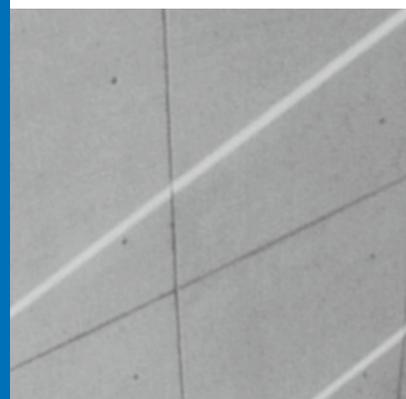
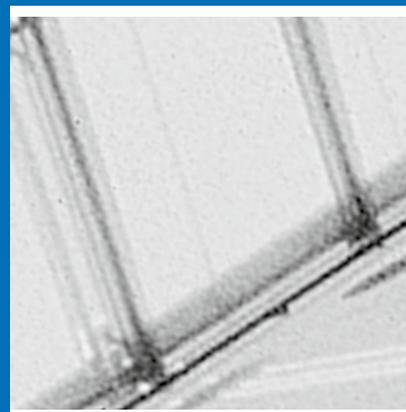


Bulletin 8/14

Bundesamt für Gesundheit



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI
Bundesamt für Gesundheit BAG

Herausgeber

Bundesamt für Gesundheit
CH-3003 Bern (Schweiz)
www.bag.admin.ch

Redaktion

Bundesamt für Gesundheit
CH-3003 Bern
Telefon 031 323 87 79
drucksachen-bulletin@bag.admin.ch

Druck

ea Druck + Verlag AG
Zürichstrasse 57
CH-8840 Einsiedeln
Telefon 055 418 82 82

Abonnemente, Adressänderungen

BBL, Vertrieb Bundespublikationen
CH-3003 Bern
E-Mail: verkauf.zivil@bbl.admin.ch
Telefon 031 325 50 50
Fax 031 325 50 58

ISSN 1662-7350

Inhalt	
Übertragbare Krankheiten Meldungen Infektionskrankheiten	124
Sentinella-Statistik	126
Pneumokokkenimpfung: Empfehlungen zur Verhinderung von invasiven Pneumokokkenerkrankungen bei Risikogruppen	129
Vaccinazione contro gli pneumococchi: raccomandazioni per la prevenzione delle malattie invasive da pneumococchi nei gruppi a rischio	142
Impfempfehlungen für Personen vor und nach Transplantation eines soliden Organs	155
Impfprinzipien und Empfehlungen für Personen mit autoimmun-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen	159
Betäubungsmittel Rezeptsperrung	162
Öffentliche Gesundheit Vulnerable Jugendliche in der Schweiz	163
Kommunikationskampagne Gegen Masern impfen und nichts verpassen	167

Übertragbare Krankheiten

Meldungen Infektionskrankheiten

Stand am Ende der 6. Woche (11.02.2014)^a

^a Arzt- oder Labormeldungen laut Meldeverordnung. Zahlen provisorisch nach Eingangsdatum. Bei den in *kursiver* Schrift angegebenen Daten handelt es sich um annualisierte Angaben: Fälle pro Jahr und 100 000 Wohnbevölkerung (gemäss Statistischem Jahrbuch der Schweiz). Die annualisierte Inzidenz erlaubt einen Vergleich unterschiedlicher Zeitperioden.

^b Ausgeschlossen sind materno-foetale Röteln.

^c Bei schwangeren Frauen und Neugeborenen.

^d Siehe Influenza-Überwachung im Sentinella-Meldesystem www.bag.admin.ch/sentinella.

^e Die Meldepflicht für Q-Fieber wurde auf den 1.11.2012 eingeführt.

^f Bestätigte und wahrscheinliche Fälle von klassischer CJD.

Da das diagnostische Prozedere bis zwei Monate betragen kann, wird auf eine detaillierte Darstellung nach Meldewochen verzichtet. Die Zahl der bestätigten und wahrscheinlichen Fälle betrug im Jahre 2011 10 und im Jahre 2012 9.

	Woche 6			Letzte 4 Wochen			Letzte 52 Wochen			Seit Jahresbeginn		
	2014	2013	2012	2014	2013	2012	2014	2013	2012	2014	2013	2012
Respiratorische Übertragung												
Tuberkulose	8 <i>5.20</i>	12 <i>7.70</i>	7 <i>4.50</i>	42 <i>6.80</i>	46 <i>7.40</i>	38 <i>6.10</i>	556 <i>6.90</i>	484 <i>6.00</i>	582 <i>7.20</i>	54 <i>5.80</i>	53 <i>5.70</i>	55 <i>5.90</i>
Invasive Meningokokken-Erkrankungen		1 <i>0.60</i>	1 <i>0.60</i>	3 <i>0.50</i>	3 <i>0.50</i>	4 <i>0.60</i>	49 <i>0.60</i>	44 <i>0.50</i>	69 <i>0.80</i>	3 <i>0.30</i>	7 <i>0.80</i>	9 <i>1.00</i>
Legionellose	2 <i>1.30</i>	7 <i>4.50</i>	4 <i>2.60</i>	11 <i>1.80</i>	19 <i>3.10</i>	13 <i>2.10</i>	285 <i>3.50</i>	295 <i>3.60</i>	256 <i>3.20</i>	21 <i>2.20</i>	37 <i>4.00</i>	28 <i>3.00</i>
Haemophilus influenzae: invasive Erkrankungen	3 <i>1.90</i>	1 <i>0.60</i>	1 <i>0.60</i>	7 <i>1.10</i>	5 <i>0.80</i>	8 <i>1.30</i>	86 <i>1.10</i>	77 <i>1.00</i>	101 <i>1.20</i>	11 <i>1.20</i>	11 <i>1.20</i>	17 <i>1.80</i>
Masern	1 <i>0.60</i>	3 <i>1.90</i>	1 <i>0.60</i>	5 <i>0.80</i>	5 <i>0.80</i>	3 <i>0.50</i>	185 <i>2.30</i>	68 <i>0.80</i>	593 <i>7.30</i>	8 <i>0.90</i>	7 <i>0.80</i>	5 <i>0.50</i>
Röteln ^b							7 <i>0.09</i>	8 <i>0.10</i>	7 <i>0.09</i>			
Röteln materno-foetal ^c												
Influenzaviren ^d	115 <i>74.00</i>	449 <i>289.10</i>	53 <i>34.10</i>	283 <i>45.60</i>	1015 <i>163.40</i>	99 <i>15.90</i>	2102 <i>26.00</i>	2153 <i>26.70</i>	845 <i>10.50</i>	374 <i>40.10</i>	1184 <i>127.10</i>	114 <i>12.20</i>
Saisonale Typen, Subtypen												
Invasive Pneumokokken-Erkrankungen	20 <i>12.90</i>	43 <i>27.70</i>	18 <i>11.60</i>	95 <i>15.30</i>	114 <i>18.40</i>	80 <i>12.90</i>	921 <i>11.40</i>	942 <i>11.70</i>	919 <i>11.40</i>	157 <i>16.80</i>	198 <i>21.20</i>	149 <i>16.00</i>
Faeco-orale Übertragung												
Campylobacter	128 <i>82.40</i>	92 <i>59.20</i>	107 <i>68.90</i>	579 <i>93.20</i>	515 <i>82.90</i>	576 <i>92.70</i>	7560 <i>93.60</i>	8445 <i>104.60</i>	8382 <i>103.80</i>	1100 <i>118.00</i>	1097 <i>117.70</i>	1219 <i>130.80</i>
Salmonella typhi/paratyphi	1 <i>0.60</i>			2 <i>0.30</i>	2 <i>0.30</i>	2 <i>0.30</i>	27 <i>0.30</i>	26 <i>0.30</i>	29 <i>0.40</i>	2 <i>0.20</i>	2 <i>0.20</i>	3 <i>0.30</i>
Übrige Salmonellen	11 <i>7.10</i>	33 <i>21.20</i>	18 <i>11.60</i>	84 <i>13.50</i>	86 <i>13.80</i>	87 <i>14.00</i>	1301 <i>16.10</i>	1274 <i>15.80</i>	1336 <i>16.50</i>	117 <i>12.60</i>	122 <i>13.10</i>	123 <i>13.20</i>
Shigellen	5 <i>3.20</i>	3 <i>1.90</i>	3 <i>1.90</i>	16 <i>2.60</i>	14 <i>2.20</i>	9 <i>1.40</i>	156 <i>1.90</i>	171 <i>2.10</i>	162 <i>2.00</i>	20 <i>2.20</i>	22 <i>2.40</i>	15 <i>1.60</i>
Enterohämorrhagische E.coli	1 <i>0.60</i>		1 <i>0.60</i>	4 <i>0.60</i>	3 <i>0.50</i>	4 <i>0.60</i>	84 <i>1.00</i>	60 <i>0.70</i>	72 <i>0.90</i>	8 <i>0.90</i>	6 <i>0.60</i>	4 <i>0.40</i>
Hepatitis A	3 <i>1.90</i>	2 <i>1.30</i>	3 <i>1.90</i>	4 <i>0.60</i>	2 <i>0.30</i>	13 <i>2.10</i>	62 <i>0.80</i>	53 <i>0.70</i>	102 <i>1.30</i>	4 <i>0.40</i>	4 <i>0.40</i>	14 <i>1.50</i>
Listerien	5 <i>3.20</i>		1 <i>0.60</i>	15 <i>2.40</i>	3 <i>0.50</i>	2 <i>0.30</i>	82 <i>1.00</i>	41 <i>0.50</i>	51 <i>0.60</i>	24 <i>2.60</i>	6 <i>0.60</i>	3 <i>0.30</i>

Übertragbare Krankheiten

	Woche 6			Letzte 4 Wochen			Letzte 52 Wochen			Seit Jahresbeginn		
	2014	2013	2012	2014	2013	2012	2014	2013	2012	2014	2013	2012
Durch Blut oder sexuell übertragen												
Hepatitis B akut				2 0.30	5 0.80	5 0.80	60 0.70	70 0.90	74 0.90	4 0.40	6 0.60	8 0.90
Total Meldungen (B)	38	35	13	124	108	109	1481	1408	1246	144	126	141
Hepatitis C akut		3 1.90		1 0.20	7 1.10	5 0.80	37 0.50	62 0.80	59 0.70	1 0.10	8 0.90	5 0.50
Total Meldungen (C)	20	42	13	116	121	125	1747	1739	1322	133	149	155
Chlamydia trachomatis	206 132.60	192 123.60	181 116.60	876 141.00	742 119.40	773 124.40	8856 109.70	8220 101.80	7447 92.20	1078 115.70	971 104.20	977 104.80
Gonorrhoe	34 21.90	51 32.80	28 18.00	151 24.30	166 26.70	121 19.50	1715 21.20	1631 20.20	1464 18.10	197 21.10	227 24.40	165 17.70
Syphilis	18 11.60	40 25.80	22 14.20	76 12.20	95 15.30	94 15.10	1141 14.10	1075 13.30	1039 12.90	107 11.50	117 12.60	136 14.60
Zoonosen und andere durch Vektoren übertragbare Krankheiten												
Zeckenzephalitis				1 0.20	1 0.20		205 2.50	96 1.20	173 2.10	2 0.20	2 0.20	1 0.10
Chikungunya-Fieber					1 0.20		5 0.06	3 0.04	5 0.06	2 0.20	2 0.20	
Malaria	4 2.60	9 5.80	2 1.30	24 3.90	25 4.00	15 2.40	186 2.30	191 2.40	200 2.50	30 3.20	32 3.40	21 2.20
Hantavirus-Infektionen								8 0.10				
Dengue-Fieber	5 3.20	1 0.60	2 1.30	12 1.90	7 1.10	4 0.60	176 2.20	97 1.20	38 0.50	15 1.60	9 1.00	6 0.60
Gelbfieber												
Brucellen		1 0.60			1 0.20		4 0.05	5 0.06	7 0.09		1 0.10	
Trichinella spiralis							1 0.01	1 0.01				
Tularämie				1 0.20		1 0.20	30 0.40	40 0.50	15 0.20	2 0.20		1 0.10
Q-Fieber ^e		2 1.30		2 0.30	3 0.50		25 0.30	9 0.10		2 0.20	3 0.30	
West-Nil-Virus							1 0.01	1 0.01				
Andere Meldungen												
Botulismus							1 0.01					
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ^f												
Tetanus									1 0.01			

Übertragbare Krankheiten

Sentinella-Statistik

Anzahl Meldungen (N) der letzten 4 Wochen bis 7.2.2014 und Inzidenz pro 1000 Konsultationen (N/10³)
Freiwillige Erhebung bei Hausärztinnen und Hausärzten (Allgemeinpraktiker, Internisten und Pädiater)

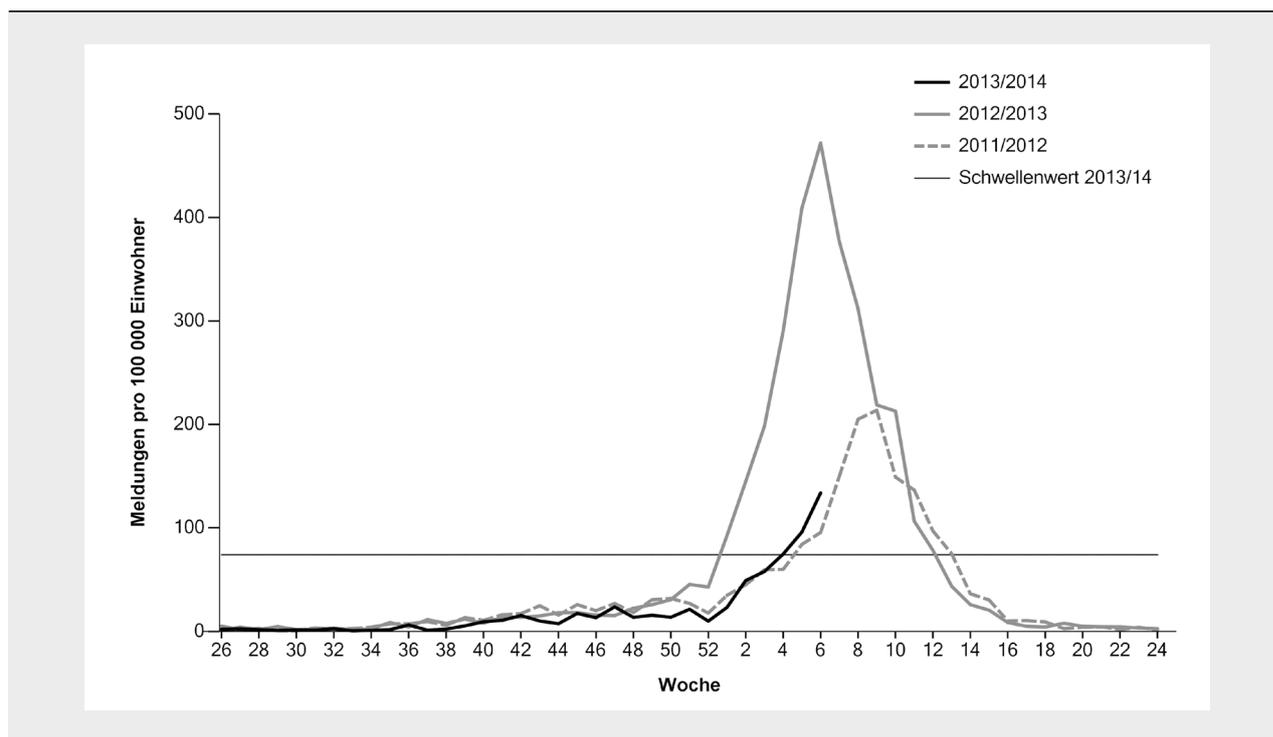
Woche	3		4		5		6		Mittel 4 Wochen	
	N	N/10 ³	N	N/10 ³						
Influenza	99	6.6	132	8.8	157	11.5	201	16.1	147.3	10.8
Mumps	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Otitis Media	60	4.0	76	5.0	79	5.8	83	6.7	74.5	5.4
Pneumonie	23	1.5	29	1.9	21	1.5	19	1.5	23	1.6
Pertussis	12	0.8	12	0.8	3	0.2	5	0.4	8	0.6
Meldende Ärzte	159		158		151		136		151	

Provisorische Daten

Meldungen von Influenzaverdacht im Sentinella-Meldesystem

Saisonale Grippe

Anzahl wöchentliche Konsultationen aufgrund grippeähnlicher Erkrankungen, hochgerechnet auf 100 000 Einwohner



Meldungen von Influenzaverdacht (Stand am 11.02.2014)

Aktivität und Virologie in der Schweiz während der Woche 6/2014

In der Woche 6 meldeten in der Schweiz 136 Ärztinnen und Ärzte des Sentinella-Meldesystems 16,1 Grippeverdachtsfälle auf 1000 Konsultationen. Diese Rate stieg im Vergleich zur Vorwoche (11,5 Grippever-

dachtsfälle pro 1000 Konsultationen) an. Hochgerechnet entsprach die Rate einer Inzidenz von 134 grippebedingten Konsultationen pro 100 000 Einwohner. Sie liegt die dritte Woche über dem nationalen epidemischen Schwellenwert¹.

Die Inzidenz war in den Altersklassen der 0- bis 14-Jährigen am höchsten (Tabelle 1).

Die meisten Sentinella-Regionen registrierten eine weit verbreitete

Grippeaktivität mit steigendem Trend. Nur die Regionen «BE, FR, JU» und «AI, AR, GL, SG, SH, TG, ZH» verzeichneten eine verbreitete Aktivität (Tabelle 1, Kasten).

¹ Der nationale epidemische Schwellenwert wurde aufgrund der Meldungen der letzten 10 Grippesaisons (ohne Pandemie 2009/10) in der Schweiz berechnet und liegt für die Saison 2013/14 bei 74 Grippeverdachtsfällen pro 100 000 Einwohner.

In der Woche 6 wurden am Nationalen Zentrum für Influenza im Rahmen der Sentinella-Überwachung in 36 % der 58 untersuchten Abstriche Influenzaviren nachgewiesen, damit etwa gleich häufig wie in der Vorwoche (35 %). Alle nachgewiesenen Viren waren Influenza Typ A, und umfassten sowohl Subtyp A(H1N1)pdm09 als auch Subtyp A(H3N2) (Tabelle 2). Die acht seit Woche 40/2013 antigenisch untersuchten Influenza A(H1N1)pdm09 und A(H3N2) Viren wurden durch den saisonalen Grippeimpfstoff 2013 [1] abgedeckt.

Aktivität und Virologie in Europa und weltweit während der Woche 5/2014

Gemäss der WHO Europe Influenza Surveillance (EuroFlu) [2] und des European Influenza Surveillance Network (EISN) [3] stuften in der vorhergehenden Woche 35 der 47 meldenden Länder (darunter Deutschland, Italien und Österreich) die Intensität der Grippeaktivität als niedrig, 11 Länder (darunter Frankreich) als mittelhoch und ein Land (Griechenland) als hoch ein. Von diesen verzeichneten 28 Länder einen steigenden Trend der Aktivität und fünf Länder einen sinkenden Trend gegenüber der Vorwoche. Zur geografischen Verbreitung der Grippeaktivität berichteten acht der 47 meldenden Länder keine, 17 Länder (darunter Österreich) eine sporadische, sechs Länder (darunter Deutschland) eine lokale, sieben Länder eine regionale und neun Länder (darunter Frankreich und Italien) eine weit verbreitete Grippeaktivität. In vielen Ländern ist die Grippewelle noch nicht weit fortgeschritten, nur einige Länder haben möglicherweise den Höhepunkt der Grippewelle bereits überschritten. Im europäischen Umfeld konnten in 26 % der 1988 getesteten Sentinel-Proben Influenzaviren nachgewiesen werden, damit etwas weniger häufig als in der vorherigen Woche (28 %). Der Anteil influenza-positiver Proben betrug je nach Land zwischen 0 % und 58 % (in Ländern mit mehr als 20 Proben). 5 % der nachgewiesenen Viren waren Influenza B und 95 % Influenza A, sowohl vom Subtyp A(H1N1)pdm09 als auch vom Subtyp A(H3N2) (Tabelle 2). In neun der 23 meldenden Länder dominierte Influenza A(H1N1)pdm09; in

Tabelle 1
Altersspezifische und regionale Inzidenzen grippebedingter Konsultationen
pro 100 000 Einwohner in der Kalenderwoche 6/2014

Inzidenz	Grippebedingte Konsultationen pro 100 000 Einwohner	Grippeaktivität Klassierung, Trend
Inzidenz nach Altersklasse		
0–4 Jahre	216	steigend
5–14 Jahre	197	steigend
15–29 Jahre	140	steigend
30–64 Jahre	132	steigend
≥ 65 Jahre	66	steigend
Inzidenz nach Sentinella-Region		
Region 1 (GE, NE, VD, VS)	132	weit verbreitet, steigend
Region 2 (BE, FR, JU)	97	verbreitet, konstant
Region 3 (AG, BL, BS, SO)	121	weit verbreitet, steigend
Region 4 (LU, NW, OW, SZ, UR, ZG)	81	weit verbreitet, steigend
Region 5 (AI, AR, GL, SG, SH, TG, ZH)	112	verbreitet, steigend
Region 6 (GR, TI)	290	weit verbreitet, steigend
Schweiz	134	weit verbreitet, steigend

Tabelle 2
Zirkulierende Influenzaviren in der Schweiz und in Europa
Häufigkeit der isolierten Influenzaviren und -subtypen in der aktuellen Woche und kumulativ ab Woche 40/2013

	Aktuelle Woche	Kumulativ
Schweiz in Woche 6/2014		
Anteil Influenza-positiver Proben (Anzahl untersuchte Proben)	36% (58)	23% (333)
B	0%	1%
A(H3N2)	33%	45%
A(H1N1)pdm09	33%	43%
A nicht subtypisiert	33%	11%
Europa in Woche 5/2014		
Anteil Influenza-positiver Proben (Anzahl untersuchte Proben)	26% (1988)	19% (19084)
B	5%	4%
A(H3N2)	46%	48%
A(H1N1)pdm09	35%	40%
A nicht subtypisiert	14%	8%

vier Ländern dominierten Influenza A(H3N2), und in fünf codominierten beide Subtypen. In den übrigen fünf Ländern dominierte ebenfalls Influenza A (ohne Angabe des Subtyps). 99 % der 576 seit Woche 40/2013 antigenisch oder genetisch charakterisierten Influenzaviren wurden durch den diesjährigen Grippeimpfstoff [1] abgedeckt. Zwei der 220 getesteten Influenza A(H1N1)pdm09 und einer der 65 Influenza A(H3N2) Viren waren resistent gegen Oseltamivir, jedoch sensibel gegen Zanamivir. Bei den 21 getesteten Influenza B Viren traten keine Resistenzen auf. Die USA [4] verzeichneten in der Woche 5 eine regional unterschiedliche,

national jedoch weit verbreitete Grippeaktivität von erhöhter Intensität und mit sinkendem Trend. Die Aktivität lag über dem nationalen Grundniveau. 7 % der nachgewiesenen Viren waren Influenza B und 93 % Influenza A, fast ausschliesslich Subtyp A(H1N1)pdm09. In den USA wurden 98 % der 1044 seit Woche 40/2013 antigenisch charakterisierten Influenzaviren durch den trivalenten Grippeimpfstoff abgedeckt bzw. 100 % durch den in den USA zugelassenen quadrivalenten Grippeimpfstoff [1]. 1 % der 2778 getesteten Influenza A(H1N1)pdm09 Viren waren resistent gegen Oseltamivir, jedoch sensibel gegen Zanamivir.

DIE SENTINEL-ÜBERWACHUNG DER INFLUENZA IN DER SCHWEIZ

Die epidemiologische Beurteilung der saisonalen Influenzaaktivität beruht (1) auf wöchentlichen Meldungen von Influenzaverdachtsfällen durch Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte, (2) auf Untersuchungen von Nasenrachenabstrichen am Nationalen Zentrum für Influenza (CNRI) in Genf und (3) auf der Meldepflicht von Laborbestätigungen aller Influenzasubtypen. Die Typisierungen durch das CNRI in Zusammenarbeit mit dem Sentinella-Meldesystem erlauben eine laufende detaillierte Überprüfung der in der Schweiz zirkulierenden Grippeviren.

KLASSIERUNG DER GRIPPEAKTIVITÄT

Die Klassierung der Grippeaktivität basiert auf (1) dem Anteil der Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte, die Grippeverdachtsfälle gemeldet haben und (2) dem Nachweis von Influenzaviren am CNRI:

- **Keine:** Unter 30% der meldenden Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte diagnostizierten Grippeverdachtsfälle. Influenzaviren wurden während der aktuellen Meldewoche keine nachgewiesen.
- **Sporadische:** Unter 30% der meldenden Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte diagnostizierten Grippeverdachtsfälle. Influenzaviren wurden während der aktuellen Meldewoche nachgewiesen.
- **Verbreitete:** 30–49% der meldenden Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte diagnostizierten Grippeverdachtsfälle. Influenzaviren wurden während der aktuellen oder der vorhergehenden Meldewoche nachgewiesen.
- **Weitverbreitete:** 50% und mehr der meldenden Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte diagnostizierten Grippeverdachtsfälle. Influenzaviren wurden während der aktuellen oder der vorhergehenden Meldewoche nachgewiesen.

