

Pneumokokkenimpfung: Empfehlungen zur Verhinderung von invasiven Pneumokokkenerkrankungen bei Risikogruppen

Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF), Stand: Februar 2014

Nach einer sorgfältigen Überprüfung der aktuell verfügbaren Daten zu den Pneumokokkenimpfstoffen empfehlen die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) für die Impfung der Risikogruppen das folgende Vorgehen:

- Allen Personen mit einem spezifischen Risiko wird eine einzige Dosis des 13-valenten konjugierten Pneumokokkenimpfstoffs (PCV13) empfohlen (> 1 Dosis bei Kindern < 2 Jahren und bei Transplantatempfängern).
- Es wird empfohlen, diese Impfung vor dem Zeitpunkt des höchsten Risikos zu verabreichen; dieser Zeitpunkt wurde für jede Risikogruppe definiert.
- Auffrischimpfungen oder zusätzliche Impfungen mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PPV23) sind zurzeit nicht mehr empfohlen.
- Eine PCV13-Auffrischimpfung wird vorläufig aufgrund noch ausstehender Daten nicht empfohlen.
- Um die Immunantwort auf PCV13 zu optimieren wird empfohlen, einen Minimalabstand von zwölf Monaten nach der letzten PPV23-Impfung sowie nach Möglichkeit als Vorsichtsmassnahme einen Mindestabstand von vier Wochen zu einer Grippeimpfung einzuhalten.
- Die Basisimpfung aller Personen ab 65 Jahren wird nicht mehr empfohlen.
- Zudem wurden aufgrund der verfügbaren klinischen Daten die Risikogruppen neu und präziser definiert.
- Da PCV13 in der Schweiz nur für Kinder bis 5 Jahre zugelassen ist, können die Kosten bei Personen über 5 Jahren nicht von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen werden.
- Die Empfehlung zur ergänzenden Impfung aller Kinder unter 5 Jahren gegen Pneumokokken besteht unverändert weiter.

EINLEITUNG

Die Einführung des konjugierten Pneumokokkenimpfstoffs hat sich bei Kleinkindern als sehr wirksam und sicher erwiesen. Die hohe Wirksamkeit dieses Impfstoffes bei Kleinkindern, die nachgewiesene Immunogenität bei älteren Personen, die Induktion eines immunologischen Gedächtnisses, keine Hyporesponsi-

veness bei wiederholter Anwendung sind Eigenschaften, welche diesen Impfstoff gerade für Kinder und Erwachsene interessant machen, welche aufgrund von Grundkrankheiten einem hohen Risiko für invasive Pneumokokkenerkrankungen (IPE) ausgesetzt sind. Die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) haben daher die aktuell ver-

fügbaren Daten zu den Pneumokokkenimpfstoffen basierend auf einer eingehenden Literaturreview einer sorgfältigen Überprüfung unterzogen mit dem Ziel, die zurzeit bestmögliche Präventionsstrategie zur Verhinderung von IPE bei Risikogruppen jeden Alters zu empfehlen.

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) sind wichtige Erreger schwerer invasiver bakterieller Infektionen (Pneumonien, Bakteriämie, Sepsis, Meningitis) [1]. Pneumokokken sind zudem die häufigste Ursache der ambulant erworbenen Pneumonie und der akuten Otitis media. In der Schweiz wurden vor Einführung der ergänzenden Impfung bei Kleinkindern jährlich rund 1000 Erkrankungen mit invasiven Infektionen und über 100 Todesfälle gemeldet. Betroffen waren hauptsächlich Erwachsene ab 65 Jahren, Kleinkinder unter 2 Jahren und insbesondere Personen mit chronischen Krankheiten, die sich auf das Immunsystem auswirken. Die durch Pneumokokken verursachte Morbidität und Mortalität ist trotz verfügbarer Antibiotikatherapie hoch. Die Verbreitung von Pneumokokken mit einer Penicillinresistenz oder Multiresistenz bildet ein zusätzliches ernsthaftes Problem.

Seit über 30 Jahren steht ein 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPV23) zur Verfügung, der in der Schweiz bisher allen Personen ab 65 Jahren sowie allen Personen ab 2 Jahren mit chronischen Grundkrankheiten und erhöhtem Risiko für Pneumokokkenerkrankungen zum Schutz vor IPE empfohlen wurde [2,3]. Die Diskussionen um die begrenzte Wirksamkeit dieses Impfstoffs (vor allem bei Personen mit Risikofaktoren) sowie die nach wiederholter Impfung beobachtete Abnahme der Wirkung (Hyporesponsiveness) dürften dazu geführt haben, dass diese Impfung auch in der Schweiz nur sehr begrenzt angewendet wurde. Aufgrund der in der Schweiz vertriebenen Impfdosen dürfte die Durchimpfung bei den ≥ 65 -Jährigen unter 10 % liegen. Die Durchimpfung bei Personen mit einem erhöhten Risiko für eine invasive In-

fektion aufgrund einer Grundkrankheit ist nicht bekannt, hingegen wurden in den letzten Jahren mehr als die Hälfte der IPE in der Schweiz bei Personen mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Infektion (gemäss bisheriger Definition für eine Impfung mit PPV23) gefunden [4].

Einen wesentlichen Fortschritt stellte der im Jahr 2000 primär für Kinder <2 Jahre, welche nicht auf Polysaccharidimpfstoffe reagieren können, zugelassene konjugierte 7-valente Impfstoff (PCV7) dar, welcher in der Schweiz seit 2001 allen Kindern <5 Jahren mit Risikofaktoren und seit Ende 2005 als ergänzende Impfung allen Kindern unter 2 Jahren empfohlen wird [5–8]. PCV7 wurde Ende 2010 durch einen 13-valenten Konjugatimpfstoff (PCV13) ersetzt und allen Kindern unter 5 Jahren als ergänzende Impfung empfohlen [9]. Seit 2012 wird PCV13 auch allen Empfängerinnen und Empfängern von Blut-Stammzellen (Kinder und Erwachsene) empfohlen [10].

Die Impfung mit PCV7 führte bei Kindern unter 2 Jahren zu einem wesentlichen Rückgang der invasiven Pneumokokkenkrankungen (IPE), deren Inzidenz im 2009 erstmals niedriger als bei 50–64-jährigen Personen war. Dieser Rückgang, bedingt durch eine Abnahme der Infektionen durch Pneumokokken-Serotypen, die im Impfstoff enthalten sind, wurde aber etwas geschmälert durch die Zunahme einzelner nicht im Impfstoff enthaltener Serotypen [4,9]. In anderen Ländern konnte, bedingt durch eine Herdenimmunität, zudem eine Abnahme der IPE in den nichtgeimpften Altersgruppen, insbesondere bei den ≥65-Jährigen und bei den Risikogruppen beobachtet werden [11–13]. PCV13 soll nun Personen aller Altersgruppen mit einem erhöhten Risiko für IPE empfohlen werden und PPV23 ablösen.

EPIDEMIOLOGIE IN DER SCHWEIZ

In der Schweiz werden IPE durch das obligatorische Meldesystem erfasst (initiale Labormeldung seit 1999 und Ergänzungsmeldung der Ärzte seit 2001). Die gemeldeten Fälle von IPE haben in den Jahren 2001 bis 2009 von 817 um gut ein Drittel auf 1 104 zugenommen. Die

Zunahme betraf insbesondere die über 50-jährigen Personen. Seit 2010 scheint sich eine Trendumkehr mit einem Rückgang auf 867 Fälle im Jahr 2012 zu zeigen (–21 %), bedingt durch den Rückgang der IPE bei den Kleinkindern und möglicherweise eine gewisse Herdenimmunität seit der Empfehlung von PCV7 als ergänzende Impfung für Kinder unter 2 Jahren Ende 2005 [14]. Im 2013 könnte die Zahl der gemeldeten Fälle allerdings wieder leicht über jener von 2011 liegen. Die höchste Inzidenz mit bis zu 45 Fällen/100'000 Einwohner wurde im 2008/2009 bei den ≥65-Jährigen festgestellt (vgl. Abbildung 1). Bei der am zweithäufigsten betroffenen Gruppe den unter 2-Jährigen hat die Inzidenz von durchschnittlich 27 Fällen/100'000/Jahr im 2002–05 um 70 % auf 8/100'000 im Jahr 2012 abgenommen.

Im Jahr 2010 waren rund 70 % der 2-Jährigen mit mindestens einer Dosis PCV7 geimpft (64 % mit 3 Dosen; Angaben von 11 Kantonen)¹, im Jahr 2011 betrug die Durchimpfung in sieben weiteren Kantonen 81 % (75–89 %) für eine und 76 % (70–84 %) für 3 Dosen.

