

Pneumokokken-Impfung neu für alle Personen ab dem Alter von 65 Jahren als ergänzende Impfung empfohlen

Stand 30.10.2023

Das Wichtigste in Kürze

Neue Impfempfehlung: Die Impfung gegen Pneumokokken-Erkrankungen mit einem konjugierten Pneumokokken-Impfstoff (PCV) wird neu für alle Personen ab dem Alter von 65 Jahren als ergänzende Impfung empfohlen (eine Impfdosis). Die bisherigen Pneumokokken-Impfempfehlungen für Risikopersonen < 65 Jahre und die Basisimpfempfehlung für Kinder bis fünf Jahre bleiben weiter bestehen. Personen, die bereits einen Konjugatimpfstoff im Erwachsenenalter erhalten haben, wird zum aktuellen Zeitpunkt keine weitere Impfdosis empfohlen.

Die zusätzliche altersbasierte Impfempfehlung erfolgt, da höheres Alter ein unabhängiger Risikofaktor für invasive Pneumokokken-Erkrankungen (zum Beispiel Bakteriämie oder Meningitis) und eine Pneumokokken-Pneumonien darstellt. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass eine PCV-Impfung bei ≥ 65 -Jährigen wirksam gegen diese beiden Entitäten schützt.

Kostenübernahme: Die Kostenübernahme einer PCV-Impfdosis als ergänzende Impfung für alle Personen ≥ 65 Jahre wird durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) seit Januar 2024 gemäss Empfehlung übernommen, wenn diese Limitation pro Impfstoff in der Spezialitätenliste aufgeführt ist.

Weiterhin werden die Kosten für die Pneumokokken-Impfung von Risikopersonen im Alter von 5 bis 64 Jahren nicht übernommen.

1 EINLEITUNG

Invasive Pneumokokken-Erkrankungen und Pneumokokken-Pneumonien sind schwere Erkrankungen, welche im Erwachsenenalter insbesondere Personen mit definierten Risikoerkrankungen und ältere Personen betreffen. In der Schweiz wurde bis 2013 allen Personen im Alter ab 65 Jahren eine Pneumokokken-Impfung als Basisimpfung mit einem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff (PPV23) empfohlen. Diese generelle Impfempfehlung wurde 2014 durch das BAG und die EKIF sistiert und durch eine Impfempfehlung für alle Personen mit einem erhöhten Risiko mit einer Impfdosis eines konjugierten Pneumokokken-Impfstoffs (PCV, 13-valent) ersetzt [1]. Argumente für diesen Wechsel waren die geringe Wirksamkeit von PPV23 bei älteren Personen gegen ambulant erworbene Pneumokokken-Pneumonien sowie dass insbesondere Risikopersonen jeden Alters mit einem Konjugatimpfstoff anhaltend geschützt werden sollten. Zudem war 2014 die Schutzwirkung von Konjugatimpfstoffen vor Pneumokokken-Pneumonien bei der Altersgruppe ≥ 65 Jahre noch nicht nachgewiesen und der verfügbare PCV nur für Kinder zugelassen.

Heute stehen klinische Daten zur Verfügung, die aufzeigen, dass eine Dosis PCV ältere Personen wirksam vor invasiven Pneumokokken-Erkrankungen und ambulant erworbenen Pneumokokken-Pneumonien schützt [2]. Zudem bestätigen neuere Daten aus der Schweiz, dass das Alter ein unabhängiger Risikofaktor für schwere Pneumokokken-Infektionen darstellt [3]. Mittlerweile stehen Konjugatimpfstoffe zur Verfügung, welche für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre zugelassen sind. Daher wurde der Nutzen einer altersbasierten Impfempfehlung für Personen ≥ 65 Jahre durch das BAG und die EKIF erneut evaluiert und die aktuelle Risikogruppen-Impfempfehlung überprüft. Ziel der Evaluation war es, die zurzeit bestmögliche Strategie zur Prävention von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen und von Pneumokokken-Pneumonien für diejenigen Personen zu empfehlen, die durch Alter und/oder Grunderkrankungen das grösste Risiko für eine schwere Erkrankung aufweisen.

2 KRANKHEITSLAST VON PNEUMOKOKKEN-ERKRANKUNGEN BEI PERSONEN ≥ 65 JAHRE

2.1 Krankheitsbild

Pneumokokken können schwere invasive Erkrankungen (IPE) verursachen (Bakteriämie, Sepsis, Meningitis) und sind ein häufiger Erreger von ambulant erworbenen Pneumonien («community acquired pneumonia» CAP) bei Erwachsenen. Der Anteil der durch Pneumokokken bedingten CAP wird in Europa bei Erwachsenen je nach Metaanalyse auf 20 % [4], 26 % (nur ≥55-Jährige, [5]) oder 27 % [6] geschätzt. Ca. 25 % der Pneumokokken-Pneumonien verlaufen bakteriämisch [6].

2.2 Methodik zur Bestimmung der Krankheitslast

Verfügbare Daten zu Pneumokokken-Erkrankungen: IPE sind meldepflichtig und werden durch das obligatorische Meldesystem des BAG erfasst, entsprechend der Verordnung des EDI vom 1. Dezember 2015 über die Meldung von Beobachtungen übertragbarer Krankheiten des Menschen (SR 818.101.126) (siehe Leitfaden zur Meldepflicht Meldepflichtige Infektionskrankheiten [admin.ch]). In der Schweiz gibt es kein Überwachungssystem für ambulant erworbene Pneumokokken-Pneumonien. Es stehen jedoch Daten zu hospitalisierten Fällen aus der medizinischen Krankenhausstatistik des Bundesamtes für Statistik (BFS) zur Verfügung. Da nicht bei allen hospitalisierten CAP eine Erregerdiagnostik durchgeführt wird, muss die totale Anzahl hospitalisierter Pneumokokken-Pneumonie-

