



Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren

April 2007*

Bundesamt für Gesundheit (BAG), Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF)

Das Wichtigste in Kürze

Wichtiger Hinweis

Neue Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung bei Risikogruppen jeden Alters wurden im 2014 publiziert (vgl. **Pneumokokkenimpfung: Empfehlungen zur Verhinderung von invasiven Pneumokokkenerkrankungen bei Risikogruppen. Bull BAG 2014; Nr.8:129–41, www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/02535/index.html?lang=de**). Seit 2014 wird für die Pneumokokkenimpfung nur noch der 13-valente konjugierte Pneumokokkenimpfstoff (Prevenar 13®) empfohlen. Der 23-valente Polysaccharidimpfstoff wird zurzeit nicht mehr empfohlen.

Die vorliegenden Empfehlungen zur ergänzenden Impfung von gesunden Kindern unter 2 Jahren sind hingegen weiterhin gültig, wobei im 2010 der 7-valente durch den 13-valenten konjugierten Pneumokokkenimpfstoff (Prevenar 13®) ersetzt und das Alter auf <5-Jährige ausgedehnt wurde (vgl. Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren: Wechsel vom 7- zum 13-valenten konjugierten Impfstoff. Bull BAG 2010; Nr.51:1203–5. www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/02535/index.html?lang=de).

Stand: Januar 2014

Begründung

Streptococcus pneumoniae ist in der Schweiz der häufigste Auslöser schwerer bakterieller Infektionen und neben Meningokokken der wichtigste Erreger kindlicher bakterieller Meningitiden. Er ist in der Öffentlichkeit dennoch weitgehend unbekannt. Die meisten Eltern wissen weder um das Krankheitspotenzial der Pneumokokken noch um die Verfügbarkeit eines wirksamen und gut verträglichen Impfstoffes. Die aktuelle epidemiologische Situation lässt es sinnvoll erscheinen, auf das erhöhte Erkrankungsrisiko kleiner Kinder und die Möglichkeit eines individuellen Schutzes hinzuweisen. Durch die vorliegende Empfehlung einer sinnvollen ergänzenden Impfung soll in der Schweizer Bevölkerung die Informationsgleichheit hinsichtlich dieser Präventionsmassnahme verbessert werden.

Epidemiologie

Im jährlichen Durchschnitt der Jahre 2001 bis 2004 waren in der Schweiz 39 invasive Pneumokokkenerkrankungen und ein dadurch bedingter Todesfall bei Kindern un-

ter 2 Jahren zu verzeichnen. Die Inzidenz in dieser Altersgruppe liegt mit 26 pro 100 000 um ein Vielfaches über der Inzidenz der 5- bis 16-jährigen (4 pro 100 000). Gleichzeitig sind invasive und nichtinvasive Pneumokokken jährlich für etwa 40 % der geschätzten 68 000 Episoden von akuter Otitis media (AOM) und 4000 Pneumonien bei Kindern unter 5 Jahren verantwortlich. Vergleiche mit anderen Ländern legen insgesamt eine Untererfassung von Pneumokokkeninfektionen in der Schweiz nahe.

Impfstoffe

Polysaccharidimpfstoff

Der 23-valente Polysaccharidimpfstoff gegen Pneumokokken (Pneumovax®-23) ist erst ab zwei Jahren immunogen und schützt partiell vor invasiver Erkrankung, ohne die Besiedlung des Nasopharynx mit Pneumokokken der Impferotypen nachhaltig zu unterbinden und ohne ein immunologisches Gedächtnis zu erzeugen. Er wird in der Schweiz Personen ab fünf Jahren mit definierten Risikofaktoren und allen Personen ab 65 Jahren empfohlen. Bei Kindern zwischen zwei und fünf Jahren mit gesundheitlichem Risiko dient er der Verbreiterung des durch den Konjugatimpfstoff verliehenen Schutzes.

Konjugatimpfstoff

Ein heptavalenter Konjugatimpfstoff gegen Pneumokokken ist in der Schweiz unter dem Handelsnamen Prevenar® zugelassen. Er ist gut verträglich, auch bei Kindern unter zwei Jahren und solchen mit Immunschwäche immunogen, erzeugt ein immunologisches Gedächtnis und verringert die Besiedlung des Nasopharynx mit Pneumokokken der im Impfstoff enthaltenen Serotypen. Er ist kosteneffektiv und hat sich in dieser Eigenschaft in mehreren Ländern bewährt. Er kann zeitgleich mit den übrigen im Impfplan empfohlenen Basisimpfungen (derzeit ausser Hexavac®), jedoch an einer anderen Injektionsstelle verabreicht werden. Prevenar® deckte 2002 bis 2004 durchschnittlich 64 % der bei Kindern unter 2 Jahren isolierten Pneumokokkenserotypen und 80 % der Serogruppen ab. Die Wirksamkeit hinsichtlich der im Impfstoff enthaltenen Serotypen beträgt in derselben Altersgruppe bei invasiven Erkrankungen etwa 95 %, bei akuter Otitis media etwa 50 %, bei Lobärpneumonie unbekannter Ätiologie etwa 70 % und bei radiologisch bestätigter Pneumonie 20–25 %.

*Diese Empfehlungen ersetzen alle früheren Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren (BAG Bulletin 2001, Nr. 29; BAG Bulletin 2003, Nr. 35, Tabelle 1; Supplementum XVII, Ordner «Infektionskrankheiten – Diagnose und Bekämpfung»)

Herausgeber

© Bundesamt für Gesundheit (BAG)

Aktuelle Version im Internet

www.bag.admin.ch/infinfo

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
3003 Bern
Telefon 031 323 87 06
epi@bag.admin.ch

Autoren

Bundesamt für Gesundheit

Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit, Abteilung Übertragbare Krankheiten

Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF)

U. Ackermann, Bern; C. Aebi, Bern; R. Anderau, Neuchâtel; G. Bachmann, St.Gallen; H. Binz, Solothurn; D. Desgrandchamps, Baar; M. Gallacchi, Melide; U. Heining, Basel; A. Marty-Nussbaumer, Luzern; L. Matter, Basel; K. Mühlemann, Bern; J. Roffler, Genf; C.-A. Siegrist, Genf; R. Steffen, Zürich; B. Vaudaux, Lausanne.

Referenzierungsvorschlag

Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen. Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren. Richtlinien und Empfehlungen (ehemals Supplementum XVII). Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2007

Diese Publikation erscheint auch in französischer Sprache.

BAG-Publikationsnummer

BAG OeG 11.06 1500 d 1000 f 20EXT0609/20EXT06010

Impfempfehlung

1. Kinder mit gesundheitlichem Risiko

a) Kindern mit vorübergehend erhöhtem Risiko einer invasiven Pneumokokkenkrankung durch Geburt vor der 32. Schwangerschaftswoche oder ein Geburtsgewicht unter 1500 g wird die Impfung mit jeweils einer Dosis des heptavalenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoffes (PCV7) im Alter von 2, 4, 6 und 12 Monaten empfohlen. Nachholimpfungen sind bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr empfohlen und umfassen altersabhängig zwei bis drei Dosen.

b) Kindern mit chronischen, für invasive Pneumokokkenkrankungen prädisponierenden Vorerkrankungen werden Grund- und Auffrischimmunsierung mit PCV7 nach dem gleichen Schema wie bei Kindern mit vorübergehend erhöhtem Risiko empfohlen (siehe a). In dieser längerfristig gefährdeten Zielgruppe sind Nachholimpfungen jedoch bis zum abgeschlossenen fünften Lebensjahr empfohlen, und der Impfschutz sollte durch zusätzliche Gabe einer Dosis des 23-valenten Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoffes (PSV23) im Alter von 24 Monaten, mindestens aber 8 Wochen nach der letzten Dosis PCV7 verbreitert werden. Die Verabreichung einer zweiten Auffrischimpfung mit PSV23 sollte auf individueller Basis (Höhe und Dauer des Risikos, Persistenz spezifischer Antikörper gegen Pneumokokken etc.) entschieden werden. Kinder zwischen 24 und 59 Monaten mit chronischer Vorerkrankung, die in der Vergangenheit bereits eine Dosis PSV23 ohne vorangegangene Gabe von PCV7 erhalten haben, sollten zur Verbesserung des immunologischen Gedächtnisses nach einem Mindestabstand von sechs bis acht Wochen zusätzlich mit einer Dosis PCV7 geimpft werden. Chronische Vorerkrankungen, die eine erhöhte Anfälligkeit für invasive Pneumokokkeninfektionen begründen, sind:

- Anatomische und funktionelle Asplenie
- HIV-Infektion
- Kongenitale Immundefizienz (insbesondere Antikörperdefizit und fehlende Immunantwort auf Polysaccharide)

- Immundefizienz als Folge einer Bestrahlungs- oder Chemotherapie oder einer Behandlung mit Kortikosteroiden
- Zerebrospinale Liquorfistel
- Chronische Herz- oder Lungenkrankheiten
- Chronische Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
- Sichelzellanämie
- Vorhandenes oder geplantes Cochleaimplantat
- Schädelbasissmissbildung

Diabetes mellitus stellt für Kinder unter fünf Jahren angesichts der guten Behandlungsmöglichkeit keinen Risikofaktor hinsichtlich einer invasiven Pneumokokkenkrankung dar.

