



Epidemiologisches Bulletin

4. August 2006 / Nr. 31

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut: Begründung der STIKO-Empfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken vom Juli 2006

Die STIKO gibt nach § 20 Infektionsschutzgesetz (IfSG) Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen und zur Durchführung anderer Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe übertragbarer Krankheiten heraus. Diese bilden die Grundlage der Impfeempfehlungen der Länder. Die Impfeempfehlungen der STIKO werden regelmäßig angepasst, wenn neue wissenschaftliche oder epidemiologische Erkenntnisse zum Einsatz etablierter Impfstoffe oder neu entwickelte Impfstoffe dies erfordern. Im Jahr 2006 wird von der STIKO erstmals eine allgemeine Empfehlung für die generelle Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken im Säuglings- und Kindesalter ausgesprochen. Nachfolgend werden die wissenschaftlichen Erkenntnisse aufgeführt, die diese Empfehlungen begründen.

Pneumokokken-Impfung mit 7-valentem Konjugatimpfstoff für Kinder unter 2 Jahren

Empfehlung

Die STIKO empfiehlt die Einführung einer **generellen Impfung gegen Pneumokokken** für alle Kinder **bis 24 Monate**.

Primäres Impfziel ist es, die Morbidität invasiver Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) und die daraus entstehenden Folgen wie Hospitalisierung, Behinderung und Tod zu reduzieren. Die Empfehlung zur Impfung wurde mit betroffenen Kreisen und Fachgesellschaften abgestimmt. Die vorliegende Begründung berücksichtigt die Stellungnahmen der betroffenen Kreise und Fachgesellschaften.

Begründung

Hintergrund

Nach dem Zurückdrängen invasiver Infektionen durch *Haemophilus influenzae* Kapseltyp b durch eine generelle Impfung aller Säuglinge und Kinder in den frühen 1990er Jahren ist heute *Streptococcus pneumoniae* vor *Neisseria meningitidis* der häufigste Erreger schwer verlaufender invasiver bakterieller Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern.¹³ Das einzige bekannte Reservoir von *S. pneumoniae* ist der besiedelte Nasopharynx des Menschen, von dem ausgehend Pneumokokken invasive Infektionen verursachen können.⁵ Ein Kapseltypen-spezifischer Konjugatimpfstoff mit dokumentierter Wirksamkeit bereits in den ersten zwei Lebensjahren ist seit dem Jahr 2001 auch in Europa zugelassen.

Inzwischen liegen längerfristige Erfahrungen mit der Einführung dieses Impfstoffes in nationale Impfprogramme vor (z. B. USA, Kanada u. a.). Wegen der auch für Europa relevanten Krankheitslast und einer positiven epidemiologischen Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgte die Einführung dieses Impfstoffes in die Standard-Impfprogramme derzeit in vielen Ländern Europas (UK, Norwegen, Schweden, Schweiz, Niederlande).

Diese Woche 31/2006

Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI (Stand Juli 2006):

Begründungen zur allgemeinen Empfehlung der Impfungen gegen Pneumokokken- und Meningokokken im Säuglings- und Kindesalter

Salmonellose:

Überregionaler Ausbruch von *Salmonella* (S.) Hadar

Meldepflichtige Infektionskrankheiten:

- ▶ Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen Mai 2006 (Stand: 1. August 2006)
- ▶ Aktuelle Statistik 28. Woche 2006 (Stand: 2. August 2006)

Lassa-Fieber:

Zu einer importierten Erkrankung



Erreger

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) gehören zum Genus *Streptococcus*. Sie haben eine charakteristische Morphologie (ovoide bis lanzettförmige Diplokokken), sind grampositiv und von einer Kapsel umgeben. Die Kapsel enthält Polysaccharide, deren unterschiedliche Antigen-eigenschaften eine Differenzierung in verschiedene Serotypen erlauben. Bisher werden gemäß dem dänischen Klassifizierungssystem ca. 90 Serotypen unterschieden, von denen nur ein Teil invasive Erkrankungen verursacht. Partiiell kreuzreagierende Serotypen werden in Serogruppen zusammengefasst (z. B. 6A und 6B, 19A und 19F).

