

Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren: Wechsel vom 7- zum 13-valenten konjugierten Impfstoff

Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen¹
November 2010

Das Bundesamt für Gesundheit und die Eidgenössische Kommission für Impffragen empfehlen für die Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren neu den 13-valenten konjugierten Impfstoff (Prevenar[®] 13, PCV13). Dieser Impfstoff ist bezüglich Immunogenität und unerwünschter Impferscheinungen mit dem 7-valenten konjugierten Impfstoff (Prevenar[®], PCV7) weitgehend vergleichbar. Der Wechsel von PCV7 auf PCV13 kann zu jedem Zeitpunkt erfolgen. Die Verabreichung einer einzigen Dosis PCV13 ab dem Alter von 12 Monaten ist ausreichend für Kinder mit einer Primovakzination. Aufgrund der unveränderten Inzidenz der invasiven Pneumokokkenerkrankungen (IPE) bei 2- bis 4-Jährigen und der hohen Abdeckung durch PCV13 in dieser Altersgruppe (91%) wird neu allen Kindern bis zum Alter von 59 Monaten eine Nachholimpfung empfohlen (mindestens 8 Wochen nach der letzten PCV7-Dosis). Diese Empfehlung betrifft sowohl Kinder mit erhöhtem Risiko wie auch gesunde Kinder (empfohlene ergänzende Impfung).

EINLEITUNG

Streptococcus pneumoniae ist neben den Meningokokken der wichtigste Erreger von invasiven bakteriellen Erkrankungen (Meningitiden, Sepsis, Pneumonien). Seit 2001 wird in der Schweiz Kindern unter 5 Jahren mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Pneumokokkenerkrankung (IPE) die Impfung mit dem 7-valenten konjugierten Pneumokokkenimpfstoff (PCV7, Prevenar[®])

empfohlen. Seit Ende 2005 wird die Impfung zudem als ergänzende Impfung allen Kindern unter 2 Jahren empfohlen, deren Eltern einen optimalen Impfschutz für wichtig erachten (Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung ab August 2006) [1]. Im Sommer 2010 wurde auch in der Schweiz der 13-valente konjugierte Pneumokokkenimpfstoff (PCV13, Prevenar[®] 13) von Swissmedic zugelassen. Die vorliegenden Empfehlungen ergänzen jene von 2007 [1].

EPIDEMIOLOGIE

Aufgrund der in der Schweiz vertriebenen Impfstoffdosen kann grob geschätzt werden, dass seit der Empfehlung der ergänzenden Impfung etwa 80% der Kinder unter 2 Jahren mit PCV7 geimpft wurden. Die gemeldeten Fälle von IPE bei

Kindern unter 2 Jahren haben dadurch von jährlich durchschnittlich 43 Fällen (2001–2005) um die Hälfte auf 22 im Jahr 2009 abgenommen (Abbildung) [2]. Die durch PCV7-Serotypen bedingten Fälle haben von durchschnittlich 27 pro Jahr (2002–2005) um 85% auf 4 abgenommen, während die Häufigkeit der durch andere Serotypen bedingten Fälle im selben Zeitraum in etwa gleich geblieben ist (15 [2002–2005] und 18 Fälle [2009]). In der Altersgruppe der 2- bis 4-Jährigen haben die gemeldeten Fälle hingegen nicht abgenommen (durchschnittlich 31 Fälle [2002–2005]; 39 Fälle [2009]). Die bei unter 2-Jährigen zu beobachtende Typenverschiebung ist auch bei den 2- bis 15-Jährigen und geringer ausgeprägt bei den über 15-Jährigen festzustellen.