2. Gesunde Kinder

Gesunden Kindern, deren Eltern einen optimalen Impfschutz wünschen, wird zusätzlich zu den Basisimpfungen (Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Serotyp b, Poliomyelitis, Masern, Mumps, Röteln) die ergänzende Impfung mit PCV7 im Alter von 2, 4 und 12 Monaten empfohlen.

Impfnebenwirkungen

PCV7 ruft primär lokale Reaktionen (10–25 %) und Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ (15–21 %), gelegentlich auch $>39^\circ\text{C}$ (1–2,5 %) hervor. Seltene Nebenwirkungen ohne sicheren Beleg eines Kausalzusammenhangs sind allergische Reaktionen (1 pro 25000), anaphylaktische Reaktionen (1 pro 2500000), Fieberkrämpfe (1 pro 100000), hypoton-hyporesponsive Episoden (1 pro 650000) und Thrombozytopenie (1 pro 2500000). Kinder mit Geburtsgewicht unter 2500 g entwickeln nach der dritten PCV7-Dosis am Injektionsort häufiger als Normalgewichtige eine lokale Rötung und Schwellung über 3 cm Durchmesser. Bei vor der 38. Woche geborenen Kindern zeigt sich im Vergleich zu termingerecht Geborenen häufiger eine lokale Schwellung über 2,4 cm Durchmesser. Bei gleichzeitiger Gabe eines hexavalenten Kombinationsimpfstoffs (DTP_a-HB-IPV/Hib, Infanrix[®]hexa) wurden verglichen mit der alleinigen Gabe des hexavalenten Präparates häufiger Nebenwirkungen, insbesondere Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ bzw. $>38,5^\circ\text{C}$ beobachtet.

Tabelle 1

Neuerungen hinsichtlich der Impfempfehlung zur Prävention invasiver Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern unter fünf Jahren

Alt	Neu
<p>Impfindikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle Kinder < 5 Jahren aus definierten Risikogruppen • Diabetes mellitus eingeschlossen 	<ul style="list-style-type: none"> • alle Kinder < 5 Jahren aus definierten Risikogruppen und gesunde Kinder < 2 Jahren, deren Eltern die Impfung als ergänzende Impfung wünschen • Diabetes mellitus des Kindes keine Impfindikation gegen Pneumokokken mehr
<p>Impfschema</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Primovakzination mit PCV7^a</i> 2–6 Monate: 3 Dosen (Abstand 4–8 Wochen) 7–11 Monate: 2 Dosen (Abstand 4 Wochen) 12–23 Monate: 2 Dosen (Abstand 8 Wochen) 24–59 Monate: 1 Dosis^b 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Primovakzination mit PCV7^a bei Kindern mit erhöhtem Risiko</i> 2–6 Monate: 3 Dosen (Abstand 4–8 Wochen) 7–11 Monate: 2 Dosen (Abstand 4–8 Wochen) 12–23 Monate: 1 Dosis (2. Dosis = Auffrischimpfung) 24–59 Monate: 1 Dosis^b (keine weitere Auffrischimpfung!) • <i>Primovakzination mit PCV7^a bei Kindern ohne erhöhtes Risiko</i> 2–11 Monate: 2 Dosen (Abstand 4–8 Wochen) 12–23 Monate: 1 Dosis (2. Dosis = Auffrischimpfung)
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Auffrischimpfung mit PCV7^a</i> 1 Dosis mit 12–15 Monaten, mindestens aber 6–8 Wochen nach Primovakzination 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Auffrischimpfung mit PCV7^a</i> 1 Dosis im Alter von 12 Monaten, mindestens aber 8 Wochen nach Primovakzination
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Auffrischimpfung mit PSV23^c</i> Alle Risikogruppen ausser Früh- und Leichtgeborene: eine Dosis mit 24 Monaten, mindestens aber 6–8 Wochen nach letzter Dosis PCV7 Bestimmte Risikogruppen: zweite Dosis nach drei Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Auffrischimpfung mit PSV23^c</i> Alle Kinder mit definierten chron. Vorerkrankungen: eine Dosis mit 24 Monaten, mindestens aber 8 Wochen nach letzter Dosis PCV7 Zweite Dosis je nach individueller Risiko-/Pneumokokken-antikörperpersistenz

^a Heptavalenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff

^b Kinder aus definierten Risikogruppen ausser Geburt < 32. Schwangerschaftswoche und Geburtsgewicht < 1500 g

^c 23-valenter Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff

Inhaltsverzeichnis

Das Wichtigste in Kürze	1
Impressum	2
Tabelle 1: Neuerungen hinsichtlich der Impfempfehlung zur Prävention invasiver Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern unter fünf Jahren	4
Einleitung	6
Epidemiologie	6
International	6
Schweiz	6
Tabelle 2: Inzidenz invasiver Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern unter 5 Jahren, internationaler Vergleich	7
Tabelle 3: Altersspezifische Inzidenz invasiver Pneumokokkenerkrankungen in der Schweiz, 2001–2004	8
Tabelle 4: Altersspezifische Letalität invasiver Pneumokokkenerkrankungen in der Schweiz, 2001–2004	8
Tabelle 5: Altersspezifische klinische Manifestationen invasiver Pneumokokkenerkrankungen in der Schweiz, durchschnittliche Häufigkeit pro Jahr, 2001–2004	8
Impfung	8
Polysaccharidimpfstoff	8
Konjugatimpfstoff	9
Tabelle 6: Anteil (%) antibiotikaresistenter Pneumokokkenisolate am Nationalen Zentrum für invasive Pneumokokken, Schweiz, 2002–2004, nach Altersklasse	8
Tabelle 7: Potentielle Abdeckung (%) der am Nationalen Zentrum für invasive Pneumokokken bestimmten Serotypen und -gruppen durch den heptavalenten Konjugatimpfstoff, Schweiz, 2002–2004, nach Altersklasse	9
Tabelle 8: Wirksamkeit des heptavalenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoffs gegen invasive Pneumokokkenerkrankungen unter kontrollierten Studienbedingungen	10
Tabelle 9: Wirksamkeit des heptavalenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoffs gegen Pneumonie und akute Otitis media (AOM) unter kontrollierten Studienbedingungen	11
Empfehlung	13
Impfindikation	13
Impfschema	13
Tabelle 10: Schema für die Impfung von Kindern unter 5 Jahren mit 7-valentem Pneumokokkenkonjugatimpfstoff (PCV7) und 23-valentem Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff (PSV23), nach Alter bei Beginn der Impfung	14
Literatur	15

Einleitung

Streptococcus pneumoniae ist neben Meningokokken der wichtigste Erreger kindlicher Meningitiden. Pathogene Stämme von *S. pneumoniae* sind durch eine Kapsel gegen zahlreiche menschliche Immunmechanismen geschützt. Auf der Grundlage verschiedener Kapselpolysaccharide unterscheidet man gegenwärtig über 90 Serotypen, von denen jedoch nur ein Teil invasive Erkrankungen verursacht. Das einzige natürliche Reservoir von *S. pneumoniae* ist der häufig bereits in jungen Jahren besiedelte menschliche Nasopharynx, von dem ausgehend Pneumokokken in Nebenhöhlen, Mittelohr oder Lunge vordringen können. Eine invasive Pneumokokkenerkrankung (IPE) ist durch die Isolierung des Erregers aus normalerweise sterilem Körpermaterial definiert [1, 2].

Ziele

Die seit 2001 gültigen Empfehlungen für die Impfung mit dem Pneumokokkenkonjugatimpfstoff sollen überarbeitet und die Neuerungen wissenschaftlich begründet werden. Den impfenden Ärzten soll ein knapper Überblick zum Thema ermöglicht und eine Bibliographie zur weitergehenden Lektüre an die Hand gegeben werden. Sie sollen in die Lage versetzt werden, Eltern auf der Basis aktueller epidemiologischer Daten über das Erkrankungsrisiko ihrer Kinder und die Möglichkeit einer Impfung gegen invasive Pneumokokken aufzuklären. In der Schweizer Bevölkerung soll somit hinsichtlich dieser Präventionsmassnahme die Informationsgleichheit verbessert werden.

Methoden

Die vorliegenden Empfehlungen wurden durch die Eidgenössische Kommission für Impffragen und das Bundesamt für Gesundheit erarbeitet. Hierfür wurden aktuelle epidemiologische Daten zu Häufigkeit und Schweregrad invasiver Pneumokokkenerkrankungen in der Schweiz, neueste wissenschaftliche Publikationen zu den Eigenschaften des heptavalenten Konjugatimpfstoffes sowie Impfempfehlungen anderer Länder herangezogen.

Epidemiologie

International

Infektionen mit *S. pneumoniae* sind in Entwicklungsländern eine der führenden Krankheits- und Todesursachen bei Kindern unter fünf Jahren: die WHO schätzt die jährliche Zahl der durch Pneumokokken bedingten Todesfälle in dieser Altersgruppe auf über eine Million [3].