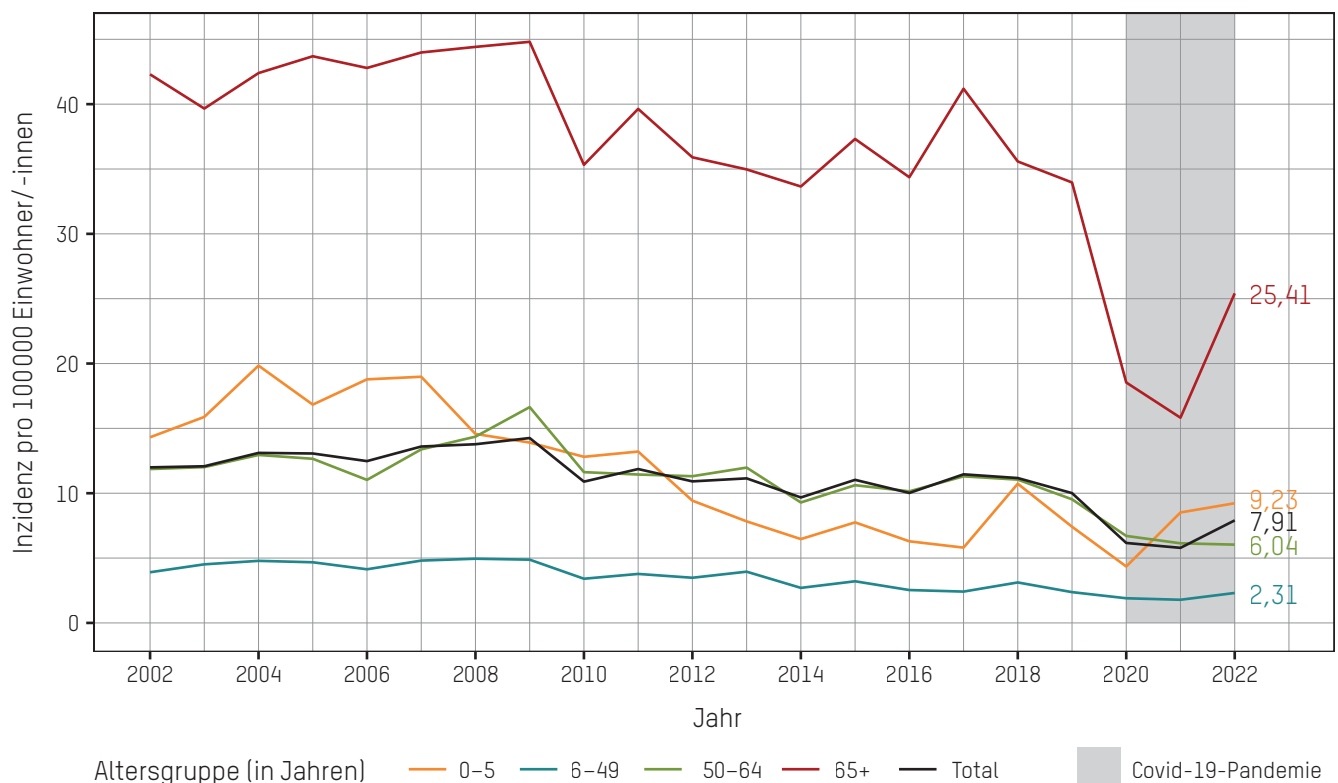
Fälle basierend auf der bekannten Anzahl an hospitalisierten Pneumonie-Fällen ohne bekannten Erreger (bakteriell oder gänzlich unbekannt) extrapoliert werden. Die genutzten ICD-10-GM-Codes («Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification») sind in Tabelle 1 aufgeführt. Für die Evaluation der Krankheitslast wählten das BAG und die EKIF den konservativsten Schätzwert für den Anteil der durch Pneumokokken bedingten CAP (20 %, [4]). Dies ist konform mit der Einschätzung der Impfkommision (STIKO) aus Deutschland für den Zeitraum 2010–2013 [7].

Gewählte Zeitfenster: Die nicht-pharmazeutischen Massnahmen zur Reduktion der Ausbreitung von SARS-CoV-2 hatten einen starken Rückgang der Inzidenz von Pneumokokken-Erkrankungen in den Jahren 2020 und 2021 zur Folge (siehe Abbildung 1 und 2). Für das Jahr 2022 wurde wieder ein deutlicher Anstieg der Inzidenz von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen mit der stufenweisen Aufhebung der Kontrollmassnahmen beobachtet. Daher wurde für die Evaluation der Krankheitslast nur die Statistik der Jahre vor 2020 berücksichtigt.

2.3 Krankheitslast in Bezug auf Alter und Risikofaktoren

Die weitaus grösste Krankheitslast, welche durch schwere Pneumokokken-Erkrankungen verursacht wird, betrifft die Altersgruppe ≥65 Jahre. Im Vergleich zu jüngeren Alters-

Abbildung 1
Totale und altersspezifische Inzidenz (Fälle pro 100 000 Einwohner/-innen) von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen über die Zeit, 2002–2022



gruppen liegt bei ≥ 65 -Jährigen die Inzidenz von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (siehe Abbildung 1) und die geschätzte Inzidenz von Hospitalisationen mit Pneumokokken-Pneumonie (siehe Abbildung 2) zu jedem Zeitpunkt um ein Vielfaches höher.

Das Risiko für invasive Pneumokokken-Erkrankungen steigt mit zunehmendem Alter innerhalb von Personengruppen mit normalem, mittlerem oder hohem Risiko für eine IPE an [8–10]. Eine Schweizer Studie zeigte, dass Alter ≥ 65 Jahre ein unabhängiger Risikofaktor für die Hospitalisation mit einer Pneumokokken-Pneumonie ist [3]. Alter ≥ 65 Jahre erhöht ebenfalls die Dauer des Spitalaufenthalts und die Mortalität bei hospitalisierten Pneumokokken-Pneumonie-Fällen. Das Hospitalisationsrisiko mit einer Pneumokokken-Pneumonie bei Alter ≥ 65 Jahre alleine ist ebenso hoch oder höher als bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder chronischer Nierenerkrankung. Für an-

dere Risikogruppen, wie Personen mit Lungenerkrankungen oder Immunsuppression, ist das Risiko doppelt so hoch oder höher im Vergleich zu Alter ≥ 65 Jahre ohne andere Risikofaktoren.

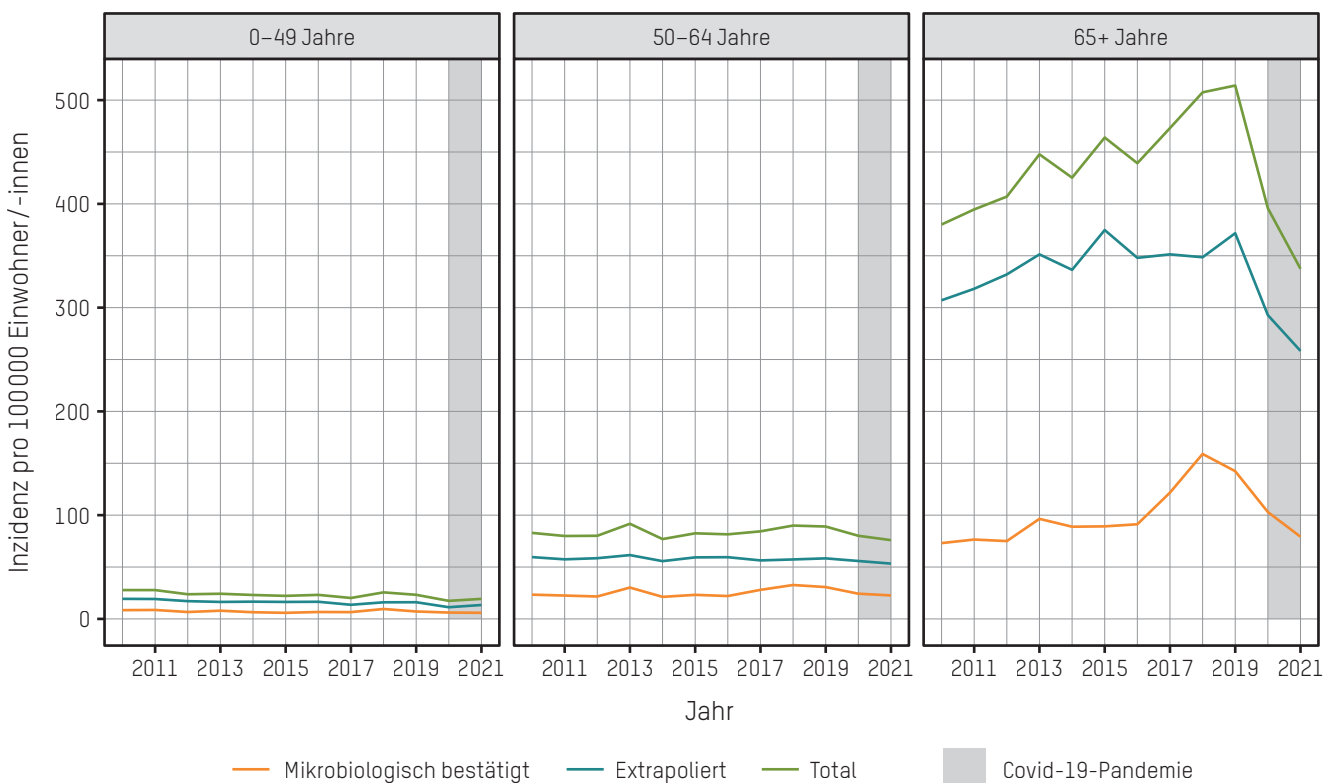
Für ≥ 65 -jährige Personen mit einer oder mehreren Grunderkrankungen ist das Risiko für schwere Pneumokokken-Erkrankung zusätzlich erhöht [3, 8–10].