Die wertvolle Mitarbeit der Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte macht die Grippeüberwachung in der Schweiz erst möglich. Diese ist von grossem Nutzen für alle diagnostizierenden Ärztinnen und Ärzte, wie auch für die Bevölkerung in der Schweiz. Deshalb möchten wir allen Sentinella-Ärztinnen und -Ärzten unseren Dank aussprechen!

Bei den 138 getesteten Influenza A(H3N2) Viren und den 43 getesteten Influenza B Viren traten keine Resistenzen auf. ■

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 031 323 87 06

Referenzen

1. World Health Organisation (WHO), Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2013–14 northern hemisphere influenza season, www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013_14_north/en/index.html
2. WHO / Europe influenza surveillance (EuroFlu.org), www.euroflu.org
3. European Influenza Surveillance Network (EISN), European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), ecdc.europa.eu/en/Activities/Surveillance/EISN
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), www.cdc.gov/flu/weekly/

Pneumokokkenimpfung: Empfehlungen zur Verhinderung von invasiven Pneumokokkenerkrankungen bei Risikogruppen

Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF), Stand: Februar 2014

Nach einer sorgfältigen Überprüfung der aktuell verfügbaren Daten zu den Pneumokokkenimpfstoffen empfehlen die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) für die Impfung der Risikogruppen das folgende Vorgehen:

- Allen Personen mit einem spezifischen Risiko wird eine einzige Dosis des 13-valenten konjugierten Pneumokokkenimpfstoffs (PCV13) empfohlen (> 1 Dosis bei Kindern < 2 Jahren und bei Transplantatempfängern).
- Es wird empfohlen, diese Impfung vor dem Zeitpunkt des höchsten Risikos zu verabreichen; dieser Zeitpunkt wurde für jede Risikogruppe definiert.
- Auffrischimpfungen oder zusätzliche Impfungen mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PPV23) sind zurzeit nicht mehr empfohlen.
- Eine PCV13-Auffrischimpfung wird vorläufig aufgrund noch ausstehender Daten nicht empfohlen.
- Um die Immunantwort auf PCV13 zu optimieren wird empfohlen, einen Minimalabstand von zwölf Monaten nach der letzten PPV23-Impfung sowie nach Möglichkeit als Vorsichtsmassnahme einen Mindestabstand von vier Wochen zu einer Grippeimpfung einzuhalten.
- Die Basisimpfung aller Personen ab 65 Jahren wird nicht mehr empfohlen.
- Zudem wurden aufgrund der verfügbaren klinischen Daten die Risikogruppen neu und präziser definiert.
- Da PCV13 in der Schweiz nur für Kinder bis 5 Jahre zugelassen ist, können die Kosten bei Personen über 5 Jahren nicht von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen werden.
- Die Empfehlung zur ergänzenden Impfung aller Kinder unter 5 Jahren gegen Pneumokokken besteht unverändert weiter.

EINLEITUNG

Die Einführung des konjugierten Pneumokokkenimpfstoffs hat sich bei Kleinkindern als sehr wirksam und sicher erwiesen. Die hohe Wirksamkeit dieses Impfstoffes bei Kleinkindern, die nachgewiesene Immunogenität bei älteren Personen, die Induktion eines immunologischen Gedächtnisses, keine Hypo-

responsiveness bei wiederholter Anwendung sind Eigenschaften, welche diesen Impfstoff gerade für Kinder und Erwachsene interessant machen, welche aufgrund von Grundkrankheiten einem hohen Risiko für invasive Pneumokokkenerkrankungen (IPE) ausgesetzt sind. Die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) haben

daher die aktuell verfügbaren Daten zu den Pneumokokkenimpfstoffen basierend auf einer eingehenden Literaturreview einer sorgfältigen Überprüfung unterzogen mit dem Ziel, die zurzeit bestmögliche Präventionsstrategie zur Verhinderung von IPE bei Risikogruppen jeden Alters zu empfehlen.

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) sind wichtige Erreger schwerer invasiver bakterieller Infektionen (Pneumonien, Bakteriämie, Sepsis, Meningitis) [1]. Pneumokokken sind zudem die häufigste Ursache der ambulant erworbenen Pneumonie und der akuten Otitis media. In der Schweiz wurden vor Einführung der ergänzenden Impfung bei Kleinkindern jährlich rund 1000 Erkrankungen mit invasiven Infektionen und über 100 Todesfälle gemeldet. Betroffen waren hauptsächlich Erwachsene ab 65 Jahren, Kleinkinder unter 2 Jahren und insbesondere Personen mit chronischen Krankheiten, die sich auf das Immunsystem auswirken. Die durch Pneumokokken verursachte Morbidität und Mortalität ist trotz verfügbarer Antibiotikatherapie hoch. Die Verbreitung von Pneumokokken mit einer Penicillinresistenz oder Multi-resistenz bildet ein zusätzliches ernsthaftes Problem.

Seit über 30 Jahren steht ein 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPV23) zur Verfügung, der in der Schweiz bisher allen Personen ab 65 Jahren sowie allen Personen ab 2 Jahren mit chronischen Grundkrankheiten und erhöhtem Risiko für Pneumokokkenerkrankungen zum Schutz vor IPE empfohlen wurde [2,3]. Die Diskussionen um die begrenzte Wirksamkeit dieses Impfstoffs (vor allem bei Personen mit Risikofaktoren) sowie die nach wiederholter Impfung beobachtete Abnahme der Wirkung (Hyporesponsiveness) dürften dazu geführt haben, dass diese Impfung auch in der Schweiz nur sehr begrenzt angewendet wurde. Aufgrund der in der Schweiz vertriebenen Impfdosen dürfte die Durchimpfung bei den ≥65-Jährigen unter 10 % liegen. Die Durchimpfung bei Personen mit einem erhöhten Risiko

für eine invasive Infektion aufgrund einer Grundkrankheit ist nicht bekannt, hingegen wurden in den letzten Jahren mehr als die Hälfte der IPE in der Schweiz bei Personen mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Infektion (gemäss bisheriger Definition für eine Impfung mit PPV23) gefunden [4].

Einen wesentlichen Fortschritt stellte der im Jahr 2000 primär für Kinder <2 Jahre, welche nicht auf Polysaccharidimpfstoffe reagieren können, zugelassene konjugierte 7-valente Impfstoff (PCV7) dar, welcher in der Schweiz seit 2001 allen Kindern <5 Jahren mit Risikofaktoren und seit Ende 2005 als ergänzende Impfung allen Kindern unter 2 Jahren empfohlen wird [5–8]. PCV7 wurde Ende 2010 durch einen 13-valenten Konjugatimpfstoff (PCV13) ersetzt und allen Kindern unter 5 Jahren als ergänzende Impfung empfohlen [9]. Seit 2012 wird PCV13 auch allen Empfängerinnen und Empfängern von Blut-Stammzellen (Kinder und Erwachsene) empfohlen [10].

Die Impfung mit PCV7 führte bei Kindern unter 2 Jahren zu einem wesentlichen Rückgang der invasiven Pneumokokkenkrankungen (IPE), deren Inzidenz im 2009 erstmals niedriger als bei 50–64-jährigen Personen war. Dieser Rückgang, bedingt durch eine Abnahme der Infektionen durch Pneumokokken-Serotypen, die im Impfstoff enthalten sind, wurde aber etwas geschmälert durch die Zunahme einzelner nicht im Impfstoff enthaltener Serotypen [4,9]. In anderen Ländern konnte, bedingt durch eine Herdenimmunität, zudem eine Abnahme der IPE in den nichtgeimpften Altersgruppen, insbesondere bei den ≥65-Jährigen und bei den Risikogruppen beobachtet werden [11–13]. PCV13 soll nun Personen aller Altersgruppen mit einem erhöhten Risiko für IPE empfohlen werden und PPV23 ablösen.

EPIDEMIOLOGIE IN DER SCHWEIZ

In der Schweiz werden IPE durch das obligatorische Meldesystem erfasst (initiale Labormeldung seit 1999 und Ergänzungsmeldung der Ärzte seit 2001). Die gemeldeten Fälle von IPE haben in den Jahren 2001 bis 2009 von 817 um gut ein

Drittel auf 1 104 zugenommen. Die Zunahme betraf insbesondere die über 50-jährigen Personen. Seit 2010 scheint sich eine Trendumkehr mit einem Rückgang auf 867 Fälle im Jahr 2012 zu zeigen (–21 %), bedingt durch den Rückgang der IPE bei den Kleinkindern und möglicherweise eine gewisse Herdenimmunität seit der Empfehlung von PCV7 als ergänzende Impfung für Kinder unter 2 Jahren Ende 2005 [14]. Im 2013 könnte die Zahl der gemeldeten Fälle allerdings wieder leicht über jener von 2011 liegen. Die höchste Inzidenz mit bis zu 45 Fällen/100'000 Einwohner wurde im 2008/2009 bei den ≥65-Jährigen festgestellt (vgl. Abbildung 1). Bei der am zweithäufigsten betroffenen Gruppe den unter 2-Jährigen hat die Inzidenz von durchschnittlich 27 Fällen/100'000/Jahr im 2002–05 um 70 % auf 8/100'000 im Jahr 2012 abgenommen.

Im Jahr 2010 waren rund 70 % der 2-Jährigen mit mindestens einer Dosis PCV7 geimpft (64 % mit 3 Dosen; Angaben von 11 Kantonen)¹, im Jahr 2011 betrug die Durchimpfung in sieben weiteren Kantonen 81 % (75–89 %) für eine und 76 % (70–84 %) für 3 Dosen.

Von 88 % der IPE der Jahre 2011–12 ist der Serotyp bekannt: 18 % dieser 1599 Fälle entfielen auf PCV7-Serotypen, 65 % auf PCV13-Serotypen, 80 % auf PPV23-Serotypen und 19 % auf andere Serotypen (vgl. Tabelle 1). In den Jahren 2011–12 zeigte sich im Vergleich zu den Jahren 2002–05 in allen Altersgruppen ein Rückgang der IPE, die durch die in PCV7 respektive PCV13 enthaltenen Typen verursacht waren (insgesamt –60 % respektive –16 %). Die Zahl der Fälle, die durch die 6 Typen, die in PCV13 aber nicht in PCV7 enthalten sind, nahm hingegen zu (+54 %). Die Zahl der Fälle durch die 23 Serotypen, die in PPV23 enthalten sind, nahm um 8 % ab, während die Zahl der Fälle, die durch nicht in den Impfstoffen enthaltene Serotypen bedingt waren, zunahm (+34 %). In den Jahren 2002–10 waren 10 % (7–12 %) der IPE durch Serotypen verursacht, die durch PPV23 jedoch nicht durch PCV13 abgedeckt werden. Dieser Anteil betrug 14–28 % in anderen Ländern (D, F, UK, USA) in den Jahren 2004–10 [15]. Bei den über ≥65-Jährigen in der Schweiz

variierte dieser Anteil bis 2010 zwischen 6 und 13 % und nahm danach trotz Impfempfehlung für PPV23 leicht auf 16 % zu (Abbildung 2).

Bei 61 % der invasiven Pneumokokkeninfektionen im Jahr 2012 mit vorhandenen Angaben (n=782) wurde mindestens ein Risikofaktor (gemäss bisheriger Definition für Impfung mit PPV23) angegeben. Am häufigsten wurden Immunsuppression (30 % der Fälle mit Risikofaktoren), chronische Niereninsuffizienz (28 %), chronische Lungenerkrankungen (24 %), Diabetes (20 %) und rekurrende Erkrankungen des Respirationstrakts (15 %) genannt. Patienten im Alter ab 65 Jahren (71 %) und zwischen 50 und 64 Jahren (67 %) wiesen deutlich häufiger Risikofaktoren auf als jüngere Patienten (33 %).

Bei 76 % der im Jahr 2012 gemeldeten Pneumokokkeninfektionen (Geschlechtsverhältnis m:w 1,1:1) wurde eine Pneumonie diagnostiziert, bei 49 % eine Sepsis, bei 4 % eine Meningitis, bei 2 % eine Arthritis und bei 10 % ein anderes klinisches Bild. Die Letalität betrug 10 % und nahm mit dem Alter zu (13 % bei den ≥65-Jährigen). Sie war deutlich höher bei einer Sepsis (16 %) oder einer Meningitis (17 %) als bei einer Pneumonie (9 %). Bei Patienten mit mindestens einem Risikofaktor betrug die Letalität 14 % und war höher als die 4 % bei Patienten ohne bekannte Risikofaktoren. Die höchste Letalität wurde bei Patienten mit Asplenie/Splenektomie (24 %), mit Immunsuppression (17 %) und mit chronischer Niereninsuffizienz (16 %) beobachtet.

Von den 927 im Jahr 2012 am NZPn untersuchten invasiven Isolaten waren 12 % gegen eines der vier getesteten Antibiotika intermediär oder vollständig resistent, 5 % gegen zwei und 5 % gegen drei getestete Antibiotika. Im Vergleich zu den Vorjahren sank der Anteil resistenter Isolate; der Anteil multiresistenter Isolate blieb aber in etwa konstant. Die Anteile der Isolate mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Penicillin (11 %: 8,4 % resistent, 2,2 % intermediär), Cotrimoxazol (13 %) oder Erythromycin (11 %) blieben in etwa auf dem Stand der

¹ www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/02133/index.html?lang=de

Vorjahre. Eine Levofloxacinresistenz wurde in den letzten Jahren nur einmal beobachtet.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass IPE deutliche Auswirkungen auf die Gesundheit der Bevölkerung haben, sowohl von der Anzahl (bis über 1000 Fälle/Jahr) wie auch vom Schweregrad her. Rund 60 % dieser potenziell schweren Krankheiten treten bei Personen mit gut bekannten Risikofaktoren auf.

IMPfung GEGEN PNEUMOKOKKEN

a) Impfstoffe

Zwei Arten von Pneumokokkenimpfstoffen wurden entwickelt und sind auf dem Markt verfügbar: ein 23-valenter Polysaccharidimpfstoff (PPV23) und ein 13-valenter konjugierter Impfstoff (PCV13).

Pneumokokken-polysaccharidimpfstoff (PPV23)

Der in der Schweiz zugelassene 23-valente Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff Pneumovax®-23 enthält pro Dosis je 25 µg der folgenden Pneumokokkenpolysaccharide: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F und als Hilfsstoff Phenol. Der Impfstoff ist für die Impfung von Personen ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen. PPV23 wurde bisher Personen mit einem erhöhten Risiko für IPE (Impfung für Risikogruppen, gemäss Definition im Impfplan 2013) und Personen ab dem Alter von 65 Jahren (Basisimpfung) empfohlen [16].

Konjugierter Pneumokokkenimpfstoff (PCV13)

Der in der Schweiz zurzeit für Kinder bis 5 Jahre zugelassene konjugierte Pneumokokkenimpfstoff Prevenar 13® enthält pro Dosis 2,2 µg Pneumokokkenpolysaccharide der Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F und 23F sowie 4,4 µg des Serotyps 6B, welche an das CRM₁₉₇-Trägerprotein, eine nicht toxische Form des Diphtherietoxins, gebunden sind. Als Hilfsstoffe sind Aluminiumphosphat, Bernsteinsäure und Polysorbat 80 enthalten.

Der seit 30 Jahren erhältliche Polysaccharidimpfstoff und der in den letzten 15 Jahren primär für Kleinkinder entwickelte und bei diesen in

Abbildung 1
Invasive Pneumokokkenerkrankungen 2002–2012
Gemeldete Fälle / 100'000 Einwohner (n = 10'510)

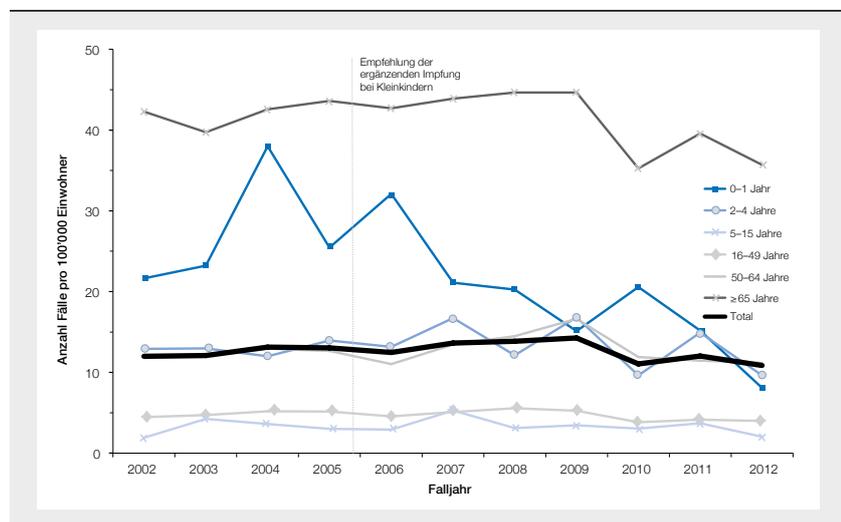
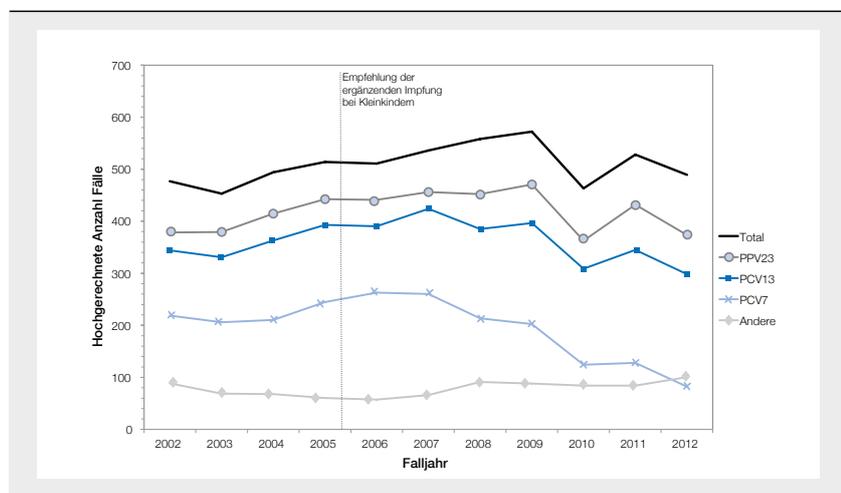


Tabelle 1
Invasive Pneumokokkenerkrankungen 2011–2012
Verteilung der Serotypen (%) nach Art des Impfstoffs (In 12% aller Fälle ist der Serotyp nicht bekannt, n = Fälle mit bekanntem Serotyp)

Alter (Jahre)	n	Serotypen (%)			A
		PCV7	PCV13	PPV23	
0–1	31	16	61	71	29
2–4	50	8	80	84	14
5–15	39	13	77	79	21
16–49	283	17	67	82	18
50–64	295	16	61	77	22
65+	901	21	64	80	18
Total	1599	19	65	80	19

Abbildung 2
Invasive Pneumokokkenerkrankungen bei ≥65-Jährigen, 2002–2012
Gemeldete Fälle nach Serogruppen (hochgerechnet auf Grund der bekannten Serotypen*)



* Die Serotypen 10A, 11A, 17F, 22F und 33F werden erst seit 2010 bestimmt, der Serotyp 6A seit 2005 (davor wurde nur die Serogruppe bestimmt). Die Verteilung dieser Serotypen vor diesen Zeitpunkten wurde proportional zur Verteilung danach angepasst

den letzten 10 Jahren eingesetzte Konjugatimpfstoff zeigen wesentliche Unterschiede im Wirkungsmechanismus, welche für die Impfung von IPE-Risikopatienten wesentlich sind. Die in Tabelle 2 beschriebenen Unterschiede im Wirkmechanismus zwischen PPV und PCV führten zur Überlegung, insbesondere bei Personen mit Risikofaktoren sei es aufgrund einer verminderten Immunantwort oder bei solchen mit einem über Jahre oder lebenslang erhöhten IPE-Risiko PCV13 anstelle von PPV23 einzusetzen.

b) Immunogenität

Wie die Wirksamkeit einer intravenösen Verabreichung von Immunglobulinen bei Agammaglobulinämie zeigt, verleihen Serumantikörper einen Schutz gegen IPE. Antikörper mit opsonophagozytischer Aktivität (OPA) korrelieren wegen ihrer Information zur funktionellen Aktivität besser mit Wirksamkeit als die durch ELISA nachgewiesenen antigenbindenden Antikörper. Die minimal für Schutz notwendigen Antikörpertiter sind nicht genau bekannt. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Höhe von OPA-Titern von Gesundheitszustand, Ausgangstiter, Serotyp etc. abhängt. Bei Kindern hängen die Titer vom klinischen Endpunkt ab, und sind wahrscheinlich niedriger bei IPE als bei CAP oder HNO-Infektionen. Mit Bezug auf die beiden Impfstoffe wurde gezeigt, dass PCV bei Gesunden im Vergleich zu PPV Antikörper induzieren, deren Titer sich zu Beginn oft nicht signifikant unterscheiden, die aber eher (1–5 Jahre) persistieren [18]. Hingegen zeigen Studien, welche PCV und PPV vergleichen (siehe unten), bei Personen aus Risikogruppen häufig eine schwache Antwort auf Polysaccharide, weshalb sie aufgrund der besseren Immunogenität (Antikörpertiter) den Einsatz von PCV favorisieren.

Die in den letzten Jahren aufgezeigte begrenzte Wirksamkeit von PPV23 ist durch verschiedene Faktoren (siehe auch Tabelle 2) auch der Immunantwort bedingt [19]. Ein wesentlicher Unterschied der Immunogenität zwischen den beiden Impfstoffen besteht darin, dass PPV die Differenzierung von B-Zellen zu antikörpersezernierenden Plasmazellen

Tabelle 2

Charakteristiken des Polysaccharid- (PPV) und des konjugierten (PCV) Pneumokokkenimpfstoffs [17]

Eigenschaft	Impfstoff	
	PPV23	PCV13
Immunantwort	T-Zell unabhängig	T-Zell abhängig
Wirksamkeit bei Kindern < 2 Jahre	nein	ja
Immunogenität bei Personen aus spezifischen Risikogruppen ¹	geringer	höher
Immunologisches Gedächtnis	nein	ja
Boosterfähigkeit	nein	ja
Hyporesponsiveness	ja	nein
Verminderung der Kolonisierung	nein	ja
Herdenimmunität	nein	ja
Serotypenverschiebung	nein	ja
Serotypenabdeckung	11–15% höher ²	11–15% geringer ²
Unerwünschte Impferscheinungen	gleich / höher	gleich / geringer
Kosten	geringer	höher

¹ Schwache Antworten auf Polysaccharide sind bei Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie, Hyposplenie (Sichelzellanämie), Hämoglobinopathie, HIV-Infektion, Antikörpermangel, Leukämien, Lymphome, Myelome, Nephrotisches Syndrom und Niereninsuffizienz häufig.

² Meldungen 2008–2012

len induziert, aber dadurch die B-Gedächtniszellen vermindert [20]. Deshalb führen PPV-Impfstoffe im Gegensatz zu PCV erstens nicht zu einer T-Zellaktivierung und Keimzentrumsreaktion, sondern zu einer T-Zell unabhängigen B-Zellproliferation und Antikörperproduktion ohne Induktion eines immunologischen Gedächtnisses. Zweitens führt dies nach weiteren Impfungen oder Expositionen zu einer verminderten Ansprechbarkeit (Hyporesponsiveness) mit geringerer Immunantwort. PCV dagegen induziert eine T-Zell abhängige Immunantwort und die Bildung von Gedächtniszellen, die durch eine Impfung oder Exposition reaktiviert werden können. Das heisst, die PPV23-Impfung verunmöglicht durch den kontraproduktiven Effekt von PPV-Auffrischimpfungen den Langzeitschutz einer Person mit einem anhaltenden oder lebenslang erhöhten Risiko für IPE.

Die Daten zur Immunogenität von PCV bei Risikogruppen sind unterschiedlich und ihre Beurteilung wird durch folgende Faktoren erschwert: a) frühere Impfung mit PPV23, b) die unterschiedliche Zeitperiode zur Beurteilung der Immunantwort, da die initiale Immunantwort und die spätere Antwort (nach ≥ 1 Jahr) sehr unterschiedlich sein können, c) die Wahl der Serotypen zur Bestimmung der Immunantwort, da die Immunogenität der verschiedenen Serotypen variiert; d) die unterschiedlich für Schutz festgelegte

Antikörperkonzentration [17]. Insgesamt induziert PCV13 bei Risikogruppen häufig höhere Antikörpertiter als PPV23. Die bessere Immunogenität von PCV13 im Vergleich zu PPV23 ist insbesondere bei jenen Personen bemerkenswert, deren Immunsystem nur schlecht (oder gar nicht) auf Polysaccharide reagiert. Dazu gehören Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie oder Hyposplenie, Hämoglobinopathie, HIV-Infektion, Antikörpermangel, Leukämien, Lymphome, Myelome, Nephrotisches Syndrom und Niereninsuffizienz. Die Erfassung gerade dieser Patienten ist wichtig für die Überlegung sie mit PCV13 zu impfen, da sie auf PPV und auch auf natürliche Exposition am wenigsten gut reagieren können und somit dem höchsten Risiko ausgesetzt sind (vgl. Tabelle 6 weiter unten).

