



## **Deutsche Akademie für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Kommission für Infektionskrankheiten und Impfungen**

### **Stellungnahme zur Verwendung von Pneumokokken-Konjugatimpfstoff aus medizinischer Sicht**

#### Hintergrund

*Streptococcus pneumoniae* ist wie *Haemophilus influenzae* und *Neisseria meningitidis* ein Bakterium, das von einer Polysaccharid-Kapsel umhüllt ist. Kinder bis zum Ende des zweiten Lebensjahres haben eine eingeschränkte Fähigkeit, gegen solche bakteriellen Kapselpolysaccharide eine adäquate Immunität zu generieren. Hieraus resultiert die vergleichsweise hohe Empfänglichkeit gegenüber den genannten drei Bakterien-Spezies in dieser Altersgruppe, so daß die Inzidenz systemischer und lokaler Infektionen durch diese Erreger in den ersten zwei Lebensjahren besonders hoch ist. Als therapeutisches Problem zeichnet sich ausserdem eine zunehmende Antibiotikaresistenz der Pneumokokken ab.

Konjugatimpfstoffe können bereits in den ersten Lebensmonaten eine wirksame serotypenspezifische Immunität gegen diese Erreger induzieren. Im Gegensatz zu *Haemophilus influenzae* und *Neisseria meningitidis* mit nur wenigen humanpathogenen Serotypen gibt es bei den Pneumokokken rund 90 potentiell humanpathogene Pneumokokken-Kapseltypen. Da die Immunität typenspezifisch ist und nur eine begrenzte Zahl von Kapseltypen in einer Vakzine berücksichtigt werden kann, muß deren Auswahl die regional häufigsten Kapseltypen berücksichtigen. Hieraus ergibt sich die besondere Schwierigkeit bei der Entwicklung einer Pneumokokken-Vakzine. In Deutschland steht momentan ein 7-valenter *S. pneumoniae* Konjugat-Impfstoff zur Verfügung, der im folgenden bewertet wird. Er ist für das Alter von zwei Monaten bis 2 Jahre zugelassen. Das Impfschema umfasst drei Dosen im ersten Lebensjahr (mit zwei, drei und vier Monaten) und eine vierte Dosis im Alter von 11-14 Monaten.

#### Epidemiologie

Zur Häufigkeit der invasiven Pneumokokken-Infektionen im Kindesalter liegen aus Deutschland epidemiologische Daten vor. Basierend auf diesen publizierten Daten und einer zusätzlichen altersspezifischen Auswertung der Serotypen-Verteilung in einer Erfassung der „Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in

Deutschland (ESPED)“ in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut und dem Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken in Aachen in den Jahren 1997-99 kann die Frage beantwortet werden, welcher Schutz mit der verfügbaren 7-valenten Vakzine gegenüber invasiven Pneumokokken-Infektionen im Kindesalter erreichbar ist (1-3).

Im Studienzeitraum wurden durchschnittlich 433 Fälle von invasiven Pneumokokken- Infektionen pro Jahr identifiziert, darunter 188 Meningitis-Fälle. Mit der capture-recapture Methode ist die tatsächliche jährliche Fallzahl auf 546 zu schätzen (darunter 215 Meningitiserkrankungen). Basierend auf diesen Schätzungen ergeben sich folgende altersabhängige Inzidenzen (pro 100.000 und Jahr) für invasive Pneumokokken-linfektionen / Meningitiden:

Kinder 0 bis 2 Jahre: 19,5 / 8,1

Kinder >2 bis 5 Jahre: 4,3 / 1,4 (kumulativ 0 bis 5 Jahre: 10,7 / 4,1)

Kinder >5 bis 16 Jahre: 0,6 / 0,2 (kumulativ 0 bis 16 Jahre: 3,9 / 1,5)