2.4 Longitudinale Trends

Zwischen 2002 und 2019 ist ein leicht sinkender Trend der Inzidenz von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zu beobachten (siehe Abbildung 1 oder [11]). Die Durchimpfung gegen Pneumokokken in der Schweiz bei ≥ 65 -Jährigen lag 2019 ähnlich niedrig wie vor der Einführung der Risikogruppen-Impfempfehlung in Jahr 2014 ($< 10\%$ [12]). Daher wird angenommen, dass primär der indirekte Herdenschutzeffekt durch die generelle Pneumokokken-Impfung

Abbildung 2

Geschätzte totale jährliche Inzidenz von hospitalisierten, ambulant erworbenen Pneumokokken-Pneumonien (PP) in den Altersgruppen 0–49, 50–64 und ≥ 65 Jahre über die Zeit, 2010–2021



Erläuterung der angegebenen Inzidenzen:

Mikrobiologisch bestätigte Inzidenz von hospitalisierten PP: basiert auf Fällen mit ICD-10 Code J13 (Pneumonie durch *Streptococcus pneumoniae*).

Extrapolierte Inzidenz von hospitalisierten PP: basiert auf 20% der Fälle mit Pneumonie-Diagnosen ohne bekannten Erreger*.

Totale Inzidenz (geschätzt) von hospitalisierten PP: Summe der mikrobiologisch bestätigten und extrapolierten Inzidenz.

Datenquelle: Bundesamt für Statistik, Medizinische Statistik der Krankenhäuser: Haupt- und Nebendiagnosen von Pneumokokken-Pneumonien (PP) und Pneumonien ohne bekannten Erreger.

* Genutzte ICD-10-GM Codes für Pneumonien ohne bekannten Erreger: J15 (Pneumonie durch Bakterien, anderenorts nicht klassifiziert), J158 (Sonstige bakterielle Pneumonie), J159 (Bakterielle Pneumonie, nicht näher bezeichnet), J180 (Bronchopneumonie, nicht näher bezeichnet), J181 (Lobärpneumonie, nicht näher bezeichnet), J188 (Sonstige Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet), J189 (Pneumonie, nicht näher bezeichnet).

von Kindern < 5 Jahre diesen Rückgang verursacht hat [13]. Im Gegensatz zu IPE wird eine Zunahme der Inzidenz von nachgewiesenen wie geschätzten Hospitalisationen mit Pneumokokken-Pneumonie in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre über die Zeit von 2010 bis 2019 beobachtet (siehe Abbildung 2).

2.5 Anzahl Fälle, Todesfälle und Inzidenz von Pneumokokken-Erkrankungen bei ≥ 65-Jährigen

Invasive Pneumokokken-Erkrankungen

Basierend auf den Daten aus dem obligatorischen Meldesystem des BAG für den Zeitraum 2017–2019 liegt die mittlere jährliche Inzidenz von IPE in der Schweiz bei 36 Fällen pro 100 000 ≥ 65-Jährigen (siehe Tabelle 1). Dies entspricht 574 IPE-Fällen pro Jahr in dieser Altersgruppe. Im gleichen Zeitraum wurden durchschnittlich 68 IPE-assoziierte Todesfälle pro Jahr in der Altersgruppe der ≥ 65-Jährigen gemeldet, welches einer *Case-Fatality-Ratio* von 12 % entspricht. Um die 70 % der gemeldeten IPE-Fälle waren Risikopersonen.

Ambulant erworbene Pneumokokken-Pneumonien

Hospitalisationen mit mikrobiologisch bestätigter Pneumokokken-Pneumonie: Im Zeitraum 2017–2019 wurden im jährlichen Mittel 2236 hospitalisierte und bestätigte Pneumokokken-Pneumonien in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre registriert. Dies entspricht einer Inzidenz von 141 Fällen pro 100 000 ≥ 65-Jähriger. In diesem Zeitraum wurden durchschnittlich 53 Todesfälle mit dem ICD Code J13 pro Jahr gemeldet, was einer *Case-Fatality-Ratio* von 2,4 % entspricht.

Geschätztes Total von Hospitalisationen mit Pneumokokken-Pneumonie: Im Zeitraum 2017–2019 betrug die geschätzte totale Inzidenz von hospitalisierten Pneumokokken-Pneumonien 498 Fälle pro 100 000 ≥ 65-Jährigen. Dies entspricht durchschnittlich 7899 Hospitalisationen mit Pneumokokken-Pneumonie im Alter ≥ 65 Jahre pro Jahr (siehe Tabelle 1). Es ist nicht bekannt, wie viele der hospitalisierten Pneumokokken-Pneumonie-Fälle zu den Risikopersonen gehören.

Geschätztes Total von ambulant erworbenen Pneumokokken-Pneumonien (hospitalisiert und/oder ambulant behandelt). Die totale Inzidenz von ambulant erworbenen Pneumokokken-Pneumonien in der Schweiz wird auf 1346 pro 100 000 ≥ 65-Jährige geschätzt (= 21 348 Fälle pro Jahr). Die Extrapolation basiert auf der geschätzten totalen Anzahl von Hospitalisationen mit Pneumokokken-Pneumonie (siehe Tabelle 1) und der konservativen Annahme, dass 37 % von Personen im Alter ≥ 65 Jahre mit einer Pneumokokken-Pneumonie hospitalisiert werden müssen [14]. Daraus ergibt sich eine geschätzte Inzidenz von ambulant behandelten Pneumokokken-Pneumonien von 848 Fällen pro 100 000 ≥ 65-Jährigen für die Schweiz. Dies entspricht 13 449 Fällen pro Jahr.

Im Vergleich von schweren Pneumokokken-Erkrankungen zeigt sich, dass in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre sowohl die Inzidenz von mikrobiologisch bestätigten, hospitalisierten Pneumokokken-Pneumonien wie auch die totale Inzidenz (geschätzt) von Hospitalisationen mit Pneumokokken-Pneumonie wie zu erwarten wesentlich höher ist als diejenige von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (um den Faktor 3,5 beziehungsweise 14). Obwohl die *Case-Fatality-Ratio* bei Pneumokokken-Pneumonien deutlich geringer ist, führen hospitalisierte, mikrobiologisch nachgewiesene Pneumokokken-Pneumonien zu einer ähnlich hohen Anzahl an Todesfällen pro Jahr wie IPE.