Ein grosser Teil der Studien, die PCV mit PPV bei Erwachsenen verglichen, wurde bei HIV-positiven Personen durchgeführt. Die Beurteilung der Evidenz [21,22] der vier in Europa und den USA durchgeführten randomisierten doppelblinden Studien mit insgesamt 699 HIV-infizierten Erwachsenen (CD4-Zahl von ≥ 200 Zellen/ μ l) zeigt nach PCV7 für alle untersuchten Serotypen eine mindestens so gute Immunantwort wie nach PPV23 [23–26]. In der Studie von Feikin wiesen HIV-positive mit PCV7/PCV7 oder mit PCV7/PPV23 geimpfte Personen nach der

2. Dosis höhere OPA-Titer für 4 von 5 getesteten Serotypen auf im Vergleich zur Gruppe mit Placebo bzw. PPV23-Impfung [23]. Nach einer Dosis PCV7 zeigte eine zweite Dosis PCV7 keine weitere Erhöhung der Antikörpertiter im Vergleich zur 2. Impfung mit PPV23. Lesprit et al. fanden nicht nur 4 sondern auch 20 Wochen nach PCV7+ PPV23 signifikant höhere Antikörpertiter für 6 bzw. 5 der 7 in PCV7 enthaltenen Serotypen als nach alleiniger PPV23-Impfung [25]. In der Studie von Crum-Cianflone konnte 60 Tage nach 1 Dosis PCV7 signifikant häufiger eine positive Antwort nachgewiesen werden als nach PPV23 wenn auch dieser Unterschied nach 180 Tagen nicht mehr bestand [24]. Nur in der vierten Studie konnte, mit Ausnahme von Serotyp 23F, kein Unterschied in den Antikörpertitern zwischen PCV7+PPV23 und nur PPV23 Geimpften gefunden werden [26]. Zur Frage, wann bereits mit PPV23 geimpfte Personen wirksam und mit anhaltendem Schutz mit PCV geimpft werden können, zeigt eine Studie aus Uganda, dass die Verabreichung von PPV vor durchschnittlich 5 Jahren (42–79 Monate) keinen Einfluss auf die Immunantwort auf PCV7 bei 100 HIV-positiven Erwachsenen hatte [27]. Die Immunantwort war hingegen direkt mit der CD4-Zahl korreliert.

Eine vergleichende Studie bei Empfängern von allogenen Stammzelltransplantaten zeigte eine bessere Immunogenität von PCV7 im Vergleich mit PPV23 [28]. Empfängern von Stammzellen werden aufgrund der Daten zur Immunogenität von PCV7 [30–32] 3 Dosen PCV13 ab 3 Monate nach Stammzell-Transplantation empfohlen und zur Verbesserung der Abdeckung der zusätzlichen Serotypen mit einer zusätzlichen Dosis PPV23 ergänzt [33].

c) Wirksamkeit

Pneumokokken-polysaccharidimpfstoff

Neben der fehlenden Wirksamkeit von PPV23 bei Kindern <2 Jahren wurde auch die begrenzte Wirksamkeit von PPV23 insbesondere bei Personen mit Risikofaktoren zunehmend kontrovers diskutiert. Verschiedene Metaanalysen in den letzten 20 Jahren erbrachten unterschiedliche Ergebnisse, zeigen je-

doch insgesamt eine begrenzte Wirksamkeit von PPV [34–38]. Die Wirksamkeit von PPV bei Erwachsenen beträgt bis zu 40–70 % bezüglich IPE und 0–45 % bezüglich Pneumonien jeglicher Ursache. Eine kürzlich erschienene Analyse der Cochrane Collaboration fand bei Erwachsenen zwar eine Wirksamkeit von PPV bezüglich IPE von 74 % (55–86 %), aber keine Wirksamkeit bezüglich Letalität jeder Art sowie keine Wirksamkeit bezüglich Pneumonien jeglicher Ursache für Länder mit hohem Einkommen, weder in der Allgemeinbevölkerung (29 % [–12–55 %]) noch bei Erwachsenen mit chronischen Erkrankungen (7 % [–19–27 %]) [39].

Der begrenzte Schutz durch PPV ist zudem zeitlich limitiert (40), kann nicht aufgefrischt werden [19,20] und ist ausgesprochen bei Personen mit Grundkrankheiten, wie neuere Studien zeigen, kaum vorhanden [38–41]. Die begrenzte Wirksamkeit und Akzeptanz der bisherigen Impfeempfehlungen für PPV in verschiedenen Ländern zeigen sich auch darin, dass die erfolgreiche Einführung der PPV-Impfeempfehlung für alle Senioren in England die Inzidenz von IPE nicht beeinflusst hat und dass mindestens 50 % der IPE-Fälle in England, USA und der Schweiz bei Personen mit Risikofaktoren auftreten, welche die Indikation für die PPV-Impfung erfüllen und mit oder ohne PPV-Impfung aber dennoch erkranken [40,42].

Zur Wirksamkeit von PPV23 bei Risikogruppen liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) bei immungeschwächten Personen vor [43]. In dieser Studie mit 1392 HIV-infizierten Erwachsenen aus Uganda (mittleres Alter 31 Jahre, 44 % mit einer CD4-Zahl <200 Zellen/ μ l) konnte für PPV für die untersuchten Endpunkte (IPE, IPE durch Impferotypen, Pneumonien jeder Ursache, Tod) keine Wirksamkeit nachgewiesen werden. Die Follow-up-Studie zeigte vielmehr ein andauerndes erhöhtes Risiko für Pneumonien jeglicher Ursache bei den Geimpften (hazard ratio [HR] 1,6 [1,0–2,4], aber erstaunlicherweise auch eine bessere Überlebensrate bei den Geimpften (HR 0,84; [0,7–1,0]) [44]. So zeigt auch eine kürzliche Review von 15 Beobachtungs-

studien bei HIV-positiven Personen lediglich eine sehr begrenzte Evidenz für die Impfung HIV-infizierter Erwachsener mit PPV23 [41].

Pneumokokken-Konjugatimpfstoff
PCV7 zeigte in einer grossen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) mit 38'000 Kindern unter 2 Jahren eine Wirksamkeit von 97,4 % (82,7–99,9 %) vor IPE durch PCV7-Serotypen und in der Folge von 30,3 (10,7–45,7) vor radiologisch bestätigten Pneumonien jeglicher Ätiologie [8,45,46]. Im Jahr 2010 wurde, basierend auf der nachgewiesenen nichtunterlegenen Immunantwort (noninferiority) und der Sicherheit, der 7-valente Impfstoff PCV7 bei Kleinkindern (<5 Jahre) durch den gleichartigen aber 13-valenten Impfstoff PCV13 ersetzt [9].

Die Einführung des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs PCV7, der seit 2010 durch PCV13 abgelöst wurde, führte in vielen Ländern (USA, UK, F, D, CH etc.) bei Kleinkindern zu einer deutlichen Abnahme der durch Impferotypen verursachten IPE und auch der IPE insgesamt. Nach Einführung von PCV7 im Jahr 2000 nahmen in den USA bis 2007 die durch PCV7-Typen verursachten IPE bei unter 5-Jährigen um 100 % ab [11]. Zudem nahmen bedingt durch Herdenimmunität auch in allen anderen Altersgruppen die durch PCV7-Typen verursachten IPE ab (um 87–94 % je nach Altersgruppe). Gleichzeitig nahmen allerdings die durch nicht in PCV7 enthaltenen Serotypen bedingten IPE um 29 % zu. Entsprechende Auswirkungen konnten auch in England beobachtet werden [12,13].

Die bisher einzige randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zur Wirksamkeit von PCV7 bei Risikogruppen wurde bei 439 HIV-positiven Erwachsenen im Alter von 15–75 Jahren in Malawi durchgeführt. Im Gegensatz zur fehlenden Wirksamkeit von PPV [43] zeigt sie mit 2 Dosen PCV7 im Abstand von 4 Wochen im Vergleich zur Placebogruppe eine Reduktion der Zweitepisoden von IPE durch PCV7-Serotypen von 74 % (30–90 %) [47]. Die Fälle von IPE betrafen vorwiegend Patienten mit einer CD4-Zahl von <200 Zellen/ mm^3 , welche die Hälfte der Studienpopulation ausmachten. Dennoch betrug die Wirksam-

keit 86 % (41–97 %) in dieser Untergruppe (n=220). Die Wirksamkeit während der ersten 12 Monate betrug 85 %, bzw. noch 25 % in der Periode nach 12 Monaten (mediane Beobachtungszeit 1,2 Jahre, Range 2 Tage bis 4,7 Jahre). Zu beachten ist die Wirksamkeit in einer Population in der nur 13 % der Patienten eine antiretrovirale Therapie erhielten und die Gesamtmortalität (alle Ursachen) über 25 % betrug.

Für Risikogruppen gibt es bisher keine weiteren kontrollierten Wirksamkeitsstudien zu PPV oder zu PCV. Aufgrund der Notwendigkeit sehr grosser Studien, wird es solche Studien auch in Zukunft nur eingeschränkt geben. Die Wahl des Impfstoffs muss sich daher vorwiegend auf eine Beurteilung der Immunantwort abstützen.

In den Niederlanden ist gegenwärtig eine grossangelegte Studie mit über 80'000 ≥65-Jährigen im Gange, um die Wirksamkeit von PCV13 im Vergleich zu Placebo bezüglich ambulant erworbener Pneumonien (CAP, community acquired pneumonia) zu untersuchen [48]. Die Studie wird keinen direkten Vergleich mit PPV23 erlauben, da keine solche Kontrollgruppe berücksich-

tigt wurde. Sollte die Studie eine Wirksamkeit von PCV13 gegen CAP zeigen, wird die Empfehlung einer PCV13-Impfung für alle ≥65-Jährigen zu prüfen sein, da diese Altersgruppe unabhängig von Grundkrankheiten ein erhöhtes Risiko für eine Pneumokokkenpneumonie hat.

d) Unerwünschte Impferscheinungen der Pneumokokkenimpfung bei Kindern und Erwachsenen

Art und Häufigkeit der unerwünschten Impferscheinungen nach PCV13 sind vergleichbar mit jenen nach PCV7 [49]. Häufig wurden lokale, meist mild verlaufende Reaktionen beobachtet: Berührungsempfindlichkeit (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.

Basierend auf der langjährigen klinischen Erfahrung kann PPV23 als sicher beurteilt werden [3,50]. Die unerwünschten Impferscheinungen von PPV23 äussern sich vor allem in lokalen Entzündungsreaktionen (Schmerzen, Rötung, Überwärmung, Schwellung) und können teilweise von systemischen Reaktionen begleitet werden (Kopfschmerzen, Müdigkeit, Fieber etc.). Diese entzündlichen Reaktionen können auch ausgeprägt sein. Sie sind häufiger respektive stärker, wenn die Antikörper zum Zeitpunkt der Impfung bereits erhöht sind (Arthus-Reaktion), z.B. aufgrund einer früheren Impfung [51].

In den EMA-Zulassungsstudien für PCV13 bei ≥50-Jährigen wurde die Sicherheit bei insgesamt 5667 mit PCV13 und 1391 mit PPV23 geimpften Personen geprüft [52]. Die lokalen Reaktionen bei den 60–64-Jährigen ohne frühere PPV23-Impfung sind in Tabelle 3 aufgeführt. Zwischen den beiden Impfstoffen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mit Ausnahme der vor allem leichten Schmerzen an der Injektionsstelle. Auch bei den systemischen Reaktionen zeigten sich keine signifikanten Unter-

Tabelle 3
Häufigkeit von Lokalreaktionen innerhalb von 14 Tagen nach Impfung mit PCV13 oder PPV23 von 60–64-jährigen Personen ohne frühere PPV23-Impfung (n=1546) [52].

Lokalreaktion	Studie 004			Studie 3010		
	PCV13 %	PPV23 %	p-Wert ¹⁾	PCV13 %	PPV23 %	p-Wert ¹⁾
Rötung						
Alle	20,2	14,2	0,123	12,2	11,2	0,808
Milde	15,9	11,2	0,193	8,3	9,7	0,637
Moderate	8,6	4,9	0,169	6,4	3,9	0,353
Schwere	1,7	0,0	0,095	1,2	0,8	0,892
Schwellung						
Alle	19,3	13,1	0,103	10,0	10,4	0,931
Milde	15,6	10,1	0,120	8,2	6,1	0,495
Moderate	8,2	4,4	0,150	3,8	7,6	0,140
Schwere	0,6	1,1	0,689	0,0	0,0	>0,99
Schmerzen						
Alle	80,1	73,4	0,052	69,2	58,3	0,014
Milde	78,6	68,6	0,005	66,1	52,9	0,004
Moderate	23,3	30,0	0,125	20,1	21,7	0,708
Schwere	1,7	8,6	0,003	2,3	0,8	0,338
Einschränkung der Armbeweglichkeit						
Alle	28,5	30,8	0,633	23,5	28,2	0,311
Milde	26,9	29,3	0,609	22,7	26,1	0,458
Moderate	2,2	3,8	0,536	1,2	3,1	0,297
Schwere	1,7	4,3	0,147	1,1	2,3	0,414

¹⁾ p-Wert für das zweiseitige Konfidenzintervall für die Differenz PCV13-PPV23 (in %).

Tabelle 4
Häufigkeit von systemischen Reaktionen innerhalb von 14 Tagen nach Impfung mit PCV13 oder PPV23 von 60- bis 64-jährigen Personen ohne frühere PPV23-Impfung (n=1546) [52].

Systemische Reaktion	Studie 004			Studie 3010		
	PCV13 %	PPV23 %	p-Wert ¹⁾	PCV13 %	PPV23 %	p-Wert ¹⁾
Fieber						
Alle (≥38°C)	7,7	5,9	0,522	4,6	1,6	0,137
Mildes (≥38°C; <38,5°C)	3,9	1,1	0,098	3,8	0,8	0,088
Moderates (≥38,5°C; <39°C)	0,6	0,0	0,527	0,8	0,0	0,457
Schweres (≥39°C; ≤40°C)	0,0	0,0	>0,99	0,4	0,8	0,690
Potenziell lebensbedrohend (>40°C)	4,4 ²⁾	4,9 ²⁾	0,905	0,4 ²⁾	0,0	0,780
Müdigkeit	63,2	61,5	0,905	50,5	49,1	0,781
Kopfschmerzen	54,0	54,4	0,717	49,7	46,1	0,460
Frösteln/Schüttelfrost	23,5	24,1	0,930	19,9	26,9	0,108
Hautausschlag	16,5	13,0	0,919	8,6	13,4	0,153
Erbrechen	3,9	5,4	0,344	3,1	3,1	>0,99
Verminderter Appetit	21,3	21,7	0,546	14,7	23,0	0,038
Neue generalisierte Muskelschmerzen	56,2	57,8	0,937	46,9	51,5	0,349
Verschlechterung von generalisierten Muskelschmerzen	32,6	37,3	0,715	22,0	32,5	0,020
Neue generalisierte Gelenkschmerzen	24,4	30,1	0,297	15,5	23,8	0,040
Verschlechterung von generalisierten Gelenkschmerzen	24,9	21,4	0,416	14,0	21,1	0,068
Medikamentengebrauch zur Schmerzbekämpfung				31,3	32,7	0,779
Medikamentengebrauch zur Fieberbekämpfung				8,6	17,5	0,012

¹⁾ p-Wert für das zweiseitige Konfidenzintervall für die Differenz PCV13-PPV23 (in %).

²⁾ Alle Fieberzustände >40°C waren in beiden Studien bestätigte Fehler in den Tagebucheinträgen.

schiede (Tabelle 4). Die häufigsten Reaktionen waren Müdigkeit, generalisierte Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen. Auch bezüglich der schweren Reaktionen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Impfstoffen. Zwei schwere Reaktionen wurden von den Untersuchern als möglicherweise durch die Impfung bedingt beurteilt: ein Guillain-Barre-Syndrom bei einer 78-jährigen Frau 123 Tage nach PCV13 und eine idiopathische thrombocytopenische Purpura (ITP) 133 Tage nach Impfung mit PPV23/PCV13 bei einem 81-jährigen Mann [52]. Berücksichtigt man das verlängerte Intervall zwischen Impfung und Erkrankung und die Häufigkeit dieser unerwünschten Impferscheinungen in der Zielgruppe der Senioren, ist es möglich, dass die beiden Ereignisse rein zufällig in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung aufgetreten sind.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sowohl FDA wie auch EMA zum Schluss gekommen sind, dass PCV13 nicht nur bei Kindern sondern auch bei Erwachsenen sicher angewendet werden kann, und dass eine intensiverte Pharmakovigilanz notwendig ist, um

allfällige seltene oder sehr seltene impfbedingte Nebenwirkungen identifizieren zu können.

e) Zulassung von PCV13 für Kinder und Erwachsene

Der 7-valente konjugierte Pneumokokkenimpfstoff (PCV7, Prevenar®) ist in der Schweiz seit 2000 für Kinder bis 5 Jahre zugelassen. Im 2010 wurde der 13-valente konjugierte Pneumokokkenimpfstoff (PCV13, Prevenar 13®) für Kinder bis 5 Jahre von Swissmedic zugelassen.

Die Anwendung von PCV13 für Kinder im Alter von 6–17 Jahren ist von der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) und der amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen.

Im Jahr 2012 wurde PCV13 von der FDA und der EMA² aufgrund der vorliegenden Daten zur Immunogenität und Sicherheit auch für Personen ab 50 Jahren zugelassen. Im Jahr 2013 erfolgte die Ausdehnung der Anwendung auf Erwachsene von 18–49 Jahren durch die EMA.

In der Schweiz ist die Zulassung von Swissmedic für über 5-Jährige ausstehend. Hierfür wären insbe-

sondere ergänzende Daten zur Wirksamkeit notwendig. Die Fachinformation zu Prevenar 13® sieht allerdings vor: «Die Anwendung von Prevenar 13 sollte auf Basis offizieller Empfehlungen erfolgen und das Ausmass der invasiven Erkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen sowie die epidemiologische Variabilität der Serotypen in den unterschiedlichen geographischen Gebieten berücksichtigen.»

f) Vergleich von PCV13 mit PPV23 zur Verhinderung von invasiven Pneumokokken-erkrankungen bei Risikogruppen (Erwachsene und Kinder)

Die Häufigkeit und der Schweregrad der IPE bei Kindern unter 5 Jahren und bei Personen mit einem erhöhten Risiko (vgl. Tabelle 6) rechtfertigen die Wahl der bestmöglichen Prävention. Diese Prävention könnte in der Impfung mit PCV13, PPV23 oder einer Kombination von PCV13 und PPV23 bestehen.

² www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001104/human_med_001220.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

Tabelle 5

Stand der Zulassung von Prevenar 13® durch die Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA), die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) und Swissmedic.

Zulassungs- behörde	Altersgruppe			
	2 Monate–5 Jahre	6–17 Jahre	18–49 Jahre	≥50 Jahre
FDA	Ja	Ja	in Prüfung	Ja
EMA	Ja	Ja	Ja	Ja
Swissmedic	Ja			

Die Vorteile von PCV13 gegenüber PPV23 bei Personen mit Risikofaktoren für eine IPE sind:

- Unbestrittene hohe Wirksamkeit bei kleinen Kindern und spezifischen Risikogruppen (HIV+)
- Ebenbürtige oder bessere Immunogenität (Induktion von häufig höheren Antikörpertitern, insbesondere bei den Risikopatienten mit einer verminderten Immunantwort auf Polysaccharide).
- Induktion einer Immunantwort und eines immunologischen Gedächtnisses für eine nachfolgende Exposition oder gegebenenfalls notwendige Boosterdosis, im Gegensatz zur Hyporesponsiveness durch PPV23 und somit besonders relevant für alle Risikopersonen mit persistierenden oder progredienten Grundkrankheiten.
- Reduktion der Kolonisation mit PCV13-Serotypen (z.B. Risiko für IPE bei Schädelbasisfraktur, Cochlea-Implantat).
- Die ebenbürtige oder geringere Häufigkeit unerwünschter Impferscheinungen von PCV13 (geringere Menge von Polysacchariden) im Vergleich zu PPV23.

Die Anwendung von PCV13 bei Risikogruppen im Alter über 5 Jahre wird nur durch folgende Faktoren limitiert:

- PCV13 ist von Swissmedic bisher nicht für Personen über 5 Jahre zugelassen und kann daher für Personen im Alter über 5 Jahre nicht durch die obligatorische Krankenversicherung rückvergütet werden (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV Art. 12a; Verordnung über die Krankenversicherung, KVV Art. 65a).
- Die Kosten von PCV13 (gegenwärtig CHF 91.– pro Dosis) sind

höher als die Kosten von PPV23 (CHF 38.45).

Trotz dieser Einschränkungen erachten EKIF und BAG PCV13, welcher bereits Kindern unter 5 Jahren mit erhöhtem Risiko [16] sowie Empfängern von Blut-Stammzellen (Kinder und Erwachsene; [10]) empfohlen wird, aktuell als die bessere Wahl zur Prävention der IPE bei allen Personen mit einem erhöhten Risiko unabhängig von deren Alter (≥ 2 Monate).

Unter Berücksichtigung der sehr begrenzten und höchstens kurzfristigen Wirksamkeit von PPV23 insbesondere bei Risikopersonen (siehe oben), der Gefahr einer Hyporesponsiveness nach PPV23 und der gegenwärtigen Serotypenverteilung bei den IPE in der Schweiz, erachten EKIF und BAG den Nutzen eines kombinierten Impfschemas (1x PPV23 nach PCV13) im Vergleich zur alleinigen Verwendung von PVC13 bei Risikopersonen als sehr gering. Ein kombiniertes Impfschema PCV13-PPV23 wird daher nicht empfohlen. Die kontinuierliche Überwachung der IPE-Serotypen in der Schweiz ermöglicht es, den Nutzen eines kombinierten Impfschemas PCV13-PPV23 in der Zukunft gegebenenfalls neu zu erwägen.

g) Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung von Risikopersonen in anderen Ländern

In England hat die sehr effektive Impfung von Kleinkindern mit PCV13 (Durchimpfung: 94 %, 2010–11) zu einer ausreichenden Herdenimmunität und damit zu einer Abnahme der durch PCV13-Serotypen bedingten IPE bei Erwachsenen geführt [13]. Die Gesundheitsbehörden haben daher trotz der begrenzten Wirksamkeit von PPV entschieden,

PCV13 bei Erwachsenen gegenwärtig nicht einzuführen.

Das amerikanische *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) empfiehlt seit 2010 PCV13 nicht nur Kindern unter 5 Jahren sondern auch Risikogruppen im Alter von 6–18 Jahren [53]. Seit Herbst 2012 empfiehlt das ACIP PCV13 (gefolgt von PPV23) auch für Patienten über 18 Jahren für a) immunsupprimierte Patienten mit kongenitaler oder erworbener Immundefizienz, HIV-Infektion, chronischem Nierenversagen, nephrotischem Syndrom, Leukämie, Lymphom, M. Hodgkin, multiplem Myelom, generalisiertem Karzinom, iatrogenen Immunsuppression (inkl. systemischer Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden oder Bestrahlungstherapie) oder Organtransplantation; b) Patienten mit Sichelzellanämie, anderen Hämoglobinopathien und kongenitaler oder erworbener Asplenie; c) immunkompetente Patienten mit Liquorfistel oder Cochlea-implantat [54].

Die Ständige Impfkommission (STIKO) in Deutschland sieht es möglicherweise als sinnvoll an, bei Personen, bei denen die wiederholte Impfung gegen Pneumokokken aufgrund einer Immundefizienz oder einer chronischen Nierenerkrankung indiziert ist, sowohl mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff als auch mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff zu impfen [55].

h) Kosteneffektivität

Ökonomische Studien aus den USA und England bei Risikogruppen zeigten grundsätzlich ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis von PCV13 im Vergleich mit PPV23 [56–58]. Die Ergebnisse hängen wesentlich von der Wirksamkeit von PCV13 bei Risikogruppen, insbesondere bezüglich den nicht bakteriämischen Pneumonien, und der Dauer des Impfschutzes durch diesen Impfstoff ab.

DEFINITION DER RISIKOGROUPEN

Epidemiologischen Daten aus England und Finnland zeigen die höchste IPE-Inzidenz bei den Kleinkindern und Personen mit Grundkrankheiten als Risikofaktoren, insbesondere wenn sich diese auf das Immunsys-

Tabelle 6

Personen mit erhöhtem Risiko für invasive Pneumokokkeninfektionen, idealer Zeitpunkt der Impfung und Anzahl der notwendigen Impfdosen.