Von 88 % der IPE der Jahre 2011–12 ist der Serotyp bekannt: 18 % dieser 1599 Fälle entfielen auf PCV7-Serotypen, 65 % auf PCV13-Serotypen, 80 % auf PPV23-Serotypen und 19 % auf andere Serotypen (vgl. Tabelle 1). In den Jahren 2011–12 zeigte sich im Vergleich zu den Jahren 2002–05 in allen Altersgruppen ein Rückgang der IPE, die durch die in PCV7 respektive PCV13 enthaltenen Typen verursacht waren (insgesamt –60 % respektive –16 %). Die Zahl der Fälle, die durch die 6 Typen, die in PCV13 aber nicht in PCV7 enthalten sind, nahm hingegen zu (+54 %). Die Zahl der Fälle durch die 23 Serotypen, die in PPV23 enthalten sind, nahm um 8 % ab, während die Zahl der Fälle, die durch nicht in den Impfstoffen enthaltene Serotypen bedingt waren, zunahm (+34 %). In den Jahren 2002–10 waren 10 % (7–12 %) der IPE durch Serotypen verursacht, die durch PPV23 jedoch nicht durch PCV13 abgedeckt werden. Dieser Anteil betrug 14–28 % in anderen Ländern (D, F, UK, USA) in den Jahren 2004–10 [15]. Bei den über ≥65-Jährigen in der Schweiz variierte dieser Anteil bis 2010 zwi-

schen 6 und 13 % und nahm danach trotz Impfeempfehlung für PPV23 leicht auf 16 % zu (Abbildung 2).

Bei 61 % der invasiven Pneumokokkeninfektionen im Jahr 2012 mit vorhandenen Angaben (n=782) wurde mindestens ein Risikofaktor (gemäss bisheriger Definition für Impfung mit PPV23) angegeben. Am häufigsten wurden Immunsuppression (30 % der Fälle mit Risikofaktoren), chronische Niereninsuffizienz (28 %), chronische Lungenerkrankungen (24 %), Diabetes (20 %) und rekurrende Erkrankungen des Respirationstrakts (15 %) genannt. Patienten im Alter ab 65 Jahren (71 %) und zwischen 50 und 64 Jahren (67 %) wiesen deutlich häufiger Risikofaktoren auf als jüngere Patienten (33 %).

Bei 76 % der im Jahr 2012 gemeldeten Pneumokokkeninfektionen (Geschlechtsverhältnis m:w 1,1:1) wurde eine Pneumonie diagnostiziert, bei 49 % eine Sepsis, bei 4 % eine Meningitis, bei 2 % eine Arthritis und bei 10 % ein anderes klinisches Bild. Die Letalität betrug 10 % und nahm mit dem Alter zu (13 % bei den ≥65-Jährigen). Sie war deutlich höher bei einer Sepsis (16 %) oder einer Meningitis (17 %) als bei einer Pneumonie (9 %). Bei Patienten mit mindestens einem Risikofaktor betrug die Letalität 14 % und war höher als die 4 % bei Patienten ohne bekannte Risikofaktoren. Die höchste Letalität wurde bei Patienten mit Asplenie/Splenektomie (24 %), mit Immunsuppression (17 %) und mit chronischer Niereninsuffizienz (16 %) beobachtet.

Von den 927 im Jahr 2012 am NZPn untersuchten invasiven Isolaten waren 12 % gegen eines der vier getesteten Antibiotika intermediär oder vollständig resistent, 5 % gegen zwei und 5 % gegen drei getestete Antibiotika. Im Vergleich zu den Vorjahren sank der Anteil resistenter Isolate; der Anteil multiresistenter Isolate blieb aber in etwa konstant. Die Anteile der Isolate mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Penicillin (11 %: 8,4 % resistent, 2,2 % intermediär), Cotrimoxazol (13 %) oder Erythromycin (11 %) blieben in etwa auf dem Stand der

¹ www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/02133/index.html?lang=de

Vorjahre. Eine Levofloxacinresistenz wurde in den letzten Jahren nur einmal beobachtet.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass IPE deutliche Auswirkungen auf die Gesundheit der Bevölkerung haben, sowohl von der Anzahl (bis über 1000 Fälle/Jahr) wie auch vom Schweregrad her. Rund 60 % dieser potenziell schweren Krankheiten treten bei Personen mit gut bekannten Risikofaktoren auf.

IMPfung GEGEN PNEUMOKOKKEN

a) Impfstoffe

Zwei Arten von Pneumokokkenimpfstoffen wurden entwickelt und sind auf dem Markt verfügbar: ein 23-valenter Polysaccharidimpfstoff (PPV23) und ein 13-valenter konjugierter Impfstoff (PCV13).

Pneumokokken-polysaccharidimpfstoff (PPV23)
Der in der Schweiz zugelassene 23-valente Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff Pneumovax®-23 enthält pro Dosis je 25 µg der folgenden Pneumokokkenpolysaccharide: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F und als Hilfsstoff Phenol. Der Impfstoff ist für die Impfung von Personen ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen. PPV23 wurde bisher Personen mit einem erhöhten Risiko für IPE (Impfung für Risikogruppen, gemäss Definition im Impfplan 2013) und Personen ab dem Alter von 65 Jahren (Basisimpfung) empfohlen [16].

Konjugierter Pneumokokkenimpfstoff (PCV13)
Der in der Schweiz zurzeit für Kinder bis 5 Jahre zugelassene konjugierte Pneumokokkenimpfstoff Prevenar 13® enthält pro Dosis 2,2 µg Pneumokokkenpolysaccharide der Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F und 23F sowie 4,4 µg des Serotyps 6B, welche an das CRM₁₉₇-Trägerprotein, eine nicht toxische Form des Diphtherietoxins, gebunden sind. Als Hilfsstoffe sind Aluminiumphosphat, Bernsteinsäure und Polysorbat 80 enthalten.

Der seit 30 Jahren erhältliche Polysaccharidimpfstoff und der in den letzten 15 Jahren primär für Kleinkinder entwickelte und bei diesen in

Abbildung 1
Invasive Pneumokokkenerkrankungen 2002–2012
Gemeldete Fälle / 100'000 Einwohner (n = 10'510)

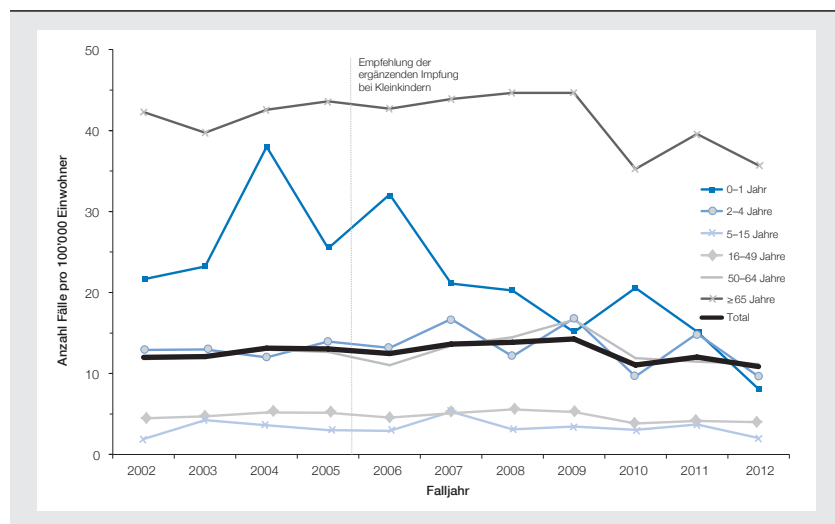
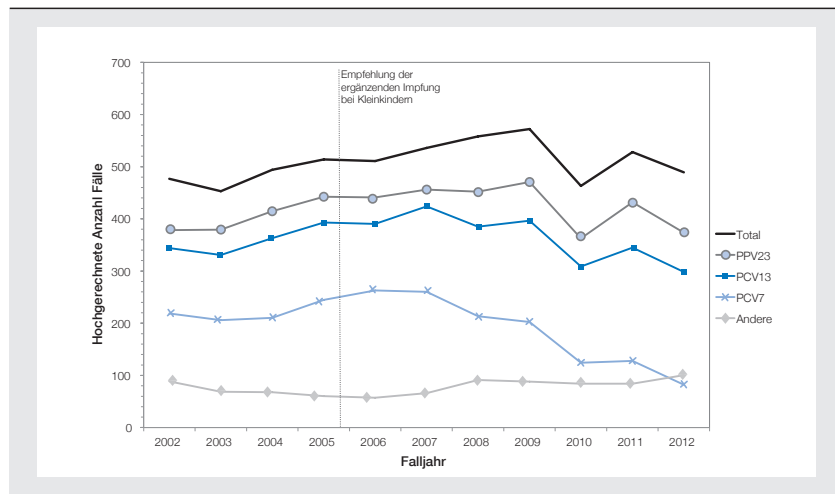


Tabelle 1
Invasive Pneumokokkenerkrankungen 2011–2012
Verteilung der Serotypen (%) nach Art des Impfstoffs (In 12% aller Fälle ist der Serotyp nicht bekannt, n = Fälle mit bekanntem Serotyp)

Alter (Jahre)	n	Serotypen (%)			A
		PCV7	PCV13	PPV23	
0–1	31	16	61	71	29
2–4	50	8	80	84	14
5–15	39	13	77	79	21
16–49	283	17	67	82	18
50–64	295	16	61	77	22
65+	901	21	64	80	18
Total	1599	19	65	80	19