Tabelle 1
Anzahl Fälle, Todesfälle und Inzidenz von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen und hospitalisierten Pneumokokken-Pneumonien bei ≥ 65-Jährigen (Jährliche Mittel 2017–2019)

	Anzahl Fälle/ Todesfälle pro Jahr (CFR)	Inzidenz (Mortalität)	Datenquelle
Invasive Pneumokokken-Erkrankung	574 Fälle/ 68 Todesfälle (12%)	36/100 000 (4,3/100 000)	BAG: Obligatorisches Meldesystem
Pneumokokken-Pneumonien (hospitalisiert)			BFS: Medizinische Statistik der Krankenhäuser (Haupt- und Nebendiagnosen von ausgewählten Pneumonie-ICD-Codes)
Mikrobiologisch-bestätigt ¹	2236 Fälle/ 53 Todesfälle (2,4%)	141/100 000 (3,3/100 000)	
Extrapoliert ²	5562 Fälle	357/100 000	
Total (geschätzt)	7899 Fälle	498/100 000	

CFR = *Case-Fatality-Ratio*

¹ ICD-10-GM-Code J13: Pneumonie durch *Streptococcus pneumoniae*

² 20 % von CAP mit unbekanntem Erreger (bakteriell oder gänzlich unbekannt). ICD-10-GM-Codes: J15=Pneumonie durch Bakterien, anderenorts nicht klassifiziert; J158=Sonstige bakterielle Pneumonie; J159=Bakterielle Pneumonie, nicht näher bezeichnet; J180=Bronchopneumonie, nicht näher bezeichnet; J181=Lobärpneumonie, nicht näher bezeichnet; J188=Sonstige Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet; J189=Pneumonie, nicht näher bezeichnet.

3 KONJUGATIMPFSTOFFE UND SEROTYPEN-ABDECKUNG PRO IMPFSTOFF

3.1 Konjugatimpfstoffe in der Schweiz für Erwachsene ≥ 65 Jahre

In der Schweiz sind aktuell zwei konjugierte Pneumokokken-Impfstoffe erhältlich (ein 13- und 15-valenter PCV), welche für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre zugelassen sind. Ein 20-valenter PCV hat in der EU und den USA die Zulassung erhalten (ein Antrag zur Zulassung in der Schweiz ist von der Firma eingereicht). Die in den Impfstoffen enthaltenen Serotypen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Zur Verstärkung der Immunantwort sind die einzelnen Pneumokokken-Polysaccharide an ein nicht-toxisches Diphtherietoxin (CRM197) konjugiert.

3.2 Serotypenabdeckung von Pneumokokken-Erkrankungen pro Konjugatimpfstoff bei ≥ 65 -Jährigen

Für mehr als zwei Drittel der im obligatorischen Meldesystem erfassten Fälle von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen sind die ursächlichen Serotypen bekannt und können auf die Gesamtzahl extrapoliert werden. Für Hospitalisationen mit Pneumokokken-Pneumonie stehen keine Schweizer Daten zu den ursächlichen Serotypen zur Verfügung. Es wird angenommen, dass die Serotypenverteilung ähnlich ausfällt wie für invasive Pneumokokken-Erkrankungen.

Serotypenverteilung der IPE-Fälle ≥ 65 Jahre und Abdeckung durch Konjugatimpfstoffe

Seit Einführung der PCV13-Impfung bei Kindern im Jahr 2010 (und der Risikogruppen-Empfehlung im Jahr 2014) hat sich die Serotypenverteilung bei invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei ≥ 65 -Jährigen über die Zeit deutlich verändert [11]. Im Zeitraum 2010–2019 hat sich der relative Anteil von IPE-Fällen, welcher durch im PCV-13 enthaltene Serotypen verursacht wurde, von über 60 % um die Hälfte reduziert (siehe Abbildung 3). Somit waren 2019 rund 72 % der IPE durch Serotypen verursacht, die nicht im PCV13 enthalten sind. Im gleichen Jahr war die Serotypenabdeckung durch PCV15 um 15 Prozentpunkte und diejenige von PCV20 um 39 Prozent-

punkte höher als die Abdeckung durch PCV13. Diese Entwicklung der Serotypenverteilung und Impfstoffabdeckung deckt sich mit epidemiologischen Daten von Impfstoffherstellern aus Ländern, welche ebenfalls eine generelle Impfempfehlung mit PCV13 für Kinder implementiert haben [15, 16].

Im jährlichen Mittel der Jahre 2017 bis 2019 verursachten die folgenden Serotypen am häufigsten IPE-Fälle (siehe Abbildung 4): Serotyp 3 (100 Fälle, in allen PCV enthalten), Serotyp 8 (80 Fälle, nur in PCV20) und 22f (64 Fälle, in PCV15 und PCV20 enthalten). Gegen von Serotyp 3 verursachte IPE ist der Impfschutz von PCV13 bei Kindern [17] und Erwachsenen ≥ 65 Jahre (siehe Tabelle 3) im Vergleich zu anderen Serotypen geringer.

Geschätzte Anzahl von Hospitalisationen mit Pneumokokken-Pneumonie bei ≥ 65 -Jährigen, welche durch einen Konjugatimpfstoff abgedeckt wären

Basierend auf dem Impf-Serotypenanteil bei IPE-Fällen im jährlichen Mittel des Zeitraums 2017 bis 2019 (PCV13: 32 %, PCV15: 44 %, PCV20: 66 %) wurde geschätzt, dass pro Jahr 2528 Hospitalisationen mit Pneumokokken-Pneumonien durch PCV13-, 3475 Hospitalisationen durch PCV15- und 5213 Hospitalisationen durch PCV20-Serotypen verursacht werden.

Tabelle 2

Übersicht über Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe für Erwachsene mit Anzahl, Art und Dosierung enthaltener Polysaccharid-Serotypen sowie aktuelle Zulassung (Stand 30.10.23)

Typ	Anzahl Serotypen	Enthaltende Serotypen	Dosierung pro Serotyp	Aktuelle Zulassung für Erwachsene ³	
				Alter	Impfschema
PCV	13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	2,2 µg, ausser 4,4 µg 6B ¹	≥ 65 Jahre	1 Dosis / keine Auffrischimpfung
	15	zusätzlich: 22F, 33F	2,0 µg, ausser 4,0 µg 6B ²		
	20	zusätzlich: 8, 10A, 11A, 12F, 15B	2,2 µg, ausser 4,4 µg 6B ¹	Antrag auf Zulassung für Alter ≥ 65 Jahre gestellt	

PCV=Pneumokokken-Konjugatimpfstoff

¹ CRM197-Konzentration: 32 µg.

² CRM197-Konzentration: 30 µg.

³ PCV-Impfschemata für Kinder < 5 Jahre: siehe [Schweizerischer Impfplan](#).

Abbildung 3

Anteil (in %) von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei ≥ 65 -jährigen Personen über die Zeit (2002–2021), welche durch die Serotypen in den verschiedenen Konjugatimpfstoffen abgedeckt gewesen wären