In den USA werden jährlich vier bis acht Millionen pädiatrische Konsultationen wegen akuter Otitis media (AOM) auf Pneumokokkeninfektionen zurückgeführt. Die Zahl invasiver Erkrankungen bei Kindern unter fünf Jahren lag im Jahr 2000, unmittelbar vor Einführung der allgemeinen Impfung, bei 17 000 pro Jahr, davon etwa 700 Fälle von Meningitis und 200 Todesfälle [4]. Seitdem die unter 2-jährigen Kinder gegen Pneumokokken geimpft werden, ist die Inzidenz invasiver Erkrankungen in dieser Zielgruppe um über drei Viertel gesunken (Tabelle 2) [5, 6]. Auch in Kanada [7] und Australien [8] wurden mittlerweile ähnliche Impfempfeh-

lungen für den Konjugatimpfstoff gegen Pneumokokken ausgesprochen wie in den USA.

In Europa unterscheiden sich die Inzidenzen invasiver Pneumokokkenerkrankungen von Land zu Land, liegen aber mit Ausnahme Spaniens weit unter der Inzidenz in den USA und Kanada (Tabelle 2). Dies erklärt sich möglicherweise zu einem Teil durch die in Europa bei ambulant behandelten hochfieberigen Kindern im Vergleich seltener durchgeführten Blutkulturen [9]. In Österreich [10], Belgien [11], den Niederlanden [12] und Luxemburg [13] wird der heptavalente Konjugatimpfstoff gegen Pneumokokken allen unter 2-Jährigen empfohlen, in der Mehrzahl der Länder beschränkt sich die Impfempfehlung jedoch auf Angehörige von Risikogruppen.

Schweiz

Überwachung

Invasive Infektionen mit *S. pneumoniae* unterliegen seit 1999 der Labormeldepflicht [28] und seit 2001 [29] der ärztlichen Ergänzungsmeldepflicht. Zusätzlich wurde 2002 am Institut für Infektionskrankheiten der Universität Bern das Nationale Zentrum für invasive Pneumokokken (NZPn) etabliert [30], wo aus peripheren Laboren eingesandte Stämme typisiert und auf Antibiotikaresistenzen getestet werden. Eine syndromische Überwachung von AOM und Pneumonien findet seit 1998 im Rahmen des Sentinellanetzwerkes niedergelassener Ärzte statt [31]. Die in diesem Zusammenhang entnommenen Rachen- und Nasopharyngealabstriche werden ebenfalls an das NZPn gesandt, um den ätiologischen Anteil der Pneumokokken zu ermitteln sowie die isolierten Stämme analog zu den invasiven zu typisieren und auf Resistenzen zu untersuchen [32].

Krankheitslast

Unter 5- und über 64-Jährige sind von IPE überproportional betroffen (Tabelle 3). Das höchste Risiko besteht bei Kindern im Alter bis zu 2 Jahren. Es ist doppelt so hoch wie bei Kindern im Alter von 2 bis 4 Jahren. Fasst man zwischen 2001 und 2004 die Inzidenzen der 5- bis 64-Jährigen zusammen (6 pro 100 000), betrug das Erkrankungsrisiko der unter 1-Jährigen im Vergleich dazu das Dreifache, das der 1-Jährigen das nahezu Sechsfache und das der 2- bis 4-Jährigen mehr als das Doppelte. Im Durchschnitt traten bei Kindern unter 5 Jahren jedes Jahr 73 invasive Pneumokokkenerkrankungen auf, davon 39 (53 %) bei unter 2-Jährigen. Die höchste Letalität von IPE bei Kindern fand sich mit 9 % bei den unter 1-Jährigen. Insgesamt starben jedes Jahr durchschnittlich zwei Kinder unter 5 Jahren (Tabelle 4). Auch kann *S. pneumoniae* jährlich für etwa 40 % der geschätzten 68 000 AOM-Episoden und 4000 Pneumonien bei Kindern unter 5 Jahren verantwortlich gemacht werden [33, 34].

Klinik

In der Gruppe der Kinder unter 5 Jahren waren im jährlichen Durchschnitt 28 Pneumonien, 23 Bakteriämien ohne Fokus und 17 Meningitiden zu verzeichnen, in der Gruppe der Kinder unter 2 Jahren 10 Pneumonien, 14 Bakteriämien ohne Fokus und 12 Meningitiden (Tabelle 5). Die vor allem im Zusammenhang mit Meningitiden auftretenden bleibenden Schäden werden in der Schweiz nicht erfasst. Legt man international publizierte Zahlen zu Grunde [35–39],

wären in der Schweiz bei 25 bis 36 % der Personen mit Pneumokokkenmeningitis neurologische Langzeitfolgen, insbesondere Lähmungen, Krampfanfälle, Taubheit und kognitive Defizite zu erwarten. Dies beträfe jährlich zwischen vier und sechs Kinder unter fünf Jahren bzw. drei bis vier Kinder unter zwei Jahren.

Antibiotikaresistenz

Der Anteil resistenter invasiver Pneumokokken in der Schweiz ist im internationalen Vergleich niedrig [40], unterscheidet sich jedoch je nach Region und Altersklasse. Die Romandie ist davon stärker betroffen als die Deutsch-

schweiz und das Tessin [30, 34] und Kinder unter 5 Jahren in grösserem Ausmass als ältere Kinder und Erwachsene (Tabelle 6). Altersübergreifend finden sich am häufigsten Resistenzen gegen Cotrimoxazol und Erythromycin. Penicillin ist bei 12 bis 13 % der bei unter 5-Jährigen gewonnenen Pneumokokkenisolate eingeschränkt oder nicht wirksam. Der Anteil der gleichzeitig gegen Penicillin und eine weitere Substanz resistenten Pneumokokken stieg zwischen 2002 und 2004 altersübergreifend von 1,1 % auf 2,6 %, wohingegen der Dreifachresistenzanteil 1,0 % nicht überschritt.

Tabelle 2
Inzidenz invasiver Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern unter 5 Jahren, internationaler Vergleich

Land	Impfempfehlung (allgemeine Empfehlung oder Empfehlung für Risikogruppen, Jahr der Einführung)	Beob.-dauer	Altersgruppe	Inzidenz/ 100 000 und Jahr	Quelle
USA	Kinder von 6 Wo bis 23 Mo (seit 2000) Kinder aus Risikogruppen von 24 bis 59 Mo	1998/99	< 12 Mo 12–23 Mo 24–35 Mo	168 208 63	[4–6]
		1998–2003	< 5 Jahre	96	
		2003	< 12 Mo 12–23 Mo 24–35 Mo < 5 Jahre	41 36 13 23	
Kan	Kinder von 2 bis 23 Mo (seit 2002) Kinder aus Risikogruppen von 24 bis 59 Mo	1994–1998	≤ 5 Mo 6–11 Mo 12–23 Mo 24–35 Mo 36–47 Mo 48–59 Mo	23–44 70–125 71–131 13–37 13–27 4–18	[7]
Aus	Kinder: 2–4–6 Mo (seit 2005); Catch-up für Einjährige Kinder aus Risikogruppen bis 5 Jahre	2003	< 2 Jahre	99	[8, 14]
D	Kinder aus Risikogruppen ab 2 Mo	1997–2000	< 2 Jahre < 5 Jahre	16 9	[15, 16]
F	Kinder aus Risikogruppen von 2 bis 23 Mo (Einschluss weit verbreiteter Risikofaktoren, de facto allgemeine Empfehlung seit 2002)	2003	< 1 Jahr	39	[17, 18]
E & W	Kinder aus Risikogruppen von 2 bis 59 Mo	1996–1998	< 1 Jahr	38	[19, 20]
I Apulien Piemont	Kinder aus Risikogruppen von 3 bis 36 Mo (allgem. Impfempfehlung in einigen Regionen)	1994–1998	0–4 Jahre < 2 Jahre < 2 Jahre	1 6 11	[21–23]
ES	Kinder aus Risikogruppen	1998–2000	0–11 Mo	110	[24, 25]
			12–23 Mo	76	
			24–35 Mo	39	
			36–47 Mo	27	
			48–59 Mo	24	
NL	Kinder von 2–23 Mo (seit 2001) Kinder aus Risikogruppen	1999	< 5 Jahre Meningitis Bakteriämie	8 6	[12, 26]
Ö	Kinder von 2–23 Monaten (seit 2003) Kinder aus Risikogruppen	2001–2003	< 24 Mo 24–59 Mo	15 8	[10, 27]
CH	Kinder aus Risikogruppen (seit 2001)	2001–2004	< 12 Mo 12–23 Mo 24–59 Mo	19 34 15	Melde- daten

Kan = Kanada, Aus = Australien, D = Deutschland, F = Frankreich, E & W = England und Wales, I = Italien, ES = Spanien, NL = Niederlande, Ö = Österreich, CH = Schweiz

Tabelle 3
Altersspezifische Inzidenz invasiver Pneumokokkenenerkrankungen in der Schweiz, 2001–2004

Altersklasse (Jahre)	2001		2002		2003		2004		2001–2004*	
	n	n/100000	n	n/100000	n	n/100000	n	n/100000	n	n/100000
0	14	19	5	7	9	13	27	38	14	19
1	28	36	25	34	20	28	29	40	25	34
2–4	38	16	32	13	35	16	30	13	34	15
5–16	32	3	23	2	45	4	41	4	35	4
17–64	295	6	315	7	333	7	373	8	326	7
> 64	413	37	481	42	480	42	500	43	466	41
fehlende Angabe	5		3		2				10	
Gesamt	825	11	884	12	924	13	1000	14	908	12