	Risiko	Anzahl ¹⁾ und Zeitpunkt der Impfungen
Chronische Krankheiten		
Herz	Herzinsuffizienz	1x wenn Stadium 3 oder 4 (NYHA-Klassifikation [61]) oder bei Verschlechterung
Lunge	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1x wenn Stadium 3 und 4 (Gold-Klassifikation [62]) oder bei Verschlechterung
	Schweres Asthma: bei verlängerter oder häufiger Behandlung mit oralen Steroiden	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
	Bronchiektasen durch Antikörpermangel	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
Leber	Leberzirrhose	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
Milz	Anatomische und funktionelle Asplenie	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
Niere	Niereninsuffizienz	1x wenn Clearance <30ml/min (Stadium 4–5 [63]) oder Verschlechterung
	Nephrotisches Syndrom	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
Blut	Sichelzellanämie	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
Stoffwechsel	Schlecht eingestellter Diabetes mit Herz- oder Niereninsuffizienz	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
Neoplasien, Transplantation		
Neoplasien	Lymphome, Leukämie, Myelome	1x während Erhaltungstherapie
Transplantation	Solide Organtransplantation: Kandidaten	1x bei Listung (Nachholimpfung: 6 Monate nach Transplantation)
	Solide Organtransplantation: Empfänger	1x 12 Monate nach Transplantation ²⁾
	Stammzellenempfänger	3x (+ Booster) ab 3 Monate nach Transplantation ³⁾
Störungen des Immunsystems		
Autoimmunität	Autoimmunerkrankungen, die wahrscheinlich eine Immunsuppression erfordern	1x vor Beginn der immunsuppressiven Behandlung
Immunsuppression	Iatrogene Immunsuppression (inkl. systemische Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden oder Bestrahlungstherapie)	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung/ zum Zeitpunkt der niedrigsten immunsuppressiven Behandlung
HIV	HIV-Infektion mit CD4-Zellen ≥15% (Erwachsene ≥ 200 / µl)	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
	HIV-Infektion mit CD4-Zellen <15% (Erwachsene <200 / µl)	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung und 1x nach Immunrekonstitution ⁴⁾
Immundefizienz	Kongenitale Immundefizienz, Variables Immundefektsyndrom, Polysaccharid-Antikörper-Mangel	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
	Mangel an Mannose-bindendem Lektin	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung
Varia		
Frühgeburt	Geburt <33. Schwangerschaftswoche oder Geburtsgewicht <1500g	4x mit 2, 3, 4 und 12 Monaten
HNO	Cochleaimplantat, in situ oder geplant	1x sobald als möglich nach Indikationsstellung
Schädel	Schädelbasisfraktur-/Missbildung, zerebrospinale Liquorfistel	1x sobald als möglich nach Diagnosestellung

¹⁾ Anzahl Dosen ab dem Alter von 2 Jahren. Bei Kindern <2 Jahren 2–4 Dosen je nach Alter.

²⁾ Vor der Transplantation nicht geimpfte Transplantat-Empfänger erhalten 2 Dosen PCV13: 6 und 12 Monate nach Transplantation.

³⁾ Impfschema: 3, 4, 5 Monate nach Transplantation [10]: Für die 4. Dosis (bisher PPV23) soll ebenfalls PCV13 verwendet werden.

⁴⁾ Definition Immunrekonstitution: < 1Jährige: CD4-Zahl von ≥ 700 Zellen/µl, 1–5-Jährige: ≥ 500 Zellen/µl, ≥ 6-Jährige und Erwachsene: ≥ 200 Zellen/µl [64].

tem auswirken [59,60]. Dazu gehören Personen mit Immunschwäche, sei diese angeboren (angeborene Immundefekte), Unreife bei Frühgeborenen (Geburt <33. Schwangerschaftswoche oder Geburtsgewicht <1500g), erworben oder durch die Therapie der Grundkrankheit induziert (anatomische oder funktionelle Asplenie, HIV Infektion, weiter Personen unter Therapie einer malignen oder autoimmunen Erkrankung), oder Personen mit einer chronischen Erkrankung der Atemwege oder der Leber. Weniger ausgeprägt aber immer noch erhöht ist das Risiko bei Personen mit Herzinsuffizienz oder Erwachsenen mit Diabetes mellitus. Die englische Studie zeigt für Personen, die einer dieser Risikogruppen angehören, eine jährliche IPE-Inzidenz (pro 100'000) von 46 bei den 2–15-Jährigen, von 39 bei den 16–64-Jährigen und von 48 bei den ≥65-Jährigen [59]. Im Vergleich dazu war die Inzidenz bei unter 65-jährigen Personen, die keiner dieser Risikogruppen angehörten mit 5 pro 100'000 10x mal tiefer und bei ≥65-Jährigen immer noch etwa 3x geringer (18/100'000). Um mit der Impfempfehlung möglichst gezielt die Personen mit dem höchsten Risiko für eine invasive Pneumokokkeninfektion zu schützen, folgte die EKIF dem Anliegen, diese Risikogruppen ihrem Risiko entsprechend aufgrund der verfügbaren Daten und in Absprache mit den entsprechenden Klinikern und Spezialisten genauer zu definieren. So ist das Risiko für eine IPE nicht bei allen Patienten mit einer Herzerkrankung erhöht, wohl aber bei jenen mit einer signifikanten Herzinsuffizienz d.h. Stadium 3 oder 4. Ebenso ist das Risiko nicht bei allen Patienten mit einer Krebserkrankung so stark erhöht wie bei Patienten mit einer hämatologischen Krebserkrankung (Lymphom, Leukämie, Myelom). In Tabelle 6 sind diese Risikogruppen aufgrund der verfügbaren klinischen Daten neu und präziser definiert, sowie der ideale Zeitpunkt für eine Pneumokokkenimpfung angegeben. Grundsätzlich wird im Sinne einer möglichst guten Impfantwort und eines rechtzeitigen Schutzes empfohlen, bei absehbarer Zunahme des Grundleidens die Impfung frühzeitig vorzunehmen.

IMPFEHRLUNGEN

- Allen Personen mit einem spezifischen Risiko (vgl. Tabelle 6) wird eine einzige Dosis PCV13 empfohlen (> 1 Dosis bei Kindern <2 Jahren und Transplantatempfängern, siehe unten). Die Impfung soll sobald als möglich nach Diagnosestellung oder zu dem in Tabelle 6 genannten Zeitpunkt verabreicht werden.
- Impfschema für Kinder <2 Jahren mit einem spezifischen Risiko (je nach Alter bei Diagnosestellung):
 - Alter 2–6 Monate: 3 Dosen im Abstand von 4–8 Wochen, 4. Dosis mit 12 Monaten,
 - Alter 7–11 Monate: 2 Dosen im Abstand von 4 Wochen, 3. Dosis mit 12 Monaten (mindestens 8 Wochen nach der letzten PCV13-Dosis),
 - Alter 12–23 Monate: 2 Dosen im Abstand von minimal 8 Wochen.
- Auffrischimpfungen oder zusätzliche Impfungen mit PPV23 sind nicht mehr empfohlen.
- Bei bereits mit PPV23 geimpften Personen soll PCV13 erst nach einem Intervall von 1 Jahr verabreicht werden.
- Eine PCV13-Auffrischimpfung wird vorläufig aufgrund noch ausstehender Daten nicht empfohlen. Bei Auftreten einer möglichen Pneumokokkeninfektion bei früher mit PCV13 Geimpften sollen individuell Serotypen-spezifische Pneumokokken-Antikörper titert bestimmt werden, um Seroprotektion und die Notwendigkeit einer allfälligen Auffrischimpfung zu klären.
- Empfänger von Blut-Stammzellen sollen gemäss den Empfehlungen von Mai 2012 mit 3 Dosen im Abstand von je 1 Monat geimpft werden [10]. Für die 4. Dosis (bisher PPV23) soll ebenfalls PCV13 verwendet werden.
- Solide Organtransplantation: Kandidaten 1 Dosis spätestens bei Listung (siehe Tabelle 6) und eine Dosis 12 Monate nach Transplantation. Vor der Transplantation nicht geimpfte Transplantat-Empfänger erhalten 2 Dosen PCV13 6 und 12 Monate nach Transplantation.

Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen

- Schwere allergische Reaktion auf eine frühere Impfung oder einen Impfstoffbestandteil.

- Bei einer akuten Erkrankung und/oder hohem Fieber wird empfohlen, die Impfung bis zur vollständigen Genesung zu verschieben.
- Bei gleichzeitiger Verabreichung vermindert die Grippeimpfung die Antikörpertiter durch PCV13 [65]. Obwohl die klinische Bedeutung nicht klar ist, soll nach Möglichkeit zwischen den beiden Impfungen als Vorsichtsmassnahme ein Intervall von 4 Wochen eingehalten werden.

IMPFGUNG DER PERSONEN IM ALTER AB 65 JAHREN OHNE SPEZIFISCHE RISIKOFAKTOREN

Die Prävalenz der Risikofaktoren, die für eine invasive Pneumokokkeninfektion prädisponieren, nimmt in der Bevölkerung ab dem Alter von 50 Jahren und insbesondere ab dem Alter von 65 Jahren zu. Auf dieser Grundlage wurde die Pneumokokkenimpfung allen Personen ab 65 Jahren (Schweiz, Frankreich, Deutschland, England etc.) respektive ab 50 Jahren (USA) allein aufgrund des Alters unabhängig von andern Risikofaktoren empfohlen. Die bisherige Empfehlung für eine Impfung aller Personen ≥65 Jahre mit PPV23 hat weder in der Schweiz noch in andern Ländern (UK) zur Abnahme der IPE bei dieser Bevölkerungsgruppe geführt. Die Berücksichtigung der folgenden Punkte sprechen dafür, ein mehr Risiko orientiertes Vorgehen in den Vordergrund zu stellen:

- Das Risiko für eine IPE ist für Risikopersonen (Tabelle 6) ab dem Alter von 65 Jahren etwa 3 Mal grösser als das Risiko alleine aufgrund des Alters.
- Die Wirksamkeit von PPV bei älteren Personen ist begrenzt: Sie schützt diese nicht vor Pneumonie, während die diesbezügliche Wirksamkeit von PCV13 noch untersucht wird.
- Die Wirksamkeit von PPV ist kurz (≈ 2–3 Jahre); es ist deshalb sinnvoll den Zeitpunkt der Impfung aufgrund der Anamnese und Klinik jedes Einzelnen festzulegen und nicht aufgrund des Alters.
- Die Impfung mit PPV23 ermöglicht keinen Langzeitschutz; ohne immunologisches Gedächtnis ist eine Auffrischimpfung nicht effektiv und die Gefahr der Hypores-

ponsiveness könnte eine spätere Impfung bei Auftreten von Risikofaktoren behindern.

– Eine hohe Durchimpfung der Kleinkinder mit PCV13 kann die Zirkulation der PCV13-Serotypen reduzieren und somit zu einer wesentlichen Herdenimmunität bei Personen ab 65 Jahren führen.

Die generelle Impfung der ≥ 65 -Jährigen mit PPV23 bringt daher nur einen kleinen Nutzen für Personen ohne Risikofaktoren für eine IPE. Sie vermindert zudem die Qualität der Immunantwort, welche später, beim Auftreten von spezifischen Risikofaktoren, durch PCV13 induziert werden könnte. Aufgrund dieser Ausführung empfehlen EKIF und BAG die generelle Impfung mit PPV23 bei den ≥ 65 -Jährigen zu sistieren und durch die PCV13-Impfung aller Personen mit einem erhöhten Risiko zu ersetzen. Der eventuelle Nutzen einer generellen Pneumokokkenimpfung ab dem Alter von 65 Jahren ist erneut zu evaluieren, wenn die Wirksamkeit von PCV13 bezüglich Pneumokokkenpneumonien bekannt ist.

Kostenübernahme

Bei Kindern < 5 Jahren wird die Impfung durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung vergütet. Da PCV13 in der Schweiz nur für Kinder bis 5 Jahre zugelassen ist, können die Kosten bei Personen über 5 Jahren nicht von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen werden (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV, Art. 12a; Verordnung über die Krankenversicherung, KVV Art. 65). ■

Eidgenössische Kommission für Impffragen EKIF
(R. Anderau; G. Bachmann; Ch. Berger; M. Bouvier Gallacchi; P. Bovier; A. Diana; P. Diebold; Ch. Hatz; U. Heininger; P. Landry; D. Schorr; C.-A. Siegrist; F. Spertini; S. Stronski Huwiler).
Bundesamt für Gesundheit BAG

Die folgenden Fachgesellschaften wurden zur Stellungnahme eingeladen und unterstützen diese Empfehlungen: Schweizerische Gesellschaften für Allergologie und Immunologie, Allgemeine Innere Medizin, Allgemeinmedizin, Infektiologie, Nephrologie, Pädiatrie, Pneumologie und Rheumatologie.

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit BAG
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit

Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 031 323 87 06

Literatur

1. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and practice of infectious diseases. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010: Chapter 200. ISBN 978-0-4430-6839-3.
2. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Empfehlungen für die Pneumokokken-Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff. Bull BAG 2000;Nr.42:824–5/Office fédéral de la santé publique (OPSP). Recommandations pour la vaccination antipneumococcique avec le vaccin polysaccharidique 23-valent. Bull OFSP 2000;No.42:824–5.
3. Mühlemann K, Francioli P. Die Prävention von Pneumokokkeninfektionen durch die Impfung. Schweiz Ärztezeitung 2000;81:554–60.
4. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Pneumokokkenerkrankungen 2010–11. Bull BAG 2013;Nr.9:109–17/Office fédéral de la santé publique (OPSP). Maladies à pneumocoques 2010–2011. Bull OFSP 2013;No.9:109–17.
5. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Schweizerische Kommission für Impffragen (SKIF). Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren. Bull BAG 2001;Nr. 29:516–22 /Office fédéral de la santé publique et Commission suisse pour les vaccinations. Vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans. Bull OFSP 2001;No. 29:516–22.
6. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren. Bull BAG 2005;Nr.45:812–14/Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans. Bull OFSP 2005;No.45:812–14.
7. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Ergänzende Impfungen gegen Pneumokokken und Meningokokken der Gruppe C: Kostenübernahme durch obligatorische Grundversicherung. Bull BAG 2006;Nr.40:792–4/Office fédéral de la santé publique (OPSP). Vaccinations complémentaires contre les pneumocoques et les méningocoques du groupe C: prise en charge par l'assurance maladie obligatoire des soins. Bull OFSP 2006;No.40:792–4.
8. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2007/Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations pour la vaccination contre les pneumocoques. chez les enfants de moins de 5 ans. Directives et recom-
9. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren: Wechsel vom 7- zum 13-valenten konjugierten Impfstoff. Bull BAG 2010;Nr.51:1202–05/Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations de vaccination contre les pneumocoques pour les enfants de moins de cinq ans Remplacement du vaccin conjugué 7-valent par le vaccin conjugué 13-valent. Bull OFSP 2010;N0.51:1202–05.
10. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Empfehlungen zur Impfung von Empfängerinnen und Empfängern von Blut-Stammzellen. Bull BAG 2012;Nr.21:363–70/Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations pour la vaccination des patients receveurs de cellules souches hématopoïétiques. Bull OFSP 2012;No.21:363–70.
11. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. JID 2010;201:32–41.
12. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MPE, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2011;11:760–8.
13. Trück J, Lazarus R, Jonsdottir I, Klugman KP, Pollard AJ. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy and routine use of conjugate vaccines in infants: there is no need for a vaccine programme in older adults at present. Clin Infect Dis. 2012;55:1577–9
14. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Pneumokokkenerkrankungen 2012. Bull BAG 2014;Nr.4:41–8/Office fédéral de la santé publique (OPSP). Maladies à pneumocoques 2012. Bull OFSP 2014;No.4:41–8.
15. Grabenstein JD. Effectiveness and serotype coverage: key criteria for pneumococcal vaccines for adults. CID 2012;55:255–8.
16. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2013. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2013./Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Plan de vaccination suisse 2013. Directives et recommandations. Berne: Office fédéral de la santé publique, 2013.
17. Frenck RW, Yeh S. The development of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and its possible use in adults. Expert Opin Biol Ther 2012;12:63–77.

18. Lazarus R, Clutterbuck E, Yu L-M et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *CID* 2011;52:736–42.
19. Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis* 2012;205:1408–16.
20. Borrow R, Heath PT, Siegrist CA. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine in children: what is the evidence? *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:292–303.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2012;61:816–9.
22. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP GRADE tables, 2012. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2012. Available at www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/GRADE/pneumo-immunoadults.html. Accessed April 15, 2013.
23. Feikin DR, Elie CM, Goetz MB et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *Vaccine* 2002;20: 545–53.
24. Crum-Cianflone NF, Huppler Hullsiek K, Roediger M, et al. A randomized clinical trial comparing revaccination with pneumococcal conjugate vaccine to polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *JID* 2010; 202:1114–25.
25. Lesprit P, Pédrone G, Molina J, et al. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS* 2007;21:2425–34.
26. Peñaranda M, Payeras A, Cambra A, Mila J, Riera M and the Majorcan Pneumococcal Study Group. Conjugate and polysaccharide pneumococcal vaccines do not improve initial response of the polysaccharide vaccine in HIV-infected adults. *AIDS* 2010;24: 1226–8.
27. Miiro G, Kayhty H, Watera C, et al. Conjugate pneumococcal vaccine in HIV-infected Ugandans and the effect of past receipt of polysaccharide vaccine. *JID* 2005;192:1801–5.
28. Kumar D, Chen MH, Welsh B et al. A randomized, double-blind trial of pneumococcal vaccination in adult allogeneic stem cell transplant donors and recipients. *CID* 2007;45:1576–82.
29. Orthopoulos GV, Theodoridou MC, Ladis VA, Tsousis DK and Spoulou VI. The effect of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on immunological priming induced by 7-valent conjugate vaccine in asplenic subjects with β -thalassemia. *Vaccine* 2009;27:350–4.
30. Antin JH, Guinan EC, Avigan D et al. Protective antibody responses to pneumococcal conjugate vaccine after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005 ;11 :213–22.
31. Pao M, Papadopoulos EB, Chou J et al. Response to pneumococcal (PN-CRM7) and Haemophilus influenzae conjugate vaccines (HIB) in pediatric and adult recipients of an allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1022–30.
32. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009;48:1392–401.
33. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V et al. Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: Results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine* 2010;28:2730–4.
34. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, Detsky AS, Kapoor WN. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2666–77.
35. Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can Fam Physician* 1999; 45: 2381–93.
36. Conaty S, Watson L, Dinnes J, et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 2004;22:3214–24.
37. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000422.
38. Huss A, Scott P, Stuck AE, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:48–58.
39. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.pub3.
40. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MPE, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012;30:6802–8.
41. Pedersen RH, Lohse N, Ostergaard L, et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults: a systematic review. *HIV Med* 2011;12:323–33.
42. Muhammad RD, Oza-Frank R, Zell E. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among high-risk adults since the introduction of pneumococcal conjugate vaccine for children. *CID* 2013;56:e59–67.
43. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000;355:2106–11.
44. Watera C, Nakiyingia J, Miiro G. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. *AIDS* 2004;18:1210–13.
45. Black S, Shinefield H, Fireman B 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.
46. Hansen J, Black S, Shinefield H et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:779–81.
47. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010;362:812–22.
48. Hak E, Grobbee DE, Sanders EAM et al. Rationale and design of CAPITA: a RTC of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *The Netherlands Journal of Medicine* 2008;66:378–83.
49. European Medicines Agency. 20.12.2012 Prevenar 13: EPAR - Product information. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf
50. Jackson LA. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA eds. *Vaccines*. Sixth Edition. Elsevier Inc. 2013. Chapter 26. ISBN-13: 9781455700905.
51. Jackson LA, Benson P, Sneller VP et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999;281:243–8.
52. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Variation assessment report: Prevenar 13. Procedure No.: EMEA/H/C/001104/II/0028. European Medicines Agency, 2011 (www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf).
53. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6–18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory

- Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013;62:521–4.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older — United States, 2013. *MMWR* 2013;62(Suppl 1):1–19.
55. Ständige Impfkommision (STIKO). Stellungnahme zur Impfung Erwachsener gegen Pneumokokken. *Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch Instituts*. 2012;Nr. 7:55–6.
56. Cho BH, Stoecker B, Link-Gellesa R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine* 2023;31:6011–21.
57. Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, Trotter CL, Miller E, Edmunds WJ. Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis. *BMJ* 2012;345:e6879 doi: 10.1136/bmj.e6879 (Published 26 October 2012).
58. Smith KJ, Nowalk MP, Richard MR, Zimmerman K. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in immunocompromised adults. *Vaccine* 2013;31:3950–6.
59. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infection* 2012;65:17–24.
60. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P1, Ollgren J, Nuorti JP. Invasive pneumococcal infections among persons with and without underlying medical conditions: Implications for prevention strategies. *BMC Inf Dis* 2008;8:96 doi:10.1186/1471-2334-8-96.
61. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005;94:488–509 / www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp.
62. Russi EW, Karrer W, Brutsche M et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: The Swiss guidelines of the Swiss Respiratory Society. *Respiration* 2013;85:160–74.
63. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–S266 www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf
64. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A (Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Vaccines Group). Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Medicine* 2012;13:333–6.
65. Frenck RW, Gurtman A, Rubino J et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clinical and Vaccine Immunology* 2012;19: 1296–1303.

Vaccinazione contro gli pneumococchi: raccomandazioni per la prevenzione delle malattie invasive da pneumococchi nei gruppi a rischio

Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) Stato febbraio 2014

Dopo un'analisi dettagliata dei dati attuali concernenti i vaccini contro gli pneumococchi, la Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) e l'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) raccomandano la condotta seguente per la vaccinazione dei gruppi a rischio:

- si raccomanda di somministrare una dose unica (> 1 dose nei bambini di < di 2 anni e nei riceventi di un trapianto) di vaccino coniugato 13-valente contro gli pneumococchi (PCV13) a ogni persona che presenta un rischio specifico;
- questa vaccinazione è raccomandata prima del periodo di rischio massimo, determinato in maniera precisa per ogni gruppo a rischio;
- i richiami e le vaccinazioni supplementari col vaccino polisaccaridico 23-valente contro gli pneumococchi (PPV23) non sono attualmente più raccomandati;
- un richiamo con il PCV13 non è per il momento raccomandato per mancanza di dati;
- per ottimizzare le risposte al PCV13, due misure sono raccomandate:
 - rispettare un intervallo minimo di 12 mesi dopo l'ultima dose di vaccino PPV23
 - a titolo di precauzione, rispettare se possibile un intervallo di 4 settimane con un vaccino anti-influenzale;
- la vaccinazione di base contro gli pneumococchi per le persone di 65 anni e più non è più raccomandata.

Grazie ai dati clinici disponibili, i gruppi a rischio sono stati nuovamente e più precisamente definiti.

Siccome il vaccino PCV13 è autorizzato in Svizzera solo per i bambini fino a 5 anni, i costi non possono essere presi a carico dall'assicurazione obbligatoria delle cure per le persone di più di 5 anni.

La raccomandazione di vaccinazione complementare contro gli pneumococchi per tutti i bambini di meno di 5 anni rimane invariata.

INTRODUZIONE

Il vaccino coniugato contro gli pneumococchi ha dimostrato di essere altamente efficace e sicuro nei bambini in tenera età. Le sue proprietà – efficacia elevata nei bambini piccoli,

immunogenicità provata nelle persone anziane, induzione di una memoria immunologica e assenza di iporeattività immunologica in caso di somministrazione ripetuta – lo rendono interessante per i bambini e gli adulti che presentano una ma-

lattia soggiacente e di fatto esposti a un rischio maggiore di malattia invasiva da pneumococchi (MIP). Questi vari elementi hanno portato la Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) e l'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) a procedere a una valutazione approfondita dei dati attualmente disponibili sui vaccini antipneumococchi, fondandosi su una dettagliata revisione della letteratura, allo scopo di raccomandare la miglior strategia attualmente possibile per prevenire le MIP nei gruppi a rischio di ogni età.

Gli pneumococchi (*Streptococcus pneumoniae*) sono dei germi responsabili di gravi infezioni batteriche invasive (polmoniti, batteriemie, setticemie e meningiti) [1]. Essi sono peraltro la principale causa delle polmoniti acquisite in comunità e delle otiti medie acute. Prima dell'introduzione della vaccinazione complementare nei bambini piccoli, un migliaio di casi di infezioni invasive e più di un centinaio di decessi erano dichiarati ogni anno in Svizzera. Le principali vittime erano adulti di 65 anni e più, bambini di meno di 2 anni e, in particolare, persone affette da malattie croniche che indeboliscono il sistema immunitario. A dispetto dei trattamenti antibiotici disponibili, la morbilità e la mortalità dovute agli pneumococchi restano elevate. La propagazione degli pneumococchi resistenti alla penicillina o multiresistenti costituiscono un problema supplementare serio.