Abbildung 2
Invasive Pneumokokkenerkrankungen bei ≥65-Jährigen, 2002–2012
Gemeldete Fälle nach Serogruppen (hochgerechnet auf Grund der bekannten Serotypen*)



* Die Serotypen 10A, 11A, 17F, 22F und 33F werden erst seit 2010 bestimmt, der Serotyp 6A seit 2005 (davor wurde nur die Serogruppe bestimmt). Die Verteilung dieser Serotypen vor diesen Zeitpunkten wurde proportional zur Verteilung danach angepasst

den letzten 10 Jahren eingesetzte Konjugatimpfstoff zeigen wesentliche Unterschiede im Wirkungsmechanismus, welche für die Impfung von IPE-Risikopatienten wesentlich sind. Die in Tabelle 2 beschriebenen Unterschiede im Wirkmechanismus zwischen PPV und PCV führten zur Überlegung, insbesondere bei Personen mit Risikofaktoren sei es aufgrund einer verminderten Immunantwort oder bei solchen mit einem über Jahre oder lebenslang erhöhten IPE-Risiko PCV13 anstelle von PPV23 einzusetzen.

b) Immunogenität

Wie die Wirksamkeit einer intravenösen Verabreichung von Immunglobulinen bei Agammaglobulinämie zeigt, verleihen Serumantikörper einen Schutz gegen IPE. Antikörper mit opsonophagozytischer Aktivität (OPA) korrelieren wegen ihrer Information zur funktionellen Aktivität besser mit Wirksamkeit als die durch ELISA nachgewiesenen antigenbindenden Antikörper. Die minimal für Schutz notwendigen Antikörpertiter sind nicht genau bekannt. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Höhe von OPA-Titern von Gesundheitszustand, Ausgangstiter, Serotyp etc. abhängt. Bei Kindern hängen die Titer vom klinischen Endpunkt ab, und sind wahrscheinlich niedriger bei IPE als bei CAP oder HNO-Infektionen. Mit Bezug auf die beiden Impfstoffe wurde gezeigt, dass PCV bei Gesunden im Vergleich zu PPV Antikörper induzieren, deren Titer sich zu Beginn oft nicht signifikant unterscheiden, die aber eher (1–5 Jahre) persistieren [18]. Hingegen zeigen Studien, welche PCV und PPV vergleichen (siehe unten), bei Personen aus Risikogruppen häufig eine schwache Antwort auf Polysaccharide, weshalb sie aufgrund der besseren Immunogenität (Antikörpertiter) den Einsatz von PCV favorisieren.

Die in den letzten Jahren aufgezeigte begrenzte Wirksamkeit von PPV23 ist durch verschiedene Faktoren (siehe auch Tabelle 2) auch der Immunantwort bedingt [19]. Ein wesentlicher Unterschied der Immunogenität zwischen den beiden Impfstoffen besteht darin, dass PPV die Differenzierung von B-Zellen zu antikörpersezernierenden Plasmazellen

Tabelle 2

Charakteristiken des Polysaccharid- (PPV) und des konjugierten (PCV) Pneumokokkenimpfstoffs [17]

Eigenschaft	Impfstoff	
	PPV23	PCV13
Immunantwort	T-Zell unabhängig	T-Zell abhängig
Wirksamkeit bei Kindern < 2 Jahre	nein	ja
Immunogenität bei Personen aus spezifischen Risikogruppen ¹	geringer	höher
Immunologisches Gedächtnis	nein	ja
Boosterfähigkeit	nein	ja
Hyporesponsiveness	ja	nein
Verminderung der Kolonisierung	nein	ja
Herdenimmunität	nein	ja
Serotypenverschiebung	nein	ja
Serotypenabdeckung	11–15% höher ²	11–15% geringer ²
Unerwünschte Impferscheinungen	gleich / höher	gleich / geringer
Kosten	geringer	höher

¹ Schwache Antworten auf Polysaccharide sind bei Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie, Hyposplenie (Sichelzellanämie), Hämoglobinopathie, HIV-Infektion, Antikörpermangel, Leukämien, Lymphome, Myelome, Nephrotisches Syndrom und Niereninsuffizienz häufig.

² Meldungen 2008–2012

induziert, aber dadurch die B-Gedächtniszellen vermindert [20]. Deshalb führen PPV-Impfstoffe im Gegensatz zu PCV erstens nicht zu einer T-Zellaktivierung und Keimzentrumsreaktion, sondern zu einer T-Zell unabhängigen B-Zellproliferation und Antikörperproduktion ohne Induktion eines immunologischen Gedächtnisses. Zweitens führt dies nach weiteren Impfungen oder Expositionen zu einer verminderten Ansprechbarkeit (Hyporesponsiveness) mit geringerer Immunantwort. PCV dagegen induziert eine T-Zell abhängige Immunantwort und die Bildung von Gedächtniszellen, die durch eine Impfung oder Exposition reaktiviert werden können. Das heisst, die PPV23-Impfung verunmöglicht durch den kontraproduktiven Effekt von PPV-Auffrischimpfungen den Langzeitschutz einer Person mit einem anhaltenden oder lebenslang erhöhten Risiko für IPE.

Die Daten zur Immunogenität von PCV bei Risikogruppen sind unterschiedlich und ihre Beurteilung wird durch folgende Faktoren erschwert: a) frühere Impfung mit PPV23, b) die unterschiedliche Zeitperiode zur Beurteilung der Immunantwort, da die initiale Immunantwort und die spätere Antwort (nach ≥ 1 Jahr) sehr unterschiedlich sein können, c) die Wahl der Serotypen zur Bestimmung der Immunantwort, da die Immunogenität der verschiedenen Serotypen variiert; d) die unterschiedlich für Schutz festgelegte

Antikörperkonzentration [17]. Insgesamt induziert PCV13 bei Risikogruppen häufig höhere Antikörpertiter als PPV23. Die bessere Immunogenität von PCV13 im Vergleich zu PPV23 ist insbesondere bei jenen Personen bemerkenswert, deren Immunsystem nur schlecht (oder gar nicht) auf Polysaccharide reagiert. Dazu gehören Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie oder Hyposplenie, Hämoglobinopathie, HIV-Infektion, Antikörpermangel, Leukämien, Lymphome, Myelome, Nephrotisches Syndrom und Niereninsuffizienz. Die Erfassung gerade dieser Patienten ist wichtig für die Überlegung sie mit PCV13 zu impfen, da sie auf PPV und auch auf natürliche Exposition am wenigsten gut reagieren können und somit dem höchsten Risiko ausgesetzt sind (vgl. Tabelle 6 weiter unten).

Ein grosser Teil der Studien, die PCV mit PPV bei Erwachsenen verglichen, wurde bei HIV-positiven Personen durchgeführt. Die Beurteilung der Evidenz [21,22] der vier in Europa und den USA durchgeführten randomisierten doppelblinden Studien mit insgesamt 699 HIV-infizierten Erwachsenen (CD4-Zahl von ≥ 200 Zellen/µl) zeigt nach PCV7 für alle untersuchten Serotypen eine mindestens so gute Immunantwort wie nach PPV23 [23–26]. In der Studie von Feikin wiesen HIV-positive mit PCV7/PCV7 oder mit PCV7/PPV23 geimpfte Personen nach der

2. Dosis höhere OPA-Titer für 4 von 5 getesteten Serotypen auf im Vergleich zur Gruppe mit Placebo bzw. PPV23-Impfung [23]. Nach einer Dosis PCV7 zeigte eine zweite Dosis PCV7 keine weitere Erhöhung der Antikörpertiter im Vergleich zur 2. Impfung mit PPV23. Lesprit et al. fanden nicht nur 4 sondern auch 20 Wochen nach PCV7+ PPV23 signifikant höhere Antikörpertiter für 6 bzw. 5 der 7 in PCV7 enthaltenen Serotypen als nach alleiniger PPV23-Impfung [25]. In der Studie von Crum-Cianflone konnte 60 Tage nach 1 Dosis PCV7 signifikant häufiger eine positive Antwort nachgewiesen werden als nach PPV23 wenn auch dieser Unterschied nach 180 Tagen nicht mehr bestand [24]. Nur in der vierten Studie konnte, mit Ausnahme von Serotyp 23F, kein Unterschied in den Antikörpertitern zwischen PCV7+PPV23 und nur PPV23 Geimpften gefunden werden [26]. Zur Frage, wann bereits mit PPV23 geimpfte Personen wirksam und mit anhaltendem Schutz mit PCV geimpft werden können, zeigt eine Studie aus Uganda, dass die Verabreichung von PPV vor durchschnittlich 5 Jahren (42–79 Monate) keinen Einfluss auf die Immunantwort auf PCV7 bei 100 HIV-positiven Erwachsenen hatte [27]. Die Immunantwort war hingegen direkt mit der CD4-Zahl korreliert.

