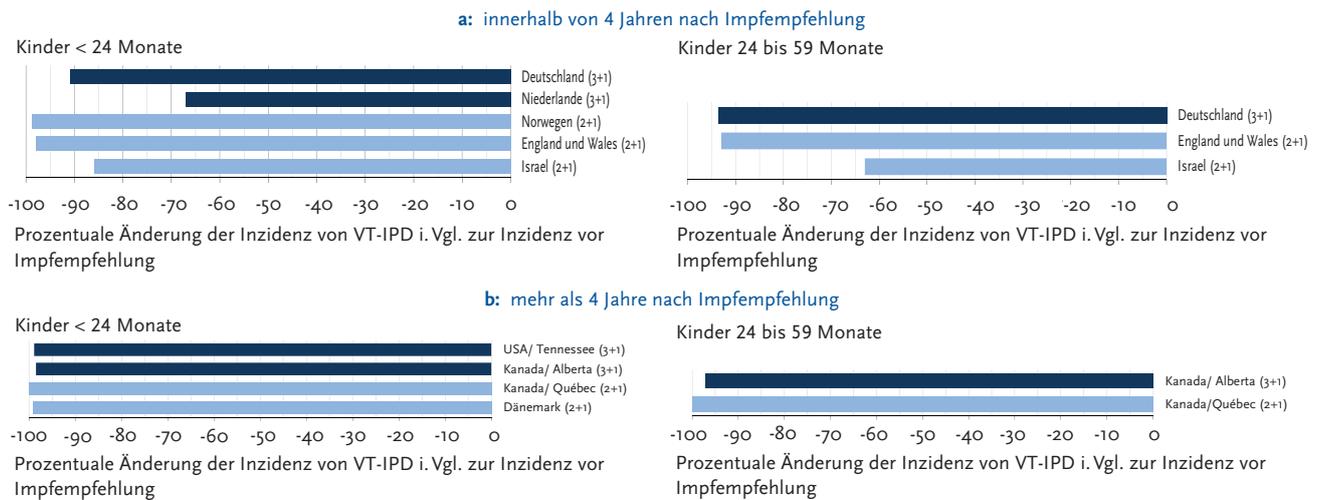


Abbildung 6: Rückgang der Inzidenz von IPD durch PCV7-Serotypen (VT-IPD) in Impact-Studien

geimpften Kontrollgruppe erniedrigt. Zwischen den beiden Impfschemata bestand nur im Alter von 18 Monaten ein signifikanter Unterschied (niedrigere Trägerprävalenz bei 2+1-Geimpften), s. Abbildung 7b.

In der Tschechischen Republik wurde in einer nicht-randomisierten Kohortenstudie die Träger-Prävalenz von VT-Pneumokokken bei Kindern nach PCV10-Impfung mit dem 3+1-Schema im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Impfung mit Meningokokken ACWY-Impfstoff) untersucht (Prymula et al., 2011⁴⁸). Die Trägerprävalenz war in der PCV10-geimpften Gruppe im Alter von 12, 15–18 und 24–27 Monaten auf das 0,65–0,72-fache der Prävalenz in der Kontrollgruppe erniedrigt, s. Abbildung 7b.

Impact-Studien

Querschnittsstudien zum nasopharyngealen Trägertum vor und nach Einführung der allgemeinen Säuglingsimpfung liegen aus England (2+1-Impfschema)⁴⁹ und den Niederlanden (3+1-Impfschema)⁵⁰ vor. In beiden Ländern wurde ein vergleichbar starker Rückgang der Trägerprävalenz von Vakzine-Serotypen beobachtet (s. Abb. 8).

Die Daten aus England zeigen, dass die Prävalenz der 6 zusätzlichen Serotypen in PCV13 („PCV(13–7)“) während des PCV7-Impfprogramms relativ konstant geblieben ist, nach dem Wechsel zu PCV13 (4 Jahre nach Beginn des PCV7-Impfprogramms) aber ebenfalls deutlich abgenommen hat. Die beobachteten Rückgänge der Träger-Prävalenz gehen deutlich über die in den oben beschriebenen Kohortenstudien^{47,48} beobachtete Effektivität hinaus, was für einen Herdenschutz-Effekt spricht.