La medicina dispone da più di trent'anni di un vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23), raccomandato finora, allo scopo di prevenire le MIP, per tutte le persone di 65 anni e più e tutte le persone a partire dall'età di 2 anni che soffrono di una patologia cronica soggiacente e che presentano un maggiore rischio di malattie da pneumococchi [2,3]. Il dibattito sulla sua limitata efficacia (in particolare nelle persone a rischio) e il suo effetto ridotto dopo un richiamo (iporisposta) spiegano probabilmente perché questo vaccino sia stato poco utilizzato in Svizzera. In base al numero di dosi vendute nel nostro paese, la copertura vaccinale delle

persone di 65 anni e più sembra essere inferiore al 10%. La copertura vaccinale delle persone che presentano un maggiore rischio d'infezione invasiva legato a un'affezione soggiacente non è conosciuta, per contro sappiamo che più della metà delle MIP dichiarate in Svizzera in questi ultimi anni interessava delle persone con un maggiore rischio d'infezione invasiva (secondo la definizione in vigore per una vaccinazione con il PPV23) [4].

Un reale progresso è stato realizzato con l'immissione sul mercato nel 2000 del vaccino coniugato eptavalente (PCV7), destinato prioritariamente ai bambini di meno di 2 anni, che non rispondono ai vaccini polisaccaridici. Questo vaccino è raccomandato dal 2001 per tutti i bambini di meno di 5 anni che presentano dei fattori di rischio e, da fine 2005, per tutti i bambini di meno di 2 anni come vaccinazione complementare [5–8]. A fine 2010, il PCV7 è stato sostituito da un vaccino coniugato 13-valente (PCV13) e raccomandato come vaccinazione complementare per tutti i bambini di meno di 5 anni [9]. Dal 2012, il PCV13 è pure raccomandato per tutti i riceventi di cellule staminali ematopoietiche (bambini e adulti) [10].

La vaccinazione con il PCV7 ha portato a una significativa diminuzione delle MIP nei bambini di meno di 2 anni, la cui incidenza in Svizzera nel 2009 era per la prima volta inferiore a quella osservata nelle persone da 50 a 64 anni. Questo calo, attribuibile a una diminuzione delle infezioni dovute ai sierotipi di pneumococchi contenuti nel vaccino, è parzialmente controbilanciato dall'aumento di alcuni sierotipi non contenuti nel vaccino [9]. In altri paesi si è del resto osservata una riduzione della frequenza delle MIP nelle categorie d'età non vaccinate, in particolare nelle persone di 65 anni e più e nei gruppi a rischio, grazie a una immunità di gruppo [11–13]. Il PCV13 dovrebbe ormai essere raccomandato invece del PPV23 a ogni persona, indipendentemente dall'età, che presenta un rischio accresciuto di MIP.

EPIDEMIOLOGIA IN SVIZZERA

In Svizzera, le MIP sono notificate per il tramite del sistema di dichiarazione obbligatoria (dichiarazione ini-

ziale del laboratorio dal 1999 e dichiarazione complementare del medico dal 2001). Dal 2001 al 2009, i casi dichiarati di MIP sono aumentati di oltre un terzo, passando da 817 a 1104, con un aumento particolarmente marcato nelle persone di più di 50 anni. La tendenza sembra essersi invertita nel 2010, con un numero di casi segnalati sceso a 867 nel 2012 (–21%), in ragione della diminuzione dell'incidenza nei bambini piccoli e, forse, di una certa immunità di gruppo apparsa in seguito alla raccomandazione, a fine 2005, della vaccinazione complementare dei bambini di meno di 2 anni con il PCV7 [14]. Il numero di casi dichiarati nel 2013 si situa leggermente sopra quello del 2011. L'incidenza massima di 45 casi ogni 100 000 abitanti è stata registrata nel 2008/2009 nelle persone di 65 anni e più (vedi figura 1). Nei bambini di meno di 2 anni, secondo gruppo in ordine d'importanza, l'incidenza è scesa del 70% tra il 2001 e il 2012, passando da 27 per 100 000 in media all'anno (2002–2005) a 8 casi ogni 100 000 abitanti nel 2012.

Nel 2010, circa il 70% dei bambini di meno di 2 anni avevano ricevuto almeno una dose di PCV7 (64% avevano ricevuto 3 dosi; dati di undici cantoni¹); nel 2011, la copertura vaccinale era, in sette altri cantoni, dell'81% (dal 75 all'89%) per una dose e del 76% (dal 70 all'84%) per 3 dosi.

Per gli anni 2011–2012, il sierotipo è conosciuto per l'88% delle MIP: tra i 1599 casi segnalati, 18% erano dovuti ai sierotipi contenuti nel PCV7, 64% ai sierotipi contenuti nel PCV13, 80% ai sierotipi contenuti nel PPV23 e 19% ad altri sierotipi (vedi tabella 1). Se si confrontano i dati del periodo 2011–2012 con quelli del periodo 2002–2005, si constata una diminuzione del numero di MIP dovute ai tipi contenuti nel PCV7 e nel PCV13 (rispettivamente –60% e –16% in totale) e questo in tutti i gruppi d'età. Il numero di casi attribuibili ai sei sierotipi contenuti nel PCV13, ma assenti nel PCV7, è invece aumentato (+54%). In quanto al numero di casi dovuti ai 23 sierotipi contenuti nel PPV23, è diminuito dell'8%, mentre quello dei casi senza relazione con i sierotipi contenuti nei vaccini è aumentato (+34%).

Per il periodo che va dal 2002 al

2010, il 10% (dal 7 al 12%) delle MIP erano dovute a dei sierotipi coperti dal PPV23, ma non dal PCV13. In altri paesi (D, F, UK, USA), questa percentuale oscillava tra il 14 e il 28% per il periodo che va dal 2004 al 2010 [15]. Per quanto riguarda la categoria delle persone di 65 anni e più, questo valore variava dal 6 al 13% fino al 2010, prima di aumentare leggermente per raggiungere il 16%, nonostante la vaccinazione raccomandata con il PPV23 (figura 2).

Almeno un fattore di rischio (secondo la definizione in vigore per la vaccinazione con il PPV23) è stato menzionato per il 61% delle MIP di cui i dati erano disponibili nel 2012 (n = 782): i fattori di rischio più frequenti erano un'immunosoppressione (30% dei casi che presentavano dei fattori di rischio), un'insufficienza renale cronica (26%), malattie polmonari croniche (24%), un diabete (20%) e malattie ricorrenti delle vie respiratorie (15%). I pazienti di 65 anni e più (71%) e quelli tra i 50 e i 64 anni (67%) presentavano nettamente più spesso dei fattori di rischio di quelli più giovani (33%).

Le diagnosi delle infezioni da pneumococchi dichiarate nel 2012 (sex-ratio: 1,1 uomo per 1 donna) erano ripartite come segue: 76% dei casi erano delle polmoniti, 49% delle setticemie, 4% delle meningiti, 2% delle artriti e 10% erano dovute ad altri quadri clinici. La letalità media era del 10% e aumentava con l'età (13% per le persone di 65 anni e più), era nettamente più elevata per le setticemie (16%) e le meningiti (17%) che per le polmoniti (9%). Nei pazienti che presentavano almeno un fattore di rischio, si situava al 14% ed era superiore al 4% nei pazienti senza fattori di rischio conosciuti. La mortalità più elevata è stata constatata nei pazienti che soffrivano di asplenia/splenectomia (24%), di immunosoppressione (17%) o di insufficienza renale cronica (16%).

Sui 927 isolati di malattie invasive analizzati nel 2012 dal Centro nazionale di riferimento per gli pneumococchi, 12% presentavano una resistenza intermedia o totale a uno dei

¹ www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/02133/index.html?lang=fr

quattro antibiotici testati, 5 % a due e 5 % a tre. La proporzione degli isolati resistenti è diminuita in confronto agli anni precedenti. La percentuale di isolati multiresistenti è restata relativamente costante, così come il numero di isolati che presentavano una sensibilità ridotta alla penicillina (11 % di cui 8,4 % resistenti e 2,2 % che presentavano una resistenza intermedia), al cotrimoxazolo (13 %) o all'eritromicina (11 %). In questi ultimi anni soltanto un caso di resistenza alla levofloxacina è stato osservato.

In conclusione, le MIP hanno un impatto sulla salute della popolazione, sia in ragione del numero di casi (che supera talvolta i 1000 all'anno) che della loro gravità. Queste malattie potenzialmente gravi si manifestano in circa il 60 % dei casi in persone che presentano dei fattori di rischio ben conosciuti.

VACCINAZIONE CONTRO GLI PNEUMOCOCCHI

a) Vaccini

Esistono sul mercato due tipi di vaccini contro gli pneumococchi: un vaccino polisaccaridico 23-valente (PPV23) e un vaccino coniugato 13-valente (PCV13).

Vaccino antipneumococcico polisaccaridico (PPV23)

Il vaccino polisaccaridico 23-valente autorizzato in Svizzera (Pneumovax®-23) contiene, per ogni dose, 25 µg dei polisaccaridi pneumococcici seguenti: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F e del fenolo come adiuvante. Questo vaccino, autorizzato per le persone a partire dai 2 anni, era raccomandato finora per i pazienti che presentavano un maggiore rischio di MIP (vaccinazione dei gruppi a rischio, secondo la definizione del calendario vaccinale 2013) e per le persone di 65 anni e più (vaccinazione di base) [16].

Vaccino antipneumococcico coniugato (PCV13)

Il vaccino coniugato autorizzato attualmente in Svizzera (Prevenar 13®) per i bambini fino a 5 anni contiene, per ogni dose, 2,2 µg dei polisaccaridi pneumococcici dei sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et

Figura 1
Malattie invasive da pneumococchi, 2002-2012
Casi dichiarati / 100 000 abitanti (n = 10'510)

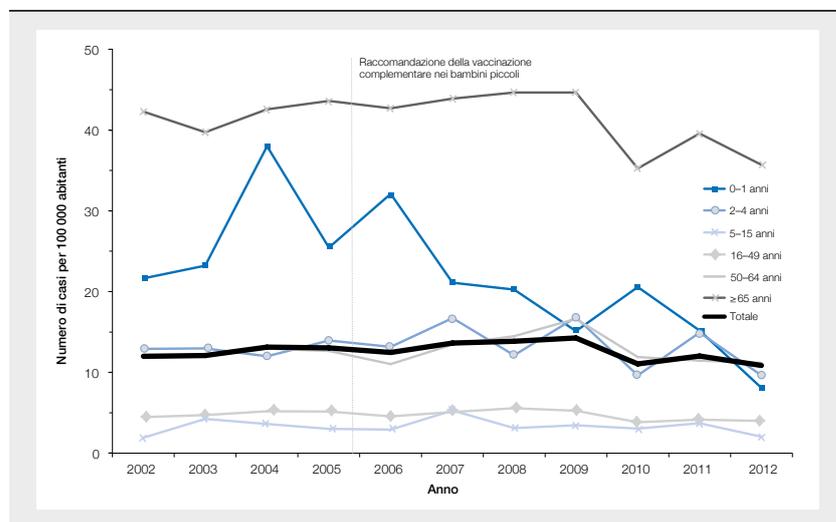
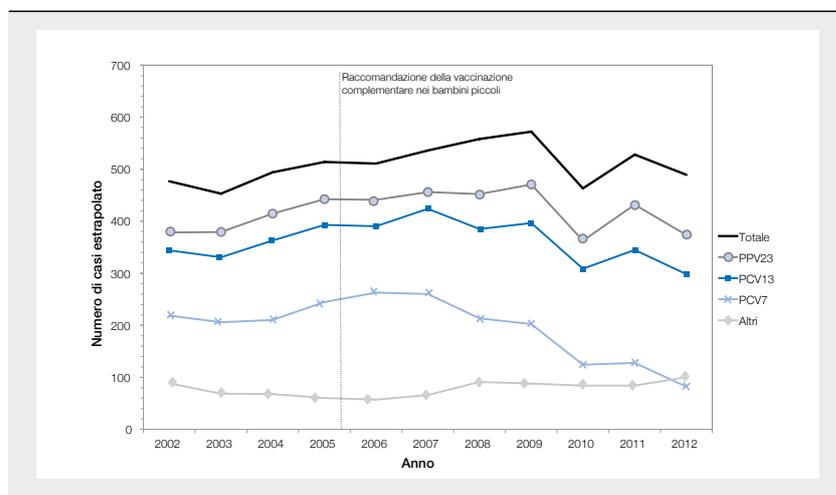


Tabella 1
Malattie invasive da pneumococchi, 2002-2012
Distribuzione dei sierotipi (%) per tipo di vaccino (il sierotipo è sconosciuto nel 12% dei casi, n = casi di cui il sierotipo è conosciuto)

Età (anni)	n	Sierotipi (%)			
		PCV7	PCV13	PPV23	Altri
0-1	31	16	61	71	29
2-4	50	8	80	84	14
5-15	39	13	77	79	21
16-49	283	17	67	82	18
50-64	295	16	61	77	22
65+	901	21	64	80	18
Totale	1599	19	65	80	19

Figura 2
Malattie invasive da pneumococchi nelle persone di 65 anni e più, 2003-2012
Casi dichiarati per sierogruppo (stima sulla base dei sierotipi conosciuti*).



* I sierotipi 10A, 11A, 17F, 22F e 33F sono determinati solo dal 2010 e il sierotipo 6A, dal 2005 (in precedenza, solo il sierogruppo era determinato). La ripartizione di questi sierotipi prima di queste date è stata poi modificata proporzionalmente.

23F, come pure 4,4 µg del sierotipo 6B. I polisaccaridi sono legati a una proteina vettore, la CRM₁₉₇, una forma non tossica della tossina difterica. Il vaccino contiene come adiuvanti del fosfato d'alluminio, dell'acido succinico e del polisorbato 80.

Il vaccino polisaccaridico, disponibile da trent'anni, e il vaccino coniugato, sviluppato principalmente per i bambini piccoli in questi ultimi 15 anni e utilizzato per questo gruppo target da 10 anni, presentano, nel loro meccanismo d'azione, delle differenze essenziali che giocano un ruolo importante per la vaccinazione dei pazienti a rischio di MIP. La tabella 2 descrive queste differenze, che hanno condotto a discutere della sostituzione del PPV23 con il PCV13, soprattutto nelle persone a rischio, sia per delle risposte immunitarie indebolite che per un rischio di MIP accresciuto durante diversi anni o a vita.

b) Immunogenicità

Come lo mostra l'efficacia della somministrazione endovenosa di immunoglobuline nelle agammaglobulinemie, gli anticorpi sierici conferiscono una protezione contro le MIP. Gli anticorpi con attività opsonofagocitaria (OPA) sono meglio correlati all'attività funzionale, rispetto agli anticorpi che fissano l'antigene messi in evidenza con ELISA. I titoli minimi di anticorpi necessari alla protezione non sono conosciuti con precisione. Inoltre, il livello dei titoli di OPA dipende dallo stato di salute, dal titolo iniziale, dal sierotipo, ecc. Nei bambini, dipende dal quadro clinico ed è verosimilmente più basso in caso di MIP che di polmoniti acquisite in comunità (CAP) o d'infezione della sfera ORL. È stato dimostrato che i PCV inducono nelle persone in buona salute dei titoli anticorpali iniziali che non differiscono da quelli indotti dal PPV, ma che persistono più a lungo (1–5 anni) [18]. Altri studi che hanno paragonato PCV e PPV (vedi qui di seguito) mostrano che le persone che fanno parte dei gruppi a rischio hanno spesso una risposta debole ai polisaccaridi; considerando la migliore immunogenicità del vaccino coniugato, il PCV deve quindi essere privilegiato in queste persone.

L'efficacia limitata del PPV23, messa in evidenza in questi ultimi

Tabella 2

Caratteristiche del vaccino antipneumococcico polisaccaridico (PPV) e del vaccino coniugato (PCV) [17]

Proprietà	Vaccino	
	PPV23	PCV13
Risposta immunitaria	indipendente dalle cellule T	dipendente dalle cellule T
Efficacia nei bambini <2 anni	no	sì
Immunogenicità nelle persone appartenenti a dei gruppi a rischio specifici ¹	più debole	più elevata
Memoria immunologica	no	sì
Possibilità di richiamo	no	sì
Iporeattività	sì	no
Riduzione della colonizzazione	no	sì
Immunità di gruppo	no	sì
Sierotipi di sostituzione	no	sì
Copertura dei sierotipi	11–15 % più elevata ²	11–15 % più debole ²
Frequenza degli effetti indesiderati	uguale/più elevata	uguale/più debole
Costo	minore	più elevato

¹ Le persone che soffrono d'asplenia anatomica o funzionale, d'iposplenia (anemia falciforme), d'emoglobinopatia, d'infezione da HIV, d'immunodeficienza, di leucemia, di linfoma, di mieloma, di sindrome nefrosica o d'insufficienza renale presentano spesso una debole risposta ai polisaccaridi.

² Casi dichiarati nel 2008–2012

anni, è dovuta a vari fattori (vedi tabella 2), in particolare a quelli che condizionano la risposta immunitaria [19]. Per quanto concerne l'immunogenicità, una differenza essenziale tra i due vaccini è dovuta al fatto che il PPV induce la differenziazione dei linfociti B in cellule plasmatiche produttrici di anticorpi, ma riduce così il numero di linfociti B memoria [20]. Questo fenomeno ha due conseguenze: in primo luogo, i vaccini PPV non provocano l'attivazione dei linfociti T né la reazione del centro germinativo, ma una proliferazione di linfociti B indipendente dai linfociti T e una produzione d'anticorpi senza induzione di memoria immunologica; in secondo luogo, le vaccinazioni e/o le esposizioni ulteriori provocano una risposta immunitaria più debole (iporisposta). Al contrario, il PCV induce una risposta immunitaria dipendente dai linfociti T e la formazione di linfociti memoria, che possono essere riattivati da una vaccinazione e/o un'esposizione ulteriori. Con la vaccinazione PPV23 non è dunque possibile assicurare una protezione a lungo termine di una persona che presenta un maggiore rischio di MIP persistente, a causa dell'effetto controproducente dei richiami con il PPV.

I dati sull'immunogenicità del PCV nei gruppi a rischio differiscono gli uni dagli altri e la loro interpretazione è complicata dai seguenti parametri: a) una vaccinazione anteriore con il PPV23; b) il momento in

cui è valutata la risposta immunitaria, poiché la risposta iniziale e la risposta tardiva (dopo un anno) possono essere molto differenti; c) i sierotipi scelti per determinare la risposta immunitaria, poiché non tutti possiedono la stessa immunogenicità; d) l'utilizzo di tassi di concentrazione d'anticorpi differenti per definire la protezione [17]. Nell'insieme, il PCV13 induce spesso nei gruppi a rischio dei titoli anticorpali più elevati del PPV23. Questa superiorità del PCV13 in confronto al PPV23 è particolarmente evidente nelle persone il cui sistema immunitario risponde solo debolmente (o non risponde affatto) ai polisaccaridi, vale a dire le persone che presentano un'asplenia o una iposplenia anatomica o funzionale, un'emoglobinopatia, un'infezione da HIV, un deficit di anticorpi, una leucemia, un linfoma, un mieloma, una sindrome nefrosica o un'insufficienza renale. Identificare questi pazienti è importante per sapere se bisogna vaccinarli con PCV13, poiché sono proprio loro che rispondono meno bene al PPV come pure alle esposizioni naturali, e che presentano dunque un rischio maggiore (vedi tabella 6).

Una gran parte degli studi che confrontano il PCV e il PPV nell'adulto sono stati condotti su persone HIV-positivo. L'analisi dei risultati [21,22] dei quattro studi randomizzati in doppio cieco realizzati in Europa e negli Stati Uniti, che hanno

incluso in totale 699 adulti portatori di un'infezione da HIV (numero di CD4 \geq 200/ μ l), mette in evidenza una risposta immunitaria almeno altrettanto buona con il PCV7 che con il PPV23 per tutti i sierotipi analizzati [23–26]. Nello studio di Feikin, le persone HIV-positive vaccinate con PCV7 seguito da PCV7 o da PCV7/PPV23 presentavano dopo la seconda dose dei titoli d'OPA più elevati, per 4 sierotipi testati su 5, del gruppo placebo e del gruppo vaccinato con il PPV23 [23]. Dopo una dose di PCV7, la somministrazione di una seconda dose di PCV7 non produceva per contro un aumento dei titoli anticorpali più importante in confronto alla somministrazione di una dose di PPV23. Lesprit et al. hanno messo in evidenza dei titoli di anticorpi significativamente più elevati dopo la vaccinazione con PCV7 seguito da PPV23 che dopo PPV23 solo, non soltanto 4 settimane dopo PCV7 seguito da PPV23 ma anche 20 settimane dopo, per rispettivamente 6 e 5 sierotipi sui 7 contenuti nel PCV7 [25]. Nello studio di Crum-Cianflone, 60 giorni dopo una dose di PCV7, una risposta positiva era significativamente più frequente che dopo il PPV23, anche se questo scarto era scomparso dopo 180 giorni [24]. Solo il quarto studio non ha trovato alcuna differenza nel titolo anticorpale (salvo per il sierotipo 23F) tra le persone vaccinate con PCV7 seguito da PPV23 e quelle vaccinate con il PPV23 solo [26]. Allo scopo di determinare quando le persone che avevano già ricevuto il PPV23 potevano essere vaccinate in maniera efficace e con una protezione duratura con il PCV, uno studio condotto in Uganda ha mostrato che la somministrazione di PPV fatta cinque anni prima in media (42–79 mesi) non aveva influito sulla risposta immunitaria al PCV7 in 100 adulti HIV-positivi [27]. La risposta immunitaria era tuttavia direttamente correlata al numero di CD4.

Uno studio comparativo concernente dei riceventi di trapianto di cellule staminali mostra che l'immunogenicità è migliore con il PCV7 che con il PPV23 [28]. Sulla base dei dati sull'immunogenicità del PCV7 [30–32], si raccomanda di somministrare ai riceventi di cellule staminali 3 dosi di PCV13 a partire da

3 mesi dopo il trapianto, completate da una dose di PPV23 al fine di migliorare la copertura dei sierotipi supplementari [33].

c) Efficacia

Vaccino antipneumococcico polisaccaridico

L'assenza di efficacia del PPV23 nei bambini di meno di 2 anni e la sua efficacia limitata delle persone a rischio, hanno alimentato una controversia che si è intensificata col tempo. Sebbene le diverse meta-analisi realizzate nel corso degli ultimi 20 anni hanno portato a dei risultati differenti, esse concludevano nell'insieme in un'efficacia limitata del PPV [38–41]. Negli adulti, l'efficacia del PPV varia dal 40 al 70 % per le MIP e dallo 0 al 45 % per le polmoniti di qualsiasi origine. Certo, un'analisi recente della Collaborazione Cochrane ha concluso in un'efficacia del 74 % del PPV contro le MIP (55–86 %) negli adulti, ma non ha osservato alcuna efficacia per quanto concerne la mortalità rispetto a tutte le forme cliniche di malattia, così come nessuna efficacia nei paesi ad alto reddito contro le polmoniti di qualsiasi causa, nessuna efficacia nella popolazione generale (29 % [–12 a 55 %]), e nemmeno negli adulti che soffrono di una malattia cronica (7 % [–19 a 27 %]) [39].

D'altronde, la protezione limitata conferita dal PPV è transitoria [40] e non può essere riattivata con un richiamo [19,20]; infine, questa protezione è praticamente inesistente nelle persone portatrici di una malattia soggiacente come l'hanno dimostrato nuovi studi [38–41]. I dati recenti concernenti l'efficacia e l'accettazione limitata delle raccomandazioni formulate nei diversi paesi sono in concordanza con l'osservazione che l'implementazione con successo della vaccinazione di tutte le persone anziane con il PPV in Inghilterra non ha messo in evidenza alcun effetto sull'incidenza delle MIP e che almeno il 50 % dei casi constatati in Inghilterra, negli Stati Uniti e in Svizzera concernono delle persone a rischio per le quali la vaccinazione con PPV è raccomandata, ma che contraggono la malattia che esse siano vaccinate o meno [40,42].

Un solo studio clinico randomizzato controllato, condotto su delle per-

sone immunocompromesse, ha analizzato l'efficacia del PPV23 per un gruppo a rischio specifico [43]. Esso includeva 1392 adulti ugandesi sieropositivi (età media: 31 anni, 44 % con un tasso di CD4 < 200/ μ l): non ha potuto essere dimostrata nessuna efficacia del PPV per i differenti effetti misurati (MIP, MIP dovute a dei sierotipi contenuti nel vaccino, polmoniti di qualsiasi origine, decesso). Lo studio di follow-up ha mostrato che le persone vaccinate presentavano in permanenza un rischio accresciuto di polmonite di qualsiasi causa, ma anche, sorprendentemente, un tasso di sopravvivenza superiore (HR 0,84 [0,7–1,0]) [44]. Infine, una revisione recente di 15 studi osservazionali condotti su persone HIV-positive fornisce solo scarsi elementi in favore della vaccinazione PPV23 di adulti infettati con HIV [41].

Vaccino antipneumococcico coniugato

Un ampio studio clinico controllato randomizzato condotto su 38'000 bambini di meno di 2 anni, ha concluso che il PCV7 ha un'efficacia del 97,4 % (82,7–99,9 %) contro le MIP dovute a dei sierotipi contenuti nel vaccino e del 30,3 % (10,7–45,7 %) contro le polmoniti di qualsiasi origine, radiologicamente confermate [8,45,46]. Per i bambini piccoli (< 5 anni), il vaccino eptavalente PCV7 è stato sostituito nel 2010 dal PCV13, un vaccino simile, ma 13-valente, sulla base di studi che hanno dimostrato l'equivalenza della risposta immunitaria (non-inferiorità) e della sicurezza del PCV13 paragonato al PCV7 [9].

