



Pneumokokken-Impfung für Senioren: Immer, nie, manchmal?

Pneumococcal Vaccination for Senior Citizens – Always, Never, Sometimes?

Nik Koneczny, Andreas Sönnichsen

Frage

Ein 62-jähriger Gesunder fragt in der Sprechstunde nach einer Impfung gegen Pneumokokken. Obwohl eine Impfeempfehlung durch die STIKO besteht, ist der Hausarzt im Zweifel, ob er dem Patientenwunsch in diesem Fall folgen soll. Gibt es neue Evidenz zu Nutzen und Risiken der Pneumokokken-Impfung für Gesunde, die älter als 60 Jahre sind? Gibt es überhaupt eine durch belastbare Studien-evidenz abgesicherte Indikation für diese Impfung?

Antwort

Die Studienlage zur Pneumokokkenimpfung zeigt, dass unabhängig vom verwendeten Impfstoff (PCV13 [Prevenar 13[®]] oder PPSV23 [Pneumovax 23[®]]) durch die Impfung weder das Erkrankungsrisiko für Pneumonien noch die Gesamtmortalität gesenkt werden können. Das Risiko für *invasive Pneumokokken-Erkrankungen* und für *Pneumokokken-Pneumonien* durch Serotypen, die durch den Impfstoff abgedeckt sind, lässt sich hingegen senken, allerdings mit einer sehr hohen Number Needed to Vaccinate (NNV). Da unerwünschte Wirkungen, wenn auch überwiegend leichteren Ausmaßes, häufig sind, sollte die Impfentscheidung unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen individuell getroffen werden.

Question

A sixty-year-old healthy man asks about pneumococcal vaccination during a consultation with his family practitioner. His doctor is not convinced whether he should follow the recommendation of the German STIKO to vaccinate everybody older than 60 years. Is there new evidence about the benefit or risk of pneumococcal vaccination for healthy people over 60? Is there any indication at all for this vaccination based on sound evidence from clinical trials?

Answer

Evidence from clinical studies points out that independently from the vaccine used (PCV13 [Prevenar 13[®]] or PPSV23 [Pneumovax 23[®]]) the pneumococcal vaccination has no effect on the risk for pneumonia and does not reduce mortality. There is reliable evidence, however, that the vaccination prevents *invasive pneumococcal disease* and *pneumococcal pneumonias* caused by serotypes represented in the vaccine, but the number needed to vaccinate (NNV) is high. As adverse effects of the vaccination are quite common, even though of less serious nature most of the times, the decision to vaccinate should be made on an individual basis taking patient preferences into account.

Pneumokokken und Pneumokokken-Infektionen

Bei Erwachsenen sind Pneumokokken vor allem Auslöser von ambulant erworbenen Pneumonien. Im pädiatrischen Bereich können sie auch zu Meningitis, Otitis media und Sinusitis führen. Durch Pneumokokken bedingte Erkrankungen sollen in Deutschland für etwa 8.000 bis 12.000 Todesfälle verantwortlich sein [1]. Die meisten Todesfälle betreffen ältere Menschen mit ambulant erworbener Pneumonie (Community Acquired Pneumonia [CAP]). Die Inzidenz der CAP liegt

in Deutschland bei 370 bis 1100/100.000 Einwohner/Jahr [2], entsprechend 300.000–800.000 Fällen. Etwa 30–50 % aller CAP-Fälle werden durch Pneumokokken verursacht. Hierdurch kommt es zu 80.000 bis 135.000 Krankenhausaufenthalten/Jahr [3]. In den Industrieländern wird eine Inzidenz von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (IPD, gemeint sind die Fälle, in denen Pneumokokken tatsächlich mikrobiologisch im Gewebe oder Blut nachgewiesen wurden) von 8 bis 34 Erkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr angenommen. Bei Personen ab einem Alter von 65 Jahren steigt

die Inzidenz auf 24 bis 85 Erkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr [3]. Eine höhere Inzidenz ist anzunehmen, da bei blind begonnener Antibiotikatherapie ein späterer Erregernachweis, falls er überhaupt vorgenommen wird, nicht mehr möglich ist. 2014 wurden dem RKI 1400 Pneumokokken-Infektionen gemeldet, davon 935 bei über 60-Jährigen [4].