Evidenzbewertung

Generell gelten nach GRADE die Ergebnisse aus methodisch einwandfreien RCTs als die vertrauenswürdigste Evidenz. Entsprechend hat die STIKO für die beiden untersuchten Endpunkte IPD durch Vakzine-Serotypen (VT) und nasopharyngeales Trägertum von VT jeweils die Evi-

denz aus den verfügbaren RCTs nach den Kriterien des GRADE-Systems bewertet und in Evidenzprofilen dargestellt (s. Anhang unter www.rki.de > Infektionsschutz > *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 36 > Anhang, Tab. 4 und 5).

Endpunkt IPD

Bezüglich des Endpunktes IPD wiesen die beiden verfügbaren RCTs ein geringes Verzerrungspotenzial (*risk of bias*) auf. Allerdings traten in beiden Studien nur sehr wenige Fälle auf (in dem einzigen RCT mit 2+1-Impfschema²⁶ gar keine Fälle), so dass die statistische Power für einen aussagekräftigen Effektivitätsvergleich zwischen den beiden Impfschemata gering ist. Dies wurde nach GRADE als „Impräzision“ gewertet und die Qualität der Evidenz deshalb mit der zweithöchsten Stufe „moderat“ bewertet.

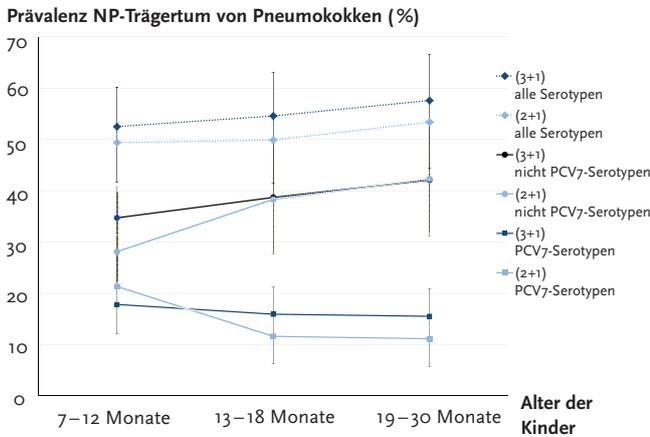
Unterstützende Evidenz liegt aus Fall-Kontroll-Studien und Impact-Studien vor. Die Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studien (s. Abb. 4) sind – wie die Ergebnisse der RCTs – sowohl mit einer identischen als auch einer etwas geringeren Wirksamkeit des 2+1-Schemas i. Vgl. zum 3+1-Schema vereinbar. Die Impact-Studien aus insgesamt 11 Ländern bzw. Provinzen zeigen einen sehr starken Rückgang der Inzidenz von VT-IPD nach Einführung der PCV-Impfung unabhängig vom verwendeten Impfschema. Impact-Studien gehören zur Gruppe der sog. ökologischen Studien, die grundsätzlich zahlreichen potenziellen Verzerrungsmöglichkeiten (*confoundern*) unterliegen. Jedoch spricht die Tatsache, dass in verschiedenen Ländern und zu verschiedenen Zeitpunkten sehr ähnliche Inzidenz-Rückgänge beobachtet wurden, dafür, dass es sich um einen kausalen Zusammenhang handelt.

Endpunkt nasopharyngeales Trägertum

Die Wirksamkeit gegen nasopharyngeales Trägertum ist für das Zustandekommen des Herdenschutzes in höheren Altersgruppen maßgeblich. Ein direkter Vergleich von 2+1- und 3+1-Schema wurde nur in einem RCT durchgeführt. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der

Abbildung 7: Prävalenz des nasopharyngealen (NP) Trägertums von Pneumokokken bei Kindern in Abhängigkeit vom Impfschema

a: direkter Vergleich 2+1- vs. 3+1-Schema mit PCV7 in einem RCT in Israel⁴⁶



Serotyp 6A wurde – im Gegensatz zu den Abbildungen in der Originalpublikation – zu den Nicht-VT gerechnet. Die Fehlerbalken geben das 95% Konfidenzintervall der Differenz zwischen den Prävalenzen an.

