

## **Pneumokokken-Konjugatimpfung - Erweiterung der Indikation zur Prävention von akuter Otitis media und Pneumonie durch Impfstoff-Serotypen**

Die seit vielen Jahren in Deutschland verfügbare Pneumokokken-Konjugatvakzine Prevenar<sup>®</sup> war bislang ausschließlich für die Indikation Schutz vor „durch Streptococcus pneumoniae-Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F verursachte invasive Erkrankungen (einschließlich Sepsis, Meningitis, bakteriämische Pneumonie, Bakteriämie)“ im Alter von 2 Monaten bis zum vollendeten 5. Lebensjahr zugelassen. Im April 2007 wurde die Zulassung um die Indikationen Prävention der „Pneumonie“ und „akute Otitis media“ (AOM) erweitert. Dies ist bedeutsam, da Pneumokokken die häufigsten bakteriellen Erreger der AOM wie auch der Pneumonien bei Säuglingen und Kleinkindern sind.

Im Folgenden fassen wir die Datengrundlage für diese Indikationserweiterung zusammen und kommentieren die Implikationen.

### **Schutzwirkung der Pneumokokken-Konjugatvakzine gegen akute Otitis media**

In der Zulassungsstudie des 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs (PCV-7) in Kalifornien an 37'868 Säuglingen (18'927 mit PCV-7 bzw. 18'941 mit MenC-Konjugatimpfstoff in der Kontrollgruppe jeweils im Alter von 2, 4, 6, und 12-15 Monaten) wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren neben der Schutzrate gegen invasive Infektionen auch die gegen AOM untersucht (1). Gegenüber durch Vakzineserotypen verursachter AOM (basierend auf Kulturen bei spontaner Trommelfellruptur) betrug sie 67% ( $p=0.077$ ). Gegenüber jeglicher AOM betrug die Wirksamkeit der Impfung 9% (95% Vertrauensbereich: 6 bis 12). Auf eine verhinderte invasive Infektion fielen in dieser Studie zusätzlich 88 verhinderte Fälle von AOM, was durch die hohe Fallzahl von AOM ( $n=73'041$ ) im Vergleich zu invasiven Pneumokokken-Infektionen ( $n=61$ ) im Studienkollektiv begründet ist.

In einer ähnlich konzipierten Wirksamkeitsstudie in Finnland erhielten 1662 Säuglinge entweder PCV-7 oder einen Hepatitis-B-Impfstoff (Kontrollgruppe) im Alter von 2, 4, 6, und 12 Monaten (2). Im Nachbeobachtungszeitraum (2 Wochen nach der 3. Impfung bis zum Alter von 2 Jahren) traten in der Studienpopulation 2596 Episoden an akuter Otitis media auf, die einer Tympanozentese zum Nachweis des Erregers unterzogen wurden. Aus den Ergebnissen ergab sich eine Schutzrate gegenüber *jeglicher* akuter Otitis media von 6% (95% VB: -4 bis 16, d.h. nicht signifikant), gegenüber *jeglicher* akuter Otitis media mit Erguss von 7% (95% VB: -5 bis 17) und gegenüber den durch Impfstoff-Serotypen verursachten Episoden von 57 % (95 % VB: 44 bis 67). Auch liess sich eine Schutzwirkung gegen Otitiden durch Pneumokokken-Typen, die mit Vakzine-Serotypen kreuzreagieren (6A, 9N, 18B, 19A\* und 23A), in Höhe von 51 % (95% VB: 27 bis 67) nachweisen. Allerdings war bei den Geimpften eine relative Zunahme an Otitiden durch Pneumokokken-Typen, die nicht im Impfstoff enthalten sind, von 33 % (95 % VB: -1 bis 80) zu verzeichnen. In der Bilanz betrug die Schutzrate gegenüber *allen* durch Pneumokokken verursachten AOM 34% (95% VB: 21 bis 45).

*(\*Anmerkung: in der Zwischenzeit häufen sich Beobachtungen, die auf eine fehlende bzw. geringe Kreuzprotektion zwischen 19A und 19F hinweisen).*

In der fortgeführten Nachbeobachtung des Studienkollektivs zeigte sich nach ca. 5 Jahren ein anhaltender Effekt der einmaligen Pneumokokkenimpfung mit einer Reduktion von Otitis media mit Erguss von 50 % (95% VB: 15 bis 71) und einer Reduktion von Paukenröhrchenimplantaten um 44 % (95% VB: 19 bis 62) im Vergleich zu den ungeimpften Kontrollpatienten (3).

Nach Einführung des allgemeinen Pneumokokken-Impfprogramms in den USA im Jahr 2000 zeigte sich eine Reduktion von Arztbesuchen wegen AOM und ihrer Komplikationen (4,5). Beim Vergleich der Zeiträume vor (ab 1994) und nach (bis 2003) Einführung des nationalen Impfprogramms waren in einer repräsentativen landesweiten Erhebung ein signifikanter Rückgang der Behandlungszahlen um 20% (entsprechend 246 weniger Behandlungen auf 1000 Kinder) bei unter 2 Jahre alten Kleinkindern zu verzeichnen (4).