Pneumokokken werden per Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch übertragen, kommen aber als harmlose Rachenkeime bei jedem zweiten Kind und bei bis zu 10 % der Erwachsenen vor [1]. Auch bei Pneumokokken sind zu-

nehmende Antibiotika-Resistenzen zu beobachten. In Deutschland sind etwa 6 % der Pneumokokken resistent gegen Penicilline, und etwa 15 % sind resistent gegenüber Makroliden [5].

Risikogruppen für Pneumokokken-Erkrankungen sind [6]:

- Kinder in den ersten beiden Lebensjahren, ehemalige Frühgeborene und Mangelgeborene,
- Patienten mit chronischen Krankheiten, wie Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Sichelzellanämie und Immunschwäche (z.B. bei HIV-Infektion oder Malignom),
- Patienten mit Asplenie oder nach Splenektomie,
- Patienten mit Cochlea-Implantat,
- Raucher,
- alte Menschen.

Pneumokokken sind von einer Polysaccharidkapsel geschützt. Weltweit sind etwa 90 verschiedene Kapseltypen bzw. Pneumokokken-Serotypen bekannt, die einen ständigen epidemiologischen Wandel bedingen. Die für Deutschland relevanten Pneumokokken-Serotypen werden vom Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken (NRZ an der RTWH Aachen) identifiziert [7].

Pneumokokken-Impfung

Die Pneumokokken-Impfung bewirkt eine Antigen-Stimulation gegen die spezifischen Polysaccharide der pathogenen Pneumokokkenstämme. Es stehen zwei Impfstoffe zur Verfügung: der Polysaccharid-Impfstoff PPSV 23 (Pneumovax 23®) und der erst seit 2011 in Deutschland für Erwachsene zugelassene Konjugat-Impfstoff PCV 13 (Prevenar 13®). PPSV 23 deckt etwa 82 % der hierzulande relevanten Serotypen bei Erwachsenen ab (sog. Coverage). Die Coverage von PCV 13 beträgt etwa 63 %. Die STIKO (Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut) empfiehlt für die Standardimpfung von Erwachsenen ausschließlich den Polysaccharid-Impfstoff PPSV 23. Für die Indikationsimpfung bei chronisch Kranken und anderen gefährdeten Personen stellt die STIKO seit 2014 frei, mit welchem der beiden Impfstoffe geimpft werden soll [8]. Weder die Impfung noch die Erkrankung selber hinterlassen eine lebenslange Immunität.

Impfempfehlung der STIKO

Die STIKO empfiehlt 2015 die Pneumokokken-Impfung bei Erwachsenen für folgende Personengruppen:

- **Standardimpfung:** Alle Menschen ab dem 60. Lebensjahr
- **Indikationsimpfung:** Erwachsene jeden Alters mit
 - chronischen Krankheiten, wie z.B. chronische Erkrankungen des Herzens, der Atmungsorgane (z.B. Asthma, Lungenemphysem, COPD), der Leber oder der Niere
 - Stoffwechselkrankheiten, z.B. Diabetes mellitus
 - neurologischen Krankheiten, z.B. Zerebralpareesen oder Anfallsleiden
 - anatomischen und Fremdkörper-assoziierten Risiken für Pneumokokken-Meningitis, wie z.B. Liquorfistel, Cochlea-Implantat
 - angeborenen oder erworbenen Immundefekten bzw. Immunsuppression, wie z.B. HIV-Infektion, Z.n. Splenektomie u.v.m.

In der Regel reicht eine einmalige Impfung aus. Wiederholungsimpfungen (alle 5 Jahre) werden nur bei Immundefekten einschließlich funktioneller oder anatomischer Asplenie und chronischen Nierenerkrankungen empfohlen [9]. Diese Impfempfehlung beruhte ursprünglich auf dem erwarteten Rückgang aller IPD sowie einer Abschwächung der Krankheitsverläufe, der Komplikationen und der Folgeerkrankungen bei ausreichender Durchimpfungsrate [10].

Nützt die Impfung gesunden Erwachsenen oder den von der STIKO benannten Risikopersonen?

Es stellt sich die Frage, ob und in welchem Ausmaß das individuelle Risiko einer IPD oder einer nicht-invasiven Pneumokokken-Pneumonie (ohne Bakteriämie) für gesunde Erwachsene oder Personen mit erhöhtem Risiko (höheres Lebensalter, chronische Erkrankungen, Immunsuppression) durch die Impfung gemindert werden kann. Wir durchsuchten Medline, die Cochrane-Datenbank und deutschsprachige Publikationen der letzten Jahre, um Antworten auf diese Frage zu finden.