Klinik

Pneumokokken sind in jeder Altersgruppe die häufigsten bakteriellen Erreger lokaler Infektionen wie Otitis media, Sinusitis und Pneumonie. Gemeinsam mit den Meningokokken sind die Pneumokokken auch die häufigsten Erreger einer eitrigen Meningitis; Pneumokokken-Erkrankungen sind mit einer hohen Komplikationsrate assoziiert. Weitere Krankheitsbilder im Rahmen einer invasiven Pneumokokken-Erkrankung sind eitrige Arthritis, eitrige, primäre Peritonitis, hämolytisch-urämisches Syndrom, Pneumonien mit und ohne Bakteriämie und Sepsis. Invasive Pneumokokken-Erkrankungen wiesen nach der Erfassung der „Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland“ (ESPED) im Zeitraum von 1997 bis 1998 eine Letalität von 9,8% (Meningitiden) bzw. 1,2% (nicht Meningitiden) auf.¹³ Bei 15% der Erkrankungen wurde über Folgeschäden berichtet, darunter Hörstörungen (8%) und zerebrale Residuen (6%), wie z.B. Hydrozephalus, Hirnatrophie, Hygrom, Empyem, Anfallsleiden, Hemiparese und Entwicklungsverzögerung.

Epidemiologie

Daten zu invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern aus Deutschland liegen durch das Erfassungssystem zu Pneumokokken der ESPED, das RKI-Laborsentinel für ausgewählte bakterielle Erreger im Kindes- und Jugendalter sowie aus dem Nationalen Referenzzentrum für Pneumokokken vor. Diese Daten sind in den letzten Jahren bezüglich Qualität und Validität weiter verbessert worden und zeigen eine stabile epidemiologische Situation. Die folgenden Angaben beziehen sich daher auf Ergebnisse aus der gemeinsamen Auswertung der verschiedenen Meldesysteme.¹⁴

Tabelle 1 präsentiert Daten aus dieser gemeinsamen Auswertung und erlaubt sichere Abschätzungen zur Krankheitslast invasiver Pneumokokken-Erkrankungen für Kinder in Deutschland. Wegen der vermutlich erheblichen Untererfassung (Beginn einer antibiotischen Therapie ohne vorherige Entnahme von Blutkulturen) im deutschen Gesundheitswesen ist möglicherweise sogar von einer etwa 3fach höheren Erkrankungshäufigkeit insbesondere bei Bakteriämien auszugehen.⁹

Alter	Invasive Pneumokokken-Erkr./ 100.000 der Altersgruppe pro Jahr	Meningitiden/ 100.000 der Altersgruppe pro Jahr
0 bis 5 Monate	17,3	8,5
6 bis 11 Monate	29,4	12,6
1 Jahr	16,3	4,6
2 bis 4 Jahre	5,4	1,8
5 bis 15 Jahre	1,1	0,4
unter 5 Jahren	11,1	4,1

Tab. 1: Inzidenz invasiver Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland im Zeitraum von 1/1997 bis 6/2003. ESPED-Studie, Inzidenzschätzungen pro Jahr nach Capture-Recapture-Analyse (CRC) der Fallmeldungen aus Klinik- und Laborerhebung⁷; **Quelle:** ESPED¹⁴ und RKI-Laborsentinel für ausgewählte bakterielle Erkrankungen für Kinder und Jugendliche

Die Inzidenz von IPD ist stark altersabhängig und weist Gipfel in den ersten beiden Lebensjahren sowie bei älteren Personen auf. Kinder unter zwei Jahren zeigen die höchste Inzidenz (im Alter von 1–5 Monaten: 17,3/100.000 d. Altersgruppe, 6–11 Monate: 29,4/100.000 d. Altersgruppe, 1–unter 2 Jahre: 16,3/100.000 d. Altersgruppe). Die Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis beträgt bei Kindern unter 2 Jahren 7,6 pro 100.000 der Altersgruppe. Zwei- bis vierjährige Kinder zeigen Inzidenzen von 5,4 IPD bzw. 1,8 Meningitiden pro 100.000 der Altersgruppe.¹⁴