Diese Zahlen machen deutlich, daß das höchste Risiko für invasiven Pneumokokken- Infektionen in den ersten Lebensjahren besteht. 1997-1999 wurden 58,8 % der pädiatrischen Fälle in den ersten zwei und 79,3 % der Fälle in den ersten fünf Lebensjahren beobachtet. Betrachtet man diese Ergebnisse im internationalen Vergleich, so stellt man fest, daß die Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis bei Kindern in den ersten fünf Lebensjahren in Deutschland mit 4,1 / 100.000 im mittleren Bereich liegt zwischen derjenigen in Finnland (2,1 / 100.000) und Israel (5,4 / 100.000) (4,5). Die Inzidenz aller invasiven Pneumokokken-Infektionen ist dagegen mit 10,7 / 100.000 deutlich niedriger als in anderen Industrienationen. Die Raten liegen beispielsweise in Finnland mit 24,2 / 100.000, in Israel mit 42 / 100.000 und in Süd-Kalifornien mit 72 / 100.000 sehr viel höher (4-6). Im Gegensatz zur vergleichbaren Meningitis-Inzidenz ist die Diskrepanz der Inzidenz aller invasiven Pneumokokken-Infektionen vermutlich auf Unterschiede im diagnostischen Vorgehen (Entnahme von Blutkulturen) zurückzuführen. Man kann also davon ausgehen, daß die tatsächliche Zahl invasiver Pneumokokken-Infektionen - ohne Meningitis - in Deutschland nicht bei ca. 330 Fällen pro Jahr sondern geschätzt 3-4-fach höher liegt, mithin bei 990 – 1320 Fällen (1).

#### Klinische Bedeutung invasiver Pneumokokken-linfektionen

Von den durch Kliniken im ESPED System gemeldeten Fällen in den Jahren 1997 bis 1999 lag die Letalität für Pneumokokken Meningitiden bei 8.3% (31 von 372 Fällen), bei Nicht-Meningitis-Fällen betrug sie 1,5 % (4 von 261 Fällen). In 106 von 633 Fällen (16.7%) wurde über Folgeschäden berichtet, darunter 37 Fälle (5.8%) mit

Hörstörungen und 42 Fälle (6.6%) mit zerebralen Residuen wie Hydrocephalus, Hirnatrophie, Hygrom, Empyem, Anfallsleiden, Hemiparese und Entwicklungsverzögerung (1).

### Therapie

Pneumokokken sind gegenwärtig in Deutschland in aller Regel Penicillin-empfindlich, jedoch zeichnet sich eine zunehmende Antibiotikaresistenz ab. Die Pneumokokken-Impfung gewinnt dadurch an Bedeutung.

### Wirksamkeit und Verträglichkeit der Pneumokokken-Konjugatimpfung

In der Zulassungsstudie zur Wirksamkeit des 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes (8) erhielten 37 868 Säuglinge im Alter von 2, 4, 6 und 12-15 Monaten doppelblind und 1:1 randomisiert entweder diesen Impfstoff oder einen Meningokokken-Gruppe C Konjugatimpfstoff (Kontrollgruppe). In der Nachbeobachtungszeit waren die komplett (4 Dosen) geimpften Kinder zu 97% (95% Vertrauensbereich: 80-98) vor invasiven Infektionen mit in der Vakzine enthaltenen Pneumokokken-Serotypen geschützt. Gegenüber allen invasiven Pneumokokkeninfektionen betrug die Wirksamkeit 89% (74-96). In der „intent-to-treat Analyse“ (Auswertung aller Infektionen ab der ersten Impfdosis, d.h. ab dem Alter von 2 Monaten) betrug die Wirksamkeit gegenüber Vakzineserotypen 94% (80-98). Die publizierten Daten zur Verträglichkeit der Pneumokokken-Konjugatimpfung sind vergleichbar zu denen bei Verwendung anderer Totimpfstoffe (8).

### Serotypenverteilung

Insgesamt gelang bei 473 Fällen aus der ESPED Erhebung eine Typisierung des Erregers. Die altersabhängige Verteilung der Serotypen ist in Tabelle 1 dargestellt.

- Die 10 häufigsten Serotypen sind für 74,6 % der invasiven Pneumokokken Infektionen verantwortlich.
- Davon sind 7 in der 7- valenten Konjugat Vaccine enthalten ( 57,7% aller invasiven Pneumokokken Infektionen).
- Berücksichtigt man die Kreuzprotektion gegen 6A durch 6B Antikörper (7), so erhöht sich diese Rate auf 61,3 %.

Die Indikationsimpfung für Kinder, wie sie von der STIKO derzeit empfohlen wird, lässt bei 100 % Impfakzeptanz und 94 - 100 % Wirksamkeit maximal eine Reduktion der invasiven Pneumokokken Infektionen um 17.8 % (Meningitiden: 12.8 %) erwarten (Tabelle 2).