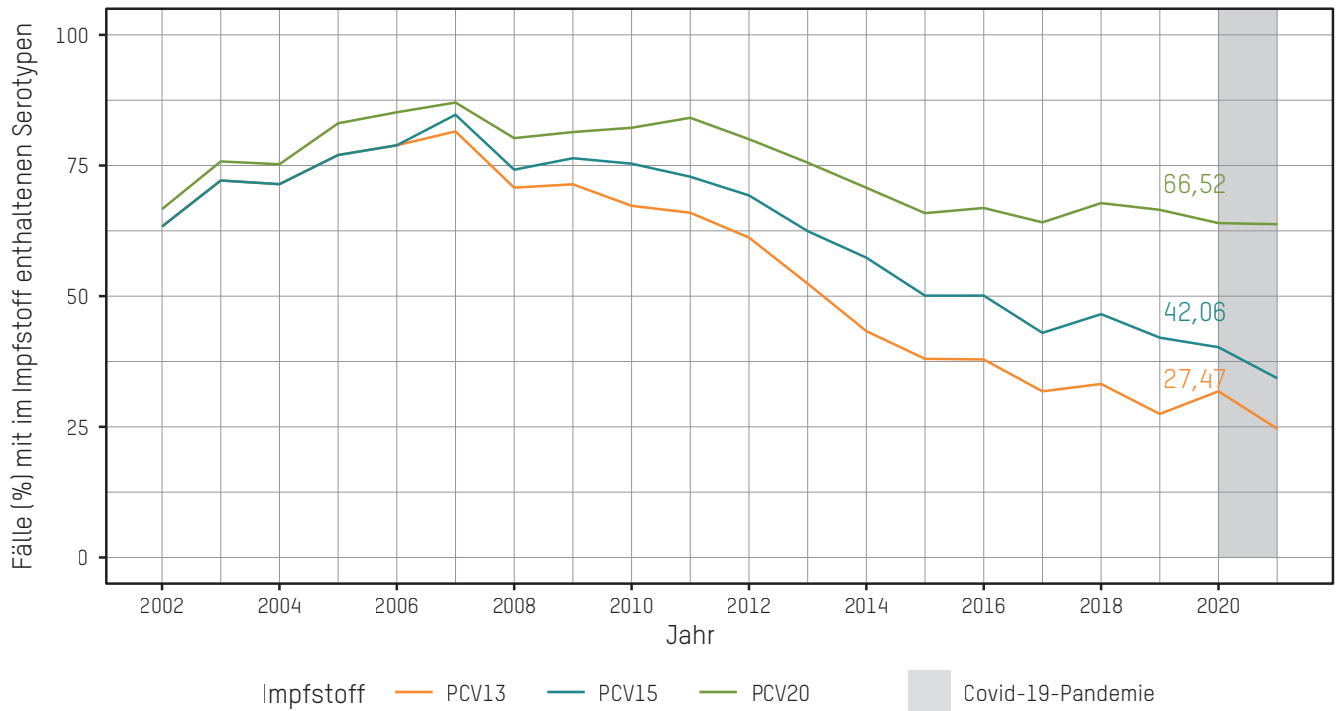
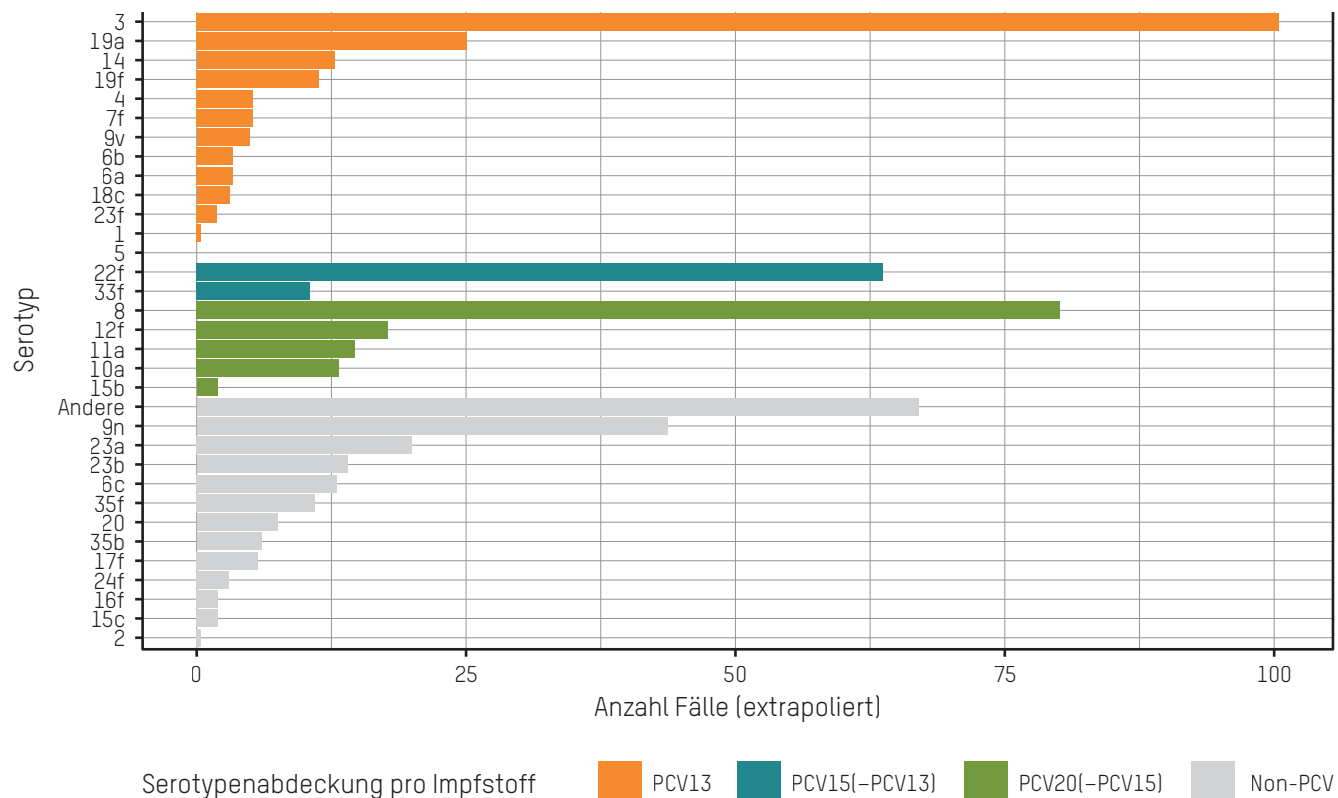


Abbildung 4

Extrapolierte Anzahl von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen im Alter ≥ 65 Jahre pro Serotyp, welche durch einen Konjugatimpfstoff (PCV) abgedeckt sind (Jährliche Mittel 2017–2019)



4 WIRKSAMKEIT UND IMMUNOGENITÄT VON KONJUGATIMPFSTOFFEN BEI ERWACHSENEN ≥ 65 JAHRE

4.1 Wirksamkeit

Zum aktuellen Zeitpunkt stehen Wirksamkeitsstudien mit Konjugatimpfstoffen für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre ausschliesslich für PCV13 zur Verfügung. Für PCV15 und den noch nicht zugelassenen PCV20 gibt es nur Studien, die zeigen, dass die Impfstoffe vergleichbar gute Antikörperantworten gegen die enthaltenen Antigene auslösen wie der PCV13.

Klinische Wirksamkeit (efficacy): Eine grosse randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie untersuchte die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von PCV13 bei älteren Erwachsenen (≥ 65 Jahre) gegen IPE und PP (*Community-acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults* (CAPITA) [2, 18]: Teilgenommen an dieser Studie hatten bisher ungeimpfte Personen mit oder ohne chronische Grunderkrankungen, mit Ausnahme von immunsupprimierten Personen.

Nach einer Dosis PCV13 lag die Impfwirksamkeit («*Vaccine efficacy*» VE) gegen Serotypen, die im Impfstoff enthalten sind, bei 75,0 % (95 % CI, 41,4–90,8 %) gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen, 45,6 % (95,2 % CI, 21,8–62,5 %) gegen ambulant erworbene Pneumokokken-Pneumonien und bei 45,0 % (95,2 % CI, 14,2–65,3 %) gegen nicht-bakteriämische (nicht-invasive) Pneumokokken-Pneumonien. Die Dauer des Impfschutzes wurde im Rahmen dieser Studie bis fünf Jahre nach der Impfung erfasst und zeigte, dass die Wirksamkeit gegen IPE und Pneumokokken-Pneumonien auf ähnlich hohem Niveau stabil blieb. Weitere Daten zum Langzeitschutz stehen aktuell nicht zur Verfügung.