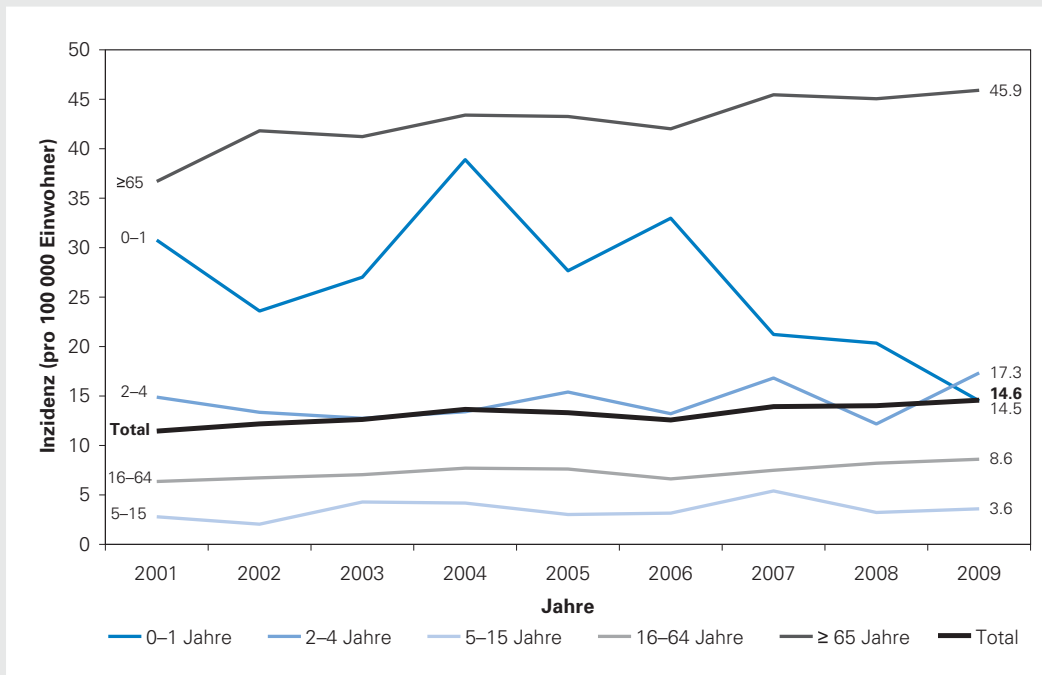
Im 2009 wurden noch bei 19% der Isolate von <2-Jährigen PCV7-Serotypen nachgewiesen gegenüber 68% in der Periode 2003–2005. Bei den 2- bis 4-Jährigen waren es 13% gegenüber 54% (2003–2005). Im Jahr 2009 waren 76% der Isolate bei <2-Jährigen und 91% bei den 2- bis 4-Jährigen durch PCV13-Serotypen bedingt (Tabelle 1). Zugenommen haben bei den <5-Jährigen die Serotypen 3, 7F und der häufig multiresistente Typ 19A; Letzterer von 5% (2003–2005) auf 20% im Jahr 2009. Zu bemerken ist, dass eine Zunahme von Serotyp 19A in anderen Ländern schon vor Einführung der PCV7-Impfung beobachtet werden konnte [3]. Die Serotypen 3, 7F und 19A sind in PCV13 enthalten.

In den USA, wo seit 2000 die PCV7-Impfung (3+1 Dosen) allen Kindern unter 5 Jahren empfohlen wurde, hat die Inzidenz der durch PCV7-Serotypen bedingten IPE bei <5-Jährigen um 99,9% von 81,9 auf 0,4/100 000 Einwohner und die Inzidenz insgesamt (alle Serotypen) um 76% von 98,7 auf 23,6/100 000 Einwohner abgenommen (1998/99 bis 2007) [4]. Dieser Rückgang war, bedingt durch eine Herdenimmunität, in allen Altersgruppen zu beobachten. Die Abnahme der IPE-Inzidenz betrug bei den ≥65-Jährigen 92% für die PCV7-Serotypen und 37% für alle Serotypen. Die Gründe, wa-

¹ Mitglieder: C. Aebi, Bern; R. Anderau, Neuchâtel; G. Bachmann, St. Gallen; H. Binz, Solothurn; P. Diebold, Monthey; M. Gallacchi, Melide; U. Heininger, Basel; P. Landry, Neuchâtel; A. Marty-Nussbaumer, Luzern; L. Matter, Basel; K. Mühlemann, Bern; J. Roffler, Genf; C.-A. Siegrist, Genf; S. Stronski Huwiler, Zürich; P. Trefny, Luzern; B. Vaudaux, Lausanne. Sekretariat: Bundesamt für Gesundheit, Sektion Impfprogramme und Bekämpfungsmassnahmen.