Aktualisiertes Cochrane-Review aus 2013

Vaccination for preventing pneumococcal infection in adults [11]: Dieses Review umfasst 25 Studien zum PPSV23-Impfstoff, davon 18 RCTs mit 64.852 Teilnehmern und sieben Nicht-RCTs mit 62.294 Teilnehmern. Die RCTs zeigten einen deutlichen Nutzen hinsichtlich der Vermeidung von IPD (OR 0,26, 95%-KI 0,14–0,45). Absolut betrachtet kam es zu einer Risikoreduktion um 0,27 %, entsprechend einer „Number Needed to Vaccinate“ (NNV) von 370. In Niedriglohn-Ländern wurde außerdem ein Effekt gegen Pneumonien generell (erregerunabhängig) gefunden (OR 0,54, 95%-KI 0,43–0,67, absolute Risikoreduktion 3,44 %, NNV 29). Dieser Nutzen zeigte sich nicht in Hochlohn-Ländern (OR 0,71, 95%-KI 0,45–1,12) und nicht für chronisch kranke Erwachsene (OR 0,93, 95%-KI 0,73–1,19). Ein Einfluss auf die Gesamt-Mortalität konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. UAWs oder impfbedingte Folgeerkrankungen wurden nicht untersucht.

Die Schlussfolgerung der Autoren lautet daher: Bei gesunden Erwachsenen scheint eine Impfung mit PPSV23 geeignet zu sein, um das IPD-Risiko zu senken. Bei chronisch kranken Erwachsenen ist dieser Nutzen weniger deutlich. Die Häufigkeit von Pneumonien und die Gesamt-Mortalität werden nicht vermindert.

Aktuelle Studien

Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults „CAPITA“ [12]: In dieser 2015 veröffentlichten randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie wurden knapp 84.500 über 65-jährige Bewohner der Niederlande untersucht. Teilnehmer der Interventionsgruppe wurden mit dem Konjugatimpfstoff PCV 13 geimpft. Die andere Hälfte erhielt eine Placeboinjektion. Primärer Endpunkt war das Auftreten einer „Vaccine-type-CA-Pneumonie“ (also einer ambulant erworbenen Pneumonie, deren Erreger-Serotyp durch den Impfstoff abgedeckt wird).

Ergebnisse (Intention to treat): Im mittleren Beobachtungszeitraum von knapp vier Jahren erlitten 0,16 % der Erwachsenen in der Impfstoffgruppe

ein Ereignis des primären Endpunkts (erste Episode einer bestätigten ambulant erworbenen Lungenentzündung mit einem durch die Impfung abgedeckten Pneumokokken-Serotyp) gegenüber 0,25 % nach Placeboimpfung (adjustierte relative Risikoreduktion 38 %, absolute Risikoreduktion 0,09 %, NNV 1100). Der absolute Nutzen ist also sehr gering. Auch von invasiven Pneumokokkenerkrankungen insgesamt sind zwar signifikant weniger geimpfte Patienten betroffen als Ungeimpfte (0,08 % versus 0,16 %), aber auch hier ist der absolute Nutzen mit einer NNV von rund 1.250 minimal. Alle ambulant erworbenen Pneumonien zusammen (unabhängig vom auslösenden Erreger) werden hingegen nicht signifikant vermindert (1,77 % vs. 1,86 %). Die Mortalität wird ebenfalls nicht beeinflusst (7,1 % in beiden Gruppen). In einer Sicherheitsstudie mit 2.011 Teilnehmern treten unerwünschte Wirkungen, die nicht näher beschrieben werden, innerhalb eines Monats nach der Impfung absolut um 4,4 % häufiger auf (18,7 % vs. 14,3 %), was einer „Number Needed to Harm“ (NNH) von 23 entspricht. Grob überschlagen treten also für jeden Patienten, der von der Impfung profitiert bei etwa 40 Patienten unerwünschte Wirkungen auf. Außerdem nimmt deren Anteil an den Gesamt-Pneumonien in den Niederlanden ab (von 68,4 % 2008 auf 42,4 % 2013), wohl durch die Impfung der Neugeborenen und Kleinkinder.