Eine vergleichende Studie bei Empfängern von allogenen Stammzelltransplantaten zeigte eine bessere Immunogenität von PCV7 im Vergleich mit PPV23 [28]. Empfängern von Stammzellen werden aufgrund der Daten zur Immunogenität von PCV7 [30–32] 3 Dosen PCV13 ab 3 Monate nach Stammzell-Transplantation empfohlen und zur Verbesserung der Abdeckung der zusätzlichen Serotypen mit einer zusätzlichen Dosis PPV23 ergänzt [33].

c) Wirksamkeit

Pneumokokken-polysaccharidimpfstoff

Neben der fehlenden Wirksamkeit von PPV23 bei Kindern <2 Jahren wurde auch die begrenzte Wirksamkeit von PPV23 insbesondere bei Personen mit Risikofaktoren zunehmend kontrovers diskutiert. Verschiedene Metaanalysen in den letzten 20 Jahren erbrachten unterschiedliche Ergebnisse, zeigen je-

doch insgesamt eine begrenzte Wirksamkeit von PPV [34–38]. Die Wirksamkeit von PPV bei Erwachsenen beträgt bis zu 40–70 % bezüglich IPE und 0–45 % bezüglich Pneumonien jeglicher Ursache. Eine kürzlich erschienene Analyse der Cochrane Collaboration fand bei Erwachsenen zwar eine Wirksamkeit von PPV bezüglich IPE von 74 % (55–86 %), aber keine Wirksamkeit bezüglich Letalität jeder Art sowie keine Wirksamkeit bezüglich Pneumonien jeglicher Ursache für Länder mit hohem Einkommen, weder in der Allgemeinbevölkerung (29 % [–12–55 %]) noch bei Erwachsenen mit chronischen Erkrankungen (7 % [–19–27 %]) [39].

Der begrenzte Schutz durch PPV ist zudem zeitlich limitiert (40), kann nicht aufgefrischt werden [19,20] und ist ausgesprochen bei Personen mit Grundkrankheiten, wie neuere Studien zeigen, kaum vorhanden [38–41]. Die begrenzte Wirksamkeit und Akzeptanz der bisherigen Impfeempfehlungen für PPV in verschiedenen Ländern zeigen sich auch darin, dass die erfolgreiche Einführung der PPV-Impfeempfehlung für alle Senioren in England die Inzidenz von IPE nicht beeinflusst hat und dass mindestens 50 % der IPE-Fälle in England, USA und der Schweiz bei Personen mit Risikofaktoren auftreten, welche die Indikation für die PPV-Impfung erfüllen und mit oder ohne PPV-Impfung aber dennoch erkranken [40,42].

Zur Wirksamkeit von PPV23 bei Risikogruppen liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) bei immungeschwächten Personen vor [43]. In dieser Studie mit 1392 HIV-infizierten Erwachsenen aus Uganda (mittleres Alter 31 Jahre, 44 % mit einer CD4-Zahl <200 Zellen/ μ l) konnte für PPV für die untersuchten Endpunkte (IPE, IPE durch Impferotypen, Pneumonien jeder Ursache, Tod) keine Wirksamkeit nachgewiesen werden. Die Follow-up-Studie zeigte vielmehr ein andauerndes erhöhtes Risiko für Pneumonien jeglicher Ursache bei den Geimpften (hazard ratio [HR] 1,6 [1,0–2,4], aber erstaunlicherweise auch eine bessere Überlebensrate bei den Geimpften (HR 0,84; [0,7–1,0]) [44]. So zeigt auch eine kürzliche Review von 15 Beobachtungs-

studien bei HIV-positiven Personen lediglich eine sehr begrenzte Evidenz für die Impfung HIV-infizierter Erwachsener mit PPV23 [41].

Pneumokokken-Konjugatimpfstoff
PCV7 zeigte in einer grossen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) mit 38'000 Kindern unter 2 Jahren eine Wirksamkeit von 97,4 % (82,7–99,9 %) vor IPE durch PCV7-Serotypen und in der Folge von 30,3 (10,7–45,7) vor radiologisch bestätigten Pneumonien jeglicher Ätiologie [8,45,46]. Im Jahr 2010 wurde, basierend auf der nachgewiesenen nichtunterlegenen Immunantwort (noninferiority) und der Sicherheit, der 7-valente Impfstoff PCV7 bei Kleinkindern (<5 Jahre) durch den gleichartigen aber 13-valenten Impfstoff PCV13 ersetzt [9].

Die Einführung des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs PCV7, der seit 2010 durch PCV13 abgelöst wurde, führte in vielen Ländern (USA, UK, F, D, CH etc.) bei Kleinkindern zu einer deutlichen Abnahme der durch Impferotypen verursachten IPE und auch der IPE insgesamt. Nach Einführung von PCV7 im Jahr 2000 nahmen in den USA bis 2007 die durch PCV7-Typen verursachten IPE bei unter 5-Jährigen um 100 % ab [11]. Zudem nahmen bedingt durch Herdenimmunität auch in allen anderen Altersgruppen die durch PCV7-Typen verursachten IPE ab (um 87–94 % je nach Altersgruppe). Gleichzeitig nahmen allerdings die durch nicht in PCV7 enthaltenen Serotypen bedingten IPE um 29 % zu. Entsprechende Auswirkungen konnten auch in England beobachtet werden [12,13].

Die bisher einzige randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zur Wirksamkeit von PCV7 bei Risikogruppen wurde bei 439 HIV-positiven Erwachsenen im Alter von 15–75 Jahren in Malawi durchgeführt. Im Gegensatz zur fehlenden Wirksamkeit von PPV [43] zeigt sie mit 2 Dosen PCV7 im Abstand von 4 Wochen im Vergleich zur Placebogruppe eine Reduktion der Zweitepisoden von IPE durch PCV7-Serotypen von 74 % (30–90 %) [47]. Die Fälle von IPE betrafen vorwiegend Patienten mit einer CD4-Zahl von <200 Zellen/ mm^3 , welche die Hälfte der Studienpopulation ausmachten. Dennoch betrug die Wirksam-

keit 86 % (41–97 %) in dieser Untergruppe (n=220). Die Wirksamkeit während der ersten 12 Monate betrug 85 %, bzw. noch 25 % in der Periode nach 12 Monaten (mediane Beobachtungszeit 1,2 Jahre, Range 2 Tage bis 4,7 Jahre). Zu beachten ist die Wirksamkeit in einer Population in der nur 13 % der Patienten eine antiretrovirale Therapie erhielten und die Gesamtmortalität (alle Ursachen) über 25 % betrug.

Für Risikogruppen gibt es bisher keine weiteren kontrollierten Wirksamkeitsstudien zu PPV oder zu PCV. Aufgrund der Notwendigkeit sehr grosser Studien, wird es solche Studien auch in Zukunft nur eingeschränkt geben. Die Wahl des Impfstoffs muss sich daher vorwiegend auf eine Beurteilung der Immunantwort abstützen.

In den Niederlanden ist gegenwärtig eine grossangelegte Studie mit über 80'000 ≥65-Jährigen im Gange, um die Wirksamkeit von PCV13 im Vergleich zu Placebo bezüglich ambulant erworbener Pneumonien (CAP, community acquired pneumonia) zu untersuchen [48]. Die Studie wird keinen direkten Vergleich mit PPV23 erlauben, da keine solche Kontrollgruppe berücksich-

tigt wurde. Sollte die Studie eine Wirksamkeit von PCV13 gegen CAP zeigen, wird die Empfehlung einer PCV13-Impfung für alle ≥65-Jährigen zu prüfen sein, da diese Altersgruppe unabhängig von Grundkrankheiten ein erhöhtes Risiko für eine Pneumokokkenpneumonie hat.

d) Unerwünschte Impferscheinungen der Pneumokokkenimpfung bei Kindern und Erwachsenen

Art und Häufigkeit der unerwünschten Impferscheinungen nach PCV13 sind vergleichbar mit jenen nach PCV7 [49]. Häufig wurden lokale, meist mild verlaufende Reaktionen beobachtet: Berührungsempfindlichkeit (tenderness): 41,0–52,1 % in Abhängigkeit von der Impfdosis, Schwellung: 23,0–32,6 %, Rötung: 26,3–43,6 %. Unter den systemischen Reaktionen wurden am häufigsten Reizbarkeit (61,9–69,2 %), verminderter Appetit (38,4–42,2 %), Schlafstörungen (30,1–59,0 %) und Fieber (25,0–43,0 %) beobachtet. Fieber > 40 °C war selten (< 0,4 %). Eine Urtikaria wurde bei 1,7–4,8 %, Krämpfe bei 0,1 % der Geimpften beobachtet.

Basierend auf der langjährigen klinischen Erfahrung kann PPV23 als sicher beurteilt werden [3,50]. Die unerwünschten Impferscheinungen von PPV23 äussern sich vor allem in lokalen Entzündungsreaktionen (Schmerzen, Rötung, Überwärmung, Schwellung) und können teilweise von systemischen Reaktionen begleitet werden (Kopfschmerzen, Müdigkeit, Fieber etc.). Diese entzündlichen Reaktionen können auch ausgeprägt sein. Sie sind häufiger respektive stärker, wenn die Antikörper zum Zeitpunkt der Impfung bereits erhöht sind (Arthus-Reaktion), z.B. aufgrund einer früheren Impfung [51].