### Mögliche Auswirkung der Pneumokokken-Impfung auf die Serotypenverteilung

In einer finnischen Studie zur Wirksamkeit des 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes konnten insgesamt 7% aller Otitis media Erkrankungen (unabhängig von der Ätiologie) verhindert werden. Gegenüber Otitiden, die durch einen in der Vakzine enthaltenen Pneumokokken-Serotyp verursacht wurden, betrug die Wirksamkeit der Impfung 54 %. Jedoch nahmen gleichzeitig Otitiden durch andere Pneumokokken um 33% zu (9).

**Diese partielle Verdrängung von Vakzineserotypen durch andere Pneumokokken im Nasopharynx scheint aber keinen Einfluss auf die invasiven Infektionen zu haben: bei generellem Einsatz des Konjugatimpfstoffes bei Säuglingen und Kleinkindern in den USA war bislang keine Zunahme von Infektionen durch nicht in der Vakzine enthaltene Serotypen zu verzeichnen (10). Vielmehr liess sich schon nach kurzer Zeit ein signifikanter Rückgang invasiver Pneumokokken-Infektionen auch bei Ungeimpften verzeichnen, der – ähnlich wie bei der Einführung der Hib-Impfung - auf die Ausbildung eines Kollektivschutzes schliessen lässt (11).**

### Kritische Stellungnahme und Empfehlung

1. Die bislang vorliegenden Ergebnisse zur Epidemiologie invasiver Pneumokokkeninfektionen bei Kindern in Deutschland sowie zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit des 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes erlauben heute seine kritische Bewertung.
2. Trotz des hohen medizinischen und hygienischen Standards in Deutschland (ärztliche Versorgung, Lebensmittelüberwachung, Verfügbarkeit von Antibiotika) verursachen invasive Pneumokokken-Infektionen auch heute noch eine bedeutsame Letalität und Morbidität, insbesondere in den ersten Lebensjahren .
3. Der momentan verfügbare 7-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoff führt nachweislich bereits im Säuglingsalter zum Schutz vor invasiven Infektionen durch diese 7 Pneumokokken-Serotypen, die derzeit etwa 60 - 70 % aller invasiven Pneumokokken-Infektionen ausmachen.
4. Derzeit ist die Impfung mit dem 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff als Indikationsimpfung von der STIKO empfohlen. Bei einer generellen Anwendung dieser Impfung ab dem Alter von 2 Monaten ist zu erwarten, daß zusätzlich jährlich etwa 200 Krankheitsfälle und 5-10 Todesfälle durch invasive Pneumokokkeninfektionen bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren vermieden werden können.
5. Falls die generelle Pneumokokken-Impfung im Säuglingsalter eingeführt wird, sind epidemiologische Untersuchungen über einen Zeitraum von drei bis fünf Jahren erforderlich, um die Auswirkungen auf die Senkung der Erkrankungsfälle und die Sterblichkeit an invasiven Pneumokokken-Erkrankungen zu verfolgen, am besten durch Fortsetzung der ESPED-Umfrage. Ausserdem muß durch eine Pneumokokken-Labor-Surveillance untersucht werden, ob es durch die Impfung

zu einer Veränderung der Pneumokokken-Serotypen bei den invasiven Erkrankungen kommt. Die Sicherstellung dieser Überwachungsmaßnahmen wird als gemeinsame Aufgabe der staatlichen Behörden, der beteiligten medizinischen Fachverbände und der/des Hersteller/s angesehen.

6. Die gesundheitsökonomischen Beurteilung (Kosten-Nutzenanalyse) einer Einführung der generellen Pneumokokken-Konjugatimpfung im Säuglingsalter ist nicht Thema dieser Stellungnahme, die sich ausschließlich auf die medizinischen Aspekte beschränkt.

Kommission für Infektionskrankheiten und Impfungen der DAKJ.

Mitglieder: Prof. Dr. Dr. med. P. Bartmann (Bonn), PD Dr. med. U. Heininger (Basel, Vorsitzender), Prof. Dr. med. H.-I. Huppertz (Bremen), Dr. med. M. Kinet (Rendsburg), PD Dr. med. G. Ch. Korenke (Oldenburg) und Dr. med. K. H. Schick (Stuttgart); als Gastreferent für die ESPED: Prof. Dr. med. R. von Kries (München))

Die Mitglieder der Kommission haben gegenüber dem Generalsekretär der DAKJ erklärt, daß sie keine finanziellen oder geschäftlichen Verbindungen mit der Fa. Wyeth Pharma GmbH (Hersteller des 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes Prevenar®) unterhalten oder in den vergangenen 5 Jahren unterhalten haben (ausgenommen gelegentliche, geringfügige Aufwandsentschädigungen z.B. anlässlich von Vorträgen auf wissenschaftlichen Tagungen). Sie haben dies freiwillig durch Offenlegung sämtlicher Verbindungen zu Impfstoff produzierenden Firmen gegenüber dem Generalsekretär belegt. Der Vorstand der DAKJ akzeptiert diese Erklärung und ist überzeugt, daß kein Interessenkonflikt vorliegt. Die DAKJ billigt daher die Veröffentlichung dieser Verlautbarung.