Abbildung

Altersspezifische Inzidenz der invasiven Pneumokokkenerkrankungen in der Schweiz in den Jahren 2001–2009 nach Erkrankungsjahr und Altersgruppen



rum in anderen Ländern, wie der Schweiz, keine derartige Herdenimmunität beobachtet werden kann, sind nicht bekannt. Neben den Serotypen 3 und 7F hat in den USA vor allem der Serotyp 19A (von 2,6 auf 11,1/100 000 bei <5-Jährigen) zugenommen. 2006/07 waren 47% der IPE bei Kindern unter 5 Jahren auf diesen Typ zurückzuführen.

IMPfung

Der 13-valente konjugierte Pneumokokkenimpfstoff (PCV13, Prevenar® 13) enthält neben den 7 Kapselpolysacchariden der PCV7-Serotypen (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F) zusätzlich die der Serotypen 1, 3, 5, 6A, 7F und 19A. Diese sind an das CRM₁₉₇-Trägerprotein konjugiert, eine nicht toxische Form des Diphtherietoxins. Der Impfstoff enthält als Adjuvans Aluminiumphosphat

sowie als weitere Bestandteile Bernsteinsäure, Polysorbat 80 und Natriumchlorid. Immunogenität und Sicherheit von PCV13 wurden in 14 klinischen Studien mit insgesamt 4429 Säuglingen und 354 älteren Kleinkindern im Vergleich mit PCV7, welcher sich in der Vergangenheit als sehr wirksam und sicher erwiesen hatte, untersucht [5–8].

Immunogenität:

Es wurde geprüft, ob PCV13 bezüglich Serokonversion, geometrischem Mittel der Antikörperkonzentration (GMC) und funktionaler Immunantwort (OPA, opsonophagocytic activity) mit unterschiedlichen Impfschemen und gleichzeitiger Verabreichung anderer Impfungen, im Vergleich mit PCV7 nicht unterlegen ist.

Nach einer Primovakzination mit 3 Dosen PCV13 konnte für die meisten Serotypen eine mit PCV7 vergleichbare Immunantwort beobachtet werden.

Die Serokonversion lag für 11 der 13 Serotypen zwischen 88,7% und 99,3%. Die GMC waren nach PCV13 geringfügig niedriger als nach PCV7. Eine geringere Immunantwort wurde für die Serotypen 6B (77,5–87,3% Serokonversion) und 3 (63,5–98,2%) festgestellt [6, 7]. Ob diese bei einzelnen Typen beobachtete etwas geringere Immunantwort eine Bedeutung für die Schutzwirkung hat, ist unklar [5]. Der Anteil der Geimpften mit einer funktionalen Immunantwort (OPA-Titer $\geq 1:8$) betrug für alle 13 Typen über 90%. Nach der Grundimmunisierung mit 2 Dosen lag die Serokonversion für 11 der 13 Serotypen zwischen 79,6% und 98,5%. Der Anteil der Responder war geringer für Serotyp 6B (27,9–57,3%) und 23F (55,8–68,1%) [5]. Nach der Boosterdosis im 2. Lebensjahr stiegen die Antikörperkonzentrationen für alle Serotypen mit Ausnahme von Serotyp 3 um min-

Tabelle 1

Isolate invasiver Pneumokokkenkrankungen bei Kindern unter 5 Jahren und bei allen Altersgruppen: Verteilung der Serotypen, Durchschnitt der Jahre 2003–2005 und im Jahr 2009 (Quelle: Nationales Zentrum für invasive Pneumokokken)