Medline-Recherche

Unter Verwendung des folgenden Suchterminus führten wir eine Medline-Recherche über die letzten fünf Jahre durch, um neuere, im Cochrane-Review eventuell noch nicht berücksichtigte Studien zu identifizieren: („vaccination“[MeSH Terms] OR „vaccination“[All Fields]) AND („pneumococcal vaccines“[MeSH Terms] OR („pneumococcal“[All Fields] AND „vaccines“[All Fields]) OR „pneumococcal vaccines“[All Fields] OR „pneumococcal“[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND „2011/01/20“[PDat] : „2016/01/18“ [PDat] AND „humans“[MeSH Terms] AND „aged“[MeSH Terms]) Filters activated: Clinical Trial, published in the last 5 years, Humans, Aged: 65+ years.

Für die letzten fünf Jahre fanden wir 31 Resultate und keine weiteren neuen Studien zur Wirksamkeit der Pneumokokkenimpfung hinsichtlich patientenrelevanter Outcomes.

UAW, Folgeerkrankungen und Kosten der Impfung

An relevanten möglichen unerwünschten Wirkungen (UAW) werden lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Reizbarkeit, verminderter Appetit, gestörter Schlaf und Fieber angegeben. Auch schwerere Lokalreaktionen kommen bei Erwachsenen häufig vor. Fieber über 38 °C bzw. 39 °C tritt häufig, über 40 °C gelegentlich auf. Diese Angaben beziehen sich allerdings auch auf Kinder, bei denen oft Mehrfachimpfungen durchgeführt wurden. Somit ist nicht abschätzbar, welche Komponente des Kombiimpfstoffs die UAW verursacht hat.

Im Cochrane-Review werden UAW und Folgeerkrankungen nicht untersucht. In der CAPITA-Studie wird nur gruppiert über „adverse events“ und „serious adverse events“ (schwerwiegende Nebenwirkungen) berichtet. Erstere fanden sich signifikant häufiger bei Geimpften s.o.), hinsichtlich letzterer fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Geimpften und Nichtgeimpften.

Die Kosten der beiden verfügbaren Impfstoffe unterscheiden sich erheblich. Der Konjugatimpfstoff PCV13 (Prevenar 13®) ist mit 76,00 Euro für die Einzeldosis mehr als doppelt so teuer wie der Polysaccharidimpfstoff PPSV23 (Pneumovax 23®), dessen Einzeldosis nur 33,20 Euro kostet.

Zusammenfassung und Fazit

Durch Pneumokokken bedingte Erkrankungen stellen auch für Gesunde und auch in Industrieländern ein ernstzunehmendes Risiko dar. Die Inzidenz für eine invasive Pneumokokkenerkrankung ist zwar mit 24 bis 85 Erkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr für über 65-jährige Menschen (Kranke und Gesunde) nicht sehr hoch, doch auch die ungleich häufigeren nichtinvasiven Pneumokokkenpneumonien stellen ein ernstzunehmendes Gesundheitsrisiko

dar. Es liegt daher nahe, dieses Risiko mittels einer Impfung zu senken. Die STIKO empfiehlt daher die einmalige Immunisierung mit PPSV 23 für alle über 60-Jährigen (Standardimpfung) und mit PPSV 23 oder PCV 13 für Personen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko. Diese Impfempfehlung sollte im Einzelfall aus folgenden Gründen kritisch diskutiert werden:

- Die ursprüngliche Impfempfehlung der STIKO, auf der die aktuellen basieren, legt keine konkreten Impfziele fest. Es kann daher nicht überprüft werden, ob Impfziele durch die Impfempfehlung erreicht wurden. Dies kann zur allgemeinen Impfmüdigkeit beitragen, wie von der DEGAM diskutiert wird [13].
- Die Pneumokokken-Impfung vermag offensichtlich nicht, das Risiko für ambulant erworbene Pneumonien insgesamt zu senken.
- Die Pneumokokken-Impfung kann auch die Gesamtmortalität nicht senken.
- Nach den vorliegenden Studiendaten scheinen eher die Gesunden als die chronisch Kranken von der Impfung zu profitieren.
- Im pädiatrischen Bereich wird diskutiert, ob die impfbedingte Abnahme der Vaccine-type-IPD zu einer Zunahme der Non-vaccine-type-IPD geführt haben könnte (sog. serotype-replacement) [14]. Dieses Phänomen könnte auch die geringe Gesamteffektivität der Impfung bei Erwachsenen mit erklären.
- Trotz einer durch qualitativ hochwertige RCTs gekennzeichneten internationalen Datenlage zum Thema bleiben viele relevante Fragen offen.