#### **Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ e.V.**

Mitglieder: Prof. Dr. Dr. med. P. Bartmann (Bonn), Prof. Dr. med. U. Heininger (Basel, Vorsitzender), Prof. Dr. med. H.-I. Huppertz (Bremen), Dr. med. M. Kinet (Rendsburg), PD Dr. med. G. Ch. Korenke (Oldenburg) und Dr. med. K. H. Schick (Stuttgart)

#### **Deutsche Akademie für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V.**

##### **Generalsekretär**

Prof. Dr. med. Johannes Brodehl (bis 31.12.2003)  
Prof. Dr. med. Dietrich Niethammer (ab 01.01.2004)  
Geschäftsstelle: Eichendorffstr. 13, 10155 Berlin  
Tel: 030.4000588-0, Fax: 030.400058-88,  
e-Mail: kontakt@dakj.de  
Internet: www.dakj.de

Kinderärztliche Praxis 8, 2002, S. 579-582  
Kinder- und Jugendarzt 9, 2002, S. 684 ff  
Monatsschrift für Kinderheilkunde und Jugendmedizin 9, 2002, S. 1128-1132

## Literatur

1. von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ. Epidemiologie von Pneumokokken-Infektionen bei Kindern. *Kinderärztliche Praxis* 2000;71:435-8.
2. von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR. Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *CID* 2000;31:482-7.
3. von Kries R, Heinrich B, Hermann M. Pädiatrische Epidemiologie in Deutschland: Forschungsinstrument ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland). *Monatsschr Kinderheilkd* 2001;149:1191-7.
4. Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kallioikoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *Jama* 1992;268(23):3323-7.
5. Dagan R, Engelhard D, Piccard E, Engelhard D. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Israel. The Israeli Pediatric Bacteremia and Meningitis Group. *Jama* 1992;268(23):3328-32.
6. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, Hemenway LS, Greenberg DP, Ward JI. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *J Infect Dis* 1996;174(4):752-9.
7. Robbins JB, Lee CJ, Rastogi SC, Schiffman G, Henrichsen J. Comparative immunogenicity of group 6 pneumococcal type 6A(6) and type 6B(26) capsular polysaccharides. *Infect Immun* 1979;26(3):1116-22.
8. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(3):187-95.
9. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Kayhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Makela PH. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344(6):403-9.
10. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(12):1105-7.
11. Centers for Disease Control, presented at ICAAC 2001

Tabelle 1: Serotypen bei 470 invasiven Pneumokokken-Infektionen bei Kindern unter 16 Jahren in abnehmender Häufigkeit (ESPED Erhebung 1997 – 99)