| Serotyp | 0- bis 1-Jährige | | Isolate, n (%) 2- bis 4-Jährige | | Alle Altersgruppen | |
|------------------------|------------------|-----------|------------------------------------|-----------|--------------------|-------------|
| | 2003–2005 | 2009 | 2003–2005 | 2009 | 2003–2005 | 2009 |
| Total Isolate | 44,7 (100%) | 42 (100%) | 27,0 (100%) | 23 (100%) | 953 (100%) | 1110 (100%) |
| 4 | 0,3 (1%) | 0 (0%) | 1,0 (4%) | 0 (0%) | 71 (7%) | 77 (7%) |
| 6B | 6,3 (14%) | 1 (2%) | 2,3 (9%) | 0 (0%) | 42 (4%) | 27 (2%) |
| 9V | 1,3 (3%) | 1 (2%) | 1,7 (6%) | 1 (4%) | 54 (6%) | 57 (5%) |
| 14 | 11,3 (25%) | 1 (2%) | 6,0 (22%) | 0 (0%) | 143 (15%) | 84 (8%) |
| 18C | 2,0 (4%) | 1 (2%) | 1,3 (5%) | 1 (4%) | 26 (3%) | 18 (2%) |
| 19F | 3,7 (8%) | 3 (7%) | 1,3 (5%) | 0 (0%) | 36 (4%) | 33 (3%) |
| 23F | 5,3 (12%) | 1 (2%) | 1,0 (4%) | 1 (4%) | 59 (6%) | 60 (5%) |
| Total PCV7-Serotypen | 30,3 (68%) | 8 (19%) | 14,7 (54%) | 3 (13%) | 432 (45%) | 356 (32%) |
| 1 | 0 (0%) | 3 (7%) | 2,3 (9%) | 2 (9%) | 53 (6%) | 49 (4%) |
| 3 | 1,3 (3%) | 6 (14%) | 2,0 (7%) | 7 (30%) | 107 (11%) | 160 (14%) |
| 5 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0,7 (2%) | 0 (0%) | 3 (0%) | 1 (0%) |
| 6A | 0,3 (1%) | 3 (7%) | 0,3 (1%) | 1 (4%) | 6 (1%) | 56 (5%) |
| 7F | 1,7 (4%) | 4 (10%) | 2,7 (10%) | 3 (13%) | 75 (8%) | 113 (10%) |
| 19A | 2,3 (5%) | 8 (19%) | 1,0 (4%) | 5 (22%) | 31 (3%) | 76 (7%) |
| Total PCV13-Serotypen | 36,0 (81%) | 32 (76%) | 23,7 (88%) | 21 (91%) | 706 (74%) | 811 (73%) |
| Total andere Serotypen | 8,7 (19%) | 10 (24%) | 3,3 (12%) | 2 (9%) | 247 (26%) | 299 (27%) |

destens das 4-Fache an, was für die Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses spricht. Die Immunantwort auf den Booster war unabhängig von der Anzahl Impfdosen für die Primovakzination.

Einjährige, die als Säuglinge eine Primovakzination mit 3 Dosen PCV7

erhalten hatten, wiesen nach der Boosterimpfung mit PCV13 bezüglich den 6 zusätzlichen Serotypen gleich hohe Serokonversionsraten und teilweise signifikant höhere GMC auf als Säuglinge nach einer Primovakzination mit 3 Dosen PCV13 [9].

Unerwünschte Impferscheinungen:

Art und Häufigkeit der unerwünschten Impferscheinungen nach PCV13 sind vergleichbar mit jenen nach PCV7 [5]. Häufig wurden lokale, meist mild verlaufende Reaktionen beobachtet: Berührungsempfind-

Tabelle 2

Schema für die Pneumokokkenimpfung von Kindern unter 5 Jahren mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff (PCV13) und dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PPV23), nach Alter bei Beginn der Impfung (modifiziert nach [1])

| Alter (Monate) | Primovakzination PCV13 | | Auffrischung PCV13 | | Auffrischung PPV23 | |
|--|------------------------|------------------|--------------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| | Dosen | Abstand (Wochen) | Dosen | Alter (Monate) | Dosen | Alter (Monate) |
| 1. Gesunde Kinder | | | | | | |
| 2–11 ^b | 2 | 4–8 | 1 | 12 ^c | – | – |
| 12–23 | 1 | – | 1 | – | – | – |
| 24–59 | 1 | – | – | – | – | – |
| 2. Kinder mit vorübergehendem Risiko: Geburt <33. Schwangerschaftswoche^a, Geburtsgewicht <1500 g | | | | | | |
| 2–6 ^b | 3 | 4 | 1 | 12 | – | – |
| 7–11 | 2 | 4 | 1 | 12 ^c | – | – |
| 12–23 | 1 | – | 1 | – | – | – |
| 24–59 | 1 | – | – | – | – | – |
| 3. Kinder mit chronischer Vorerkrankung: Asplenie, HIV, Immundefizienz, Liquorzyste, 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 | – | 1 | 24 ^{c, d} |
| 24–59 | 1 | – | – | – | 1 | c, d |

^a Zeitpunkt der Impfung nicht auf Termingeburt korrigieren

^b Die erste Dosis wird im Alter von 2 Monaten empfohlen

^c Mindestens 8 Wochen nach der letzten PCV13-Dosis

^d Zweite Auffrischdosis auf individueller Basis.