* Jährlicher Durchschnitt

Tabelle 4
Altersspezifische Letalität invasiver Pneumokokkenenerkrankungen in der Schweiz, 2001–2004

Altersklasse (Jahre)	2001		2002		2003		2004		2001–2004*	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	2	14	0	0	1	11	2	7	1	9
1	0	0	0	0	1	5	0	0	0	1
2–4	1	3	1	3	0	0	0	0	1	1
5–16	0	0	2	9	0	0	1	2	1	2
17–64	24	8	25	8	26	8	31	8	27	8
> 64	51	12	61	13	83	17	81	16	69	15
Gesamt	78	9	89	10	111	12	115	12	98	11

* Jährlicher Durchschnitt

Tabelle 5
Altersspezifische klinische Manifestationen invasiver Pneumokokkenenerkrankungen in der Schweiz, durchschnittliche Häufigkeit pro Jahr, 2001–2004

Altersklasse (Jahre)	Pneumonie (Pn)		Meningitis (Men)		Pn + Men		Bakteriämie ohne Fokus		Andere	
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
0	2	16	6	41	0	0	5	37	1	6
1	8	32	6	23	0	0	9	36	2	10
2–4	18	54	5	14	0	0	9	27	2	5
5–16	20	56	6	16	0	1	7	20	2	7
17–64	241	74	19	6	4	1	49	15	14	4
> 64	365	78	14	3	6	1	70	15	12	3
Gesamt	654	72	54	6	10	1	149	17	33	4

* Zeilenprozent

Impfung

Polysaccharidimpfstoff

Der einzige in der Schweiz erhältliche Polysaccharidimpfstoff gegen Pneumokokken (PSV) wird unter dem Handels-

namen Pneumovax®-23 von Sanofi Pasteur MSD vertrieben [41]. Es handelt sich um eine Mischung von Kapselpolysacchariden der 23 häufigsten oder invasivsten Kapseltypen von *S. pneumoniae* [42]. Der Impfstoff enthält Phenol, Thiomersal ist nicht enthalten. Der Impfstoff ist erst ab zwei Jahren immunogen und schützt vor invasiver Erkran-

Tabelle 6

Anteil (%) antibiotikaresistenter Pneumokokkenisolate am Nationalen Zentrum für invasive Pneumokokken, Schweiz, 2002–2004, nach Altersklasse

	2002			2003			2004		
	n	I ^a	R ^b	n	I	R	n	I	R
Penicillin									
Gesamt ^c	546	6,8	4,0	901	8,3	2,8	968	7,7	2,7
< 5 Jahre	56	5,4	5,4	63	12,7	1,6	87	11,5	1,1
≥ 5 Jahre	456	7,2	3,7	786	7,6	2,9	773	7,0	2,3
Erythromycin									
Gesamt ^c	546		13,0	901		14,0	968		13,3
< 5 Jahre	56		16,1	63		17,5	87		20,7
≥ 5 Jahre	456		12,1	786		13,4	773		11,6
TMP/SMX^d									
Gesamt ^c	546	4,2	14,5	901	2,4	13,9	968	6,6	15,6
< 5 Jahre	56	1,8	12,5	63	3,2	25,4	87	5,7	18,4
≥ 5 Jahre	456	4,6	14,7	786	2,4	12,8	773	6,0	15,0
Levofloxacin									
Gesamt ^c	546	0,4	0,4	901	0,9	0	968	1,4	0,2
< 5 Jahre	56	1,8	0	63	1,6	0	87	0	0
≥ 5 Jahre	456	0,2	0,2	786	0,9	0	773	1,7	0,3
Penicillin+Erythromycin oder Penicillin+TMP/SMX									
Gesamt ^c	546		1,1	901		2,2	968		2,6
< 5 Jahre	56		0	63		1,6	87		1,1
≥ 5 Jahre	456		1,1	786		2,3	773		2,3
Penicillin+Erythromycin+TMP/SMX									
Gesamt ^c	546		0,7	901		1,0	968		0,8
< 5 Jahre	56		0	63		1,6	87		1,1
≥ 5 Jahre	456		0,7	786		0,9	773		0,6

^a Intermediär resistent (MHK Penicillin: >0,06 mg/l; MHK TMP/SMX: 1–2 mg/l; MHK Levofloxacin: 4 mg/l)

^b Resistent (MHK Penicillin: >1 mg/l; MHK Erythromycin: >0,25 mg/l; MHK TMP/SMX: >4 mg/l; MHK Levofloxacin: >8 mg/l)

^c Enthält auch Fälle ohne Altersangabe

^d Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)F

Tabelle 7

Potenzielle Abdeckung (%) der am Nationalen Zentrum für invasive Pneumokokken bestimmten Serotypen und -gruppen durch den heptavalenten Konjugatimpfstoff, Schweiz, 2002–2004, nach Altersklasse

	2002			2003			2004		
	n	Serotypen ^a	Serogruppen ^b	n	Serotypen	Serogruppen	n	Serotypen	Serogruppen
Gesamt ^c	546	44,1	56,8	901	46,2	57,2	968	44,8	56,5
< 2 Jahre	31	48,4	74,2	36	75,0	86,1	61	67,2	78,7
2–4 Jahre	25	56,0	60,0	27	48,1	51,9	26	50,0	61,5
5–16 Jahre	20	50,0	55,0	32	37,5	43,8	30	60,0	63,3
> 16 Jahre	436	42,9	55,7	754	45,0	56,6	743	42,0	54,1

^a 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

^b 4, 6, 9, 14, 18, 19, 23

^c Enthält auch Fälle ohne Altersangabe

kung, ohne die Besiedlung des Nasopharynx mit Pneumokokken der Impferotypen nachhaltig zu unterbinden und ohne ein immunologisches Gedächtnis zu erzeugen [1]. Er wird in der Schweiz Personen ab fünf Jahren mit definierten Risikofaktoren und allen Personen ab 65 Jahren empfohlen [43]. Bei Kindern zwischen zwei und fünf Jahren mit gesundheitlichem Risiko dient er der Verbreiterung des durch den Konjugatimpfstoff verliehenen Schutzes [44, 45].

Konjugatimpfstoff

Produkt

Der einzige in der Schweiz zugelassene Konjugatimpfstoff gegen Pneumokokken wird unter dem Handelsnamen Prevenar[®] von Wyeth Pharmaceuticals AG vertrieben [41]. Es handelt sich um ein heptavalentes Präparat, das Kapselpolysaccharide von sieben Pneumokokkenserotypen enthält:

Tabelle 8

Wirksamkeit des heptavalenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoffs gegen invasive Pneumokokken-erkrankungen unter kontrollierten Studienbedingungen

	Wirksamkeit (%)		Land	Quelle
	Nach Protokoll ^a (95 % VI)	«Intent to treat» ^b (95 % VI)		
Gesunde Kinder (n= 37868)			USA	[48]
Alle PCV7-Serotypen	97 (83–100)	94 (80–99)		
4		keine Fälle		
6B		86 (–11–100)		
9V		100 (–142–100)		
14		100 (60–100)		
18C		100 (49–100)		
19F		85 (32–98)		
23F		100 (15–100)		
Alle Serotypen		89 (74–96)		
Kinder mit Geburtsgewicht <2500 g (n = 1756)			USA	[59]
Alle PCV7-Serotypen		100		
Vor der 38. Woche geborene Kinder (n = 4340)				
Alle PCV7-Serotypen		100		

^a Nur Fälle, die > 14 Tage nach der dritten Impfstoffdosis auftraten

^b Alle Fälle, die nach Randomisierung auftraten

4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F. Sie sind an das Trägerprotein CRM₁₉₇ konjugiert, eine harmlose Form des Diphtherietoxins. Als Hilfsstoff dient Aluminiumphosphat. Thiomersal ist nicht enthalten [42].

Abdeckung

Der Anteil der im heptavalenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff (PCV7) enthaltenen Serotypen und -gruppen unter den beim NZPn eingesandten Isolaten ist bei Kindern höher als bei Erwachsenen. Den höchsten Anteil impfpräventabler Pneumokokken findet man mit durchschnittlich 63,5 % (Serotypen) beziehungsweise 79,7 % (Serogruppen) bei den unter 2-Jährigen (Tabelle 7).

Immunogenität

Gegen Pneumokokkenkapselpolysaccharide gerichtete menschliche Antikörper sind serotypspezifisch [1]. Obwohl eine zum Schutz vor invasiver Erkrankung erforderliche minimale Antikörperkonzentration nicht abschliessend definiert ist [46], wird eine gegen die Kapsel gerichtete Antikörperkonzentration von 0,35 µg/ml empfohlen [47]. In einer grossen Impfwirksamkeitsstudie liess sich beobachten, dass über 95 % der Empfänger von PCV7 nach drei Dosen eine Antikörperkonzentration von ≥0,15 µg/ml und 82 bis 97 % eine Antikörperkonzentration von ≥0,5 µg/ml gegen die 7 Impferotypen aufwiesen [48].