Wirksamkeit in der Praxis («*Effectiveness*»): Test-negative Fallkontrollstudien bestätigen die Wirksamkeit von PCV13 gegen Hospitalisation mit einer Impf-Serotypen-Pneumokokken-Pneumonie in Altersgruppen älter als 64 Jahre [19, 20]. Der Schutz eines Konjugatimpfstoffs vor einer Hospitalisation mit einer Pneumokokken-Pneumonie, die durch Serotyp 3 verursacht wird, liegt gemäss einer Metaanalyse mit 52,5 % (95 %, CI: 6,2–75,9 %) deutlich niedriger als gegen die anderen Impferotypen [21]. Trotz hoher Durchimpfung von Kindern mit PCV13 verursacht Serotyp 3 die meisten IPE und assoziierte Todesfälle bei Erwachsenen ≥ 65 Jahren (siehe Abbildung 4).

Der indirekte Schutz von Erwachsenen ≥ 65 Jahre gegen Serotyp 3 durch die Impfung von Kindern scheint weniger hoch zu sein im Vergleich zu den anderen in PCV13 enthaltenen Serotypen.

4.2 Immunogenität

Bisher konnte kein immunologisches Schutzkorrelat für die Pneumokokken-Impfung von Erwachsenen etabliert werden [18]. Es wird jedoch von Zulassungsbehörden anerkannt, dass Impfstoffe, die vergleichbare Antikörpermengen induzieren wie ein nachweislich klinisch wirksamer Impfstoff, höchstwahrscheinlich auch wirksam sind. Dies wird in sogenannten «immuno bridging»-Studien untersucht. Für PCV15 und PCV20 existieren bisher nur «immuno bridging»-Studien.

PCV13: In einer immunologischen Studie mit PCV13 innerhalb von CAPITA [22] wurden Serotypen-spezifische opsonophagozytische Aktivitäts(OPA)-Titer und Immunglobulin-G(IgG)-Konzentrationen vor und 1, 12 und 24 Monate nach der Impfung in drei verschiedenen Alterskohorten von Erwachsenen ≥ 65 Jahre bestimmt. Es wurden 1006 Teilnehmende, die PCV13 erhielten, mit 1005 Ungeimpften als Kontrolle verglichen. Es wurde gezeigt, dass eine einzelne Dosis PCV13 bei immunkompetenten Erwachsenen ≥ 65 Jahren zu einem signifikanten Anstieg der OPA-Titer und IgG-Konzentrationen führt. Zwei Jahre nach Impfung wurden unabhängig von Alter und chronischen Komorbiditäten ähnlich hohe Titer für alle 13 Serotypen beobachtet.

PCV15: In randomisierten kontrollierten Studien der Phasen II [23] und III [24, 25] wurde die Immunogenität einer Dosis PCV15 im Vergleich zu einer Dosis PCV13 bei gesunden Erwachsenen im Alter von ≥ 50 Jahren untersucht. In diesen drei Studien erfüllte PCV15 im Vergleich zu PCV13 die Kriterien der Nichtunterlegenheit für die 13 gemeinsamen Serotypen und zeigte eine statistisch signifikant höhere Reaktion gegen die in PCV13 nicht enthaltenen Serotypen 22F und 33F. In der Phase-III-Studie von Platt et al. [24] lag die Immunantwort gegen den in beiden Impfstoffen enthaltenen Serotyp 3 in PCV15-Geimpften ebenfalls statistisch signifikant höher als bei PCV13-Geimpften, jedoch im niedrigen Bereich (1,6-mal höher). Ob dies eine klinische Relevanz hat, ist aktuell unbekannt.

Tabelle 3

Übersicht der Wirksamkeit (VE) von PCV13 (CAPITA-Studie [18] im Vergleich zu PPV23 (Metaanalyse, aus ACIP meeting vom 29.9.2021) gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen und Pneumokokken-Pneumonien im Alter von ≥ 65 Jahre bis fünf Jahre nach der Impfung.

Impfstoff	Wirksamkeit gegen:			
	IPE (durch Impfserotypen)	Serotyp-3-IPD	PP (durch Impfserotypen)	Serotyp-3-PP
PCV13	75 %	26 %	45,6 %	15,6 %
PPV23	59,7 %	?	20 %	?

IPE: invasive Pneumokokken-Erkrankung, PP: ambulant erworbene Pneumokokken-Pneumonie.

PCV20: In einer Phase-II- [26] und einer Phase-III-Studie [27] wurde die Immunogenität einer Dosis PCV20 im Vergleich zu einer Dosis PCV13 (gefolgt von einer Dosis PPV23) bei Erwachsenen im Alter von ≥ 60 Jahren untersucht. In der Phase-III-Studie erhielten 1418 Personen ≥ 60 Jahre eine Dosis PCV20 und einen Monat später ein Placebo sowie 1417 Personen PCV13 und einen Monat später PPV23 [27]. Nicht-Unterlegenheitskriterien wurden einen Monat nach Impfung von PCV20 im Vergleich zu PCV13 für alle gemeinsamen Serotypen erfüllt. Die OPA-Titer fielen nach PCV20 dabei etwas niedriger aus (ca. 10–20 %), dies zeigte sich auch in der Phase-II-Studie. Mit Ausnahme von Serotyp 8 erfüllten alle zusätzlichen PCV-20-spezifischen Serotypen die Nichtunterlegenheitskriterien in der Phase-III-Studie und erreichten höhere OPA-Titer im Vergleich zu PPV23, welches ebenfalls in der Phase-II-Studie beobachtet wurde [26]. Ob die niedrigere Immunantwort gegen Serotyp 8 eine klinische Relevanz hat, ist unbekannt.

5 SICHERHEIT VON KONJUGATIMPFSTOFFEN BEI ERWACHSENEN ≥ 65 JAHRE

PCV13: Die Sicherheit von einer Dosis PCV13 bei Erwachsenen ≥ 65 Jahre wurde ebenfalls in der CAPITA-Studie untersucht [2].

- *Das Auftreten von schweren unerwünschten Impferscheinungen (UIE)* bis 28 Tage nach Impfung wurde bei allen Teilnehmenden der Studie erfasst (davon erhielten 42 240 Personen PCV13). Eine Sicherheitsstudie innerhalb von CAPITA mit 2011 Teilnehmenden überwachte UIE und Todesfälle bis sechs Monate nach Impfung (1006 Personen erhielten PCV13, 1005 ein Placebo). Die Anzahl von schweren UIE und Todesfällen nach PCV13 und Placebo waren in beiden Gruppen ähnlich.
- *Jegliche lokale Impfreaktion* wurde bis sieben Tage nach Impfung in der integrierten Sicherheitsstudie von 38,4 % der PCV13-Geimpften gemeldet. Nach PCV13-Gabe traten an der Einstichstelle am häufigsten Schmerzen auf (bei 36,1 %), gefolgt von Einschränkungen der Armbeweglichkeit (14,1 %), Schwellungen (6,8 %) und Rötungen (4,9 %).
- *Jegliche systemische Reaktion* bis sieben Tage nach PCV13 Gabe wurde von 39,5 % der Geimpften gemeldet. Am häufigsten trat Müdigkeit (18,8 %) auf, gefolgt von generellen, neu auftretenden Myalgien (18,4 %), Kopfschmerzen (15,9 %), Schüttelfrost (9,4 %) und Arthralgie (9,1 %). Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ trat bei 2,9 % der Geimpften auf.