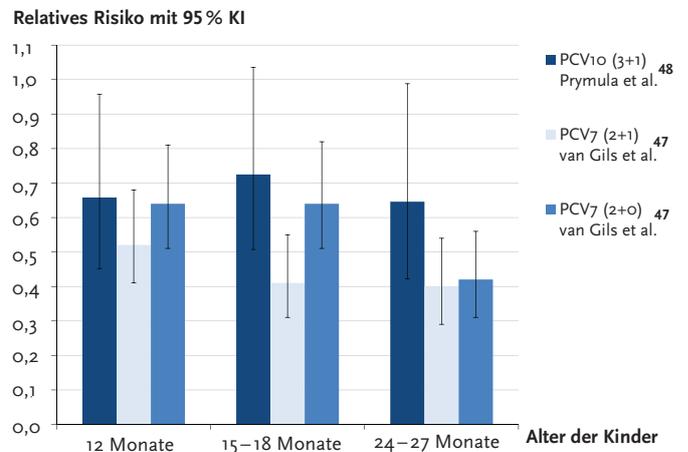
Trägerprävalenz, weder für Pneumokokken der Vakzine-Serotypen noch für Pneumokokken anderer Serotypen. Die Qualität der Evidenz aus diesem RCT wird nach GRADE mit der zweithöchsten Stufe „moderat“ bewertet, da die weiten Konfidenzintervalle keine zuverlässige Aussage über die relative Wirksamkeit der beiden Impfschemata zulassen (Herabstufung der Evidenzqualität aufgrund von Impräzision). Ähnliches gilt für die beiden Studien, die das 2+1- bzw. 3+1-Schema jeweils gegen eine ungeimpfte Kontrollgruppe untersucht haben. Zwei Impact-Studien zeigten einen deutlichen und ähnlich starken Rückgang der VT-Trägerprävalenz für beide Impfschemata. Zusammengefasst findet sich kein Hinweis auf eine schlechtere Wirksamkeit des 2+1-Schemas im Hinblick auf nasopharyngeales Trägertum, wobei die Evidenzqualität als „moderat“ bewertet wurde.

Monitoring der Effekte der veränderten Impfpfempfehlung

In Ländern, in denen bereits seit mehreren Jahren nach dem 2+1-Schema geimpft wird, wurde ein ebenso starker Rückgang der VT-IPD-Inzidenz beobachtet wie in Ländern mit 3+1-Schema. Eine möglicherweise etwas schlechtere Effektivität des 2+1-Schemas gegen VT-IPD kann anhand der verfügbaren Evidenz dennoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Tabelle 3 zeigt eine Abschätzung, wie viele zusätzliche IPD-Fälle durch PCV13-Serotypen es in Deutschland bei einem Wechsel zu einem 2+1-Schema unter bestimmten Annahmen möglicherweise geben könnte.

Um frühzeitig erfassen zu können, ob es durch die Umstellung auf ein 2+1-Impfschema eventuell zu einer Zunahme von IPD-Fällen kommt, ist die Fortführung der bestehenden Surveillance-Systeme PneumoWeb und ESPED dringend erforderlich. Die Capture-Recapture-Analyse der Meldungen aus diesen beiden Systemen erlaubt eine verlässliche Abschätzung der IPD-Inzidenz bei Kindern und

b: Relatives Risiko für NP-Trägertum von Vakzine-Serotypen bei Geimpften im Vergleich zu Ungeimpften



Jugendlichen in Deutschland. Da in ESPED auch der Impfstatus dokumentiert wird, können auch eventuelle Impfdurchbrüche erkannt werden.