	< 3 Monate		3-6 Monate		6-24 Monate		2-5 MonateJahre		5-16 Jahre		n
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Typ 14</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>5</b>	<b>13,2</b>	<b>64</b>	<b>28,3</b>	<b>18</b>	<b>19,6</b>	<b>7</b>	<b>8,1</b>	<b>94</b>
<b>Typ 18C</b>	<b>1</b>	<b>3,3</b>	<b>2</b>	<b>5,3</b>	<b>20</b>	<b>8,8</b>	<b>11</b>	<b>12,0</b>	<b>5</b>	<b>5,8</b>	<b>39</b>
<i>Typ 1</i>	5	16,7	1	2,6	5	2,2	4	4,3	21	24,4	36
<b>Typ 23F</b>	<b>1</b>	<b>3,3</b>	<b>4</b>	<b>10,5</b>	<b>19</b>	<b>8,4</b>	<b>9</b>	<b>9,8</b>	<b>1</b>	<b>1,2</b>	<b>34</b>
<b>Typ 6B</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>3</b>	<b>7,9</b>	<b>16</b>	<b>7,1</b>	<b>7</b>	<b>7,6</b>	<b>3</b>	<b>3,5</b>	<b>29</b>
<b>Typ 19F</b>	<b>1</b>	<b>3,3</b>	<b>2</b>	<b>5,3</b>	<b>17</b>	<b>7,5</b>	<b>6</b>	<b>6,5</b>	<b>3</b>	<b>3,5</b>	<b>29</b>
<b>Typ 4</b>	<b>1</b>	<b>3,3</b>	<b>2</b>	<b>5,3</b>	<b>10</b>	<b>4,4</b>	<b>9</b>	<b>9,8</b>	<b>4</b>	<b>4,7</b>	<b>26</b>
Typ 19A	2	6,7	2	5,3	16	7,1	1	1,1	2	2,3	23
<b>Typ 9V</b>	<b>2</b>	<b>6,7</b>	<b>4</b>	<b>10,5</b>	<b>8</b>	<b>3,5</b>	<b>4</b>	<b>4,3</b>	<b>4</b>	<b>4,7</b>	<b>22</b>
Typ 7F	6	20,0	1	2,6	8	3,5	3	3,3	3	3,5	21
Typ 6A	0	0,0	0	0,0	11	4,9	3	3,3	3	3,5	17
Typ 3	4	13,3	4	10,5	4	1,8	1	1,1	2	2,3	16*
<i>Typ 5</i>	2	6,7	2	5,3	2	0,9	1	1,1	0	0,0	7
Andere	5	16,7	6	15,8	26	11,5	15	16,3	28	32,6	80
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>	<b>38</b>	<b>100,0</b>	<b>226</b>	<b>100,0</b>	<b>92</b>	<b>100,0</b>	<b>86</b>	<b>100,0</b>	<b>473</b>

\* + ein Fall mit fehlender Altersangabe; **In der 7-valenten Vakzine enthaltene Serotypen; in der 9-valenten Vakzine (in Erprobung) zusätzlich enthaltene Serotypen; in der 11-valenten Vakzine (in Entwicklung) zusätzlich enthaltene Serotypen**

Tabelle 2: Potentiell verhinderbare Fälle invasiver Pneumokokken-Infektionen (IPI) der typisierten, im Klinik-ESPED erfassten Fälle aus den Jahren 1997-1999 (basierend auf 100% Compliance der jeweiligen Impfstrategie und einer 100%-Wirksamkeit des 7-valenten Pneumokokkenimpfstoffes)

Impfstrategie		Potentiell verhinderbare Fälle * bei Kindern im Alter von 0-16 Jahren	Potentiell verhinderbare Fälle* bei Kindern älter als 6 Monate	Potentiell verhinderbare Fälle* bei Kindern zwischen 6-60 Monaten
Generelle Impfung aller Kinder ab 2 Monate	Meningitis	70/127 55.1 % 46.0 - 63.9 %	70/105 66.7% 56.8 - 75.6 %	63/86 73.3 % 62.6 - 82.2 %
	Alle IPI	114/208 54.8 % 47.8 - 61.7 %	114/174 65.5 % 57.9 - 72.5 %	104/143 72.7 % 64.7 - 79.8 %
Impfung von "Risikokinder" §	Meningitis	15/127 11.8 % 6.8 - 18.7 %	15/105 14.3 % 8.2 - 22.5 %	11/86 12.8 % 6.6 - 21.7 %
	Alle IPI	22/208 10.6 % 6.7 - 15.6 %	22/174 12.6 % 8.1 - 18.5 %	18/143 12.6 % 7.6 - 19.2 %

Anmerkungen:

1. Zeile: Anzahl der beobachteten potentiell verhinderbaren Fälle / Anzahl aller Fälle
  2. Zeile: Anteil der potentiell verhinderbaren Fälle (%)
  3. Zeile: 95% exaktes Konfidenzintervall für den Anteil der potentiell verhinderbaren Fälle (%)
- \*= Kind älter als 5 Monate mit kulturellem Nachweis eines Erregers vom Typ 6A, 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F oder 23F, welche nach der jeweiligen Impfstrategie geimpft worden wären  
 §= Impfung aller Kinder mit bekannten Grundkrankheiten, d.h. ehemalige Frühgeborene (<37 SSW), Kinder mit Grundkrankheiten und Kinder mit Verdacht auf einen Immundefekt. Dies beinhaltet im wesentlichen Kinder, für die momentan eine Indikation einer Pneumokokkenimpfung nach STIKO-Empfehlung gegeben ist.