lichkeit (tenderness): 41,0–52,1% in Abhängigkeit von der Impfdosis, Schwellung: 23,0–32,6%, Rötung: 26,3–43,6%. Unter den systemischen Reaktionen wurden am häufigsten Reizbarkeit (61,9–69,2%), verminderter Appetit (38,4–42,2%), Schlafstörungen (30,1–59,0%) und Fieber (25,0–43,0%) beobachtet. Fieber >40 °C war selten (<0,4%). Eine Urtikaria wurde bei 1,7–4,8%, Krämpfe bei 0,1% der Geimpften beobachtet.

IMPFPFEHLUNGEN

Wechsel von PCV7 auf PCV13 entsprechend den Empfehlungen von 2007 [1]. Aufgrund der unveränderten IPE-Inzidenz bei 2- bis 4-Jährigen und der hohen Abdeckung durch PCV13 in dieser Altersgruppe (91%) wird neu eine Nachholimpfung für alle Kinder bis zum Alter von 59 Monaten empfohlen (vgl. Tabelle 2).

a) Ungeimpfte Kinder:

Wechsel von PCV7 auf PCV13 entsprechend den modifizierten Empfehlungen von 2007 (vgl. Tabelle 2) [1]. Da davon ausgegangen werden muss, dass auch in Zukunft eine weitere Serotypenverschiebung erfolgen könnte, wird der Booster mit PPV23 bei Kindern mit einem erhöhten Risiko beibehalten.

b) Teilweise mit PCV7 geimpfte Kinder:

Wechsel von PCV7 auf PCV13 für die ausstehenden Impfdosen. Die Verabreichung einer einzigen Dosis PCV13 ist ausreichend bei Kindern mit einer Primovakzination. Der Wechsel von PCV7 auf PCV13 kann zu jedem Zeitpunkt erfolgen (nach der ersten, zweiten oder dritten Dosis PCV7).

c) Nachholimpfung bei vollständig mit PCV7 geimpften Kindern:

Vollständig mit PCV7 geimpften Kindern unter 5 Jahren wird zusätzlich eine Dosis PCV13 empfohlen (mindestens 8 Wochen nach der letzten PCV7-Dosis).

Falls bei Kindern mit erhöhtem Risiko die PPV23-Dosis noch nicht verabreicht wurde, soll die zusätzliche PCV13-Dosis vor dieser verabreicht werden, ansonsten mindestens 8 Wochen nach der PPV23-Dosis.

PCV13 kann gleichzeitig mit den Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, *Haemophilus influenzae*, Poliomyelitis, Hepatitis B, Meningokokken C, Masern, Mumps, Röteln und Varizellen verabreicht werden.

Kontraindikationen:

- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen nach früherer Impfung oder auf einen Impfstoffbestandteil.
- Verschiebung der Impfung bei akuter schwererer Erkrankung.

Kostenübernahme:

Die Impfung mit PCV13 wird ab dem 1.1.2011 von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen (Limitatio gemäss Spezialitätenliste vom 1.1.2011 [10]).

Literatur

1. Bundesamt für Gesundheit. Eidgenössische Kommission für Impffragen. Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2007. <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/02535/index.html?lang=de>.
2. Bundesamt für Gesundheit. Pneumokokkenkrankungen 2009. Bull BAG 2010; Nr. 47: 1121–7.
3. Reinert RR, Jacobs MR, Kaplan SL. Pneumococcal disease caused by serotype 19A: Review of the literature and implication for future vaccine development. Vaccine 2010; 28: 4249–59.
4. Pilišvili T, Lexau C, Farley MM et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J Inf Dis 2010; 201: 32–41.
5. European Medicines Agency. Assessment report for Prevenar 13. EMA/798877/2009. www.ema.europa.eu.
6. Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. Pediatrics 2010; 126: e493–505.
7. Kieninger DM, Kueper K, Steul K et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. Vaccine 2010; 28: 4192–203.
8. Esposito S, Tansey S, Thompson A et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-

valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. Clinical and vaccine immunology 2010; 17: 1017–26.

9. Food and Drug Administration. Clinical review of biologics license application for Prevenar 13. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm205036.htm>.
10. Bundesamt für Gesundheit. Spezialitätenliste (SL). <http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/index.html?lang=de>.