In den EMA-Zulassungsstudien für PCV13 bei ≥50-Jährigen wurde die Sicherheit bei insgesamt 5667 mit PCV13 und 1391 mit PPV23 geimpften Personen geprüft [52]. Die lokalen Reaktionen bei den 60–64-Jährigen ohne frühere PPV23-Impfung sind in Tabelle 3 aufgeführt. Zwischen den beiden Impfstoffen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mit Ausnahme der vor allem leichten Schmerzen an der Injektionsstelle. Auch bei den systemischen Reaktionen zeigten sich keine signifikanten Unter-

Tabelle 3
Häufigkeit von Lokalreaktionen innerhalb von 14 Tagen nach Impfung mit PCV13 oder PPV23 von 60–64-jährigen Personen ohne frühere PPV23-Impfung (n=1546) [52].

Lokalreaktion	Studie 004			Studie 3010		
	PCV13 %	PPV23 %	p-Wert ¹⁾	PCV13 %	PPV23 %	p-Wert ¹⁾
Rötung						
Alle	20,2	14,2	0,123	12,2	11,2	0,808
Milde	15,9	11,2	0,193	8,3	9,7	0,637
Moderate	8,6	4,9	0,169	6,4	3,9	0,353
Schwere	1,7	0,0	0,095	1,2	0,8	0,892
Schwellung						
Alle	19,3	13,1	0,103	10,0	10,4	0,931
Milde	15,6	10,1	0,120	8,2	6,1	0,495
Moderate	8,2	4,4	0,150	3,8	7,6	0,140
Schwere	0,6	1,1	0,689	0,0	0,0	>0,99
Schmerzen						
Alle	80,1	73,4	0,052	69,2	58,3	0,014
Milde	78,6	68,6	0,005	66,1	52,9	0,004
Moderate	23,3	30,0	0,125	20,1	21,7	0,708
Schwere	1,7	8,6	0,003	2,3	0,8	0,338
Einschränkung der Armbeweglichkeit						
Alle	28,5	30,8	0,633	23,5	28,2	0,311
Milde	26,9	29,3	0,609	22,7	26,1	0,458
Moderate	2,2	3,8	0,536	1,2	3,1	0,297
Schwere	1,7	4,3	0,147	1,1	2,3	0,414

¹⁾ p-Wert für das zweiseitige Konfidenzintervall für die Differenz PCV13-PPV23 (in %).

Tabelle 4

Häufigkeit von systemischen Reaktionen innerhalb von 14 Tagen nach Impfung mit PCV13 oder PPV23 von 60- bis 64-jährigen Personen ohne frühere PPV23-Impfung (n=1546) [52].

Systemische Reaktion	Studie 004			Studie 3010		
	PCV13 %	PPV23 %	p-Wert ¹⁾	PCV13 %	PPV23 %	p-Wert ¹⁾
Fieber						
Alle (≥38°C)	7,7	5,9	0,522	4,6	1,6	0,137
Mildes (≥38°C; <38,5°C)	3,9	1,1	0,098	3,8	0,8	0,088
Moderates (≥38,5°C; <39°C)	0,6	0,0	0,527	0,8	0,0	0,457
Schweres (≥39°C; ≤40°C)	0,0	0,0	>0,99	0,4	0,8	0,690
Potenziell lebensbedrohend (>40°C)	4,4 ²⁾	4,9 ²⁾	0,905	0,4 ²⁾	0,0	0,780
Müdigkeit	63,2	61,5	0,905	50,5	49,1	0,781
Kopfschmerzen	54,0	54,4	0,717	49,7	46,1	0,460
Frösteln/Schüttelfrost	23,5	24,1	0,930	19,9	26,9	0,108
Hautausschlag	16,5	13,0	0,919	8,6	13,4	0,153
Erbrechen	3,9	5,4	0,344	3,1	3,1	>0,99
Verminderter Appetit	21,3	21,7	0,546	14,7	23,0	0,038
Neue generalisierte Muskelschmerzen	56,2	57,8	0,937	46,9	51,5	0,349
Verschlechterung von generalisierten Muskelschmerzen	32,6	37,3	0,715	22,0	32,5	0,020
Neue generalisierte Gelenkschmerzen	24,4	30,1	0,297	15,5	23,8	0,040
Verschlechterung von generalisierten Gelenkschmerzen	24,9	21,4	0,416	14,0	21,1	0,068
Medikamentengebrauch zur Schmerzbekämpfung				31,3	32,7	0,779
Medikamentengebrauch zur Fieberbekämpfung				8,6	17,5	0,012

¹⁾ p-Wert für das zweiseitige Konfidenzintervall für die Differenz PCV13-PPV23 (in %).

²⁾ Alle Fieberzustände >40°C waren in beiden Studien bestätigte Fehler in den Tagebucheinträgen.

schiede (Tabelle 4). Die häufigsten Reaktionen waren Müdigkeit, generalisierte Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen. Auch bezüglich der schweren Reaktionen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Impfstoffen. Zwei schwere Reaktionen wurden von den Untersuchern als möglicherweise durch die Impfung bedingt beurteilt: ein Guillain-Barre-Syndrom bei einer 78-jährigen Frau 123 Tage nach PCV13 und eine idiopathische thrombocytopenische Purpura (ITP) 133 Tage nach Impfung mit PPV23/PCV13 bei einem 81-jährigen Mann [52]. Berücksichtigt man das verlängerte Intervall zwischen Impfung und Erkrankung und die Häufigkeit dieser unerwünschten Impferscheinungen in der Zielgruppe der Senioren, ist es möglich, dass die beiden Ereignisse rein zufällig in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung aufgetreten sind.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sowohl FDA wie auch EMA zum Schluss gekommen sind, dass PCV13 nicht nur bei Kindern sondern auch bei Erwachsenen sicher angewendet werden kann, und dass eine intensiverte Pharmakovigilanz notwendig ist, um

allfällige seltene oder sehr seltene impfbedingte Nebenwirkungen identifizieren zu können.

e) Zulassung von PCV13 für Kinder und Erwachsene

Der 7-valente konjugierte Pneumokokkenimpfstoff (PCV7, Prevenar®) ist in der Schweiz seit 2000 für Kinder bis 5 Jahre zugelassen. Im 2010 wurde der 13-valente konjugierte Pneumokokkenimpfstoff (PCV13, Prevenar 13®) für Kinder bis 5 Jahre von Swissmedic zugelassen.

Die Anwendung von PCV13 für Kinder im Alter von 6–17 Jahren ist von der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) und der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassen.

Im Jahr 2012 wurde PCV13 von der FDA und der EMA² aufgrund der vorliegenden Daten zur Immunogenität und Sicherheit auch für Personen ab 50 Jahren zugelassen. Im Jahr 2013 erfolgte die Ausdehnung der Anwendung auf Erwachsene von 18–49 Jahren durch die EMA.

In der Schweiz ist die Zulassung von Swissmedic für über 5-Jährige ausstehend. Hierfür wären insbe-

sondere ergänzende Daten zur Wirksamkeit notwendig. Die Fachinformation zu Prevenar 13® sieht allerdings vor: «Die Anwendung von Prevenar 13 sollte auf Basis offizieller Empfehlungen erfolgen und das Ausmass der invasiven Erkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen sowie die epidemiologische Variabilität der Serotypen in den unterschiedlichen geographischen Gebieten berücksichtigen.»

f) Vergleich von PCV13 mit PPV23 zur Verhinderung von invasiven Pneumokokken-erkrankungen bei Risikogruppen (Erwachsene und Kinder)

Die Häufigkeit und der Schweregrad der IPE bei Kindern unter 5 Jahren und bei Personen mit einem erhöhten Risiko (vgl. Tabelle 6) rechtfertigen die Wahl der bestmöglichen Prävention. Diese Prävention könnte in der Impfung mit PCV13, PPV23 oder einer Kombination von PCV13 und PPV23 bestehen.

² www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001104/human_med_001220.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

Tabelle 5

Stand der Zulassung von Prevenar 13® durch die Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA), die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) und Swissmedic.