Ob sich die Änderung des Impfschemas positiv auf die Impfquote auswirken wird, ist schwer abzuschätzen. Aufgrund der geringeren Anzahl an Impfstoffdosen erscheint eine bessere Akzeptanz der Impfpfempfehlung und damit eine Steigerung der Impfquote zumindest möglich. Die Änderung des Impfschemas sollte von allen Meinungsbildnern zum Anlass genommen werden darauf hinzuweisen,

Tabelle 3: Absolute Fallzahlen IPD mit PCV13-Serotypen bei Kindern < 5 Jahre in Deutschland bei unterschiedlichen Annahmen zur Impfeffektivität

	angenommene Impfeffektivität	VT-IPD-Fälle bei Kindern < 5 Jahre (n) ^a	verhinderte Fälle (n) ^b
keine Impfung	0	350	0
obere 95 % KI-Grenze 3+1	0,99	0	350
VE des 3+1-Schema^c	0,97	11	340
untere 95 % KI-Grenze 3+1	0,93	25	326
obere 95 % KI-Grenze 2+1	0,96	14	336
VE des 2+1-Schema^c	0,91	32	319
untere 95 % KI-Grenze 2+1	0,81	67	284

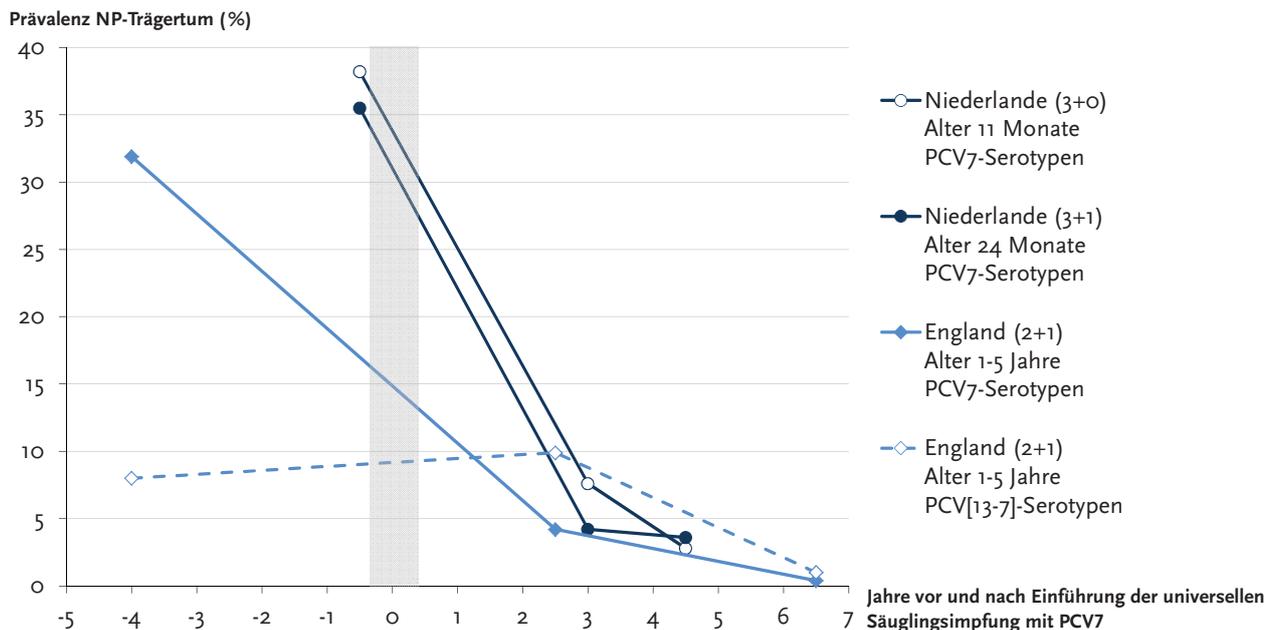
^a Die geschätzte Zahl der IPD-Fälle durch PCV13-Serotypen beruht auf einer Capture-Recapture-Analyse aus der Klinik- und Laborsurveillance 1997–2001, vor Einführung der universellen PCV-Säuglingsimpfung (unveröffentlichte Daten von RKI und ESPED)

^b Zur Simulation des Herdenschutzes wurde eine Impfquote von 100 % angenommen.