In den USA wird seit 2014 PCV13 für alle Personen ab Alter 65 Jahre empfohlen. Die Überwachung der Sicherheit und Reaktogenität nach Markteinführung von 2012 bis 2015 zeigte, dass die Daten konsistent mit denjenigen aus klinischen Studien sind. Es wurden keine unerwarteten und neuen unerwünschten Impferscheinungen gemeldet [28].

PCV15: Die Sicherheit von PCV15 wurde in drei Phase-III-Studien bei ungeimpften Erwachsenen ≥ 50 Jahren untersucht und mit PCV13 verglichen [24, 25, 29]. In diesen Studien erhielten total 3030 Teilnehmende ≥ 50 Jahre PCV15, darunter waren 1748 Personen ≥ 65 Jahre alt (58 %). Eine Phase-II-Studie untersuchte die Sicherheit von PCV15 im Vergleich zu

PCV13 bei 65-Jährigen, welche vorher PPV23 erhalten haben, 125 Teilnehmende erhielten PCV15 [30].

- *Schwere UIE und Todesfälle* wurden bis sechs Monate nach PCV-Impfung in den Studien mit Erwachsenen ≥ 50 Jahre nachverfolgt und bis einen Monat in der Studie mit ≥ 65 -Jährigen. Das Sicherheitsprofil von PCV15 ist in allen Studien vergleichbar mit dem von PCV13. Eine vorherige PPV23-Impfung hatte keinen Einfluss auf die Sicherheit und Reaktogenität von PCV15 [30].
- *Lokale Impfreaktionen* wurden in den Studien mit Erwachsenen ≥ 50 Jahre bis fünf Tage nach PCV15-Gabe erfasst [24, 25, 29]. In diesen Studien traten nach PCV15-Gabe an der Einstichstelle am häufigsten Schmerzen auf (54–67 %), gefolgt von Schwellungen (12–16 %) und Rötungen (9–11 %). Im Vergleich zu PCV13 traten in diesen Studien nach PCV15-Gabe deutlich häufiger lokale Reaktionen an der Einstichstelle auf.
- *Systemische Impfreaktionen* wurden in den Studien mit Erwachsenen ≥ 50 Jahre bis 14 Tage nach PCV15 erfasst. Nach Gabe von PCV15 wurde am häufigsten Müdigkeit (17–24 %), Myalgie (15–27 %), Kopfschmerzen (12–19 %) und Arthralgie (5–8 %) gemeldet. Im Vergleich zu PCV13 wurde kein Unterschied in der Häufigkeit und Schwere von systemischen Impfreaktionen bei Erwachsenen ≥ 65 Jahre beobachtet.

PCV20: Die Sicherheit von PCV20 wurde bei Erwachsenen ≥ 65 Jahre in folgenden Studien untersucht: eine Phase-II-Studie mit 60- bis 64-Jährigen (221 PCV-Geimpfte, [26]), eine Phase-III-Studie mit Erwachsenen ≥ 18 Jahre (1507 ≥ 60 -jährige PCV20-Geimpfte, [27]) und einer Phase-III-Studie mit bereits gegen Pneumokokken-geimpften ≥ 65 -Jährigen [31].

- *Die Rate von unerwünschten Impferscheinungen* war einen Monat nach Gabe von PCV20 oder PCV13 ähnlich (12,2 % versus 13,1 %), davon wurden in jeder Impfgruppe 1,4 % als schwer eingeschätzt [27].
- *Lokale Impfreaktionen* waren in Häufigkeit und Schweregrad bis zehn Tage nach Verabreichung von PCV20 oder PCV13 bei bisher ungeimpften ≥ 60 -Jährigen ähnlich [26, 27]. Nach Gabe von beiden Impfstoffen waren Schmerzen an der Injektionsstelle die häufigste gemeldete lokale Reaktion bei ≥ 60 -Jährigen (zwischen 50–60 % in beiden Studien). Dieser Anteil liegt deutlich höher als der für PCV13 in der CAPITA-Studie nachgewiesene (36,1 %). Der Unterschied kann durch das jüngere Alter der Studienteilnehmenden erklärbar sein.
- *Systemische Impfreaktionen* waren in Häufigkeit und Schweregrad bis zehn Tage nach Verabreichung von PCV20 oder PCV13 bei ≥ 60 -Jährigen ähnlich [26, 27]. Am häufigsten wurden Myalgien von PCV20- sowie PCV13-Geimpften gemeldet (43,2 % versus 36,5 %). Bei einem einzigen Teilnehmer (PCV13-Empfänger) trat Fieber auf, das zwischen $38,0^\circ\text{C}$ und $38,4^\circ\text{C}$ lag.

Ko-Administration von Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen mit Influenzaimpfstoffen

Studien zeigen für PCV13 [32–34], PCV15 [35] und PCV20 [36] ein vergleichbares Sicherheitsprofil bei Ko-Administration mit Influenzaimpfstoffen im Vergleich zu Einzelgabe. Bei der Ko-Administration sind die Antikörper gegen Pneumokokken leicht tiefer. Der Unterschied erreichte jedoch nur in einer Studie das vordefinierte Unterlegenheitskriterium («inferiority») bei fünf Serotypen, wenn die PCV13-Impfung gleichzeitig mit der Influenzaimpfung gegeben wurde [34]. Ob dieser geringe Unterschied eine klinische Relevanz hat, ist unbekannt. Influenzaimpfstoffe und Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe dürfen gleichzeitig oder an separaten Impfterminen gegeben werden.

6 IMPFSTRATEGIE

Ziel der Pneumokokken-Impfung ist es, einen optimalen individuellen Schutz vor invasiven Pneumokokken-Erkrankungen und vor Pneumokokken-Pneumonien sowie der daraus resultierenden Krankheitslast allen Personen zu bieten, die durch Alter und/oder Grunderkrankungen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben.

Entsprechend der Krankheitslast wird für Personen ≥ 65 Jahre eine altersbasierte und für < 65 -Jährige eine risikofaktorbasierte Impfstrategie mit Konjugatimpfstoffen empfohlen. Für Personen ≥ 65 Jahre wurde die oben genannte Impfstrategie (ergänzende Impfung) aufgrund folgender Argumente bevorzugt:

- Alter ≥ 65 Jahre ist ein unabhängiger Risikofaktor für schwere Pneumokokken-Erkrankungen. Zusätzlich steigt mit dem Alter die Häufigkeit von Grunderkrankungen an, so dass das Risiko für schwere Pneumokokken-Erkrankungen in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre am höchsten ist. Hospitalisationen durch ambulant erworbene Pneumokokken-Pneumonien stehen bezogen auf die Häufigkeit im Vordergrund.
- Neuere Wirksamkeitsdaten zeigen auf, dass ein Konjugatimpfstoff Personen ≥ 65 Jahre ausreichend gut vor ambulant erworbenen Pneumokokken-Pneumonien schützt.
- Im Vergleich zu 2014 stehen Konjugatimpfstoffe zur Verfügung, welche für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre zugelassen sind (siehe Tabelle 2).
- Höher valente Konjugatimpfstoffe wurden als Antwort auf die veränderte Serotypenverteilung entwickelt. Sie können die Anzahl verhinderbarer schwerer Pneumokokken-Erkrankungen in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre weiter erhöhen.
- Es ist davon auszugehen, dass eine altersbasierte Impfstrategie einfacher umsetzbar ist und Personen mit alters- und/oder krankheitsbedingtem Risiko besser erreicht werden. Eine Umfrage zur Durchimpfung im Jahr 2019 weist darauf hin, dass die seit 2014 geltende risikobasierte Impfstrategie unzureichend umgesetzt wird [12].