L'introduzione del vaccino coniugato PCV7, sostituito a partire dal 2010 dal PCV13, ha permesso in numerosi paesi (USA, UK, F, D, CH, ecc.) di osservare una netta diminuzione delle MIP dovute ai sierotipi contenuti nel vaccino, così come delle MIP in generale nei bambini piccoli. Dopo l'introduzione del PCV7 nel 2000 le MIP provocate dai sierotipi del vaccino sono scese del 100 % nei bambini di meno di 5 anni negli Stati Uniti fino al 2007 [11]. Inoltre, in ragione dell'immunità di gruppo, le MIP dovute ai sierotipi contenuti nel PCV7 sono pure diminuite (87 a 94 % a seconda del

gruppo di età) in tutti gli altri gruppi d'età. Questa diminuzione è però stata accompagnata da un aumento del 29 % delle MIP attribuibili a dei sierotipi non compresi nel PCV7. Risultati simili sono stati osservati in Inghilterra [12,13].

Finora è stato realizzato, in Malawi, un solo studio clinico controllato randomizzato sull'efficacia del PCV7 nei gruppi a rischio: esso includeva 439 adulti HIV-positivi d'età compresa tra 15 e 75 anni. Mentre il PPV è inefficace [43], questo studio ha mostrato che due dosi di PCV7, somministrate a 4 settimane d'intervallo, portano, in confronto al gruppo placebo, a una riduzione globale del 74 % (30–90 %) di un secondo episodio di MIP provocato dai sierotipi contenuti nel PCV7 [47]. I casi di MIP riguardavano soprattutto dei pazienti in cui tasso di CD4 era inferiore a 200/mm³, ossia la metà della popolazione dello studio. Per questo sottogruppo (n = 220), l'efficacia era dell'86 % (41–97 %): 85 % durante i primi 12 mesi, poi 25 % in seguito (tempo d'osservazione mediano: 1,2 anni, intervallo: da 2 giorni a 4,7 anni). Da notare che questo risultato d'efficacia è stato osservato in una popolazione

di cui solo il 13 % riceveva un trattamento antiretrovirale e dove la mortalità totale (per qualsiasi causa) superava il 25 %.

Nessuno studio di efficacia controllato ha finora analizzato l'efficacia del PPV o del PCV in altri gruppi a rischio. Considerato che sarebbero necessari studi su vasta scala, il numero di studi di questo genere resta limitato. La scelta del vaccino deve dunque appoggiarsi principalmente sulla valutazione della risposta immunologica.

I Paesi Bassi conducono attualmente uno studio che coinvolge più di 80000 persone di 65 anni e più al fine di confrontare l'efficacia del PCV13 contro le polmoniti comunitarie (CAP) con un placebo [48]. A causa dell'assenza di un gruppo di controllo specifico, il paragone diretto con il PPV23 non sarà possibile. Se lo studio concluderà nell'efficacia del PCV13 contro le CAP, bisognerà prendere in considerazione di raccomandarlo per tutte le persone di 65 anni e più, poiché questo gruppo d'età presenta un maggiore rischio di polmonite da pneumococchi, indipendentemente dalle patologie sottiacenti.

d) effetti indesiderati dei vaccini contro gli pneumococchi nel bambino e nell'adulto

Il tipo e la frequenza degli effetti indesiderati dopo la somministrazione del vaccino PCV13 sono paragonabili a quelli del PCV7 [49]. Nella maggior parte dei casi, le reazioni osservate erano localizzate e benigne: sensibilità al tatto (tenderness) nel 41,0–52,1 % in funzione della dose somministrata, tumefazione nel 23,0–32,6 %, rossore nel 26,3–43,6 %. Tra le reazioni generali, le più frequenti erano l'irritabilità (61,9–69,2 %), una perdita d'appetito (38,4–42,2 %), dei disturbi del sonno (30,1–59,0 %) e febbre (25,0–43,0 %). Una febbre >40°C era rara (< 0,4 %). Un'orticaria è stata osservata nel 1,7–4,8 % delle persone vaccinate e delle convulsioni nello 0,1 %.

La vasta esperienza clinica su molti anni mostra che il PPV23 è un vaccino sicuro [3,50]. I suoi effetti indesiderati sono principalmente delle reazioni infiammatorie locali (dolore, rossore, calore, gonfiore) talvolta accompagnate da reazioni generali (cefalee, astenia, febbre, ecc.). Queste reazioni infiammatorie possono essere marcate; esse sono più fre-

Tabella 3

Frequenza delle reazioni locali nei 14 giorni seguenti la vaccinazione con il PCV13 o il PPV23 in persone di età compresa tra 60 e 64 anni senza vaccinazione precedente con il PPV23 (n = 1546) [52].

Reazione locale	Studio 004			Studio 3010		
	PCV13 %	PPV23 %	p ¹⁾	PCV13 %	PPV23 %	p ¹⁾
Rossore						
Tutti	20,2	14,2	0,123	12,2	11,2	0,808
Leggero	15,9	11,2	0,193	8,3	9,7	0,637
Moderato	8,6	4,9	0,169	6,4	3,9	0,353
Importante	1,7	0,0	0,095	1,2	0,8	0,892
Tumefazione						
Tutti	19,3	13,1	0,103	10,0	10,4	0,931
Leggera	15,6	10,1	0,120	8,2	6,1	0,495
Moderata	8,2	4,4	0,150	3,8	7,6	0,140
Importante	0,6	1,1	0,689	0,0	0,0	>0,99
Dolore						
Tutti	80,1	73,4	0,052	69,2	58,3	0,014
Leggero	78,6	68,6	0,005	66,1	52,9	0,004
Moderato	23,3	30,0	0,125	20,1	21,7	0,708
Importante	1,7	8,6	0,003	2,3	0,8	0,338
Limitazione della mobilità del braccio						
Tutti	28,5	30,8	0,633	23,5	28,2	0,311
Leggera	26,9	29,3	0,609	22,7	26,1	0,458
Moderata	2,2	3,8	0,536	1,2	3,1	0,297
Importante	1,7	4,3	0,147	1,1	2,3	0,414

¹⁾ Valore di p per l'intervallo di confidenza bilaterale per la differenza PCV13-PPV23 (in %).

Tabella 5
Stato dell'autorizzazione di immissione sul mercato del Prevenar 13® per differenti gruppi d'età, dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) americana e Swissmedic

Autorità che concede le autorizzazioni	Gruppi d'età			
	2 mesi-5 anni	6-17 anni	18-49 anni	≥50 anni
FDA	sì	sì	in esame	sì
EMA	sì	sì	sì	sì
Swissmedic	sì			

f) Confronto del PCV13 e del PPV23 per la prevenzione delle malattie invasive da pneumococchi nei gruppi a rischio (adulti e bambini)

La frequenza e la gravità delle MIP nei bambini di meno di 5 anni e nelle persone a rischio (vedi tabella 6) giustificano la scelta della migliore prevenzione possibile. Questa prevenzione potrebbe consistere in una vaccinazione con PCV13, PPV23 o una combinazione dei due.

I vantaggi del PCV13 in confronto al PPV23 nelle persone che presentano un rischio aumentato di MIP sono:

- un'efficacia indiscutibilmente elevata nei bambini piccoli e in gruppi a rischio particolari (HIV+);
- un'immunogenicità uguale o superiore (induzione di titoli anticorpali sovente più elevati, in particolare nei pazienti a rischio che presentano una risposta immunitaria diminuita ai polisaccaridi);
- l'induzione di una risposta immunitaria e di una memoria immunologica per un'esposizione ulteriore o in caso di necessità di una dose di richiamo, contrariamente all'iporisposta provocata dal PPV23: questo è particolarmente interessante per tutte le persone a rischio che soffrono di una malattia persistente o evolutiva;
- la riduzione della colonizzazione da parte dei sierotipi del PCV13 (p. es. rischio di MIP in caso di frattura della base del cranio o impianto cocleare);
- la frequenza uguale o inferiore degli effetti indesiderati del PCV13 (quantità più debole di polisaccaridi) in confronto al PPV23.

L'utilizzo del PCV13 per i gruppi a rischio di più di 5 anni è limitata dai seguenti fattori:

- il PCV13 non è ancora autorizzato da Swissmedic oltre all'età di 5 anni e non può dunque essere rimborsato dall'assicurazione obbligatoria delle cure per queste persone (Ordinanza sulle prestazioni, OPre, art. 12a; Ordinanza sull'assicurazione malattie, OAMal art. 65);
- il costo del PCV13 (attualmente 91 franchi la dose) è più elevato di quello del PPV23 (fr. 38.45).

Malgrado queste limitazioni, la CFV e l'UFSP considerano che il PCV13, già raccomandato nei bambini di meno di 5 anni che presentano un rischio elevato [16] e nei riceventi di cellule staminali (bambini e adulti) [10], rappresenta attualmente la miglior scelta per la prevenzione delle MIP in tutte le persone a maggiore rischio, di qualsiasi età (a partire dai 2 mesi).

Tenuto conto dell'efficacia molto limitata e al massimo temporanea del PPV23, in particolare nelle persone a rischio (vedi qui sopra), del rischio d'iporisposta e della distribuzione attuale dei sierotipi osservata nelle MIP in Svizzera, la CFV e l'UFSP considerano che il beneficio di uno schema di vaccinazione combinato (1 dose di PCV13 seguita da 1 dose di PPV23) è molto debole in confronto all'utilizzo del PCV13 da solo nelle persone a rischio. Non raccomandano dunque attualmente questo schema combinato PCV13-PPV23. La sorveglianza continua dei sierotipi delle MIP in Svizzera permetterà, se del caso, di rivalutare ulteriormente i benefici di uno schema di vaccinazione combinato.

g) Raccomandazioni relative alla vaccinazione delle persone a rischio in altri paesi

In Inghilterra, la vaccinazione molto

efficiente dei bambini piccoli con il PCV13 (copertura vaccinale del 94 %, 2010-2011) ha comportato un'immunità di gruppo sufficiente e, così, una diminuzione delle MIP dovute ai sierotipi del PCV13 negli adulti [13]. Le autorità di salute pubblica hanno perciò deciso, malgrado l'efficacia limitata del PPV, di non introdurre per il momento il PCV13 negli adulti.

L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) americano raccomanda dal 2010 il PCV13 non solo per i bambini di meno di 5 anni ma anche nei gruppi a rischio da 6 a 18 anni [53]. Dall'autunno 2012, l'ACIP raccomanda pure il PCV13, seguito dal PPV23, nelle persone di più di 18 anni per: a) i pazienti immunosoppressi che presentano una deficienza immunitaria congenita o acquisita, un'infezione da HIV, un'insufficienza renale cronica, una sindrome nefrosica, una leucemia, un linfoma, una malattia di Hodgkin, un mieloma multiplo, un carcinoma generalizzato, una immunosoppressione iatrogena (in particolare una corticoterapia di lunga durata per via generale o una radioterapia) o un trapianto d'organo; b) i pazienti affetti da un'anemia falciforme, da un'altra emoglobinopatia o da un'asplenia congenita o acquisita; c) i pazienti immunocompetenti con fistola di liquido cerebrospinale o impianto cocleare [54].

In Germania, la commissione responsabile delle raccomandazioni in materia di vaccinazioni (*Ständige Impfkommision, STIKO*) considera che sarebbe probabilmente utile vaccinare le persone per le quali una vaccinazione ripetuta contro gli pneumococchi è indicata, a causa di una immunodeficienza o di una malattia renale cronica, tanto col vaccino coniugato 13-valente che col vaccino polisaccaridico 23-valente [55].

h) Rapporto costo / beneficio

Studi economici provenienti dagli Stati Uniti e dalla Gran Bretagna hanno mostrato per i gruppi a rischio un rapporto costo/beneficio favorevole del PVC13 rispetto al PPV23 [56-58]. I risultati dipendono soprattutto dall'efficacia del PCV13 nei gruppi a rischio, in particolare per le polmoniti senza batteriemia, e dalla durata della protezione indotta da questo vaccino.

Tabella 6

Pazienti che presentano un rischio elevato d'infezioni da pneumococchi, numero di dosi necessarie e momento ideale per la vaccinazione

	Rischio	Numero di dosi¹ e momento della vaccinazione
Malattie croniche		
Cuore	Insufficienza cardiaca	1x se stadi 3 e 4 (classificazione NYHA [61]) o peggioramento
Polmoni	Pneumopatia cronica ostruttiva	1x se stadi 3 e 4 (classificazione GOLD [62]) o peggioramento
	Asma severa: in caso di trattamento prolungato o frequente con dei corticoidi orali	1x dalla diagnosi
	Bronchiectasie su carenza in anticorpi	1x dalla diagnosi
Fegato	Cirrosi epatica	1x dalla diagnosi
Milza	Asplenia anatomica o funzionale	1x dalla diagnosi
Rene	Insufficienza renale	1x se clearance < 30 ml/min (stadi 4–5) [63]) o peggioramento
	Sindrome nefrosica	1x dalla diagnosi
Sangue	Anemia falciforme	1x dalla diagnosi
Metabolismo	Diabete mal equilibrato con insufficienza cardiaca o renale	1x dalla diagnosi
Neoplasie, trapianti		
Neoplasie	Linfoma, leucemia, mieloma	1x durante la terapia di mantenimento
Trapianti	Candidati a un trapianto d'organo solido	1x all'iscrizione sulla lista (recupero: 6 mesi dopo il trapianto)
	Riceventi di un trapianto d'organo solido	1x 12 mesi dopo il trapianto ²⁾
	Riceventi di cellule staminali ematopoietiche	3x (+ richiamo) a partire dai 3 mesi dopo il trapianto ³⁾
Disturbi immunitari		
Autoimmunità	Malattia autoimmune che richiede verosimilmente una immunosoppressione	1x prima di iniziare la terapia immunosoppressiva
Immunosoppressione	Immunosoppressione medicamentosa (compresa una corticoterapia di lunga durata per via generale e una radioterapia)	1x dalla diagnosi/durante terapia immunosoppressiva minima
HIV	Infezione da HIV con CD4 ≥ 15 % (adulti: ≥ 200/μl)	1x dalla diagnosi
	Infezione da HIV con CD4 < 15 % (adulti: < 200/μl)	1x dalla diagnosi e 1x dopo ricostituzione immunologica ⁴⁾
Deficit immunitari	Immunodeficienza congenita, immunodeficienza comune variabile, deficit di risposta ai polisaccaridici	1x dalla diagnosi
	Deficit di lectina legante il mannosio	1x dalla diagnosi
Varia		
Prematurità	Nascita prima di 33 settimane di gravidanza o peso alla nascita < 1500 g	4x 2, 3, 4 e 12 mesi
ORL	Impianto cocleare, in situ o pianificato	1x appena possibile a partire da quando viene posta l'indicazione
Cranio	Frattura o malformazione della base del cranio, fistola di liquido cerebrospinale	1x appena possibile dalla diagnosi

¹⁾ Numero di dosi a partire dall'età di 2 anni. Nei bambini < 2 anni: 2–4 dosi a seconda dell'età.

²⁾ I riceventi non vaccinati prima del trapianto ricevono 2 dosi di PCV13: 6 e 12 mesi dopo il trapianto.

³⁾ Schema: 3, 4, 5 mesi dopo trapianto. Per il richiamo: utilizzare il PCV13 e non più il PPV23 come raccomandato precedentemente [10]

⁴⁾ Definizione di ricostituzione immunologica: < 1 anno: CD4 ≥ 700/μl, 1–5 anni: ≥ 500/μl, ≥ 6 anni e adulti: ≥ 200/μl [64].

DEFINIZIONE DEI GRUPPI A RISCHIO

I dati epidemiologici in Gran Bretagna e Finlandia mostrano che l'incidenza delle MIP è più elevata nei bambini piccoli e nelle persone che presentano delle malattie soggiacenti come fattori di rischio, soprattutto se queste malattie hanno delle ripercussioni sul sistema immunitario [59,60]. Si tratta per esempio di persone il cui sistema immunitario è indebolito, che questa deficienza sia d'origine congenita, dovuta all'imaturità nei prematuri (nascita prima di 33 settimane di gravidanza o peso alla nascita < 1500 g), acquisita o indotta dal trattamento della malattia soggiacente (asplenia anatomica o funzionale, infezione da HIV, pazienti trattati per una patologia maligna o autoimmune), o di persone che soffrono di una malattia cronica delle vie respiratorie o del fegato. I pazienti affetti da una malattia cardiaca o da un diabete presentano un rischio meno marcato, ma pur sempre aumentato. Lo studio inglese ha mostrato che, nelle persone che fanno parte di uno di questi gruppi a rischio, l'incidenza annua delle MIP (ogni 100000 abitanti) era di 46 nei 2-15 anni, di 39 nei 16-64 anni e di 48 nelle persone di 65 anni e più [59], mentre era di 5 ogni 100'000 nelle persone di meno di 65 anni che non appartengono a questi gruppi a rischio, ossia 10 volte più bassa, e di 18/100'000 nelle persone di 65 anni e più, ossia 3 volte più bassa. Affinché le raccomandazioni garantiscano la protezione più mirata possibile delle persone che presentano il rischio più elevato di contrarre un'infezione da pneumococchi, la CFV ha voluto definire più precisamente questi gruppi, in funzione del loro rischio, fondandosi sui dati disponibili e in accordo con i clinici e gli specialisti interessati. Così, il rischio di MIP non è aumentato in tutte le persone che soffrono di problemi cardiaci, ma solo in coloro che presentano un'insufficienza cardiaca severa (stadio 3 o 4 secondo la classificazione NYHA); analogamente, tra i pazienti con il cancro, il rischio è più elevato in quelli che hanno una malattia ematologica (linfoma, leucemia o mieloma). Basandosi sui dati clinici disponibili, la tabella 6 definisce più precisamente questi gruppi a rischio, e indica il momento ideale della vac-

cinazione antipneumococcica. In maniera generale, per ottenere la miglior risposta vaccinale possibile e proteggere al momento giusto, si raccomanda di vaccinare prima di ogni prevedibile peggioramento della malattia soggiacente.

RACCOMANDAZIONI DI VACCINAZIONE

- Ogni persona che presenta un rischio specifico (vedi tabella 6): una dose unica di PCV13 (> 1 dose per i bambini < 2 anni e i riceventi di un trapianto). Vaccinare il più presto possibile dopo aver stabilito la diagnosi o al momento indicato nella tabella 6.
- Schema di vaccinazione per i bambini di meno di 2 anni che presentano un rischio specifico (secondo l'età al momento della diagnosi):
 - da 2 a 6 mesi: 3 dosi a un intervallo di 4-8 settimane, 4^a dose a 12 mesi,
 - da 7 a 11 mesi: 2 dosi a un intervallo di 4 settimane, 3^a dose a 12 mesi (almeno 8 settimane dopo l'ultima dose di PCV13),
 - da 12 a 23 mesi: 2 dosi a un intervallo di almeno 8 settimane.
- I richiami e le vaccinazioni supplementari con il PPV23 non sono più raccomandati.
- Nelle persone già vaccinate con il PPV23, vaccinare con il PCV13 dopo un intervallo di un anno.
- I dati essendo ancora insufficienti, un richiamo con il PCV13 non è raccomandato per il momento. In caso d'insorgenza di un'infezione da pneumococchi nelle persone precedentemente vaccinate con il PCV13, richiedere un dosaggio degli anticorpi antipneumococcici specifici dei sierotipi per determinare l'esistenza di una sieroprotezione e, se del caso, la necessità di effettuare dei richiami.
- Riceventi di cellule staminali ematopoietiche: 3 dosi a un intervallo di un mese, conformemente alle raccomandazioni di maggio 2012 [10]. Utilizzare il PCV13 anche per la 4^a dose (e non più il PPV23).
- Trapianto d'organi solidi: per i candidati, una dose al più tardi al momento della loro messa in lista (vedi tabella 6) e una dose 12 mesi dopo il trapianto. Somministrare 2 dosi di PCV13 ai riceventi non vaccinati prima del trapianto 6 e 12 mesi dopo questo.

Controindicazioni e misure di precauzione

- La vaccinazione è controindicata nei pazienti che hanno avuto una forte reazione allergica a una precedente vaccinazione o a un componente del vaccino.
- Si raccomanda di aspettare la guarigione completa per vaccinare in caso di malattia acuta e/o di febbre elevata.
- In caso di somministrazione contemporanea, il vaccino anti-influenzale diminuisce i titoli anticorpali dovuti al PCV13 [65]. Sebbene il significato clinico non sia conosciuto, per precauzione si raccomanda di rispettare se possibile un intervallo di 4 settimane tra le due vaccinazioni.

VACCINAZIONE DELLE PERSONE DI 65 ANNI E PIÙ SENZA FATTORI DI RISCHIO SPECIFICI

La prevalenza dei fattori di rischio che predispongono a un'infezione invasiva da pneumococchi aumenta a partire dai 50 anni e soprattutto a partire dai 65 anni. Per questo motivo, la vaccinazione antipneumococcica era raccomandata in funzione dell'età per tutte le persone a partire dai 65 anni (Svizzera, Francia, Germania, Inghilterra, ecc.) o dai 50 anni (Stati Uniti), indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio. La vaccinazione raccomandata di tutte le persone a partire dai 65 anni con il PPV23 non ha portato a una diminuzione delle MIP in questo gruppo di popolazione, né in Svizzera, né in altri paesi (UK). Vari elementi incitano a privilegiare un approccio maggiormente mirato sui rischi:

- a partire dai 65 anni, il rischio di MIP è 3 volte più elevato nelle persone a rischio (tabella 6) che non il rischio legato unicamente all'età;
- l'efficacia del PPV è limitata nelle persone anziane: non le protegge dalla polmonite, l'efficacia del PCV13 contro questa malattia è ancora oggetto di ricerca;
- l'efficacia del PPV è di breve durata (≈ 2-3 anni); è dunque auspicabile fissare il momento della vaccinazione sulla base dell'anamnesi e della clinica, e non dell'età;
- la vaccinazione con il PPV23 non conferisce una protezione duratura; senza memoria immunologica, un richiamo non è efficace e il rischio d'iporisposta potrebbe precludere

- lent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6–18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013;62:521–4.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older – United States, 2013. *MMWR* 2013;62(Suppl 1):1–19.
 55. Ständige Impfkommission (STIKO). Stellungnahme zur Impfung Erwachsener gegen Pneumokokken. *Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch Instituts*. 2012;Nr. 7:55–6.
 56. Cho BH, Stoecker B, Link-Gellessa R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine* 2023;31:6011–21.
 57. Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, Trotter CL, Miller E, Edmunds WJ. Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis. *BMJ* 2012;345:e6879 doi: 10.1136/bmj.e6879 (Published 26 October 2012).
 58. Smith KJ, Nowalk MP, Richard MR, Zimmerman K. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in immunocompromised adults. *Vaccine* 2013;31:3950–6.
 59. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infection* 2012;65:17–24.
 60. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P1, Ollgren J, Nuorti JP. Invasive pneumococcal infections among persons with and without underlying medical conditions: Implications for prevention strategies. *BMC Inf Dis* 2008;8:96 doi:10.1186/1471-2334-8-96.
 61. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005;94:488–509/ www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp.
 62. Russi EW, Karrer W, Brutsche M et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: The Swiss guidelines of the Swiss Respiratory Society. *Respiration* 2013;85:160–74.
 63. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–S266 www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf
 64. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A (Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Vaccines Group). Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Medicine* 2012;13:333–6.
 65. Frenck RW, Gurtman A, Rubino J et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clinical and Vaccine Immunology* 2012;19: 1296–1303.

Impfempfehlungen für Personen vor und nach Transplantation eines soliden Organs

Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF)
Stand Februar 2014

Personen, die eine Organtransplantation brauchen, sind besonders nach erfolgter Transplantation sehr gefährdet, an Infektionskrankheiten ernsthaft zu erkranken. Sie sollten daher soweit möglich vor einer Transplantation geimpft sein. Enge Kontaktpersonen sollten ebenfalls geimpft werden. Nach einer erfolgten Transplantation sind Lebendimpfungen grundsätzlich kontraindiziert.

Das Wichtigste in Kürze

Nach Transplantation eines soliden Organs (z. B. Niere, Leber, Herz, Lunge) besteht aufgrund der Vorerkrankung und der ab Transplantation notwendigen iatrogenen Immunsuppression zur Verhinderung einer Transplantat-Abstossung ein erhöhtes Risiko an schweren Infektionen zu erkranken [1]. In Bezug auf durch Impfungen verhütbare Infektionskrankheiten gehören dazu ein erhöh-

tes Erkrankungs- und Komplikationsrisiko, z. B. bei Varizellen, Masern, Influenza und invasiven Pneumokokkenkrankungen. Diese Personen zeigen bereits bei fortgeschrittener Vorerkrankung mit progredientem Organversagen, vor allem aber nach Transplantation eine eingeschränkte Immunantwort auf Impfungen.