^c Punktschätzer aus der Meta-Analyse (s. Abb. 4)

KI = Konfidenzintervall, VE = Vakzine-Effektivität, VT = PCV13-Vakzine-Serotypen

Abbildung 8: Rückgang der Prävalenz des nasopharyngealen (NP) Trägertums mit Pneumokokken von Vakzine-Serotypen bei Kindern seit Einführung der universellen Säuglingsimpfung



In beiden Ländern wurde das Impfprogramm mit PCV7 begonnen. In England erfolgte nach 4 Jahren ein Wechsel zu PCV13, in den Niederlanden nach 5 Jahren zu PCV10.^{49, 50}

dass der bestmögliche Schutz nur dann erreicht wird, wenn möglichst alle Kinder vollständig und im jeweils empfohlenen Alter geimpft werden.

Um zeitnah Informationen zur Umsetzung der Impfempfehlung zu generieren, ist die Fortführung der Analyse der entsprechenden Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV-Impfsurveillance) unverzichtbar. Die gesetzlich verankerte Erfassung des Impfstatus bei den Schuleingangsuntersuchungen ist dazu nicht ausreichend, weil das Alter bei Impfung nicht erfasst wird und weil die Informationen zu den Impfquoten erst mit mehrjähriger Verzögerung erhoben werden, nämlich erst, wenn die Kinder, die im 1. Lebensjahr geimpft wurden bzw. geimpft werden sollten, das Einschulungsalter erreichen.

Rationale für eine Änderung des bestehenden Impfschemas

Auf Basis der vorliegenden Evidenz konnte beim Vergleich des 3+1- mit dem 2+1-Impfschema kein signifikanter Effektivitätsunterschied in Bezug auf die Verhinderung von IPD-Fällen und das nasopharyngeale Trägertum von Pneumokokken der Vakzine-Serotypen identifiziert werden. Eine Umstellung auf das 2+1-Schema hat den Vorteil, dass reifgeborenen Säuglingen eine häufig schmerzhaft

Impfung⁵¹ weniger verabreicht werden muss, die zu keiner nachgewiesenen Verbesserung der Schutzwirkung führt. Die Reduzierung des Impfschemas führt zu deutlichen Kosteneinsparungen und möglicherweise auch zu einer verbesserten Impfschutzwirkung. Da die Effektivität des 2+1-Schemas im Vergleich zum 3+1-Schema möglicherweise um wenige Prozentpunkte geringer ist, kann allerdings nicht sicher ausgeschlossen werden, dass mit einem 2+1-Impfschema einzelne zusätzliche IPD-Fälle auftreten können. Die o.g. Vorteile eines reduzierten Impfschemas überwiegen jedoch im Rahmen einer epidemiologischen Risiko-Nutzen-Bewertung dieses mögliche Risiko. Zur Aufrechterhaltung sowohl des individuellen Impfschutzes als auch für den Herdenschutz ist die dritte Impfstoffdosis im Alter von 11 bis 14 Monaten ausschlaggebend.

Für Frühgeborene (Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche) wird weiterhin das 3+1-Schema mit Impfungen im Alter von 2, 3, 4 und 11 bis 14 Monaten empfohlen, weil in der Zulassung der Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe die Anwendung des 2+1-Impfschemas mangels entsprechender Studien bei Frühgeborenen bisher auf Reifgeborene beschränkt ist.