Die Inzidenz für IPD bei Kindern unter 5 Jahren zeigt sich mit 11,1 Erkrankungen pro 100.000 der Altersgruppe in den letzten Jahren stabil. Insgesamt erkranken in Deutschland jährlich etwa 430 Kinder an einer IPD, davon 270 an einer Pneumokokken-Bakteriämie und 160 an Meningitis. Unter Berücksichtigung der besonderen Untererfassung von Bakteriämien wegen nicht durchgeführter Blutentnahmen (um den Faktor 3, s. o.) ergeben sich stabile Schätzungen von etwa 970 invasiven Pneumokokken-Erkrankungen pro Jahr für Kinder unter 5 Jahren, von denen etwa 680 pro Jahr durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen verursacht werden (s. Tab. 2).

Alter	Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) (inkl. Meningitis)	Meningitiden	Verursachte Fälle pro Jahr durch im Impfstoff enthaltene Serotypen	
			Alle IPD n (inkl. 6A*)	Meningitiden n (inkl. 6A*)
0 bis 5 Monate	65	35	30 (30)	15 (15)
6 bis 11 Monate	110	50	70 (80)	35 (40)
1 Jahr	125	35	90 (95)	25 (30)
2 bis 4 Jahre	130	40	95 (100)	30 (30)
5 bis 15 Jahre	110	40	30 (35)	15 (15)
unter 5 Jahren	430	160	285 (305)	105 (115)

Tab. 2: Absolute Erkrankungszahlen pro Jahr in Deutschland 1/1997 bis 6/2003; ESPED-Studie, Fallzahlschätzungen pro Jahr nach Capture-Recapture-Analyse (CRC) aus Klinik- und Laborerhebung⁷; **Quelle:** ESPED¹⁴ und RKI-Laborsentinel für ausgewählte bakterielle Erkrankungen von Kindern und Jugendlichen
* Nicht im Impfstoff enthalten

Alter	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
0 bis 5 Monate	47	49	58	40	47	56	46	40
6 bis 11 Monate	77	79	75	78	66	79	68	78
1 Jahr	91	93	78	118	90	99	87	105
2 bis 4 Jahre	80	79	64	91	106	106	91	103
5 bis 15 Jahre	77	68	65	60	82	66	71	64
unter 5 Jahren	295	300	275	327	309	340	292	326

Tab. 3: Anzahl invasiver Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) in Deutschland bei Kindern unter 16 Jahren; **Quelle:** RKI-Laborsentinel für ausgewählte bakterielle Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Für Kinder unter 2 Jahren werden entsprechend 660 invasive Pneumokokken-Erkrankungen pro Jahr, davon 420 durch Impfstoff abgedeckte Serotypen geschätzt.

Durch IPD sterben den Erhebungen durch die ESPED zufolge 19 Kinder unter 5 Jahren (14 unter 2 Jahre) pro Jahr; 38 (29) Kinder pro Jahr erleiden bleibende Sekundärschäden.

Auch die Serotypenverteilung der Pneumokokken-Erkrankungen ist altersabhängig. Die Abdeckung der Serotypen durch den Impfstoff liegt bei 67%, in der besonders interessierenden Altersgruppe unter 2 Jahren bei 72% (Tab. 2).

Die jährlichen Fallzahlschätzungen aus Capture-Recapture-Analysen waren bis zum Ende der Erhebung der klinischen Erkrankungen im Juni 2003 stabil. Der Vergleich der Fallzahlen über die Zeit aus der seit 1997 unverändert durchgeführten Laborerhebung zeigt, dass auch für das Jahr 2004 die Fallzahlen und ihre Verteilung bezüglich der Altersgruppen unverändert geblieben sind (s. Tab. 3).