Die EKIF und das BAG haben auf Grundlage der Durchsicht der vorhandener Daten, internationaler

Empfehlungen und Expertenmeinungen Impfempfehlungen für diese gegenüber schweren und kompliziert verlaufenden Infektionskrankheiten besonders gefährdete Gruppe von Personen erarbeitet. Diese sind in vollständiger Form in englischer Sprache erhältlich unter www.ekif.ch. Im Folgenden ist eine Zusammenfassung der wichtigsten Punkte wiedergegeben.

Die Impfempfehlungen unterscheiden entsprechend dem Erkrankungsrisiko und der Wirksamkeit der Impfungen die Periode vor und nach Organtransplantation. Sie enthalten für jede Periode Empfehlungen für die Evaluation und Dokumentation des Impfstatus als auch für die einzelnen für den Patienten wie auch seine engen Kontaktpersonen empfohlenen Impfungen (Tabelle 1). Wenn nicht näher oder anders erwähnt, gelten insbesondere für inaktivierte Impfstoffe die Empfehlun-

Tabelle 1

Evaluation und Vervollständigung des Impfschutzes bei Kandidaten für und Empfängern nach Transplantation eines soliden Organs

Zeitpunkt	Immunkompetenz + Impfantwort	Evaluation	Impfungen (Basis und ergänzende)	Impfungen für Risikopatienten
			DT/dT, P _a /p _a , IPV, (Hib), HBV, HPV, MMR, VZV (PCV13, MenC)	PCV13, Influenza, HAV, MenACWY
Chronische Organerkrankung	Normal	<u>Impfausweis:</u> 1. Erfassung des Impfstatus, 2. Nachholimpfungen festlegen, 3. Dokumentation erstellen <u>Impfantikörper-Titer:</u> Generell nicht nötig		Gemäss Grundkrankheit, plus Influenza; HAV bei chron. Lebererkrankung
Progression zum Organversagen	Normal	<u>Impfausweis:</u> 1. Erfassung des Impfstatus, 2. Nachholimpfungen festlegen (Tabelle 2), 3. Dokumentation erstellen. <u>Impfantikörper-Titer:</u> Dokumentation der Immunität vor und wo nötig nach Impfung (Tabelle 3) abgeschlossen vor Transplantation, spätestens bei erster Visite im Transplantationszentrum bei Listung.		
Transplantationskandidat	Leicht vermindert	<u>Impfausweis:</u> Erfassung des Impfstatus bei erster Kontrolle im Transplantationszentrum, spätestens bei Listung (je früher umso besser), Dokumentation stets aktuell und verfügbar. Impfungen nachholen <u>Impfantikörper-Titer:</u> Dokumentation der Immunität vor und nach Impfung (Tabelle 3) abgeschlossen vor Transplantation, spätestens bei erster Visite im Transplantationszentrum bei Listung.		
Transplantation				
6 Monate nach Transplantation	Stark vermindert	<u>Impfausweis:</u> Erfassung fehlender Impfungen, inkl. 1x PCV13 vor SOT, <u>Impfantikörper:</u> keine	Generell nicht empfohlen	PCV13, wenn nicht bei Listung; Influenza jährlich
12 Monate nach Transplantation	Vermindert (entsprechend individueller Immunsuppression)	<u>Impfausweis:</u> Kontrolle <u>Impfantikörper:</u> Tetanus, (Hib), HBV, Masern, VZV	Nachholen gemäss Impfantikörper-Titer Keine Lebendimpfstoffe	Influenza jährlich PCV13-Auffrischimpfung für alle
Weitere Kontrollen nach Transplantation		<u>Impfausweis:</u> Kontrolle <u>Impfantikörper:</u> individuell festlegen (evtl. HBV, VZV, Masern, Pneumokokken)	Vervollständigen aller Impfungen mit Totimpfstoffen, Impfantikörper-Titer	Influenza jährlich
Haushalt Kontakte	Normal	<u>Impfausweis:</u> Kontrolle bei Listung und nach Transplantation	Vervollständigen gemäss Impfplan, inkl. Varizellen-Impfung im Kindesalter	Influenza jährlich

Abkürzungen der Impfungen: DT/dT: Diphtherie/Tetanus, HAV: Hepatitis A, Hib: *Haemophilus influenzae* Typ b, HBV: Hepatitis B, HPV: Humane Papillomaviren, IPV: Polio (inaktiviert), MenACWY: Meningokokken A, C, W und Y, MenC: Meningokokken C, MMR: Masern, Mumps, Röteln, PCV13: Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, P_a/p_a: Pertussis, VZV: Varizellen.

gen im Schweizerischen Impfplan www.bag.admin.ch/infinfo.

Lebendimpfstoffe sind nach Transplantation eines soliden Organs grundsätzlich kontraindiziert und sollten deshalb unbedingt vor Transplantation erfolgen.

Einige der nachfolgenden Empfehlungen für diese besondere Personengruppe stimmen nicht mit den allgemeinen Angaben der Impfstoffhersteller überein, entsprechen einer «off-label»-Anwendung in der Schweiz und sind somit nicht mit einer Verpflichtung zur Kostenübernahme durch die Grundversicherung verbunden. Das bedeutet, dass diese Personen vor solchen Impfungen in dieser speziellen Situation auf diese Abweichungen und Besonderheiten hingewiesen werden sollen.

1. Prävention impfverhütbarer Erkrankungen vor Transplantation

Ziel: Erfassung des Impfschutzes und möglichst rasches Nachholen fehlender Impfungen.

Im Stadium der chronischen aber stabilen Grunderkrankung soll der Impfstatus erfasst und die ausstehenden Impfungen sollen baldmöglichst nachgeholt werden.

Bei fortschreitender Erkrankung und zunehmender Organinsuffizienz sollen der Impfstatus dokumentiert (Impfausweis oder www.meineimpfungen.ch) und die fehlenden Impfungen (Basisimpfungen, ergänzende Impfungen und Impfungen für Risikogruppen inkl. Influenza, Hepatitis B und Varizellen gemäss schweizerischen Impfplans) so rasch wie möglich verordnet und in minimalen Abständen verabreicht werden (Tabelle 2). Zudem ist bei bereits erhöhtem Erkrankungsrisiko und allenfalls verminderter Impfantwort die Bestimmung und Dokumentation von Impfantikörper-Titern (gegen Tetanus, Hepatitis B, Masern, Röteln und Varizellen, Tabelle 3) empfohlen. Sie erlaubt einerseits die Erkennung von Schutzlücken und do-

kumentiert den Erfolg der durchgeführten bzw. die Notwendigkeit weiterer Impfungen.

Impfdokumentation und Antikörper-Titer (s.o.) müssen bei Listung zur Organtransplantation vorliegen; jetzt besteht die letzte Möglichkeit zur Impfung vor Transplantation des Patienten und seiner engen Kontaktpersonen. Impfungen mit Lebendimpfstoffen sind weniger als 4 Wochen vor und grundsätzlich nach Transplantation nicht mehr möglich. In Tabelle 2 sind die Minimalabstände und somit die kürzeste Zeit zur Erreichung eines Impfschutzes angegeben und in Tabelle 3 die Antikörper-Titer, welche mit Schutz korrelieren. Für Serologien und Antikörper-Titer, welche nicht in der Tabelle aufgeführt sind, bestehen keine verlässlichen Antikörper-Titerwerte, welche mit Schutz korrelieren. Deren Bestimmung ist aus diesem Grund in diesem Zusammenhang nicht empfohlen.

Tabelle 2
Beschleunigtes Impfschema bei Personen vor Transplantation eines soliden Organs

Impfung	Minimalalter	Anzahl Dosen	Schema (Minimalintervall in Monaten)
DTP _a , IPV	6 Wochen (> 7 Jahre dTp _a)	Erste Dosis < 1 Jahr: 4 Dosen ≥ 1 Jahr: 3 Dosen	0, 1, 2, + 1x ≥ 12 Mo ^{1,2} 0, 1, 6 ^{1,2}
dT(p _a) Booster	8 Jahre	1 Dosis alle 10 Jahre	
Hib	6 Wochen	Erste Dosis < 1 Jahr: 4 Dosen 12–59 Monate: 2 Dosen	0, 1, 2, + 1x ≥ 12 Mo ¹ 0, 2
Hepatitis B	Ab Geburt	3 (hexavalenter Impfstoff oder Schnellimpfschema: 4 Dosen; 11–15 Jahre: 2 Erwachsenendosen)	0, 1, 4 (1–3 Grundimpfungen + Booster nach ≥ 4 Mo)
Hepatitis A	6 Monate (off-label < 1J)	2	0, 4
PCV13	6 Wochen (off label > 5 Jahre)	Erste Dosis mit < 1 Jahr: 3–4 Dosen 1 Jahr: 2 Dosen > 1 Jahr: 1 Dosis	0, 1, 2 + 1x ≥ 12 Mo ¹
Influenza	6 Monate	Kinder < 9 Jahre: 2 Dosen im ersten Winter	Wenn 2 Dosen: 4 Wochen Abstand
MMR	6 Monate	2 Dosen	0,1 ^{3,4}
Varizellen	6 Monate	2 Dosen	0,1 ^{3,4}
HPV (Frauen)	9 Jahre	2 Dosen, wenn erste < 15 Jahre 3 Dosen, wenn erste ≥ 15 Jahre	0, (1), 4
Men ACWY Konjugat	1 Jahr (off label < 11 Jahre)	2 Dosen	0, 2

¹⁾ 3 Dosen im 1. Lebensjahr: 4. Dosis a) ≥ 6 Monate nach 3. Dosis und b) ab dem 12. Lebensmonat.

²⁾ Weitere DTP_a-IPV im Alter von 4 (–7) Jahren, siehe Impfplan 2014.

³⁾ Nicht empfohlen bei Notfall-Listung und Transplantation in den nächsten 4 Wochen (Lebendimpfstoffe).

⁴⁾ Wenn 1. Dosis im Alter von < 12 Monaten: 2. Dosis im Alter von 12 Monaten oder 3. Dosis nach dem 12. Lebensmonat.

Tabelle 3
Korrelat für Schutz, das bestimmt, erreicht und dokumentiert werden soll

Impfung	Indikation zur Bestimmung spezifischer Antikörpertiter (IgG)				Spezifischer Antikörper-Titer (Einheit)	Interpretation der Antikörpertiter		
	Fortgeschrittene Organ-erkrankung	Bei Transplantation (Listung)	Nach Nachholimpfung (vor/nach Transplantation)	12 Monate nach Transplantation		Kein Schutz	Gewisser Schutz	Langzeit-schutz
Tetanus	Ja, bei unklarer Anamnese (§)	Ja, bei unbekanntem Titer	Ja	Ja	Anti-Tetanus-toxoid (IU/l)	< 100	≥100	≥1000
Haemophilus influenzae Typ b	Ja (Kinder < 5 Jahre) §	Bei unbekanntem Titer (bei Kindern < 5 J)	Ja (Kinder < 5 Jahre)	Ja	Anti-PRP-IgG (mg/l)	< 0.15	≥0.15	≥ 1
Hepatitis B	Ja (#, &)	Ja, bei unbekanntem Titer	Ja (#)	Ja, jährlich (¥)	Anti-HBs-IgG (IU/l)	< 10	≥10 (¥)	≥ 100 (¥)
Masern	Ja	Ja, bei unbekanntem Titer	Ja	Ja	Masern-IgG, in EIA (IU/l)	< 50 (*)	50–149 (*)	≥ 150 (**)
Röteln	Ja	Ja, bei unbekanntem Titer	Ja	Wenn nicht immun vor Transplantation	Roteln-IgG (IU/ml)	< 10		≥10
Varizellen	Ja	Ja, bei unbekanntem Titer	Ja	Ja	VZV-IgG oder VZV-gp (IU/l)	< 50 (*)	50–149 (*)	≥ 150 (*, **)

§ Bei unklarer Anamnese ist eine Kontrolle der Antikörpertiter 4 Wochen nach der Auffrischimpfung empfohlen, um zu entscheiden, ob weitere Auffrischimpfungen notwendig sind.
 # Anti-HBs-Titerbestimmung, wenn die letzte Dosis < 5 Jahre zurückliegt, bzw. 4–12 Wochen nach vollständiger Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung.
 & Inklusive HBsAg und anti-HBc, um eine aktuelle oder frühere Infektion zu erkennen/auszuschliessen.
 ¥ Bei unbekannter Funktion des immunologischen Gedächtnisses bei immunkompromittierten Transplantat-Empfängern sind regelmäßige Auffrischimpfungen notwendig, um bei Expositionsrisiko jederzeit anti-HBs-Titer ≥ 10 IU/l zu gewährleisten.
 * Masern- und VZV-IgG mit kommerziell angebotenen Tests; falls positiv = immun, falls negativ oder zweifelhaft wird empfohlen das Serum für Bestimmung mit einer sensitiveren Methode ins Laboratoire de Vaccinologie des Hôpitaux Universitaires de Genève zu schicken.
 ** Die vorbestehende Masern-/Varizellen-Immunität kann bei Transplantat-Empfängern verloren gehen.

2. Prävention impfverhütbarer Erkrankungen nach Transplantation

Ziel: Erfassung des Impfschutzes und gezielte Vervollständigung (bzw. Nachholen) empfohlener Impfungen. Die durch die Immunsuppression eingeschränkte Immunantwort bei Transplantat-Empfängern führt zu einem erhöhten Erkrankungs- und Komplikationsrisiko durch impfverhütbare Krankheiten aufgrund (1) der Abnahme der vor Transplantation vorhandenen Immunität und (2) durch Exposition gegenüber diesen Krankheiten durch ungeschützte Kontaktpersonen.

Die Evaluation des Impfschutzes nach Transplantation erfolgt mit Hilfe der vor Transplantation dokumentierten Impfungen und Antikörper-Bestimmungen.

Die Immunsuppression bei Transplantatempfängern schränkt die Impfantworten von Impfungen mit inaktivierten Impfstoffen ein und erlaubt grundsätzlich keine Verwendung von Lebendimpfstoffen für Transplantatempfänger. Dennoch zeigen inaktivierte Impfstoffe bei Transplantatempfängern eine Immunantwort. Diese ist im Allgemeinen weniger eingeschränkt für Auffrischimpfungen als für eine Grundimmunisierung. Impfungen sind im Gegensatz zu schweren Infektionen kein Risiko für eine Abstossung des Transplantats. Die Impfung der engen Kontaktpersonen mit Lebendimpfstoffen ist ungefährlich und bietet einen wichtigen zusätzlichen Schutz.

Aufgrund der ungenügenden Immunantwort sollen Impfungen nicht

in den ersten 6 Monaten nach Transplantation (höhere Immunsuppression) verabreicht werden und auch während einer Abstossungsreaktion vermieden werden. Wichtig ist die Durchsicht und Nachführung der Impfdokumentation, um fehlende Impfungen zu erkennen, nachzuholen und einen guten Schutz vor impfverhütbaren Erkrankungen zu gewährleisten.

3. Impfung enger Kontaktpersonen von Transplantatempfängern

Zu den engen Kontaktpersonen gehören sowohl Personen, die im gleichen Haushalt mit Transplantatempfängern leben als auch das Gesundheitspersonal, das sich um sie kümmert. Der Impfstatus der engen Kontaktpersonen sollte entspre-

chend den Empfehlungen im Schweizerischen Impfplan überprüft und so rasch wie möglich vervollständigt werden, um die selbst weniger einfach zu schützenden und dadurch gefährdeteren Transplantatempfänger vor diesen Krankheiten so gut wie möglich abzusichern. Dazu gehören insbesondere die Immunität bzw. Impfungen gegen *Varizellen, Masern, Influenza und Hepatitis B*. ■

Literatur

1. Fishman, J.A., Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357: 2601–2614.

Kommentar

Diese Empfehlungen werden unterstützt von der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie, der Schweizerischen Gesellschaft für Transplantation und Swisstransplant.

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit
Öffentliche Gesundheit
Übertragbare Krankheiten
Sektion Impfprogramme
und Bekämpfungsmassnahmen
Telefon 031 323 87 06

Impfprinzipien und Empfehlungen für Personen mit autoimmun-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen

Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF)
Stand Februar 2014

Bei Personen mit entzündlich-rheumatischen Autoimmunerkrankungen sind Impfungen besonders wichtig. Um zu verdeutlichen, wann welche Impfung unter welcher Behandlung gegeben werden kann, hat die Eidgenössische Kommission für Impffragen eine ausführliche Literaturrecherche in Auftrag gegeben, aus welcher sich Prinzipien und spezifische Impfeempfehlungen für diese Risikopersonen ableiten. Diese sind im Folgenden zusammengefasst.

Personen mit entzündlich-rheumatischen Autoimmunerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen, insbesondere durch Influenza, Pneumokokken, Varizellen, Zoster, Hepatitis B und Humane Papillomaviren (HPV). Das Risiko ist aufgrund ihrer Grunderkrankung und aufgrund ihrer Therapie mit Immunmodulatoren oder Immunsuppressiva erhöht. Die Prävention von Infektionen durch Impfungen bei diesen gefährdeten Patienten ist daher besonders wichtig. Allerdings ist der Impfschutz dieser Patienten oft unvollständig.

Die Impfeempfehlungen, dargestellt in Tabelle 1 und 2, bei Personen mit autoimmun-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen beruhen auf folgenden Prinzipien:

1. Es gibt keine spezifische Kontraindikation gegen Impfungen mit Tot- oder Lebendimpfstoffen bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen ohne immunsuppressive Therapie. Die Sicherheit von Impfungen wurde in grossen Studien nachgewiesen und Impfungen stellen in der Regel keinen Auslöser von Autoimmunerkrankungen oder deren Exazerbation dar.
2. Die Grundimpfeempfehlungen sind auch für Patienten mit autoimmun-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen gültig (u.a. führen Infektionen mit Hepatitis B und HPV bei Immunsuppression zu einem erhöhten Komplikationsrisiko). Zudem sollten speziell für diese Risikogruppe empfohlene Impfungen durchgeführt werden, zum Beispiel die Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken. Im Allgemeinen sollten Konjugat-Impfstoffe (Pneumokokken und Meningitis) dem Polysaccharid-Impfstoff vorgezogen werden, da diese immunogener sind.

3. Die Grundanamnese einer Person mit autoimmun-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen sollte immer eine Impfanamnese beinhalten. Insbesondere sollte dabei auf die Vollständigkeit der Lebendimpfungen (Mumps, Masern, Röteln (MMR), Varizellen, ggf. Gelbfieber) geachtet werden, da diese Impfungen unter Immunsuppression nicht verabreicht werden können. Ggf. sollten serologische Kontrollen stattfinden. Seronegative Patienten, die bereits mit einem Immunsuppressivum behandelt werden und somit nicht geimpft werden können, sollten bestimmte Vorsichtsmassnahmen (Immunglobuline / Virostatika) im Falle eines Kontakts mit einer erkrankten Person erhalten.
4. Für neu diagnostizierte Personen oder solche ohne immunsuppressive Behandlung muss der Impfpass so bald wie möglich nach der Diagnose kontrolliert und fehlende Impfungen nachgeholt werden. Wenn möglich sollten die Impfungen vor dem Start einer immunsuppressiven Therapie komplettiert werden. MMR, Varizellen und ggf. die Gelbfieberimpfung sollten idealerweise mindestens 4–6 Wochen vor dem Start der Immunsuppression verabreicht werden.
5. Für Personen unter immunsuppressiver Therapie wird empfohlen, Impfungen dann zu verabreichen, wenn die Immunsuppression so niedrig wie möglich ist. Dadurch kann die Wirksamkeit erhöht werden. Während Totimpfstoffe in der Regel von Patienten unter Immunsuppression gut toleriert werden, besteht bei Leben-

dimpfstoffen das Risiko einer Replikation und Verbreitung des Impfstamms. Lebendimpfstoffe mit einem hohen Replikationspotential (z. B. Gelbfieber) sollten im Allgemeinen bei Personen unter Immunsuppression vermieden werden. Impfstoffe mit einem niedrigen Replikationspotential (Varizellen / Herpes Zoster, orale Typhusimpfung) können bei bestimmten Patienten unter gewissen Voraussetzungen eingesetzt werden (Tabelle 1).

6. Nach Absetzen oder Pausieren eines Immunsuppressivums sollten unterschiedliche Zeitintervalle vor der Gabe eines Lebendimpfstoffs beachtet werden (Tabelle 2).
7. Da Impfungen bei Personen unter Immunsuppression weniger wirksam sein können, ist nach einer erstmalig erfolgten Impfung eine serologische Kontrolle 4–6 Wochen nach Abschluss des vollen Impfzyklus empfohlen – sofern eine quantitative Serologie verfügbar ist. Korrelate zum Impfschutz (schützende Antikörpertiter) gibt es u.a. für Diphtherie, Tetanus, Pneumokokken, *Haemophilus influenzae b*, Varizellen, Masern, Hepatitis A und B, Tollwut, und Zeckenzephalitis (FSME).
8. Die Immunantwort auf eine Auffrischimpfung wird weniger von einer immunsuppressiven Behandlung beeinflusst als die Immunantwort auf die erstmalige Gabe einer Impfung. Daher sind hier keine serologischen Kontrollen indiziert.
9. Zum Schutz von immunsupprimierten Patienten gehört auch eine Umgebungsimpfung. Auch bei engen Kontaktpersonen sollten die Impfungen überprüft und gegebenenfalls ergänzt werden.

Jedes dieser Prinzipien ist in einem Dokument in englischer Sprache («Vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD)») beschrieben. Dieses ist im Internet einsehbar unter folgender Adresse: www.ekif.ch. ■

Tabelle 1
Immunsuppressiva und Impfungen

	Keine Einschränkung	Bedingte Einschränkung	Kontraindikation
Totimpfstoffe	Alle Immunsuppressiva ausser Rituximab Immunogenität kann reduziert sein	Rituximab¹⁾ Immunogenität ist reduziert für mindestens 6 Monate nach Behandlungsstopp	Keine
Lebendimpfstoffe MMR, Varizellen, Gelbfieber, Herpes Zoster	Kortikosteroide²⁾ Systemisch: nur Kurzzeit oder Niedrigdosis Physiol. Ersatztherapie Nicht systemisch Sulfasalazin Hydroxychloroquin	Methotrexat⁴⁾ Azathioprin⁵⁾ 6-Mercaptopurin⁶⁾	Kortikosteroide³⁾ Systemisch und hohe Dosis und ≥ 2 Wochen Leflunomid Ciclosporin A Mykophenolat Cyclophosphamid Tacrolimus Infliximab Adalimumab Golimumab Certolizumab Etanercept Abatacept Tocilizumab Ustekinumab Anakinra Rituximab

¹⁾ Nach einer Rituximabgabe ist es ratsam, mindestens 6 Monate mit der Gabe eines Totimpfstoffes zu warten. Diese Empfehlung wird nicht aus Sicherheitsbedenken, sondern lediglich aus Gründen der Immunogenität gegeben. Sie basiert auf der Halbwertszeit von Rituximab, auf Studien zur Immunogenität von Totimpfstoffen sowie auf Messungen von CD19+ Zellen unter Rituximab Therapie. Wenn eine Impfung früher als sechs Monate nach Absetzen von Rituximab indiziert ist (z.B. Influenza während Grippesaison), so kann es sinnvoll sein, diese früher zu geben.

²⁾ Kurzzeittherapie < 2 Wochen, Niedrigdosis: Prednisonäquivalent < 20mg/Tag (Erwachsene) bzw. < 0.5mg/kg/Tag (Kinder), physiologische Ersatztherapie, als nicht systemisch gelten topische Anwendungen (Atemwege, Haut, Augen, Ohren) und Injektionen (intraartikulär, Schleimbeutel, Sehnen)

³⁾ Hohe Dosis: Prednisonäquivalent ≥ 20 mg/Tag (Erwachsene), ≥ 0.5 mg/kg/Tag (Kinder)

⁴⁾ Impfung generell kontraindiziert bei > 0.4mg/kg/Woche oder > 20mg/Woche
 Nur Herpes Zoster: Impfung möglich wenn ≤ 0.4 mg/kg/Woche oder ≤ 20 mg/Woche
 MMR, Varizellen, Gelbfieber: In klinisch stabilen Fällen können Lebendimpfungen unter niedrig dosiertem Methotrexat (≤ 0.4 mg/kg/Woche oder ≤ 20 mg/Woche) verabreicht werden. Dieser Ansatz wurde auf der Grundlage von Expertenmeinungen erstellt und ist seit 2006 klinische Praxis im Service de Médecine Internationale et Humanitaire, Hôpitaux Universitaires de Genève. Die Empfehlung wird eine künftige weitere Überwachung erfordern.