Literatur:

1. Jackson LA: Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. 6th ed: Elsevier Saunders 2013
2. von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ: Epidemiologie von Pneumokokken-Infektionen bei Kindern. *Kinderärztliche Praxis* 2000;71:435–8
3. Hussain M, Melegaro A, Pebody RG, George R, Edmunds WJ, Talukdar R, et al.: A longitudinal household study of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in a UK setting. *Epidemiol Infect* 2005;133(5):891–8
4. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M: Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011;378(9807):1962–73
5. Rüggeberg JU, Ketteler K, MacKenzie CR, Von Kries R, Reinert RR, Schrotten H: Blood culture sampling rates at a German pediatric university hospital and incidence of invasive pneumococcal disease. *Infection* 2004;32(2):78–81
6. Ständige Impfkommission: Begründung der STIKO-Empfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken vom Juli 2006. *Epid Bull* 2006(31):255–60
7. Kaufman P: Pneumonia in old age; active immunization against pneumonia with pneumococcus polysaccharide; results of a six year study. *Arch Intern Med (Chicago)* 1947;79(5):518–31
8. GlaxoSmithKline: Fachinformation Synflorix. Februar 2014
9. Wyeth: Fachinformation Prevenar 13;2009
10. Spijkerman J, Veenhoven RH, Wijmenga-Monsuur AJ, Elberse KE, van Gageldonk PG, Knol MJ, et al.: Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered according to 4 different primary immunization schedules in infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(9):930–7
11. Deloria Knoll M, Park DE, Johnson TS, Chandir S, Nonyane BA, Conklin L, et al.: Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33 Suppl 2:S119–29
12. Rieck T, Feig M, Eckmanns T, Benzler J, Siedler A, Wichmann O: Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(2):476–84
13. van der Linden M, Weiss S, Falkenhörst G, Siedler A, Imohl M, von Kries R: Four years of universal pneumococcal conjugate infant vaccination in Germany: impact on incidence of invasive pneumococcal disease and serotype distribution in children. *Vaccine* 2012;30(40):5880–5
14. Conklin L, Loo JD, Kirk J, Fleming-Dutra KE, Deloria Knoll M, Park DE, et al.: Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33 Suppl 2:S109–18
15. Fleming-Dutra KE, Conklin L, Loo JD, Knoll MD, Park DE, Kirk J, et al.: Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type nasopharyngeal carriage. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33 Suppl 2:S152–60
16. Loo JD, Conklin L, Deloria Knoll M, Fleming-Dutra KE, Park DE, Kirk J, et al.: Methods for a systematic review of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33 Suppl 2:S182–7
17. Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, Deloria Knoll M, Park DE, Kirk J, et al.: Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33 Suppl 2:S140–51
18. Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, Knoll MD, Park DE, Kirk J, et al.: Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33 Suppl 2:S161–71
19. O'Brien KL, Goldblatt D, Whitney CG: Why do we need a systematic review of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules? *Pediatr Infect Dis J* 2014;33 Suppl 2:S107–8
20. Park DE, Johnson TS, Nonyane BA, Chandir S, Conklin L, Fleming-Dutra KE, et al.: The differential impact of coadministered vaccines, geographic region, vaccine product and other covariates on pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33 Suppl 2:S130–9
21. Whitney CG, Goldblatt D, O'Brien KL: Dosing schedules for pneumococcal conjugate vaccine: considerations for policy makers. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33 Suppl 2:S172–81
22. WHO: Pneumococcal vaccines WHO position paper 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;87(14):129–44
23. The Nordic Cochrane Centre: The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). Version 5.2 ed. Copenhagen 2014
24. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al.: GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383–94
25. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al.: Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(3):187-95.
26. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, et al.: Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet* 2013;381(9862):214–22
27. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al.: Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006;368(9546):1495–502
28. De Serres G, Pilishvili T, Link-Gelles R, Reingold A, Gershman K, Petit S, et al.: Use of surveillance data to estimate the effectiveness of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children less than 5 years of age over a 9 year period. *Vaccine* 2012;30(27):4067–72
29. Broome CV, Facklam RR, Fraser DW: Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine. *N Engl J Med* 1980;303(10):549–52
30. Mahon BE, Hsu K, Karumuri S, Kaplan SL, Mason EO, Jr, Pelton SI: Effectiveness of abbreviated and delayed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine dosing regimens. *Vaccine* 2006;24(14):2514–20
31. Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R: Efficacy of 7-valent pneumococcal conjugate vaccination in Germany: An analysis using the indirect cohort method. *Vaccine* 2010;28(31):5012–6
32. Andrews N, Waight PA, Borrow R, Ladhani S, George RC, Slack MP, et al.: Using the indirect cohort design to estimate the effectiveness of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine in England and Wales. *PLoS One* 2011;6(12):e28435
33. Deceuninck G, De Wals P, Boulianne N, De Serres G: Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine using a 2+1 infant schedule in Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(6):546–9
34. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Molbak K, Slotved HC, et al.: Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* 2014;59(8):1066–73
35. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Ronning K, Vestrheim DF: Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine* 2013;31(52):6232–8
36. Vestrheim DF, Høiby EA, Bergsaker MR, Ronning K, Aaberge IS, Caugant DA: Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2+1 dose schedule. *Vaccine* 2010;28(10):2214–21
37. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC: Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11(10):760–8
38. Lamb KE, Flasche S, Diggle M, Inverarity D, Greenhalgh D, Jefferies JM, et al. Trends in serotypes and sequence types among cases of invasive pneumococcal disease in Scotland, 1999-2010. *Vaccine*. 2013.
39. Ben-Shimol S, Greenberg D, Givon-Lavi N, Elias N, Glikman D, Rubinstein U, et al.: Rapid reduction in invasive pneumococcal disease after