Daten zur Häufigkeit von Erkrankungen jenseits des Kindes- und Jugendalters fehlen.

Auswirkungen der bisherigen Impfstrategie

Die STIKO hatte im Jahr 2001 eine Impfung gegen Pneumokokken für Kinder ≤ 24 Monate mit erhöhtem Erkrankungsrisiko empfohlen und diese Empfehlung im Jahr 2005 entsprechend der Zulassungserweiterung des Impfstoffes auf Kinder bis zum vollendeten 5. Lebensjahr ausgedehnt.

Diese Empfehlung zur Impfung von Risikogruppen führte weder zu einer Verringerung der Inzidenz der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Säuglingen und Kindern noch zu einem Rückgang der Erkrankungsraten in den die Indikation erfüllenden „Risikogruppen“ (Ausnahme Frühgeborene; s. Tab. 4).¹⁵ Da die „Risiko-Indikationen“ für eine Pneumokokken-Impfung häufig erst im Verlauf der ersten 2 Lebensjahre erkennbar werden, bietet die derzeit empfohlene Risikostrategie kaum Möglichkeiten, neben Frühgeborenen andere Kinder mit hohem Erkrankungsrisiko zu erreichen. Des Weiteren kann mit dieser Strategie kein Effekt auf Bevölkerungsniveau erreicht werden.

Aktuelle Untersuchungen zeigen ferner relevante Inzidenzunterschiede invasiver Pneumokokken-Erkrankungen zwischen alten (ABL) und neuen Bundesländern (NBL). Die Inzidenz liegt bei Kindern im Alter von 1 bis 2 Jahren in den NBL höher als in den ABL: 15,8 (95%-CI: 13,7–18,8) versus 11,0 Erkrankungen pro 100.000 der Altersgruppe

(95%-CI: 10,3–11,7), wohingegen insgesamt im Alter von 0 bis 15 Jahren die Inzidenz in den ABL höher (4,1/100.000; 95%-CI: 4,0–4,3) als in den NBL ist (3,0/100.000; 95%-CI: 2,7–3,3). Dieser Unterschied könnte im Zusammenhang mit dem in den NBL häufigeren und früheren Besuch von Kindertageseinrichtungen und der damit verbundenen höheren Wahrscheinlichkeit der Erregerbesiedlung und größeren Übertragungsmöglichkeit in den ersten Lebensjahren stehen.¹¹

Diese genannten Aspekte bleiben durch Strategien der ausschließlichen Impfung von Risikogruppen unberücksichtigt. Das unterstreicht die Notwendigkeit einer generellen Impfpflicht, um relevante Auswirkungen auf die Erkrankungshäufigkeit sowohl bei Risikogruppen als auch bei Gesunden erreichen zu können.

Der Freistaat Sachsen hat seit dem Jahr 2003 die Impfung gegen Pneumokokken mit einem Konjugatimpfstoff (in Ergänzung zur Impfung der Risikopersonen) für alle Säuglinge öffentlich empfohlen. In zunehmendem Umfang wird die generelle Impfung dort von den Kassen finanziell getragen.

Erhebungszeitraum Fälle gesamt	7/2000–6/2001 N = 238	7/2001–6/2003 N = 489
Risiko:	n % (95%-CI)	n % (95%-CI)
Angeborener Herzfehler	2 0,8 (0,1; 3,0)	10 2,0 (1,0; 3,7)
Angeborener Immundefekt (V.a.)	2 0,8 (0,1; 3,0)	7 1,4 (0,6; 2,9)
Erworbener Immundefekt (auch ALL)	3 1,3 (0,3; 3,6)	7 1,4 (0,6; 2,9)
Asplenie	0 0 (0,0; 1,5)	4 0,8 (0,2; 2,1)
Neurologische Erkrankung	6 2,5 (0,9; 5,4)	14 2,9 (1,6; 4,8)
Fehlbildungssyndrome	1 0,4 (0,0; 2,3)	6 1,2 (0,5; 2,7)
Sonstiges	12 5,0 (2,6; 8,6)	7 1,4 (0,6; 2,9)
Mehrere Risikofaktoren	4 1,7 (0,5; 4,3)	6 1,2 (0,5; 2,7)
Gesamt	30 12,6 (8,7; 17,5)	61 12,5 (9,7; 15,7)