Zulassungs- behörde	Altersgruppe			
	2 Monate–5 Jahre	6–17 Jahre	18–49 Jahre	≥50 Jahre
FDA	Ja	Ja	in Prüfung	Ja
EMA	Ja	Ja	Ja	Ja
Swissmedic	Ja			

Die Vorteile von PCV13 gegenüber PPV23 bei Personen mit Risikofaktoren für eine IPE sind:

- Unbestrittene hohe Wirksamkeit bei kleinen Kindern und spezifischen Risikogruppen (HIV+)
- Ebenbürtige oder bessere Immunogenität (Induktion von häufig höheren Antikörpertitern, insbesondere bei den Risikopatienten mit einer verminderten Immunantwort auf Polysaccharide).
- Induktion einer Immunantwort und eines immunologischen Gedächtnisses für eine nachfolgende Exposition oder gegebenenfalls notwendige Boosterdosis, im Gegensatz zur Hyporesponsiveness durch PPV23 und somit besonders relevant für alle Risikopersonen mit persistierenden oder progredienten Grundkrankheiten.
- Reduktion der Kolonisation mit PCV13-Serotypen (z.B. Risiko für IPE bei Schädelbasisfraktur, Cochlea-Implantat).
- Die ebenbürtige oder geringere Häufigkeit unerwünschter Impferscheinungen von PCV13 (geringere Menge von Polysacchariden) im Vergleich zu PPV23.

Die Anwendung von PCV13 bei Risikogruppen im Alter über 5 Jahre wird nur durch folgende Faktoren limitiert:

- PCV13 ist von Swissmedic bisher nicht für Personen über 5 Jahre zugelassen und kann daher für Personen im Alter über 5 Jahre nicht durch die obligatorische Krankenversicherung rückvergütet werden (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV Art. 12a; Verordnung über die Krankenversicherung, KVV Art. 65a).
- Die Kosten von PCV13 (gegenwärtig CHF 91.– pro Dosis) sind

höher als die Kosten von PPV23 (CHF 38.45).

Trotz dieser Einschränkungen erachten EKIF und BAG PCV13, welcher bereits Kindern unter 5 Jahren mit erhöhtem Risiko [16] sowie Empfängern von Blut-Stammzellen (Kinder und Erwachsene; [10]) empfohlen wird, aktuell als die bessere Wahl zur Prävention der IPE bei allen Personen mit einem erhöhten Risiko unabhängig von deren Alter (≥ 2 Monate).

Unter Berücksichtigung der sehr begrenzten und höchstens kurzfristigen Wirksamkeit von PPV23 insbesondere bei Risikopersonen (siehe oben), der Gefahr einer Hyporesponsiveness nach PPV23 und der gegenwärtigen Serotypenverteilung bei den IPE in der Schweiz, erachten EKIF und BAG den Nutzen eines kombinierten Impfschemas (1x PPV23 nach PCV13) im Vergleich zur alleinigen Verwendung von PVC13 bei Risikopersonen als sehr gering. Ein kombiniertes Impfschema PCV13-PPV23 wird daher nicht empfohlen. Die kontinuierliche Überwachung der IPE-Serotypen in der Schweiz ermöglicht es, den Nutzen eines kombinierten Impfschemas PCV13-PPV23 in der Zukunft gegebenenfalls neu zu erwägen.

g) Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung von Risikopersonen in anderen Ländern

In England hat die sehr effektive Impfung von Kleinkindern mit PCV13 (Durchimpfung: 94 %, 2010–11) zu einer ausreichenden Herdenimmunität und damit zu einer Abnahme der durch PCV13-Serotypen bedingten IPE bei Erwachsenen geführt [13]. Die Gesundheitsbehörden haben daher trotz der begrenzten Wirksamkeit von PPV entschieden,

PCV13 bei Erwachsenen gegenwärtig nicht einzuführen.

Das amerikanische *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) empfiehlt seit 2010 PCV13 nicht nur Kindern unter 5 Jahren sondern auch Risikogruppen im Alter von 6–18 Jahren [53]. Seit Herbst 2012 empfiehlt das ACIP PCV13 (gefolgt von PPV23) auch für Patienten über 18 Jahren für a) immunsupprimierte Patienten mit kongenitaler oder erworbener Immundefizienz, HIV-Infektion, chronischem Nierenversagen, nephrotischem Syndrom, Leukämie, Lymphom, M. Hodgkin, multiplem Myelom, generalisiertem Karzinom, iatrogenen Immunsuppression (inkl. systemischer Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden oder Bestrahlungstherapie) oder Organtransplantation; b) Patienten mit Sichelzellanämie, anderen Hämoglobinopathien und kongenitaler oder erworbener Asplenie; c) immunkompetente Patienten mit Liquorfistel oder Cochlea-implantat [54].

Die Ständige Impfkommision (STIKO) in Deutschland sieht es möglicherweise als sinnvoll an, bei Personen, bei denen die wiederholte Impfung gegen Pneumokokken aufgrund einer Immundefizienz oder einer chronischen Nierenerkrankung indiziert ist, sowohl mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff als auch mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff zu impfen [55].

h) Kosteneffektivität

Ökonomische Studien aus den USA und England bei Risikogruppen zeigten grundsätzlich ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis von PCV13 im Vergleich mit PPV23 [56–58]. Die Ergebnisse hängen wesentlich von der Wirksamkeit von PCV13 bei Risikogruppen, insbesondere bezüglich den nicht bakteriämischen Pneumonien, und der Dauer des Impfschutzes durch diesen Impfstoff ab.

DEFINITION DER RISIKOGROUPEN

Epidemiologischen Daten aus England und Finnland zeigen die höchste IPE-Inzidenz bei den Kleinkindern und Personen mit Grundkrankheiten als Risikofaktoren, insbesondere wenn sich diese auf das Immunsys-

Tabelle 6

Personen mit erhöhtem Risiko für invasive Pneumokokkeninfektionen, idealer Zeitpunkt der Impfung und Anzahl der notwendigen Impfdosen.

	Risiko	Anzahl ¹⁾ und Zeitpunkt der Impfungen
Chronische Krankheiten		
Herz	Herzinsuffizienz	1x wenn Stadium 3 oder 4 (NYHA-Klassifikation [61]) oder bei Verschlechterung
Lunge	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1x wenn Stadium 3 und 4 (Gold-Klassifikation [62]) oder bei Verschlechterung
	Schweres Asthma: bei verlängerter oder häufiger Behandlung mit oralen Steroiden	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
	Bronchiektasen durch Antikörpermangel	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
Leber	Leberzirrhose	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
Milz	Anatomische und funktionelle Asplenie	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
Niere	Niereninsuffizienz	1x wenn Clearance <30ml/min (Stadium 4–5 [63]) oder Verschlechterung
	Nephrotisches Syndrom	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
Blut	Sichelzellanämie	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
Stoffwechsel	Schlecht eingestellter Diabetes mit Herz- oder Niereninsuffizienz	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
Neoplasien, Transplantation		
Neoplasien	Lymphome, Leukämie, Myelome	1x während Erhaltungstherapie
Transplantation	Solide Organtransplantation: Kandidaten	1x bei Listung (Nachholimpfung: 6 Monate nach Transplantation)
	Solide Organtransplantation: Empfänger	1x 12 Monate nach Transplantation ²⁾
	Stammzellenempfänger	3x (+ Booster) ab 3 Monate nach Transplantation ³⁾
Störungen des Immunsystems		
Autoimmunität	Autoimmunerkrankungen, die wahrscheinlich eine Immunsuppression erfordern	1x vor Beginn der immunsuppressiven Behandlung
Immunsuppression	Iatrogene Immunsuppression (inkl. systemische Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden oder Bestrahlungstherapie)	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung/ zum Zeitpunkt der niedrigsten immunsuppressiven Behandlung
HIV	HIV-Infektion mit CD4-Zellen ≥15% (Erwachsene ≥ 200 / µl)	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
	HIV-Infektion mit CD4-Zellen <15% (Erwachsene <200 / µl)	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung und 1x nach Immunrekonstitution ⁴⁾
Immundefizienz	Kongenitale Immundefizienz, Variables Immundefektsyndrom, Polysaccharid-Antikörper-Mangel	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
	Mangel an Mannose-bindendem Lektin	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
Varia		
Frühgeburt	Geburt <33. Schwangerschaftswoche oder Geburtsgewicht <1500g	4x mit 2, 3, 4 und 12 Monaten
HNO	Cochleaimplantat, in situ oder geplant	1x sobald als möglich nach Indikationsstellung
Schädel	Schädelbasisfraktur-/Missbildung, zerebrospinale Liquorfistel	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung

¹⁾ Anzahl Dosen ab dem Alter von 2 Jahren. Bei Kindern <2 Jahren 2–4 Dosen je nach Alter.

²⁾ Vor der Transplantation nicht geimpfte Transplantat-Empfänger erhalten 2 Dosen PCV13: 6 und 12 Monate nach Transplantation.

³⁾ Impfschema: 3, 4, 5 Monate nach Transplantation [10]: Für die 4. Dosis (bisher PPV23) soll ebenfalls PCV13 verwendet werden.