Im Unterschied zum 23-valenten Polysaccharidimpfstoff ist PCV7 auch bei Kindern unter 2 Jahren immunogen. In verschiedenen kontrollierten Studien erreichten einen Monat nach Verabreichung der dritten PCV7-Dosis abhängig vom Serotyp zwischen 89 und 100 % der 4 bis 6 Monate alten

Impflinge Antikörperkonzentrationen ≥0,15 µg/ml [48–51], zwischen 82 und 99 % Werte ≥0,5 µg/ml [48, 51] und zwischen 51 und 90 % Werte ≥1,0 µg/ml [49, 50]. Der Antikörperanstieg im Vergleich zu den vor Impfung gemessenen Konzentrationen betrug je nach Serotyp das 4- bis 27-fache [49, 50]. Vor Boosterung im zweiten Lebensjahr hatten die Titer zwar bis auf die Serotypen 6B [48, 51] und 14 [48–51] nahezu wieder das Ausgangsniveau erreicht, stiegen danach aber erneut um das 4- bis 15-fache [48–51]. In einer etwas längerfristig angelegten finnischen Studie lagen sie im Alter von zwei Jahren noch immer um das 3- bis 7-fache höher als bei nicht mit PCV7 geimpften Kontrollen [52]. Neuere Studien aus Schweden [53], Italien [54], Island [55] und Grossbritannien [56] zeigen, dass die Konzentration schützender Antikörper gegen sämtliche im Impfstoff enthaltenen Pneumokokkenserotypen nach Auffrischimpfung mit PCV7 steil ansteigt, unabhängig davon, ob zuvor zwei oder drei Primovakzinationsdosen gegeben wurden. Der Anstieg ist auch dann zu beobachten, wenn nach der zweiten Impfdosis vergleichsweise niedrige Antikörperkonzentrationen gegen die Serotypen 6B und 23F gemessen wurden [53]. Zwei Primovakzinationsdosen und eine Auffrischdosis genügen offenbar für den Aufbau des für den Langzeitschutz unentbehrlichen immunologischen Gedächtnisses.

Neben gesunden Kindern konnte die Immunogenität von PCV7 auch für Personen mit erhöhtem Risiko einer IPE gezeigt werden: HIV-Infizierte [57], Kinder mit Sichelzellanämie [58], Frühgeborene und Säuglinge mit niedrigem Geburtsgewicht [59], Empfänger von Cochlea-Implantaten [60], Personen ohne Immunantwort auf den Pneumokok-

Tabelle 9

Wirksamkeit des heptavalenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoffs gegen Pneumonie und akute Otitis media (AOM) unter kontrollierten Studienbedingungen

	Wirksamkeit (%)		Land	Quelle
	Nach Protokoll ^a (95 % VI)	«Intent to treat» ^b (95 % VI)		
Pneumonie (n = 37 868)			USA	[64]
Klinische Diagnose		11 (1–21)		
Radiologisch bestätigt		33 (7–52)		
Konsolidierung		73 (38–88)		
Bakteriämie	86	88		
Pneumonie				
Radiologisch bestätigt	22 (11–31)		Metaanalyse	[65]
AOM (n = 37 868)			USA	[48]
Alle Episoden	7 (4–10)	6 (4–9)		
Häufige AOM 3/4 ^c	9 (9–15)	9 (4–14)		
Häufige AOM 4/5 ^c	12 (2–21)	10 (2–17)		
Häufige AOM 5/6 ^c	23 (7–36)	12 (0–23)		
Tympanostomie	20 (2–35)	20 (4–34)		
AOM (n = 1662)			Finnland	[66]
Jede Form der AOM		6 (–4–16)		
Kulturbestätigt		34 (21–45)		
Alle PCV7-Serotypen	54 (41–64)	57 (44–67)		
4		49 (–176–91)		
6B		84 (62–93)		
9V		54 (–48–86)		
14		69 (20–88)		
18C		58 (–4–83)		
19F		25 (–14–51)		
23F		59 (35–75)		
Kreuzreagierende Serotypen		51 (27–67)		
Andere Serotypen		–33 (–80–1)		
AOM (n = 1490)				[67]
Tympanostomie mit 2–24 Monaten		4 (–19–23)		
Tympanostomie mit 25 Monaten–5 Jahre		39 (4–61)		

^a Nur Fälle, die >14 Tage nach der dritten Impfstoffdosis auftraten

^b Alle Fälle, die nach Randomisierung auftraten

^c Anzahl Episoden pro Kind in 6 Monaten/1 Jahr

kenpolysaccharidimpfstoff [61], Empfänger hämatopoetischer Stammzellen [62] und Splenektomierte [63].

Wirksamkeit

PCV7 schützt unter kontrollierten Studienbedingungen und über eine Beobachtungsdauer von bis zu 3,5 Jahren hinweg 97 % der geimpften Kinder gegen IPE, die durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen hergerufen werden und 89 % gegen IPE jeglicher Provenienz. Die serotypspezifische Wirksamkeit schwankt zwischen 85 und 100 % [48]. Auch Kinder mit Geburtsgewicht unter 2500g und vor der 38. Woche geborene Kinder sind über eine Beobachtungsdauer von bis zu 2,5 Jahren hinweg zu 100 % geschützt (Tabelle 8) [59]. Radiologisch bestätigte Pneumonien verhin-

dert PCV7 bei 22 bis 33 %, Lobärpneumonien bei 73 % der Impflinge (Beobachtungsdauer: bis zu 3,5 Jahre) [64, 65], AOM-Episoden bei 6 %, solche durch im Konjugatimpfstoff enthaltene Serotypen bei 57 % der Kinder (Beobachtungsdauer: bis zu 3,25 Jahre, Tabelle 9) [48, 66].

Die Überwachung von IPE unter 16 Millionen US-Einwohnern vor und nach Einführung der allgemeinen PCV7-Impfung bestätigt auch deren bevölkerungsweite Wirksamkeit. So sank in der Hauptzielgruppe der unter 2-Jährigen die Inzidenz sämtlicher IPE von 188 auf 59 Fälle pro 100 000 (–69 %), die Inzidenz der durch PCV7-Serotypen verursachten IPE insgesamt von 156 auf 34 pro 100 000 (–78 %) und die Inzidenz je Serotyp um zwischen 63 und 83 %. Die gleichzeitig zu beobachtende geringfügige absolute Zu-

nahme von IPE, die auf nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen zurückzuführen waren, erwies sich als statistisch nicht signifikant. Hingegen sank die IPE-Inzidenz unter nicht geimpften Erwachsenen je nach Altersgruppe signifikant um zwischen 8 und 32 %, was auf eine Herdenimmunität schliessen lässt [5].

Ein PCV7-Versorgungsengpass in den Vereinigten Staaten zwischen 2002 und 2004, der zeitweise eine flächendeckende Suspendierung der letzten Impfdosis bzw. der beiden letzten Impfdosen erzwang, bot Gelegenheit, die Wirksamkeit solcher reduzierten Schemata zu untersuchen. Eine Studie in Massachusetts [68] verglich bei Isolaten von 553 Kindern unter 5 Jahren mit IPE den Anteil von Impferotypen bei Geimpften und Ungeimpften und schätzte auf dieser Grundlage die Impfwirksamkeit verschiedener Dosiskonstellationen. Eine einzige Dosis vor dem dritten Lebensmonat vermittelte ungenügenden Schutz, zwei Dosen vor dem fünften oder drei Dosen vor dem siebten Monat – jeweils ohne Auffrischimpfung – schützten hingegen 80 bis 85 % der Impflinge, ohne sich in ihrer Wirksamkeit signifikant zu unterscheiden. Eine Fallkontrollstudie an 782 IPE-Fällen unter 5 Jahren aus 10 US-Bundesstaaten und 2512 nach Alter und Postleitzahl gematchten Kontrollen ermittelte sowohl für zwei Dosen PCV7 vor dem siebten Monat plus Auffrischimpfung mit 12 bis 16 Monaten als auch für drei Primovakzinationsdosen plus Auffrischimpfung eine Impfwirksamkeit von nahezu 100 % [69].

In der kanadischen Provinz Quebec ist nach Einführung der allgemein empfohlenen Pneumokokkenimpfung mit zwei Primovakzinationsdosen im ersten und einer Auffrischdosis im zweiten Lebensjahr die IPE-Inzidenz binnen eines Jahres bei Kindern zwischen 6 und 11 Monaten von 138 auf 43 pro 100 000 (um 69 %) und bei Kindern zwischen 12 und 23 Monaten von 124 auf 66 pro 100 000 (um 47 %) gesunken (persönliche Mitteilung, Daniel Bolduc, Gesundheitsministerium, Quebec).