Tab. 4: Anzahl und Anteil von Risikokindern (ohne Frühgeborene) an allen Patienten mit invasiven Pneumokokken-Infektionen (IPD) unter 16 Jahren (n=727) im Zeitraum 7/2000 bis 6/2001 (vor der Risikogruppen-Impfpflicht) im Vergleich zum Zeitraum 7/2001 bis 6/2003 (nach Einführung der Impfpflicht); **Quelle:** ESPED¹⁴

Antibiotikaresistenz

Antibiotika gegen Pneumokokken stehen seit Jahrzehnten zur Verfügung. Sie können bei rechtzeitiger Behandlung in vielen Fällen den Schweregrad der Erkrankung mindern und die Prognose der IPD verbessern. Sie haben aber keinen Einfluss auf die Inzidenz von IPD. Die in den letzten Jahren in Deutschland im Vergleich zu den USA zu verzeichnende geringere Zunahme von Isolaten, gegen die Penicilline oder Makrolide nur noch eingeschränkt wirksam oder die gar resistent sind, vermindert auch in Deutschland die Behandlungsoptionen.

Waren von den in der ESPED-Studie untersuchten Pneumokokken-Stämmen im Jahr 1997 noch 1,4% nur eingeschränkt gegen Penicillin empfindlich und keiner resistent, so erhöhte sich dieser Anteil im Jahr 2004 bis auf 9% (darunter 6 resistente Stämme).¹⁴ Ein weiteres relevantes, deutlich zunehmendes Problem stellt die Makrolidresistenz dar. Im Untersuchungszeitraum stieg die Resistenz gegenüber Erythromycin von 13% im Jahr 1997 bis auf 33% (2003) an und lag 2004 bei 31%.

Verminderte Penicillin-Empfindlichkeit und Antibiotika-Resistenzen zeigten sich besonders häufig bei den Serotypen 14, 23F und 6B, die ihrerseits häufige Auslöser von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern sind.⁸ Diese Serotypen sind im 7-valenten Konjugatimpfstoff enthalten.

Impfstrategien

Primäres Ziel einer allgemeinen Impfeempfehlung für Kinder ist die Reduktion der Morbidität und der damit verbundenen Folgen wie Hospitalisierung, Behinderung und Tod.

Die STIKO diskutierte 3 verschiedene Impfstrategien:

- A: 3 Dosen im 1. Lebensjahr und 1 Boosterimpfung im 2. Lebensjahr,
- B: wie A und Nachholimpfungen für alle Kinder bis 24 Monate,
- C: wie A und Nachholimpfungen für alle Kinder bis 59 Monate.

Erwartete Auswirkungen einer generellen Pneumokokken-Impfung

Bei Einführung der Strategie B und einer angenommenen Durchimpfung von 80% sowie einer Impfstoffwirksamkeit von 97% gegen die im Impfstoff enthaltenen Serotypen (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) ist unter Berücksichtigung der Epidemiologie und der Serotypenverteilung (*coverage*) für Deutschland ein Rückgang aller IPD in den ersten 2 Lebensjahren um 53% (58% mit Berücksichtigung von kreuzreaktiven Serotypen) zu erwarten. Auch bei einem Durchimpfungsgrad von 50% könnten noch 34% aller IPD bei Kindern unter 2 Jahren verhindert werden. Diese Berechnungen sind konservativ und lassen eine mögliche Herdenimmunität außer Acht. Aktuelle Daten und Studien aus den USA belegen einen ausgeprägten Effekt der Impfung von Kindern unter 2 Jahren auf die Erkrankungshäufigkeit in der ungeimpften Bevölkerung.⁴ Dort ist aktuell neben der Reduktion der Erkrankungs-