⁵⁾ Nur Herpes Zoster: Impfung möglich wenn ≤ 3.0 mg/kg/Tag, darüber oder andere Lebendimpfstoffe: kontraindiziert

⁶⁾ Nur Herpes Zoster: Impfung möglich wenn ≤ 1.5 mg/kg/Tag, darüber oder andere Lebendimpfstoffe: kontraindiziert

Tabelle 2
Zeitraum zwischen Absetzen eines Immunsuppressivums und Lebendimpfung

Medikament	Zeitraum
Kortikosteroide¹⁾ Systemisch: nur Kurzzeit oder Niedrigdosis Physiol. Ersatztherapie Nicht systemisch	Kein Abstand notwendig
Kortikosteroide²⁾ Systemisch und hohe Dosis und ≥ 2 Wochen	Abstand von mindestens 1 Monat
Azathioprin 6-Mercaptopurin Ciclosporin A Mykophenolat Cyclophosphamid Tacrolimus	Abstand von mindestens 3 Monaten ⁴⁾
Sulfasalazin Hydroxychloroquin	Kein Abstand notwendig
Methotrexat	Abstand von mindestens 3 Monaten, Ausnahmen siehe Tabelle 1
Leflunomid³⁾	Abstand von mindestens 2 Jahren
Infliximab Adalimumab Golimumab Certolizumab Abatacept Tocilizumab Ustekinumab Anakinra⁵⁾	Abstand von mindestens 3 Monaten ⁴⁾
Etanercept	Abstand von mindestens 3 Monaten ⁴⁾ , in klinisch stabilen Fällen können Lebendimpfungen früher, > 1 Monat nach Absetzen von Etanercept gegeben werden
Rituximab	Abstand von mindestens 12 Monaten ⁶⁾

Kommentar

Diese Empfehlungen werden unterstützt von der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie.

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit
 Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
 Abteilung Übertragbare Krankheiten
 Sektion Impfprogramme und Bekämpfungsmassnahmen
 Telefon 031 323 87 06

¹ Kurzzeittherapie < 2 Wochen, Niedrigdosis: Prednisonäquivalent < 20mg/Tag (Erwachsene) bzw. < 0.5mg/kg/Tag (Kinder), physiologische Ersatztherapie, als nicht systemisch gelten topische Anwendungen (Atemwege, Haut, Augen, Ohren) und Injektionen (intraartikulär, Schleimbeutel, Sehnen)

² Hohe Dosis: Prednisonäquivalent ≥ 20 mg/Tag (Erwachsene), ≥ 0.5 mg/kg/Tag (Kinder)

³ Aus Sicherheitsgründen sind Lebendimpfungen für mindestens 2 Jahre nach Leflunomidtherapie kontraindiziert. Es gibt aber eine «Auswasch»-Option mit Aktivkohle oder Colestyramin: Nach Sanofi Pasteur MSD kann dabei für die Verabreichung einer Lebendimpfung ähnlich wie bei der Planung einer Schwangerschaft unter Leflunomid vorgegangen werden: «Nach Absetzen der Leflunomid-Therapie – werden 8 g Colestyramin 3-mal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen verabreicht, oder – es werden 50 g Aktivkohlepulver 4-mal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen gegeben.

Unabhängig von dem gewählten Auswaschverfahren, ist im Anschluss ebenfalls eine Überprüfung des Plasmaspiegels durch zwei getrennte Tests im Abstand von mindestens 14 Tagen und eine Wartezeit von 1½ Monaten zwischen dem ersten Messen eines Plasmaspiegels unter 0,02 mg/l und der Befruchtung erforderlich.»

⁴ Da derzeit keine Daten verfügbar sind, basieren diese Empfehlungen vor allem auf Expertenmeinungen und auf den Halbwertszeiten der Arzneimittel

⁵ Aufgrund der kurzen Halbwertszeit (4–6 Stunden) von Anakinra, können Lebendimpfstoffe möglicherweise früher als drei Monate nach Beendigung der Behandlung gegeben werden. Jedoch existieren bisher diesbezüglich nur Daten aus einer Studie, in welcher eine zweite MMR-Impfung in drei Fällen nach Absetzen von Anakinra für 5 Halbwertszeiten sicher und immunogen war.

⁶ Da derzeit keine Daten verfügbar sind, basiert diese Empfehlung auf Expertenmeinung, auf der Halbwertszeit von Rituximab und auf Immunogenitätsstudien von Totimpfstoffen nach Rituximabtherapie. Die Überlegung dahinter ist die folgende: Wenn ein Totimpfstoff wieder eine humorale Immunantwort induzieren kann, so ist anzunehmen, dass die Immunkompetenz auch für eine Impfung mit Lebendimpfstoff ausreichend wiederhergestellt ist.

Betäubungsmittel

Rezeptsperrung

Folgende Rezepte sind gesperrt

Kanton	Block-Nrn.	Rezept-Nrn.
Zürich	144917D	3622901-3622925
Bern	148563D	3714067
Bern	148561D	3714025

Swissmedic
Abteilung Betäubungsmittel

Vulnerable Jugendliche in der Schweiz

Eine Literaturübersicht und Sekundäranalyse der HBSC-Daten 2010

2007 wurde das dritte Massnahmenpaket des Bundes zur Verminderung der Drogenprobleme (MaPaDro III 2007–2011) lanciert. 2008 hat der Bundesrat das Nationale Programm Alkohol 2008–2012 (NPA), das Nationale Programm Tabak 2008–2012 (NPT) sowie das Nationale Programm Ernährung und Bewegung 2008–2012 (NPEB) verabschiedet. 2012 wurden diese Programme bis 2016 verlängert. Kinder und Jugendliche werden dabei als wesentliche Zielgruppe definiert: Der Präventionsansatz Früherkennung und Frühintervention¹ bei gefährdeten Kindern und Jugendlichen (Sekundärprävention) nimmt dabei einen wesentlichen Stellenwert ein.

Früherkennung und Frühintervention zielt darauf ab, Kinder und Jugendliche in anspruchsvollen Lebenssituationen in ihrer Entwicklung sowie gesellschaftlichen Integration zu unterstützen. Die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen wird von mehreren Faktoren beeinflusst. Nicht nur Risikofaktoren, sondern auch Schutzfaktoren sind für die Gesundheit entscheidend. Deswegen ist ein

fundiertes Wissen über Schutz- und Risikofaktoren, respektive vulnerable (gefährdete) Kinder und Jugendliche für eine wirkungsvolle Früherkennung und Frühintervention zentral. Risiko- und Schutzfaktoren können in der Gesellschaft, der Gemeinde, in der Schule, in der Familie, bei den Peers und in der Person selbst liegen. Vor diesem Hintergrund hat das BAG das Forschungsprojekt «Vulnerable Jugendliche in

der Schweiz – Literaturübersicht und Sekundäranalyse der HBSC-Daten» lanciert, welches die folgenden Punkte behandelt:

Erstens: Eine Literaturübersicht und Sekundäranalyse der HBSC-Daten 2010 zur Definition und Darlegung der Merkmale vulnerabler Jugendlicher (11–15 Jährige) durchzuführen. Die Vulnerabilität sollte dabei über folgende drei Variablen definiert werden: persönliche Variable (emotionales Wohlbefinden), familiäre Variable (Beziehung zu den Eltern) und schulische Variable (Verhältnis zur Schule).

Zweitens: Ausgehend vom Vulnerabilitätsgrad der Jugendlichen das Verhältnis zur Prävalenz der verschiedenen Risikoverhalten (Alkohol-, Drogen- und Tabakkonsum, sexuelles Risikoverhalten, Gewalttätigkeit, Suizidverhalten, Essstörungen und Delinquenz) aufzuzeigen.

Drittens: Die individuelle Situation des sozialen Umfeldes und der strukturellen Bedingungen bei Schülerinnen und Schülern, welche regelmässig, respektive keine/kaum psychoaktive Substanzen konsumieren zu ermitteln.

Abbildung 1
Prävalenzen des Konsums von psychotropen Stoffen nach Anzahl Vulnerabilitätskriterien – bei 15-jährigen Knaben und Mädchen (HBSC 2010)

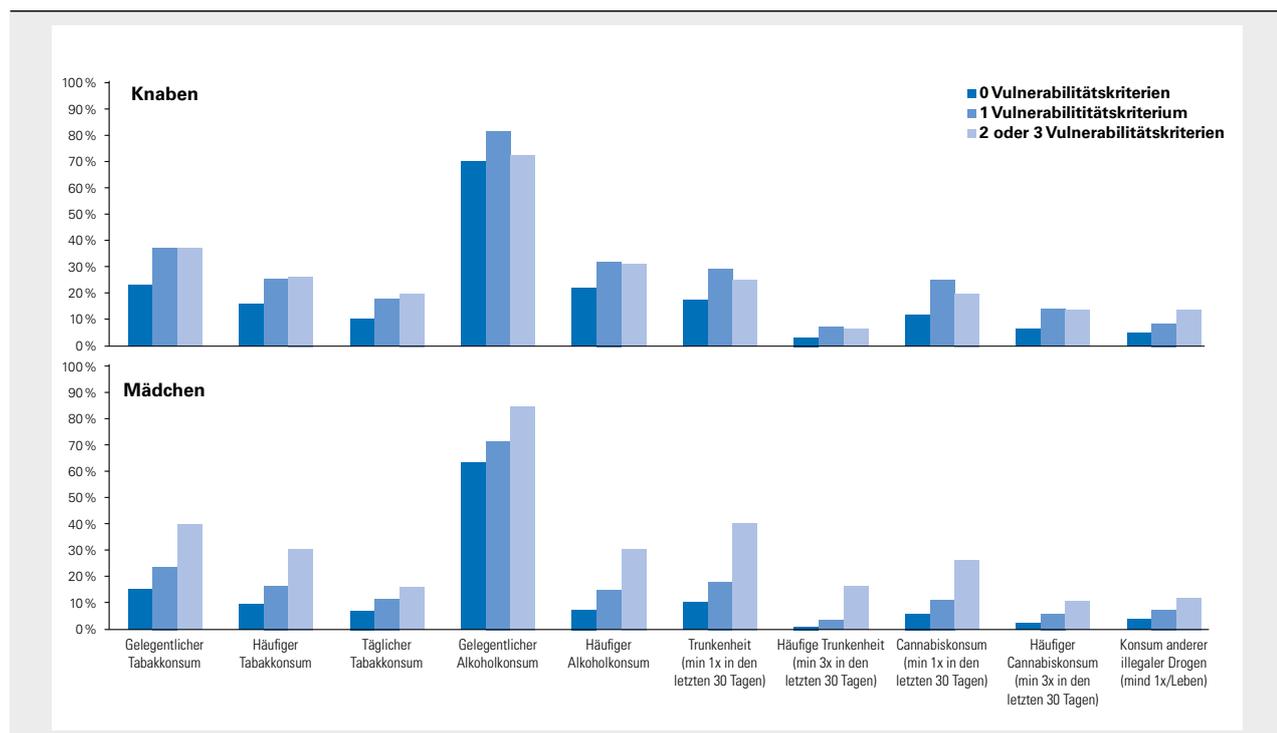
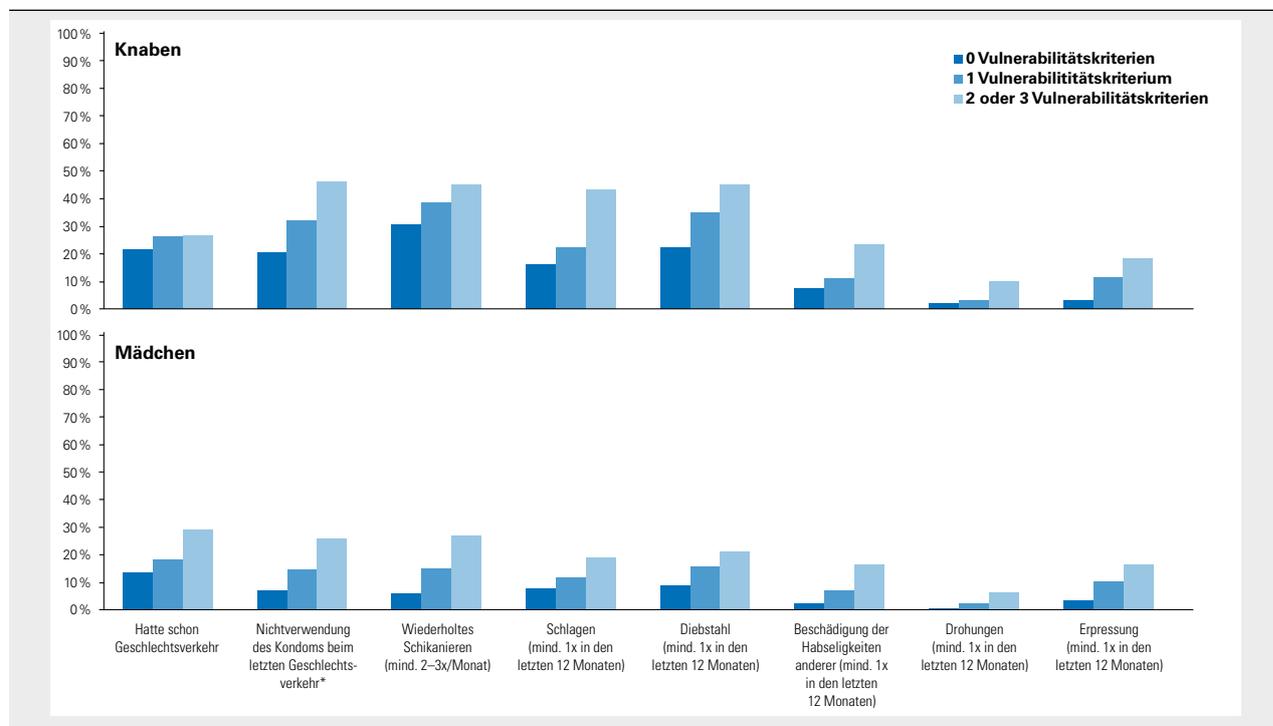


Abbildung 2
Prävalenzen anderer Risikoverhaltensweisen nach Anzahl Vulnerabilitätskriterien – bei 15-jährigen Knaben und Mädchen (HBSC 2010)



* Die Nichtverwendung des Kondoms bei Schülerinnen und Schülern, die bereits Geschlechtsverkehr hatten, sowie die Strategien zum Abnehmen bei Schülerinnen und Schülern, die etwas für die Gewichtsabnahme tun, werden in der Grafik nicht dargestellt, da die Untergruppen eine zu geringe Anzahl «n» aufweisen.

Zu den ersten zwei Punkten wurden ausgehend von den SMASH (Swiss multicenter adolescent survey on health)-02-Daten bereits eine vergleichbare Literaturübersicht und Sekundäranalyse mit älteren Jugendlichen durchgeführt.² Dabei wurde Vulnerabilität auch über die drei Variablen – persönliche Variable, familiäre Variable und schulische Variable – definiert. Diese drei Variablen sind stets mit sämtlichen Risikoverhalten verknüpft, entweder als Risikofaktor oder als Schutzfaktor.

Das Forschungsprojekt wurde von Addiction Suisse umgesetzt.

Ergebnisse der Studie

Ungefähr 7% der 11–15-Jährigen Jugendlichen werden durch diese Studie als besonders vulnerable Jugendliche definiert, wobei die Anzahl betroffener Jugendlicher mit dem Alter steigt. Bei dieser Gruppe handelt es sich per Definition um Jugendliche, die im Vergleich zu anderen Gleichaltrigen grösseren Risiken ausgesetzt sind mit Risikoverhaltensweisen zu experimentieren und/oder diese zu übernehmen, da

sie auf individuellem (emotionales Wohlbefinden), familiärem (Beziehung zu den Eltern) oder schulischem (Verhältnis zur Schule) Niveau Risikofaktoren dieser Verhaltensweisen aufweisen oder ihnen stärker ausgesetzt sind.

Der Zusammenhang zwischen dem Vulnerabilitätsgrad und Risikoverhalten von Jugendlichen wird sehr gut aufgezeigt: Die Prävalenz der Risikoverhaltensweisen steigt mit dem Grad der Vulnerabilität und besonders vulnerable Jugendliche zeigen mehr individuelle und soziale Charakteristiken, die als Risikofaktoren gelten. Als Beispiel zeigt die Auswertung der HBSC-Daten deutlich, dass die Wahrscheinlichkeit Tabak, Alkohol oder Cannabis (beziehungsweise andere illegale Drogen) zu konsumieren, bei besonders vulnerablen Jugendlichen 2 bis 4 Mal grösser ist als bei nicht vulnerablen Jugendlichen.

Die Studie zeigt klar auf, dass die Problematik vulnerable Jugendliche aus einem komplexen Zusammenspiel verschiedener Faktoren erwächst, die Charakteristiken sind

meist mit mehreren Risikoverhalten assoziiert. Ein präventiver Ansatz soll so global wie möglich geschehen und viele Aspekte des täglichen Lebens von Jugendlichen miteinbeziehen.

Handlungsbedarf aus Sicht des BAG

Das Bundesamt für Gesundheit nimmt die Ergebnisse der Studie zur Kenntnis und wird sie in zukünftige Entscheidungen einfließen lassen. Aufgrund der Entwicklungsprozesse, die in der Zeit der Adoleszenz aktuell sind, gelten Jugendliche an sich als vulnerable Gruppe und weisen vermehrt Risikoverhaltensweisen auf. Krisenhafte Phasen und unangebrachte Verhaltensweisen wie Risikoverhalten sind als normale Entwicklungsphänomene zu bezeichnen. Die Grenze ist dort zu setzen, wo die psychische und physische Integrität, Gesundheit sowie insbesondere die Entwicklung der Einzelnen und/oder ihres Umfeldes erheblich gestört ist (vgl. Oltener Charta F&F).³ Das BAG ist sich der Problematik bewusst, dass es Ju-

gendliche gibt, die nebst der altersbedingten Vulnerabilität auch vermehrt Risikofaktoren ausgesetzt sind.

Um die gefährdeten Kinder und Jugendlichen in einer gesunden Entwicklung zu unterstützen, initiiert und fördert das BAG gemeinsam mit verschiedenen Partnern Massnahmen und Projekte zu Gesundheitsförderung und Früherkennung und Frühintervention (F&F). Insbesondere im Bereich der Drogenprävention ist der F&F-Ansatz weit verbreitet und erfolgreich. Früherkennung und Frühintervention wird jedoch zunehmend in einen globalen Kontext gestellt, Projekte die auf einzelne Risikoverhaltensweisen wie z. B. Cannabiskonsum fokussieren greifen zu kurz. Aus diesem Grund ist die Sektion Drogen des Bundesamtes für Gesundheit dabei, die bisherige Strategie zu überdenken und ein Konzept F&F zu erstellen. Die Resultate der Studie zu den vulnerablen Jugendlichen in der Schweiz leisten dazu einen wichtigen Beitrag.

Der Bericht «Vulnerable Jugendliche in der Schweiz – Literaturübersicht und Sekundäranalyse der HBSC-Daten» wird auf der Internetseite des Suchtmonitorings Schweiz und auf der Webseite des BAG unter Forschungsberichte Themenbereich Drogen aufgeschaltet: www.suchtmonitoring.ch, www.bag.admin.ch/themen/drogen/00042/00632/04651/index.html?lang=de ■

Medienkontakt

Bundesamt für Gesundheit
Kommunikation
Telefon 031 322 95 05
media@bag.admin.ch

Fachauskünfte

Bundesamt für Gesundheit
Sektion Drogen
Elise de Aquino
Telefon 031 322 58 00
elise.de-aquino@bag.admin.ch

Autoren

Sucht Schweiz
Aurélie Archimi
Marina Delgrande Jordan

Referenzen

¹ Früherkennung bezeichnet das frühzeitige Wahrnehmen von Belastungen und Anzeichen einer möglicherweise beeinträchtigten psychosozialen Entwicklung von Kindern und Jugend-

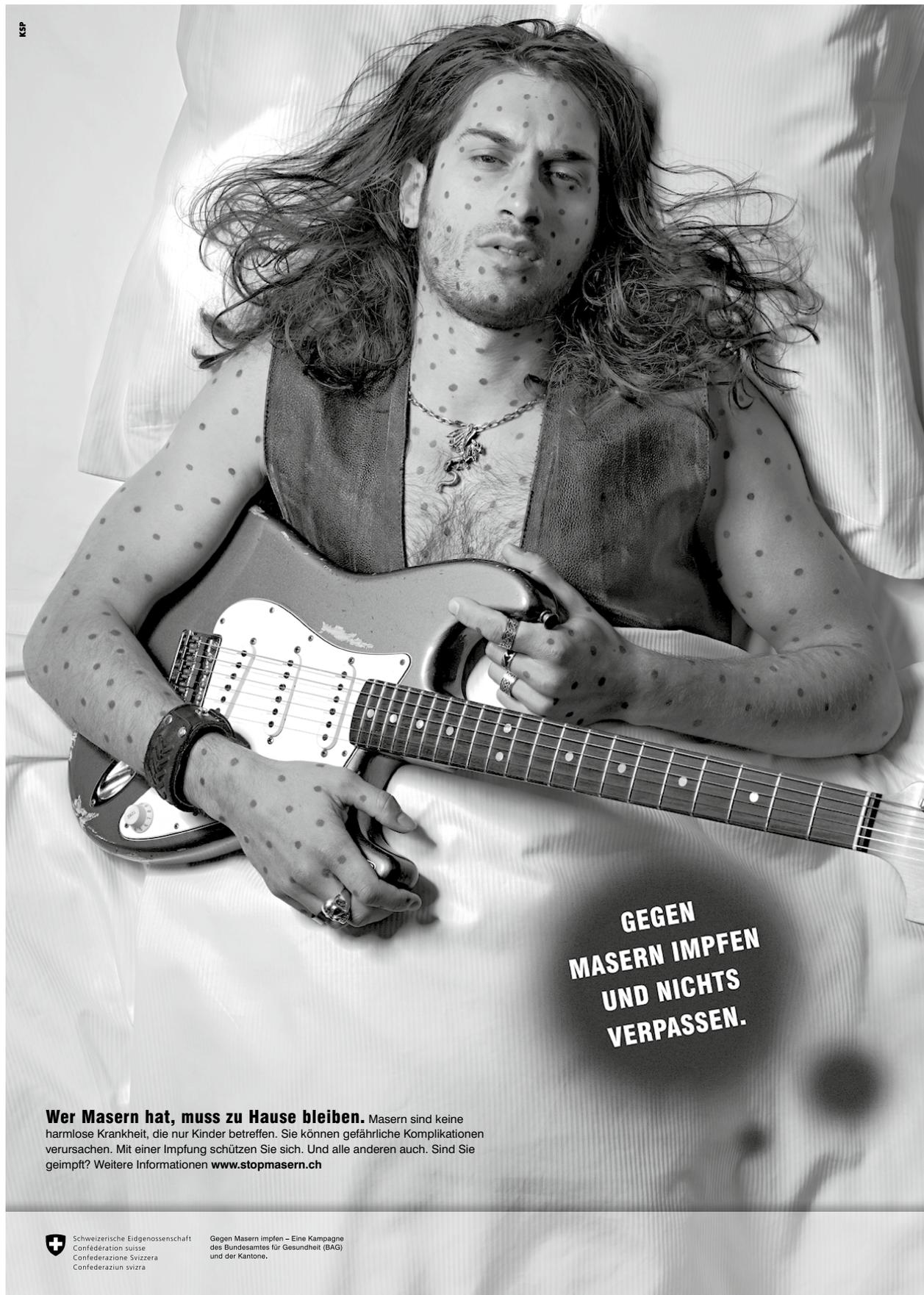
lichen durch ihre Bezugspersonen. Darauf folgt gegebenenfalls eine professionelle Einschätzung durch Fachpersonen und/oder Fachstellen. In der Frühintervention entwickeln Fachleute gemeinsam mit den als gefährdet erachteten Kindern und Jugendlichen sowie ihren Bezugspersonen unterstützende Massnahmen und setzen diese um. Früherkennung und Frühintervention zielt darauf ab, Kinder und Jugendliche in anspruchsvollen Lebenssituationen in ihrer Entwicklung und gesellschaftlichen Integration zu unterstützen.

² Joan-Carles Suris (2006). Vulnerable Jugendliche in der Schweiz: Literaturübersicht und Sekundäranalyse der SMASH-Daten. Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Lausanne.

³ www.bag.admin.ch/jugendprogramme/10043/index.html?lang=de; Unter Dokumente: Diese nationale Charta wird getragen vom Bundesamt für Gesundheit, Fachverband Sucht, GREA, Infodrog, RADIX und Sucht Schweiz. Basis dieses Dokuments ist die Oltnner-Charta, die von den Teilnehmenden der Tagung «Früherkennung und Frühintervention bei gefährdeten Kindern und Jugendlichen» am 16. Juni 2011 in Olten gemeinsam entwickelt und verabschiedet wurde.

Kommunikationskampagne
Gegen Masern impfen und nichts verpassen

Übertragbare Krankheiten



KSP

**GEGEN
MASERN IMPFEN
UND NICHTS
VERPASSEN.**

Wer Masern hat, muss zu Hause bleiben. Masern sind keine harmlose Krankheit, die nur Kinder betreffen. Sie können gefährliche Komplikationen verursachen. Mit einer Impfung schützen Sie sich. Und alle anderen auch. Sind Sie geimpft? Weitere Informationen www.stopmasern.ch

 Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Gegen Masern impfen – Eine Kampagne
des Bundesamtes für Gesundheit (BAG)
und der Kantone.

P.P. A
CH-3003 Bern
Post CH AG

Adresberichtigungen:
BAG Bulletin
BBL, Vertrieb Publikationen
CH-3003 Bern

Bulletin 8/14