Zusammenfassend sollte der Nutzen der Pneumokokken-Impfung für gesunde über 60-Jährige nicht überschätzt werden. Das Beispiel der Pneumokokken-Impfung zeigt, wie wenig eindeutig der Nutzen einer Impfung belegt werden kann. Die Entscheidung zur Impfung sollte daher unter Einbeziehung der Patientenpräferenzen individuell getroffen werden. Der Hausarzt kennt seinen Patienten und dessen Erwartungen. Er sollte sich die Zeit nehmen, im Gespräch seine ärztliche Einschätzung des Impfnutzens- und Risikos mit den Erwartungen des Patienten abzugleichen und so zu einer partizipativen Entscheidungsfindung zu kommen.

Literatur

- Hülße C, Heining U. Ärztemerkblatt Pneumokokken. Deutsches Grünes Kreuz 2011. www.dgk.de/fileadmin/user_upload/Fachleute_pdf/Merkblatt_Pneumokokken_2011.pdf (letzter Zugriff am 21.03.2016)
- Schnoor M, Hedrick J, Dalhoff K, et al. Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia. *J Infect* 2007; 55: 233–39
- RKI: Pneumokokken-Infektionen (Streptococcus pneumoniae) www.rki.de/DE/Content/InfAZ/P/Pneumokokkeninfektionen/Pneumokokken.html (letzter Zugriff am 21.03.2016)
- RKI: PneumoWeb: Laborsentinel invasiver Pneumokokken-Erkrankungen. www.rki.de/DE/Content/Infekt/Sentinel/Pneumoweb/Monatsstatistik.html (letzter Zugriff 21.03.2016)
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Capnetz Stiftung. S3-Leitlinien zu Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobieller Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen. Kurzfassung. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 2009
- Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut zu Pneumokokken (wird regelmäßig aktualisiert). www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/Pneumokokken/Pneumokokken.html (letzter Zugriff am 21.03.2016)
- Nationales Referenzzentrum für Streptokokken am Institut für Medizinische Mikrobiologie des UKA. www.ukaachen.de/kliniken-institute/institut-fuer-medizinische-mikrobiologie/forschung/nrz.html (letzter Zugriff am 21.03.2016)
- RKI: Epidemiologisches Bulletin, 8. September 2014/Nr. 36. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/36_14.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff am 21.03.2016)
- RKI: Epidemiologisches Bulletin, 24. August 2015/Nr. 34. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/34_15.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff am 21.03.2016)
- RKI: Epidemiologisches Bulletin, 4. August 2006/Nr. 31. https://web.archive.org/web/20140309110641/http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2006/Ausschnitte/Pneumokokken-Begruendung-STIKO_31_06.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff am 21.03.2016)
- Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 1: CD000422
- Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114–25
- Impfen um jeden Preis? Impfmüdigkeit in Deutschland? Ein Positionspapier der DEGAM. www.degam.de/files/Inhalte/Degam-Inhalte/Ueber_uns/Positionspapiere/Positionspapier_3%20-%20ZFA_03_2009.pdf (letzter Zugriff 21.03.2016)
- Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001–2006. *Euro Surveill* 2008; 28; 13. pii: 18962

Erratum

In den Artikel von Günther Egidi und Jörg Schaaber „Wer hat im Gesundheitswesen etwas zu sagen? Das BMG darf dem G-BA nicht vorschreiben, welche Arzneimittel von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen werden“ in der ZFA vom März 2016 (Z Allg Med 2016; 92: 128–130) hat sich ein kleiner, aber sinnentstellender Fehler eingeschlichen.

Im Nachtrag am Ende des Artikels muss es heißen (Korrekturen in Fettdruck):

Der ursprüngliche Beschluss des G-BA ist wieder in Kraft gesetzt. Repaglinid darf nur noch bei niereninsuffizienten Patienten mit Kreatinin-Clearance < 25 ml/min [...] zulasten der GKV verordnet werden [11]. **Repaglinid wird nicht über die Nieren ausgeschieden und kann darum auch bei Niereninsuffizienz noch verwendet werden.**