- introduction of PCV7 into the National Immunization Plan in Israel. *Vaccine* 2012;30(46):6600–7
40. De Wals P, Lefebvre B, Markowski F, Deceuninck G, Defay F, Douville-Fradet M, et al.: Impact of 2+1 pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine* 2014;32(13):1501–6
41. Elberse KE, van der Heide HG, Witteveen S, van de Pol I, Schot CS, van der Ende A, et al.: Changes in the composition of the pneumococcal population and in IPD incidence in The Netherlands after the implementation of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2012;30(52):7644–51
42. Rodenburg GD, de Greeff SC, Jansen AG, de Melker HE, Schouls LM, Hak E, et al.: Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2010;16(5):816–23
43. Halasa NB, Grijalva CG, Arbogast PG, Talbot TR, Craig AS, Griffin MR, et al.: Nearly complete elimination of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine serotypes in Tennessee. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(6):604–9
44. Leal J, Vanderkooi OG, Church DL, Macdonald J, Tyrrell GJ, Kellner JD: Eradication of invasive pneumococcal disease due to the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine serotypes in Calgary, Alberta. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(9):e169–75
45. Rudnick W, Liu Z, Shigayeva A, Low DE, Green K, Plevneshi A, et al.: Pneumococcal vaccination programs and the burden of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 1995–2011. *Vaccine* 2013;31(49):5863–71
46. Dagan R, Givon-Lavi N, Porat N, Greenberg D: The effect of an alternative reduced-dose infant schedule and a second year catch-up schedule with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage: a randomized controlled trial. *Vaccine* 2012;30(34):5132–40
47. van Gils EJ, Veenhoven RH, Hak E, Rodenburg GD, Bogaert D, Ijzerman EP, et al.: Effect of reduced-dose schedules with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal pneumococcal carriage in children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(2):159–67
48. Prymula R, Hanovcova I, Splino M, Kriz P, Motlova J, Lebedova V, et al.: Impact of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on bacterial nasopharyngeal carriage. *Vaccine* 2011;29(10):1959–67
49. van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, Harrison TG, 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
50. Spijkerman J, Prevaes SM, van Gils EJ, Veenhoven RH, Bruin JP, Bogaert D, et al.: Long-term effects of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. *PLoS One* 2012;7(6):e39730.
51. Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, John TM, Layton H, Rollinson L, et al.: Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(12):e80–90

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

► Dr. med. Markus Kirchner, Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)
E-Mail: KirchnerM@rki.de

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

Vertrieb und Abonentenservice

E.M.D. GmbH
European Magazine Distribution
Birkenstraße 67, 10559 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 Unkostenbeitrag von € 55,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 5,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

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

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