Fünf der in PCV7 und höhervalenten Impfstoffen enthaltenen Pneumokokkenserotypen (6B, 9V, 14, 19F, 23F) sind häufig gegen Penicillin und andere Antibiotika resistent [70]. Anhaltspunkte für eine verminderte Kolonisierung mit resistenten Pneumokokken nach Impfung mit Konjugatimpfstoffen stammen aus randomisierten kontrollierten Studien [71–73] und bevölkerungsbezogenen Surveillancestudien [5, 74–78]. Die Abnahme resistenter Stämme und durch sie verursachter IPE bewegt sich bei den Impflingen zwischen 16 und 70 % für Penicillin [5, 72–74, 76, 78], zwischen 49 und 82 % für Makrolide [5, 73–76], zwischen 33 und 38 % für Cotrimoxazol [72, 73, 77] und zwischen 44 und 70 % für ≥ 3 Substanzklassen [5, 73]. Ein Teil dieser Entwicklung geht womöglich auf einen säkularen Trend sinkenden Antibiotikakonsums zurück [78] oder ist Folge der impfbedingten Krankheitsprävention und der dadurch seltener verschriebenen Antibiotika [79]. Kein Effekt der Impfung mit PCV7 auf die Resistenzlage zeigte sich in einer randomisierten kontrollierten Studie aus Portugal [80] sowie zwei bevölkerungsbezogenen Studien aus den Vereinigten Staaten [81, 82].

Nebenwirkungen

PCV7 verursachte in einer Studie an 18 927 Kindern in erster Linie selbstlimitierende Lokalreaktionen und Fieber. Bei 10 bis 14 % der Impflinge trat eine Rötung der Einstichstelle

auf, bei 10 bis 12 % eine Schwellung und bei 15 bis 24 % Druckempfindlichkeit. Rötung und Schwellung überschritten bei 0,1 bis 0,6 % einen Durchmesser von 3 cm. 15 bis 21 % der Kinder hatten innerhalb von 48 Stunden nach Impfung Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ und 1 bis 2,5 % Fieber $> 39^\circ\text{C}$ [48]. Postmarketing-Überwachung in den Vereinigten Staaten während der ersten 2 Jahre nach Einführung der allgemeinen PCV7-Impfung ergab bei geschätzten 31,5 Millionen verkauften Impfstoffdosen eine Meldeinzidenz von einer Nebenwirkung pro 7576 Impfungen, davon über die Hälfte Lokalreaktionen und Fieber und drei Viertel nach simultaner Verabreichung mehrerer verschiedener Impfstoffe. Bei den ernsteren gemeldeten Nebenwirkungen handelt es sich unter anderem um allergische Reaktionen (1 pro 25000), anaphylaktische Reaktionen (1 pro 2500000), Fieberkrämpfe (1 pro 100000), hypotonhyporesponsive Episoden (1 pro 650000) und Thrombozytopenie (1 pro 2500000), ohne dass ein Kausalzusammenhang mit der PCV7-Impfung jeweils eindeutig belegt ist [83]. In kleineren Studien erwies sich PCV7 auch bei Kindern mit HIV-Infektion [57] und Sichelzellanämie [58] als gut verträglich. Für zwei andere Risikogruppen gilt dies mit Einschränkung: Kinder mit Geburtsgewicht unter 2500 g entwickeln nach der dritten PCV7-Dosis am Injektionsort häufiger als Normalgewichtige eine lokale Rötung und Schwellung über 3 cm Durchmesser. Bei vor der 38. Woche geborenen Kindern zeigt sich im Vergleich zu termingerecht Geborenen häufiger eine lokale Schwellung über 2,4 cm Durchmesser [59].

Wechselwirkungen

PCV7 kann mit allen im Schweizerischen Impfplan empfohlenen Basisimpfungen [84] zeitgleich verabreicht werden. Studien belegen die jeweils gute Verträglichkeit und ungeschmälerte Immunogenität von PCV7 bei gleichzeitiger Gabe von Impfstoffen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis (azellulär, DTP_a), Polio (inaktiviert, IPV), *Haemophilus influenzae* b (Hib) [48, 51, 85], Hepatitis B (HB) [48] und Masern, Mumps, Röteln (MMR) [48, 50]. Die gleichzeitige Gabe des hexavalenten Kombinationsimpfstoffs Infanrix[®] hexa (DTP_a-HB-IPV/Hib) beeinträchtigt nicht die Immunogenität von PCV7, erhöht jedoch verglichen mit der alleinigen Gabe von Infanrix[®] hexa die Häufigkeit von Nebenwirkungen, insbesondere Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ bzw. $> 38,5^\circ\text{C}$ [86]. Zu Wechselwirkungen mit anderen hexavalenten Impfstoffen (z.B. Hexavac[®]) liegen derzeit keine ausreichenden Daten vor [42]. PCV7 schmälert seinerseits nicht die Immunogenität der zeitgleich im Rahmen der Basisimpfungen verabreichten Impfstoffe [51, 85, 86].

Kosteneffektivität

Der Kosteneffektivität des Konjugatimpfstoffes gegen Pneumokokken in der Schweiz widmen sich zwei Publikationen. Ess et al. [87] untersuchen die Auswirkung einer allgemeinen Impfung von 5 fiktiven Geburtskohorten von je 80000 Kindern mit PCV7 nach dem vom Hersteller empfohlenen 4-Dosen-Impfschema. Sie gelangen zu einem Kostennutzwert von 39300 CHF pro gewonnenem qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) aus Sicht der Krankenversicherer. Bei einer zusätzlichen Catch-up-Kampagne unter allen Kindern unter 2 Jahren wären 33600 CHF pro QALY zu veranschlagen. Eine Catch-up-Kampagne unter allen Kindern unter 5 Jahren wäre mit geschätzten 162000 CHF pro QALY deutlich weniger kosteneffektiv.

Jaccard et al. [88] vergleichen an einer fiktiven Schweizer Geburtskohorte von 80 000 Kindern den Kostennutzwert von zwei Impfstoffen (Konjugatimpfstoff gegen Meningokokken der Gruppe C (MenC) bzw. MenC/PCV9) und zwei Impfstrategien (allgemeine Impfung mit 3 Dosen im Alter von 2, 4 und 6 Monaten bzw. 1 Dosis im Alter von 12 Monaten). Der geschätzte Kostennutzwert des kombinierten Impfstoffes beläuft sich, weitgehend unabhängig von der Höhe der Durchimpfung, bei drei verabreichten Dosen auf 32 000 CHF pro gewonnenem QALY.

Im Vergleich beträgt das Kostennutzwertverhältnis der Influenzaimpfung von Personen über 65 Jahren in der Schweiz 1144 CHF [89], dasjenige verschiedener Impfstrategien gegen Hepatitis B 8820 bis 23 380 CHF pro gewonnenem Lebensjahr [90]. International haben sich als Obergrenze für ein akzeptables Kostennutzwertverhältnis 100 000 US\$ pro QALY eingebürgert [87].

Empfehlung

Impfindikation

1. Kinder mit gesundheitlichem Risiko

Die Impfung zur Prävention von IPE bei Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko [44, 45] ist weiterhin empfohlen. Betroffen sind:

- a) Kinder unter zwei Jahren mit vorübergehend erhöhtem Risiko durch
 - Geburtsgewicht unter 1500 g
 - Geburt vor der 32. Schwangerschaftswoche
- b) Kinder unter fünf Jahren mit den folgenden chronischen Vorerkrankungen
 - Anatomische und funktionelle Asplenie
 - HIV-Infektion
 - Kongenitale Immundefizienz (insbesondere Antikörperdefizit und fehlende Immunantwort auf Polysaccharide)
 - Immundefizienz als Folge einer Bestrahlungs- oder Chemotherapie oder einer Behandlung mit Kortikosteroiden
 - Zerebrospinale Liquorfistel
 - Chronische Herz- oder Lungenkrankheiten
 - Chronische Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
 - Sichelzellanämie
 - Vorhandenes oder geplantes Cochleaimplantat
 - Schädelbasissmissbildung

Diabetes mellitus stellt für Kinder unter fünf Jahren angesichts der guten Behandlungsmöglichkeit keinen Risikofaktor hinsichtlich einer IPE dar.

Zur Wirksamkeit von PCV7 bei Kindern ab vollendetem 5. Lebensjahr liegen keine Daten vor. Diese Altersgruppen fallen bei gegebener Impfindikation folglich unter die Impfempfehlung zu PSV23 [43].

2. Gesunde Kinder

IPE sind schwere Erkrankungen, die in der Schweiz bei Kindern unter 5 Jahren etwa drei Mal häufiger vorkommen als in den übrigen Altersgruppen unter 65 Jahren. Die Inzidenz bei den unter 2-jährigen (26 pro 100 000) liegt noch um 73 % über der Inzidenz bei den 2- bis 4-Jährigen

(15 pro 100 000). Gleichzeitig ist ein gut wirksamer, verträglicher und kosteneffektiver heptavalenter Konjugatimpfstoff gegen Pneumokokken in der Schweiz zugelassen, der 64 bis 80 % der bei Kindern unter 2 Jahren isolierten invasiven Stämme abdeckt. Mit zunehmendem Alter sinkt dieser Anteil jedoch bis unter 50 %.

Die Eidgenössische Kommission für Impffragen und das Bundesamt für Gesundheit empfehlen vor diesem Hintergrund Kindern unter zwei Jahren, deren Eltern einen optimalen Impfschutz wünschen, die Impfung mit PCV7 als ergänzende Impfung zusätzlich zu den im Impfplan vorgesehenen Basisimpfungen (Diphtherie, Tetanus, Pertussis, *Haemophilus influenzae* Serotyp b, Poliomyelitis, Masern, Mumps, Röteln).