In einem umfassenden Kollektiv von Kindern, die in Tennessee bzw. New York bis zum Alter von 5 Jahren beobachtet wurden, zeigte sich nach Einführung des Pneumokokken-Impfprogramms ein Rückgang rezidivierender AOM in Tennessee um 17% (95% VB: 14 bis 19) bzw. in New York um 28% (95% VB: 23 bis 33). Für Paukenröhrchen-Implantate betrug der Rückgang 16% (95% VB: 11 bis 21) bzw. 23% (95% VB: 10 bis 33) (5).

### **Schutzwirkung der Pneumokokken-Konjugatvakzine gegen Pneumonie**

Basierend auf Daten der Zulassungsstudie von PCV-7 in Kalifornien an Säuglingen wurde auch die Schutzrate gegen Pneumonien untersucht (6,7). In einer Posthoc Analyse durch Experten der American Academy of Pediatrics betrug die Schutzrate bei geimpften Kindern bis zum Alter von 2 Jahren gegenüber jeglicher klinisch diagnostizierter Pneumonie 11 % (95 % VB: 1 bis 21), gegenüber radiologisch gesicherter Pneumonie 34 % (95 % VB: 7 bis 52), und gegenüber radiologisch gesicherter Lobärpneumonie 73 % (95 % VB: 38 bis 88) (6). In einer späteren Nachanalyse der Studienleiter ergaben sich ähnliche, wenn auch etwas niedrigere Werte (7): Schutzrate gegenüber jeglicher klinisch diagnostizierter Pneumonie 4 % (95 % VB: -3 bis 12), gegenüber Pneumonien mit Anfertigung eines Röntgenbilds 10 % (95 % VB: 0 bis 19), und gegenüber radiologisch gesicherter Pneumonie 21 % (95 % VB: 4 bis 34). Im Säuglingsalter war die Schutzrate höher (32 % für gesicherte Pneumonien) als im 2. Lebensjahr (23 %) bzw. bei Kindern älter als 2 Jahre (9 %).

Diese Daten zeigen, dass ein erheblicher Anteil von Pneumonien in den ersten Lebensjahren auf Pneumokokken-Serotypen zurückzuführen ist, die im Konjugatimpfstoff enthalten sind.

Eine umfassende bevölkerungsbezogene Datenanalyse nach Einführung des allgemeinen Pneumokokken-Impfprogramms in den USA im Jahr 2000 bestätigt diese Ergebnisse (8). Im Vergleich zur Prävakzineära (1997-1999) war ab dem 2. Jahr nach Einführung der Impfung (2001-2004) ein Rückgang aller Pneumonien bei Kindern unter 2 Jahren um 39% (95% VB: 22 bis 52) zu verzeichnen. Der Rückgang bei Pneumonien, die als „Pneumokokken-Pneumonien“ kodiert waren, betrug 65% (95% VB: 47 bis 77).

### **Stellungnahme der Kommission**

Die Indikationserweiterung von Prevenar® beeinflusst nicht die allgemeine Pneumokokken-Impfempfehlung in Deutschland, deren primäres Ziel die Zurückdrängung invasiver Pneumokokken-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern ist (9). Sie erlaubt jedoch dem impfenden Arzt evidenzbasiert und konform mit der Zulassung auf den möglichen zusätzlichen Nutzen für geimpfte Säuglinge und Kleinkinder im Aufklärungsgespräch hinzuweisen: Geimpfte haben im Vergleich zu ungeimpften Kindern ein signifikant reduziertes Risiko an einer akuten Otitis media oder Pneumonie durch Pneumokokken-Serotypen zu erkranken, die im Impfstoff repräsentiert sind.

## Literaturverzeichnis

1. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR. 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: 187-195.
2. 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: 403-409.
3. Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23: 732-738
4. Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006;118:865-873.
5. Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, Martin SW, LaFleur B, Mitchel E, Barth RD, Nuorti JP, Griffin MR. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007;119:707-15.
6. Overturf GD. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2000;106:367-376.
7. Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, Noyes J, Lewis E, Ray P, Lee J, Hackell J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21: 810-815
8. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007;369:1179-1186.
9. Robert Koch-Institut: Begründung der STIKO-Impfempfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken vom Juli 2006. *Epidem Bull* 31/2006.

**Interessenkonflikte:** U. Heininger bzw. seine Abteilung hat verschiedentlich finanzielle Unterstützung für Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen sowie Honorare im Rahmen von Vortragsaktivitäten von der Firma Wyeth (Hersteller von Prevenar) erhalten.

M. Kinet hat in 2006 für die Moderation einer Fortbildungsveranstaltung einmalig Honorar von Firma Wyeth (Hersteller von Prevenar) erhalten.

H. I. Huppertz hat ein Honorar von der Firma Wyeth (Hersteller von Prevenar) für den Vorsitz auf einer wissenschaftlichen Veranstaltung erhalten.

## Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ:

Prof. Dr. U. Heininger (Kommissionsvorsitzender), Prof. Dr. P. Bartmann, Prof. Dr. H. I. Huppertz, Dr. M. Kinet, Dr. R. Klein, Prof. Dr. C. Korenke

## Korrespondenzadresse:

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Niethammer (Generalsekretär)

Chausseestr. 128/129 | Tel.: 030.4000588-0 | Fax.: 030.4000588-88 | e-Mail: kontakt@dakj.de | Internet: www.dakj.de