häufigkeit in der Gruppe der Kinder < 5 Jahren um 94% auch ein Rückgang der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, die durch im Konjugatimpfstoff enthaltene Serotypen verursacht werden, für alle ungeimpften Altersgruppen jenseits des 5. Lebensjahres um 62% (95% CI: 59%–66%) zu beobachten. Dies wird durch Ergebnisse von Lexau und Mitarbeitern⁶ bestätigt, die bei der Surveillance von IPD unter knapp 19 Millionen US-Einwohnern vor und nach Einführung der allgemeinen Impfung mit dem 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff für Kinder bis zum Alter von 2 Jahren auch deren Effektivität auf die Erwachsenenbevölkerung im Sinne einer Herdenimmunität darstellen konnten.⁶ So sank die Inzidenz der IPD bei Erwachsenen ab dem Alter von 50 Jahren von 40,8 auf 29,4 Erkrankungen pro 100.000 der Altersgruppe (–28%). Die Inzidenz der IPD, die durch Serotypen verursacht werden, die im 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff enthalten sind, sank von insgesamt 22,4 Erkrankungen auf 10,2 Erkrankungen pro 100.000 der Altersgruppe (–55%).

Die gleichzeitig zu beobachtende Zunahme von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, die auf nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen zurückzuführen waren, von 6,0 pro 100.000 auf 6,8 pro 100.000 ist demgegenüber geringfügig. In den USA ist in geringem Umfang seit der Einführung der Impfung ein Replacement von im Impfstoff enthaltenen Serotypen durch nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen bei Kindern mit invasiver Pneumokokken-Erkrankung beobachtet worden. Allerdings überwiegt bis heute die Zahl der insgesamt durch Impfung verhinderten Fälle bei weitem die Zahl der Fälle, die durch nicht im Impfstoff enthaltene Kapseltypen ausgelöst wurde.⁴

Die Analyse der US-amerikanischen Surveillancecedaten zeigt, dass in **allen** Altersgruppen seit Einführung der generellen Pneumokokken-Impfung für Kinder bis zum Alter von 2 Jahren ein signifikanter Rückgang invasiver Pneumokokken-Erkrankungen zu verzeichnen war.

Herdeneffekte werden in Abhängigkeit vom erreichten Durchimpfungsgrad auch in Deutschland eine Rolle spielen. Hierbei sind die unterschiedliche Bevölkerungsstruktur gegenüber den USA und die geringere Serotypen-Abdeckung durch den Impfstoff in Deutschland zu berücksichtigen. Indirekte Effekte des Schutzes ungeimpfter Personen durch die Impfung von Kindern unter 2 Jahren sind aber auch für Deutschland zu vermuten, wobei deren Ausmaß derzeit nicht in Prozentzahlen abzuschätzen ist, da hierzu auch Ausgangsdaten über die Erkrankungen in anderen Altersgruppen als bei Kindern fehlen. Erst mit der dringend auszubauenden Surveillance könnten die quantitativen Effekte einer allgemeinen Impfeempfehlung auch in Bezug auf die Wirkung auf Bevölkerungsniveau valide erhoben werden. Diese sind jedoch auch für Deutschland wahrscheinlich, ohne dass derzeit eine quantitative Schätzung auf Grund gesicherter Daten möglich ist. Diese Effekte sind zum Erreichen des individuellen Impfzieles –Verminderung der Erkrankungslast und gesundheitlicher Folgeschäden durch IPD bei Kleinkindern – jedoch unerheblich und deshalb nicht Schwerpunkt der Begründung der Impfeempfehlung.

Die Ausführungen belegen aber, dass es wünschenswert ist, gleichzeitig mit der Einführung der allgemeinen Pneumokokken-Impfung für Kinder unter 2 Jahren ein adäquates Surveillance-System zu installieren bzw. das bestehende so auszubauen, dass die Auswirkungen der Impfung auf die Epidemiologie von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen der Allgemeinbevölkerung beobachtet werden können.