Impfschema

1. Kinder mit gesundheitlichem Risiko

- a) Frühgeborenen (<32. Schwangerschaftswoche) und Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (<1500 g) wird jeweils eine Dosis PCV7 im Alter von 2, 4, 6 und 12 Monaten empfohlen. Der Impfstoff wird intramuskulär, bei Säuglingen in den anterolateralen Oberschenkel, bei älteren Kindern in den Deltoidmuskel des Oberarmes injiziert. Eine zeitgleiche Verabreichung anderer im Impfplan für die jeweilige Altersstufe empfohlener Impfstoffe ist möglich, sollte aber an einer anderen Injektionsstelle erfolgen. Nachholimpfungen umfassen altersabhängig zwei bis drei Impfstoffdosen und sind vor vollendetem zweiten Lebensjahr empfohlen (Tabelle 10).
- b) Für Kinder mit chronischer Vorerkrankung gelten hinsichtlich Primovakzination und Auffrischimpfung mit PCV7 dieselben Empfehlungen wie für Kinder mit vorübergehend erhöhtem Risiko unter a). Nachholimpfungen sind jedoch bis zum vollendetem fünften Lebensjahr empfohlen (Tabelle 10). Zusätzlich wird einmal mit PSV23 gegen Pneumokokken geimpft, um eine breitere Schutzwirkung zu erzielen (Tabelle 10). Die Verabreichung einer zweiten Auffrischimpfung mit PSV23 sollte auf individueller Basis (Höhe und Dauer des Risikos, Persistenz spezifischer Antikörper gegen Pneumokokken etc.) entschieden werden. Kinder mit chronischer Vorerkrankung zwischen 24 und 59 Monaten, die in der Vergangenheit bereits eine Dosis PSV23 erhalten haben, sollten mit einem Mindestabstand von acht Wochen zusätzlich mit einer Dosis PCV7 geimpft werden. Durch die T-Zell-abhängige Immunantwort auf den konjugierten Impfstoff kann ein besserer Impfschutz als nach alleiniger Polysaccharidimpfung erreicht werden.

2. Gesunde Kinder

Gesunden Kindern unter 2 Jahren, deren Eltern einen optimalen Impfschutz wünschen, wird die ergänzende Impfung gegen Pneumokokken mit zwei Primovakzinationsdosen PCV7 im Alter von 2 und 4 Monaten sowie eine Auffrischimpfung mit 12 Monaten empfohlen. Anders als bei Risikogruppen ist die dritte Primovakzinationsdosis im Alter von 6 Monaten bei gesunden Kindern für einen wirksamen Impfschutz nicht erforderlich. Nachholimpfungen umfassen altersabhängig zwei bis drei Dosen PCV7 und sind bis zum vollendetem zweiten Lebensjahr empfohlen.

Tabelle 10

Schema für die Impfung von Kindern unter 5 Jahren mit 7-valentem Pneumokokkenkonjugatimpfstoff (PCV7) und 23-valentem Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff (PSV23), nach Alter bei Beginn der Impfung

Alter (Monate)	Primovakzination PCV7		Auffrischung PCV7		Auffrischung PSV23	
	Dosen	Abstand (Wochen)	Dosen	Zeitpunkt (Monate)	Dosen	Zeitpunkt (Monate)
1. Kinder mit vorübergehend erhöhtem Risiko: Geburt <32. Schwangerschaftswoche^a, Geburtsgewicht < 1500 g						
2–6 ^b	3	4–8	1	12	–	
7–11	2	4	1	12 ^c	–	
12–23	1		1	^c	–	
2. Kinder mit chronischer Vorerkrankung: Asplenie, HIV, Immundefizienz, Liquorfistel, Herz-/Lungenkrankheiten, Niereninsuffizienz, nephrotischem Syndrom, Sichelzellanämie, Cochleaimplantat, Schädelbasismissbildung						
2–6 ^b	3	4–8	1	12	1	24 ^d
7–11	2	4	1	12 ^c	1	24 ^d
12–23	1		1	^c	1	24 ^{c, d}
24–59	1		–		1	^{c, d}
3. Gesunde Kinder						
2–11	2	4–8	1	12	–	
12–23	1		1	^c	–	

a Ohne Korrektur für Frühgeburt

b Empfohlen ist die erste Dosis im Alter von 2 Monaten

c Mindestens 8 Wochen nach der letzten PCV7-Dosis

d Zweite Auffrischdosis auf individueller Basis

Diese Impfempfehlung ersetzt die früheren Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren (BAG Bulletin 2001, Nr. 29; BAG Bulletin 2003, Nr. 35; ehem. Supplementum XVII, Ordner «Infektionskrankheiten – Diagnose und Bekämpfung»).