⁴⁾ Definition Immunrekonstitution: < 1Jährige: CD4-Zahl von ≥ 700 Zellen/µl, 1–5-Jährige: ≥ 500 Zellen/µl, ≥ 6-Jährige und Erwachsene: ≥ 200 Zellen/µl [64].

tem auswirken [59,60]. Dazu gehören Personen mit Immunschwäche, sei diese angeboren (angeborene Immundefekte), Unreife bei Frühgeborenen (Geburt <33. Schwangerschaftswoche oder Geburtsgewicht <1500g), erworben oder durch die Therapie der Grundkrankheit induziert (anatomische oder funktionelle Asplenie, HIV Infektion, weiter Personen unter Therapie einer malignen oder autoimmunen Erkrankung), oder Personen mit einer chronischen Erkrankung der Atemwege oder der Leber. Weniger ausgeprägt aber immer noch erhöht ist das Risiko bei Personen mit Herzinsuffizienz oder Erwachsenen mit Diabetes mellitus. Die englische Studie zeigt für Personen, die einer dieser Risikogruppen angehören, eine jährliche IPE-Inzidenz (pro 100'000) von 46 bei den 2–15-Jährigen, von 39 bei den 16–64-Jährigen und von 48 bei den ≥65-Jährigen [59]. Im Vergleich dazu war die Inzidenz bei unter 65-jährigen Personen, die keiner dieser Risikogruppen angehörten mit 5 pro 100'000 10x mal tiefer und bei ≥65-Jährigen immer noch etwa 3x geringer (18/100'000). Um mit der Impfempfehlung möglichst gezielt die Personen mit dem höchsten Risiko für eine invasive Pneumokokkeninfektion zu schützen, folgte die EKIF dem Anliegen, diese Risikogruppen ihrem Risiko entsprechend aufgrund der verfügbaren Daten und in Absprache mit den entsprechenden Klinikern und Spezialisten genauer zu definieren. So ist das Risiko für eine IPE nicht bei allen Patienten mit einer Herzerkrankung erhöht, wohl aber bei jenen mit einer signifikanten Herzinsuffizienz d.h. Stadium 3 oder 4. Ebenso ist das Risiko nicht bei allen Patienten mit einer Krebserkrankung so stark erhöht wie bei Patienten mit einer hämatologischen Krebserkrankung (Lymphom, Leukämie, Myelom). In Tabelle 6 sind diese Risikogruppen aufgrund der verfügbaren klinischen Daten neu und präziser definiert, sowie der ideale Zeitpunkt für eine Pneumokokkenimpfung angegeben. Grundsätzlich wird im Sinne einer möglichst guten Impfantwort und eines rechtzeitigen Schutzes empfohlen, bei absehbarer Zunahme des Grundleidens die Impfung frühzeitig vorzunehmen.

IMPFEHRLUNGEN

- Allen Personen mit einem spezifischen Risiko (vgl. Tabelle 6) wird eine einzige Dosis PCV13 empfohlen (> 1 Dosis bei Kindern <2 Jahren und Transplantatempfängern, siehe unten). Die Impfung soll sobald als möglich nach Diagnosestellung oder zu dem in Tabelle 6 genannten Zeitpunkt verabreicht werden.
- Impfschema für Kinder <2 Jahren mit einem spezifischen Risiko (je nach Alter bei Diagnosestellung):
 - Alter 2–6 Monate: 3 Dosen im Abstand von 4–8 Wochen, 4. Dosis mit 12 Monaten,
 - Alter 7–11 Monate: 2 Dosen im Abstand von 4 Wochen, 3. Dosis mit 12 Monaten (mindestens 8 Wochen nach der letzten PCV13-Dosis),
 - Alter 12–23 Monate: 2 Dosen im Abstand von minimal 8 Wochen.
- Auffrischimpfungen oder zusätzliche Impfungen mit PPV23 sind nicht mehr empfohlen.
- Bei bereits mit PPV23 geimpften Personen soll PCV13 erst nach einem Intervall von 1 Jahr verabreicht werden.
- Eine PCV13-Auffrischimpfung wird vorläufig aufgrund noch ausstehender Daten nicht empfohlen. Bei Auftreten einer möglichen Pneumokokkeninfektion bei früher mit PCV13 Geimpften sollen individuell Serotypen-spezifische Pneumokokken-Antikörpertiter bestimmt werden, um Seroprotektion und die Notwendigkeit einer allfälligen Auffrischimpfung zu klären.
- Empfänger von Blut-Stammzellen sollen gemäss den Empfehlungen von Mai 2012 mit 3 Dosen im Abstand von je 1 Monat geimpft werden [10]. Für die 4. Dosis (bisher PPV23) soll ebenfalls PCV13 verwendet werden.
- Solide Organtransplantation: Kandidaten 1 Dosis spätestens bei Listung (siehe Tabelle 6) und eine Dosis 12 Monate nach Transplantation. Vor der Transplantation nicht geimpfte Transplantat-Empfänger erhalten 2 Dosen PCV13 6 und 12 Monate nach Transplantation.

Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen

- Schwere allergische Reaktion auf eine frühere Impfung oder einen Impfstoffbestandteil.

- Bei einer akuten Erkrankung und/oder hohem Fieber wird empfohlen, die Impfung bis zur vollständigen Genesung zu verschieben.
- Bei gleichzeitiger Verabreichung vermindert die Grippeimpfung die Antikörpertiter durch PCV13 [65]. Obwohl die klinische Bedeutung nicht klar ist, soll nach Möglichkeit zwischen den beiden Impfungen als Vorsichtsmassnahme ein Intervall von 4 Wochen eingehalten werden.

IMPFGUNG DER PERSONEN IM ALTER AB 65 JAHREN OHNE SPEZIFISCHE RISIKOFAKTOREN

Die Prävalenz der Risikofaktoren, die für eine invasive Pneumokokkeninfektion prädisponieren, nimmt in der Bevölkerung ab dem Alter von 50 Jahren und insbesondere ab dem Alter von 65 Jahren zu. Auf dieser Grundlage wurde die Pneumokokkenimpfung allen Personen ab 65 Jahren (Schweiz, Frankreich, Deutschland, England etc.) respektive ab 50 Jahren (USA) allein aufgrund des Alters unabhängig von andern Risikofaktoren empfohlen. Die bisherige Empfehlung für eine Impfung aller Personen ≥65 Jahre mit PPV23 hat weder in der Schweiz noch in andern Ländern (UK) zur Abnahme der IPE bei dieser Bevölkerungsgruppe geführt. Die Berücksichtigung der folgenden Punkte sprechen dafür, ein mehr Risiko orientiertes Vorgehen in den Vordergrund zu stellen:

- Das Risiko für eine IPE ist für Risikopersonen (Tabelle 6) ab dem Alter von 65 Jahren etwa 3 Mal grösser als das Risiko alleine aufgrund des Alters.
- Die Wirksamkeit von PPV bei älteren Personen ist begrenzt: Sie schützt diese nicht vor Pneumonie, während die diesbezügliche Wirksamkeit von PCV13 noch untersucht wird.
- Die Wirksamkeit von PPV ist kurz (≈ 2–3 Jahre); es ist deshalb sinnvoll den Zeitpunkt der Impfung aufgrund der Anamnese und Klinik jedes Einzelnen festzulegen und nicht aufgrund des Alters.
- Die Impfung mit PPV23 ermöglicht keinen Langzeitschutz; ohne immunologisches Gedächtnis ist eine Auffrischimpfung nicht effektiv und die Gefahr der Hypores-

ponsiveness könnte eine spätere Impfung bei Auftreten von Risikofaktoren behindern.

– Eine hohe Durchimpfung der Kleinkinder mit PCV13 kann die Zirkulation der PCV13-Serotypen reduzieren und somit zu einer wesentlichen Herdenimmunität bei Personen ab 65 Jahren führen.

Die generelle Impfung der ≥ 65 -Jährigen mit PPV23 bringt daher nur einen kleinen Nutzen für Personen ohne Risikofaktoren für eine IPE. Sie vermindert zudem die Qualität der Immunantwort, welche später, beim Auftreten von spezifischen Risikofaktoren, durch PCV13 induziert werden könnte. Aufgrund dieser Ausführung empfehlen EKIF und BAG die generelle Impfung mit PPV23 bei den ≥ 65 -Jährigen zu sistieren und durch die PCV13-Impfung aller Personen mit einem erhöhten Risiko zu ersetzen. Der eventuelle Nutzen einer generellen Pneumokokkenimpfung ab dem Alter von 65 Jahren ist erneut zu evaluieren, wenn die Wirksamkeit von PCV13 bezüglich Pneumokokkenpneumonien bekannt ist.

Kostenübernahme

Bei Kindern < 5 Jahren wird die Impfung durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung vergütet. Da PCV13 in der Schweiz nur für Kinder bis 5 Jahre zugelassen ist, können die Kosten bei Personen über 5 Jahren nicht von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen werden (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV, Art. 12a; Verordnung über die Krankenversicherung, KVV Art. 65). ■

Eidgenössische Kommission für Impffragen EKIF
(R. Anderau; G. Bachmann; Ch. Berger; M. Bouvier Gallacchi; P. Bovier; A. Diana; P. Diebold; Ch. Hatz; U. Heininger; P. Landry; D. Schorr; C.-A. Siegrist; F. Spertini; S. Stronski Huwiler).
Bundesamt für Gesundheit BAG

Die folgenden Fachgesellschaften wurden zur Stellungnahme eingeladen und unterstützen diese Empfehlungen: Schweizerische Gesellschaften für Allergologie und Immunologie, Allgemeine Innere Medizin, Allgemeinmedizin, Infektiologie, Nephrologie, Pädiatrie, Pneumologie und Rheumatologie.