Eine generelle Impfpflicht für Säuglinge und Kinder bis zum 2. Lebensjahr wird vermutlich auch in Deutschland weitere Effekte erzielen. In diesem Zusammenhang sind der mögliche Rückgang von Antibiotikaresistenten Pneumokokken-Isolaten sowie die Reduktion von lokalen Infektionen wie Otitis media oder Pneumonie zu nennen.

Diese differenzierte Betrachtungsweise der möglichen Wirkung der Impfung und die Ergebnisse der neueren nationalen und internationalen Studien sowie Daten aus den Impfprogrammen waren in einem 2003 durchgeführten HTA-Bericht¹ noch nicht berücksichtigt, weshalb der Bericht zu anderen Schlussfolgerungen kommt. Die in der Begründung aufgeführten Ergebnisse und aktuellen Studien belegen die ausgeführte positive epidemiologische Risiko-Nutzen-Abwägung, die zu der veränderten Gesamtbewertung durch die STIKO geführt hat.

Sicherheit der Impfung

Nach Anwendung des bisher einzig verfügbaren Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs in den USA sind bisher nur sehr selten oder in Einzelfällen schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen bekannt geworden, so dass auch nach langjähriger Erprobung im Impfprogramm mit mehreren Millionen verimpften Dosen keine Sicherheitsbedenken für die Anwendung des Impfstoffes bestehen.¹⁶ Untersuchungen der Postmarketing-Überwachung während der ersten beiden Jahre nach Einführung der allgemeinen Impfung in den USA ergaben bei geschätzten 31,5 Millionen verkauften Impfstoffdosen 1 Nebenwirkungsmeldung pro 7.576 Impfungen. Es handelt sich bei mehr als der Hälfte der Fälle um Lokalreaktionen und/oder Fieber. Als schwere unerwünschte Nebenwirkungen wurden unter anderem allergische Reaktionen (1 pro 25.000), Fieberkrämpfe (1 pro 100.000), hypoton-hyporesponsive Episoden (1 pro 650.000), anaphylaktische Reaktionen (1 pro 2.500.000) und Thrombozytopenie (1 pro 2.500.000) in zeitlichem Zusammenhang zur Impfung gemeldet.

Synchrone Verabreichung von Pneumokokken-Konjugatimpfstoff und anderen Impfstoffen

Die gleichzeitige Gabe ist für einen Teil der in Deutschland derzeit zur Verfügung stehenden Impfstoffe bezüglich Immunogenität und Sicherheit geprüft.

Bei synchroner Anwendung von Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen mit hexavalenten Impfstoffen in den ersten beiden Lebensjahren wurde in zwei Studien eine Zunahme von Fieberreaktionen verzeichnet.¹² Die vermehrten Fieberreaktionen betreffen fast ausschließlich den Temperaturbereich unter 39 °C und gehen mit einem er-

höhten Antipyretikaverbrauch für die gleichzeitig mit hexavalenten DTaP-Kombinationen und Pneumokokken-Konjugatimpfstoff geimpften Kinder einher (hexavalent allein: bis 10 % der Impflinge, bei gleichzeitiger Gabe von konjugiertem Pneumokokken-Impfstoff: 13 bis 19 % der Impflinge).

Die gleichzeitige Anwendung von Impfstoffen sollte grundsätzlich nur dann erfolgen, wenn diese durch klinische Studien belegt ist und die gleichzeitige Gabe in die Fachinformation aufgenommen wurde. Die jeweiligen Fachinformationen der verwendeten Impfstoffe sind deshalb dringend zu beachten.

Ergänzende Ausführungen zur gleichzeitigen Gabe sind klinischen Studien zu entnehmen.^{2,3,10} Erläuterungen zur synchronen Gabe von Pneumokokken-Konjugatimpfstoff und anderen Impfstoffen sind im *Epidemiologischen Bulletin* 32/2006 publiziert.