Literatur

- Granoff DM, Feavers IM, Borrow R. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Hrsg.). Vaccines. 4. Ausgabe, Pennsylvania: Elsevier; 2004. S. 529–588.
- Granoff DM, Feavers IM, Borrow R. Pneumococcal conjugate vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Hrsg.). Vaccines. 4. Ausgabe, Pennsylvania: Elsevier; 2004. S. 589–624.
- World Health Organization. Pneumococcal vaccines – WHO position paper. WER 2003; NO 14: 110–119.
- Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2000; 49: 1–35.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003; 348: 1737–46.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2004. Active bacterial core surveillance report, emerging infections program network, *Streptococcus pneumoniae*, 2003.
- National Advisory Committee on Immunization. An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on recommended use of pneumococcal conjugate vaccine. Can Commun Dis Rep 2002; 28: 1–32.
- Australian Government, Department of Health and Ageing. Immunisation provider guidelines: national childhood pneumococcal vaccination program. Canberra, 2004.
- Ruggeberg 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.
- Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. Impfplan 2005 Österreich. Empfehlungen des Obersten Sanitätsrates (Impfausschuss) vom 9. November 2004. Wien, 2004.
- Conseil Supérieur d'Hygiène. Calendrier vaccinal de base recommandé par le CSH. Brüssel, 2004.
- Ruitenbergh EJ, Houweling H. Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken; samenvatting van het advies van de Gezondheidsraad. Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146: 938–40.
- Conseil Supérieur d'Hygiène. Vaccination anti-pneumococcique chez l'enfant. Luxembourg, 2004.
- Roche P, Krause V, Andrews R, Carter L, Coleman D, Cook H, et al. Invasive pneumococcal disease in Australia, 2002. Commun Dis Intell 2003; 27: 466–77.
- von Kries R, Herrmann M, Hachmeister A, Siedler A, Schmitt HJ, Al-Lahham A, et al. Prediction of the potential benefit of different pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in German children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 1017–23.
- Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2004. Epidemiol Bull 2004; 30: 243.
- Scarlett Georges, Anne Perrocheau, Edith Laurent, Daniel Lévy-Bruhl et les bactériologistes du réseau Epibac. Infections invasives à H. influenzae, L. monocytogenes, N. meningitidis, S. pneumoniae, S. agalactiae, et S. pyogenes en France en 2001–2002. BEH 2004; n°34: 165–168.
- Institut de Veille Sanitaire. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar®). BEH 2002; n° 24: 119–120.
- Miller E, Waight P, Efstratiou A, Brisson M, Johnson A, George R. Epidemiology of invasive and other pneumococcal disease in children in England and Wales 1996–1998. Acta Paediatr Suppl 2000; 89: 11–6.
- Department of Health. Update on the influenza and pneumococcal immunisation programmes. Chief Medical Officer letter 2004; 4: 11–13.
- Principi N, Marchisio P. Epidemiology of Streptococcus pneumoniae in Italian children. Acta Paediatr Suppl 2000; 89: 40–3.
- D'Ancona F, Salmaso S, Barale A, Boccia D, Lopalco PL, Rizzo C, Monaco M, Massari M, Demicheli V, Pantosti A; Italian PNC-Euro working group. Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy. Vaccine 2005; 23(19): 2494–500.
- Ministero della Salute. Piano nazionale vaccini 2005–2007. Rom, 2005.
- Bernaola Iturbe E, Aristegui Fernandez J, Herranz Aguirre M, Garcia Calvo C, Fernandez Perez C; Grupo de Estudio de Enfermedad Invasora Neumococica en el País Vasco-Navarra. Estudio de la incidencia de enfermedad neumocócica invasora entre 0–5 años en el País Vasco y Navarra. An Esp Pediatr 2002; 57: 301–9.
- Reinert R. Pneumococcal conjugate vaccines – a European perspective. Int J Med Microbiol 2004; 294: 277–94.
- Spanjaard L, van der Ende A, Rumke H, Dankert J, van Alphen L. Epidemiology of meningitis and bacteraemia due to Streptococcus pneumoniae in The Netherlands. Acta Paediatr Suppl 2000; 89: 22–6.
- Rendi-Wagner P, Georgopoulos A, Kundi M, Mutz I, Mattauß M, Nowak J, et al. Prospective surveillance of incidence, serotypes and antimicrobial susceptibility of invasive Streptococcus pneumoniae among hospitalized children in Austria. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 826–31.
- Eidgenössisches Department des Innern. Verordnung über Arzt- und Labormeldungen vom 13. Januar 1999. Bern, 1999.
- Eidgenössisches Department des Innern. Verordnung über Arzt- und Labormeldungen, Änderung vom 6. Dezember 2000. Bern, 2001.
- Bundesamt für Gesundheit. Überwachung der Infektionen durch invasive und nicht-invasive Pneumokokken im Jahr 2002. BAG Bulletin 2003; Nr. 22: 368–72.
- Bundesamt für Gesundheit. Swiss Sentinel Surveillance System: reporting themes by year. www.bag.admin.ch/sentinella/system/x/themen.htm
- Mühlemann K, Matter HC, Tauber MG, Bodmer T; Sentinel Working Group. Nationwide surveillance of nasopharyngeal Streptococcus pneumoniae isolates from children with respiratory infection, Switzerland, 1998–1999. J Infect Dis 2003; 187: 589–96.
- Bundesamt für Gesundheit. Sentinella 1999–2000: Jahresbericht des schweizerischen Sentinella-Meldesystems. Bern, 2002.
- Bundesamt für Gesundheit. Epidemiologie invasiver und nichtinvasiver Pneumokokkeninfektionen 2003. BAG Bulletin 2004; Nr. 52: 994–1000.
- Pikis A, Kavaliotis J, Tsikoulas J, Andrianopoulos P, Venzon D, Manios S. Long-term sequelae of pneumococcal meningitis in children. Clin Pediatr 1996; 35: 72–8.
- Arditi M, Mason EO Jr, Bradley JS, Tan TO, Barson WJ, Schutze GE, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. Pediatrics 1998; 102: 1087–97.
- Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, van der Heijde B, Spanjaard L, Neijens HJ, et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. Clin Infect Dis 1995; 21: 1390–7.
- Bohr V, Rasmussen N, Hansen B, Gade A, Kjersem H, Johnsen N, et al. Pneumococcal meningitis: an evaluation of prognostic factors in 164 cases based on mortality and on a study of lasting sequelae. J Infect 1985; 10: 143–57.
- King BA, Richmond P. Pneumococcal meningitis: clinical course and resource use in Western Australian children. J Paediatr Child Health 2004; 40: 606–10.
- Jacobs MR. Worldwide trends in antimicrobial resistance among common respiratory tract pathogens in children. Pediatr Infect Dis J 2003; 8 (Suppl): S109–19.
- Swissmedic. Liste der zugelassenen Impfstoffe, Stand 22.04.05. Bern, 2005.
- Documed AG. Arzneimittelkompendium der Schweiz 2005. Basel, 2005.
- Bundesamt für Gesundheit. Empfehlungen für die Pneumokokken-Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff. BAG Bulletin 2000; Nr. 42: 8–9.
- Bundesamt für Gesundheit. Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren. BAG Bulletin 2001; Nr. 29: 516–522.
- Bundesamt für Gesundheit. Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren: Ergänzungen zu den Empfehlungen aus dem Jahr 2001. BAG Bulletin 2003; Nr. 35: 599–601.
- Lee LH, Frasch CE, Falk LA, Klein DL, Deal CD. Correlates of immunity for pneumococcal conjugate vaccines. Vaccine. 2003; 21: 2190–6.
- WHO expert committee on biological standardization. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. Provisional report, adopted in November 2003.
- 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: 187–95.
- Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang I, Lewis N, Fireman B, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 757–63.
- Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. Pediatrics 1998; 101: 604–11.
- Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmöle-Thoma B, Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination of DTaP-IPV- Hib vaccine. Vaccine 2003; 21: 3653–62.
- Ekstrom N, Ahman H, Verho J, Jokinen J, Vakevainen M, Kilpi T, Kayhty H. Kinetics and avidity of antibodies evoked by heptavalent pneumococcal conjugate vaccines PnC-CRM and PnC-OMP in the Finnish Otitis Media Vaccine Trial. Infect Immun 2005; 73: 369–77.
- Käyhty H, Ahman H, Eriksson K, Sorberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 108–14.
- Esposito S, Pugni L, Bosis S, Proto A, Cesati L, Bianchi C, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. Vaccine 2005; 23: 1703–8.
- Sigurdardottir ST, Davidsdottir K, Arason VA, Jonsdottir O, Laudat F, Jonsdottir I. Safety and immunogenicity of CRM197 conjugated 9-valent pneumococcal and meningococcal C combination vaccine (9vPnC/MnCC) administered in two or three primary doses in infancy. Abstract 401, 23rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Valencia, 2005.
- Goldblatt D, Southern J, Ashton L, Richmond P, Burbridge P, Tasevska J, et al. Immunogenicity and boosting following a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 312–9.
- Nachman S, Kim S, King J, Abrams EJ, Margolis D, Petru A, et al. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. Pediatrics 2003; 112: 66–73.
- O'Brien KL, Swift AJ, Winkelstein JA, Santosham M, Stover B, Luddy R, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM(197) among infants with sickle cell disease. Pneumococcal Conjugate Vaccine Study Group. Pediatrics 2000; 106: 965–72.
- Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and pre-term infants. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 182–6.

60. Rose M, Hey C, Kujumdshiev S, Gall V, Schubert R, Zielen S. Immunogenicity of pneumococcal vaccination of patients with cochlear implants. *J Infect Dis* 2004; 190: 551–7.
61. Zielen S, Buhning I, Strnad N, Reichenbach J, Hofmann D. Immunogenicity and tolerance of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in nonresponders to the 23-valent pneumococcal vaccine. *Infect Immun* 2000; 68: 1435–40.
62. Antin JH, Guinan EC, Avigan D, Soiffer RJ, Joyce RM, Martin VJ, et al. Protective antibody responses to pneumococcal conjugate vaccine after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 213–22.
63. Musher DM, Ceasar H, Kojic EM, Musher BL, Gathe JC Jr, Romero-Steiner S, et al. Administration of protein-conjugate pneumococcal vaccine to patients who have invasive disease after splenectomy despite their having received 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis* 2005; 191: 1063–7.
64. Black S, Shinefield H, Ray P, et al. Efficacy of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Wyeth Lederle) in 37 000 infants and children: impact on pneumonia, otitis media and an update on invasive disease. 2nd International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, March 2000, Sun City, South Africa (abstract O19).
65. Lucero MG, Dulalia VE, Parreno RN, Lim-Quianzon DM, Nohynek H, Makela H, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD004977.
66. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403–9.
67. 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: 732–8.
68. Mahon BE, Hsu K, Karumuri S, Kaplan SL, Mason EO Jr, Pelton SI; U.S. Pediatric Multi-center Pneumococcal Surveillance Group. Effectiveness of abbreviated and delayed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine dosing regimens. *Vaccine* 2006; 24: 2514–20.
69. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations on the use of pneumococcal conjugate vaccine: suspension of recommendation for third and fourth dose. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 177–8.
70. Whitney CG, Pickering LK. The potential of pneumococcal conjugate vaccines for children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 961–70.
71. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: 1271–8.
72. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999; 180: 1171–6.
73. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 532–40.
74. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 485–9.
75. Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG, Baughman WS, Barker L, Gay K, et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet* 2005; 365: 855–63.
76. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, Arbogast PG, Halasa NB, Mitchel E, et al. Reduction in high rates of antibiotic-resistant invasive pneumococcal disease in Tennessee after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 641–8.
77. Moore MR, Hyde TB, Hennessy TW, Parks DJ, Reasonover AL, Harker-Jones M, et al. Impact of a conjugate vaccine on community-wide carriage of non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* in Alaska. *J Infect Dis* 2004; 190: 2031–8.
78. Oteo J, Lazaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J; Spanish Members of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5571–7.
79. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 951–8.
80. Frazao N, Brito-Avo A, Simas C, Saldanha J, Mato R, Nunes S, et al. Effect of the Seven-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccine on Carriage and Drug Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Healthy Children Attending Day-Care Centers in Lisbon. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 243–252.
81. Pelton SI, Loughlin AM, Marchant CD. Seven valent pneumococcal conjugate vaccine immunization in two Boston communities: changes in serotypes and antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1015–22.
82. Schutze GE, Tucker NC, Mason EO Jr. Impact of the conjugate pneumococcal vaccine in Arkansas. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1125–9.
83. Wise RP, Iskander J, Pratt RD, Campbell S, Ball R, Pless RP, et al. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004; 292: 1702–10.
84. Bundesamt für Gesundheit und Schweizerische Kommission für Impffragen. Ordner «Infektionskrankheiten – Diagnose und Bekämpfung», Supplementum VIII. Schweizerischer Impfplan 2006, Stand: Januar 2006. BAG, Bern, 2006.
85. Käyhty H, Ahman H, Eriksson K, Sorberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 108–14.
86. Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Maechler G, et al. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheriatetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 70–7.
87. Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, Pinösch S, Szucs TD. Cost-effectiveness of a pneumococcal immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine* 2003; 21: 3273–3281.
88. Jaccard Ruedin H, Ess S, Zimmermann HP, Szucs T. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies. *Vaccine* 2003; 21: 4145–4152.
89. Piercy J, Miles A. The economic impact of influenza in Switzerland – inter-pandemic situation. Schlussbericht von MAPI VALUES im Auftrag des BAG, Bern, 2003.
90. Zurn P, Danthine JP. Ökonomische Evaluation verschiedener Hepatitis-B-Impfstrategien in der Schweiz. *Soz Präventivmed* 1998; 43 Suppl 1: S61–4, S134–7.