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit BAG
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit

Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 031 323 87 06

Literatur

1. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and practice of infectious diseases. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010: Chapter 200. ISBN 978-0-4430-6839-3.
2. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Empfehlungen für die Pneumokokken-Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff. Bull BAG 2000;Nr.42:824–5/Office fédéral de la santé publique (OPSP). Recommandations pour la vaccination antipneumococcique avec le vaccin polysaccharidique 23-valent. Bull OFSP 2000;No.42:824–5.
3. Mühlemann K, Francioli P. Die Prävention von Pneumokokkeninfektionen durch die Impfung. Schweiz Ärztezeitung 2000;81:554–60.
4. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Pneumokokkenerkrankungen 2010–11. Bull BAG 2013;Nr.9:109–17/Office fédéral de la santé publique (OPSP). Maladies à pneumocoques 2010–2011. Bull OFSP 2013;No.9:109–17.
5. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Schweizerische Kommission für Impffragen (SKIF). Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren. Bull BAG 2001;Nr. 29:516–22 /Office fédéral de la santé publique et Commission suisse pour les vaccinations. Vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans. Bull OFSP 2001;No. 29:516–22.
6. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren. Bull BAG 2005;Nr.45:812–14/Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans. Bull OFSP 2005;No.45:812–14.
7. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Ergänzende Impfungen gegen Pneumokokken und Meningokokken der Gruppe C: Kostenübernahme durch obligatorische Grundversicherung. Bull BAG 2006;Nr.40:792–4/Office fédéral de la santé publique (OPSP). Vaccinations complémentaires contre les pneumocoques et les méningocoques du groupe C: prise en charge par l'assurance maladie obligatoire des soins. Bull OFSP 2006;No.40:792–4.
8. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2007/Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations pour la vaccination contre les pneumocoques. chez les enfants de moins de 5 ans. Directives et recom-
9. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren: Wechsel vom 7- zum 13-valenten konjugierten Impfstoff. Bull BAG 2010;Nr.51:1202–05/Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations de vaccination contre les pneumocoques pour les enfants de moins de cinq ans Remplacement du vaccin conjugué 7-valent par le vaccin conjugué 13-valent. Bull OFSP 2010;N0.51:1202–05.
10. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Empfehlungen zur Impfung von Empfängerinnen und Empfängern von Blut-Stammzellen. Bull BAG 2012;Nr.21:363–70/Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations pour la vaccination des patients receveurs de cellules souches hématopoïétiques. Bull OFSP 2012;No.21:363–70.
11. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. JID 2010;201:32–41.
12. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MPE, 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;11:760–8.
13. Trück J, Lazarus R, Jonsdottir I, Klugman KP, Pollard AJ. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy and routine use of conjugate vaccines in infants: there is no need for a vaccine programme in older adults at present. Clin Infect Dis. 2012;55:1577–9
14. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Pneumokokkenerkrankungen 2012. Bull BAG 2014;Nr.4:41–8/Office fédéral de la santé publique (OPSP). Maladies à pneumocoques 2012. Bull OFSP 2014;No.4:41–8.
15. Grabenstein JD. Effectiveness and serotype coverage: key criteria for pneumococcal vaccines for adults. CID 2012;55:255–8.
16. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2013. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2013./Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Plan de vaccination suisse 2013. Directives et recommandations. Berne: Office fédéral de la santé publique, 2013.
17. Frenck RW, Yeh S. The development of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and its possible use in adults. Expert Opin Biol Ther 2012;12:63–77.

18. Lazarus R, Clutterbuck E, Yu L-M et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *CID* 2011;52:736–42.
19. Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis* 2012;205:1408–16.
20. Borrow R, Heath PT, Siegrist CA. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine in children: what is the evidence? *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:292–303.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2012;61:816–9.
22. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP GRADE tables, 2012. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2012. Available at www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/GRADE/pneumo-immunoadults.html. Accessed April 15, 2013.
23. Feikin DR, Elie CM, Goetz MB et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *Vaccine* 2002;20: 545–53.
24. Crum-Cianflone NF, Huppler Hullsiek K, Roediger M, et al. A randomized clinical trial comparing revaccination with pneumococcal conjugate vaccine to polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *JID* 2010; 202:1114–25.
25. Lesprit P, Pédrone G, Molina J, et al. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS* 2007;21:2425–34.
26. Peñaranda M, Payeras A, Cambra A, Mila J, Riera M and the Majorcan Pneumococcal Study Group. Conjugate and polysaccharide pneumococcal vaccines do not improve initial response of the polysaccharide vaccine in HIV-infected adults. *AIDS* 2010;24: 1226–8.
27. Miiro G, Kayhty H, Watera C, et al. Conjugate pneumococcal vaccine in HIV-infected Ugandans and the effect of past receipt of polysaccharide vaccine. *JID* 2005;192:1801–5.
28. Kumar D, Chen MH, Welsh B et al. A randomized, double-blind trial of pneumococcal vaccination in adult allogeneic stem cell transplant donors and recipients. *CID* 2007;45:1576–82.
29. Orthopoulos GV, Theodoridou MC, Ladis VA, Tsousis DK and Spoulou VI. The effect of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on immunological priming induced by 7-valent conjugate vaccine in asplenic subjects with β -thalassemia. *Vaccine* 2009;27:350–4.
30. Antin JH, Guinan EC, Avigan D et al. Protective antibody responses to pneumococcal conjugate vaccine after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005 ;11 :213–22.
31. Pao M, Papadopoulos EB, Chou J et al. Response to pneumococcal (PN-CRM7) and Haemophilus influenzae conjugate vaccines (HIB) in pediatric and adult recipients of an allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1022–30.
32. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009;48:1392–401.
33. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V et al. Immune response to the 23valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: Results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine* 2010;28:2730–4.
34. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, Detsky AS, Kapoor WN. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2666–77.
35. Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can Fam Physician* 1999; 45: 2381–93.
36. Conaty S, Watson L, Dinnes J, et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 2004;22:3214–24.
37. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000422.
38. Huss A, Scott P, Stuck AE, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:48–58.
39. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.pub3.
40. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MPE, Miller E. Impact and effectiveness of 23valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012;30:6802–8.
41. Pedersen RH, Lohse N, Ostergaard L, et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults: a systematic review. *HIV Med* 2011;12:323–33.
42. Muhammad RD, Oza-Frank R, Zell E. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among high-risk adults since the introduction of pneumococcal conjugate vaccine for children. *CID* 2013;56:e59–67.
43. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000;355:2106–11.
44. Watera C, Nakiyingia J, Miiro G. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. *AIDS* 2004;18:1210–13.
45. Black S, Shinefield H, Fireman B 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;19:187–95.
46. Hansen J, Black S, Shinefield H et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:779–81.
47. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010;362:812–22.
48. Hak E, Grobbee DE, Sanders EAM et al. Rationale and design of CAPITA: a RTC of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *The Netherlands Journal of Medicine* 2008;66:378–83.
49. European Medicines Agency. 20.12.2012 Prevenir 13: EPAR - Product information. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf
50. Jackson LA. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA eds. *Vaccines*. Sixth Edition. Elsevier Inc. 2013. Chapter 26. ISBN-13: 9781455700905.
51. Jackson LA, Benson P, Sneller VP et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999;281:243–8.
52. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Variation assessment report: Prevenir 13. Procedure No.: EMEA/H/C/001104/II/0028. European Medicines Agency, 2011 (www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf).
53. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6–18 years with

- immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013;62:521–4.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older — United States, 2013. *MMWR* 2013;62(Suppl 1):1–19.
55. Ständige Impfkommision (STIKO). Stellungnahme zur Impfung Erwachsener gegen Pneumokokken. *Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch Instituts*. 2012;Nr. 7:55–6.
56. Cho BH, Stoecker B, Link-Gelles R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine* 2023;31:6011–21.
57. Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, Trotter CL, Miller E, Edmunds WJ. Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis. *BMJ* 2012;345:e6879 doi: 10.1136/bmj.e6879 (Published 26 October 2012).
58. Smith KJ, Nowalk MP, Richard MR, Zimmerman K. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in immunocompromised adults. *Vaccine* 2013;31:3950–6.
59. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infection* 2012;65:17–24.
60. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P1, Ollgren J, Nuorti JP. Invasive pneumococcal infections among persons with and without underlying medical conditions: Implications for prevention strategies. *BMC Inf Dis* 2008;8:96 doi:10.1186/1471-2334-8-96.
61. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005;94:488–509 / www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp.
62. Russi EW, Karrer W, Brutsche M et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: The Swiss guidelines of the Swiss Respiratory Society. *Respiration* 2013;85:160–74.
63. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–S266 www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf
64. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A (Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Vaccines Group). Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Medicine* 2012;13:333–6.
65. Frenck RW, 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* 2012;19: 1296–1303.