Schlussfolgerung

Die Risiko-Nutzen-Abwägung einer generellen Impfung gegen Pneumokokken in den ersten beiden Lebensjahren ist insgesamt positiv. Durch eine entsprechende Empfehlung lassen sich schwere Erkrankungsverläufe mit bleibenden Gesundheitsschäden und Todesfälle in beträchtlicher Anzahl verhindern. Dies wird schnell zur Akzeptanz der Empfehlung bei Ärzten und Eltern führen. Es konnte gezeigt werden, dass mit der bestehenden Risikoempfehlung weder eine Reduktion der Krankheitslast in der Risikogruppe zu erzielen noch das Erreichen eines Herdeneffektes möglich ist. Ein solcher konnte in den USA als Folge der Einführung einer generellen Impfung aller Kinder unter 2 Jahren eindrucksvoll belegt werden. Die derzeit gültige Risikostrategie begegnet außerdem nicht dem zunehmenden Problem der Antibiotika-Resistenz.

Die STIKO empfiehlt auf Grund der ausführlich dargestellten epidemiologischen Risiko-Nutzen-Abwägung die Erweiterung der bisherigen Indikationsimpfempfehlung mit Pneumokokken-Konjugatimpfstoff hin zu einer generellen Impfpflicht für Kinder im Alter von 2 Monaten bis 2 Jahren.

Literatur

1. Antony K, Pichlbauer E, Stürzlinger H: Medizinische und ökonomische Effektivität der Pneumokokkenimpfung für Säuglinge und Kleinkinder, HTA Bericht 21 1. Auflage 2005 DAHTA@DIMDI
2. Black SB, Cimino CO, Hansen J et al.: Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and haemophilus influenza Type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 306–311
3. BATTERY JP, Riddell A, McVernon J et al.: Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants. *JAMA* 2005; 293: 1751–1758
4. CDC: Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and incidence of invasive pneumococcal disease United States 1998–2003. *MMWR* 2005; 54: 893
5. Granoff DM, Feavers IM, Borrow R: Pneumococcal conjugate vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Hrsg.). *Vaccines*. 4. Ausgabe, Pennsylvania: Elsevier; 2004, S. 589–624

6. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Reingold A, Bennett NM, Hadler J, Cieslak PR, Whitney CG: Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294: 2043–2051
7. McCarty DJ, Tull ES, Moy CS, Kwok CK, LaPorte RE: Ascertainment corrected rates: applications of capture-recapture methods. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 559–65
8. Reinert RR, van der Linden M, Al-Lahham A, Siedler A, Toschke M, von Kries R: Molecular epidemiology of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with invasive pneumococcal disease in Germany, submitted CID 2006
9. 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: 78–81
10. Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmole-Thoma B, Ahlers N: The safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine. *Vaccine* 2003; 21 (25–26): 3653–3662
11. Siedler A, Reinert RR, Toschke M, Al-Lahham A, von Kries R and the ESPED Clinic and Laboratory Study Group. Regional Differences in the epidemiology of invasive pneumococcal disease in toddlers in Germany. *Pediatric Infect Dis J* 2005; 24: 1114–1115
12. Tichmann I, Preidel H, Grunert D, Habash S, Schult R, Maier R, Goldberg PK, Sengespeik HC, Meurice F, Sanger R: Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of two commercially available hexavalent vaccines administered as a primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 2005; 23: 3272–3279.
13. von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ: Epidemiologie von Pneumokokken-Infektionen bei Kindern. *Kinderärztliche Praxis* 2000; 71: 435–438
14. von Kries R, Toschke M, Siedler A, Reinert R: Final Report: Population-based Nationwide Study on Invasive Pneumococcal Infections among Children in Germany (1997–2004), Aachen, Dezember 2005
15. von Kries R, Reinert RR, Siedler A, Arenz M, Toschke M, Kalies H: 7-valent pneumococcal vaccination: impact of the German at risk strategy. Abstract und Poster zur ESPID 2005
16. Wise RP, Iskander J, Pratt RD, Campbell S, Ball R, Pless RP, Braun MM: Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004; 292: 1702–1710