Für Personen < 65 Jahre wird weiterhin eine risikobasierte Impfstrategie vorgezogen, da in den Altersgruppen unter 65 Jahren Personen mit spezifischen Grunderkrankungen (siehe Schweizerischer Impfplan) das höchste Risiko für eine

schwere Pneumokokken-Erkrankung aufweisen [3, 8–10]. Für diese Zielgruppe steht die Prävention von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen weiterhin im Vordergrund. Die Basisimpfung von Säuglingen und Kindern jünger als 5 Jahre gegen Pneumokokken ist weiterhin zentral zur Verhinderung von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, da durch eine hohe Durchimpfung ein Herdenschutz für ungeimpfte Personen besteht.

7 KOSTENEFFEKTIVITÄT

Eine noch nicht publizierte Analyse der Kosteneffizienz für die Schweiz weist darauf hin, dass die Impfung der Altersgruppe ≥ 65 Jahre mit einem Konjugatimpfstoff im Vergleich zur Nicht-Impfung kosteneffizient ist. Zwei internationale Studien zur Kosteneffizienz kamen zu ähnlichen Ergebnissen [37, 38].

8 IMPFEMPFEHLUNG UND KOSTENÜBERNAHME

Die EKIF und das BAG empfehlen die Pneumokokken-Impfung mit einer einmaligen Impfdosis eines konjugierten Pneumokokken-Impfstoffes (PCV) neu als ergänzende Impfung allen Personen im Alter von ≥ 65 Jahren.

Die altersbasierte Impfung von Personen ≥ 65 Jahre wird als ergänzende Impfung empfohlen, da der individuelle Schutz im Vordergrund steht. Die Impfung wird für diese Altersgruppe nicht als Basisimpfung empfohlen, da der Einfluss auf den Herdenschutz für Ungeimpfte durch die Impfung von Personen im Alter ≥ 65 Jahre als gering eingeschätzt wird, unter anderem, weil Erwachsene seltener kolonisiert sind als Kinder [39].

Unverändert gilt weiterhin die Risikogruppen-Empfehlung für alle Personen unter 65 Jahren mit einer Erkrankung, welche das Risiko für eine invasive Pneumokokken-Erkrankung (IPE) erhöht, sowie die Basisimpfempfehlung gegen Pneumokokken für Kinder jünger als fünf Jahre.

Kostenübernahme einer PCV-Impfdosis als ergänzende Impfung für alle Personen im Alter ≥ 65 Jahre

Die Kosten einer PCV-Impfdosis als ergänzende Impfung für alle Personen ≥ 65 Jahre werden durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung gemäss Empfehlung seit Januar 2024 übernommen, wenn diese Limitation pro PCV Impfstoff in der Spezialitätenliste aufgeführt wird. Zum Zeitpunkt der Publikation dieses Artikels ist dies für den Impfstoff PCV15 der Fall.

Kostenübernahme einer PCV-Impfdosis für Risikopersonen im Alter ≥ 65 Jahre

Die Kosten der PCV-Impfung wird für Risikopersonen im Alter von ≥ 65 Jahren seit dem Frühjahr 2023 für beide aktuell zur Verfügung stehenden PCV-Impfstoffe (PCV13 und PCV15) durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung übernommen.

Kostenübernahme einer PCV-Impfdosis bei Risikopersonen im Alter < 65 Jahre

Die Kosten einer PCV-Impfung von Risikopersonen im Alter von 5 bis 64 Jahren werden weiterhin nicht übernommen. Die Kosten für Personen jünger als fünf Jahre werden von der OKP aktuell für PCV13 übernommen.

Impfschema für die Pneumokokken-Impfung mit einem Konjugatimpfstoff (PCV) für alle Personen im Alter ≥ 65 Jahre als ergänzende Impfung

- *PCV-ungeimpft oder ausschliesslich PPV23-geimpft:* 1 Impfdosis (Mindestabstand von 12 Monaten zwischen PPV23 und PCV)
- *Bereits PCV-geimpft (im Alter < 65 oder ≥ 65 Jahre):* keine weitere Impfdosis

Impfschema für die Pneumokokken-Impfung mit einem Konjugatimpfstoff (PCV) bei Risikopersonen
Das Impfschema für Risikopersonen wurde nicht angepasst und gilt weiterhin (siehe Schweizerischer Impfplan).

Eine Auffrischimpfung mit einem Konjugatimpfstoff oder eine Nachholimpfung mit einem höher valenten Impfstoff wird für Risikopersonen und Personen ≥ 65 Jahre aktuell nicht empfohlen.

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Prävention und Gesundheitsversorgung
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 058 463 87 06

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit: www.bag.admin.ch
Eidgenössische Kommission für Impffragen: www.ekif.ch

Referenzen

- 1 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Pneumokokkenimpfung: Empfehlungen zur Verhinderung von invasiven Pneumokokkenerkrankungen bei Risikogruppen. Bull BAG 2014(8):129–41.
- 2 Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. The New England journal of medicine 2015;372(12):1114–25.
- 3 Albrich WC, Rassouli F, Waldeck F, Berger C, Baty F. Influence of Older Age and Other Risk Factors on Pneumonia Hospitalization in Switzerland in the Pneumococcal Vaccine Era. Frontiers in medicine 2019;6:286.
- 4 Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf, T S, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. European journal of clinical microbiology & infectious diseases official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2013;32(3):305–16.
- 5 Lansbury L, Lim B, McKeever TM, Lawrence H, Lim WS. Non-invasive pneumococcal pneumonia due to vaccine serotypes: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2022;44:101271.
- 6 Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Andreo F et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. PloS one 2013;8(4):e60273.
- 7 Ständige Impfkommision am Robert Koch Institut (RKI). Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren: Epidemiologisches Bulletin; 2016 [updated 2016 Sep 12; cited 2023 Oct 23]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/36_16.pdf?__blob=publicationFile.
- 8 Wagenvoort GHJ, Knol MJ, Melker HE de, Vlamincx BJ, van der Ende A, Rozenbaum MH et al. Risk and outcomes of invasive pneumococcal disease in adults with underlying conditions in the post-PCV7 era, The Netherlands. Vaccine 2016;34(3):334–40.
- 9 Andersen MA, Niemann CU, Rostgaard K, Dalby T, Sørrig R, Weinberger DM et al. Differences and Temporal Changes in Risk of Invasive Pneumococcal Disease in Adults with Hematological Malignancies: Results from a Nationwide 16-Year Cohort Study. Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2021;72(3):463–71.
- 10 Fukuda H, Onizuka H, Nishimura N, Kiyohara K. Risk factors for pneumococcal disease in persons with chronic medical conditions: Results from the LIFE Study. International journal of infectious diseases IJID official publication of the International Society for Infectious Diseases 2022;116:216–22.
- 11 Oyewole OR-A, Lang P, Albrich WC, Wissel K, Leib SL, Casanova C et al. The Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Coverage Heterogeneities on the Changing Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease in Switzerland, 2005-2019. Microorganisms 2021;9(5).
- 12 Zens KD, Baroutsou V, Fehr JS, Lang P. Pneumococcal Vaccination Coverage and Uptake Among Adults in Switzerland: A Nationwide Cross-Sectional Study of Vaccination Records. Frontiers in public health 2021;9:759602.
- 13 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Pneumokokkenimpfung von Kindern unter 5 Jahren neu als Basisimpfung empfohlen. BAG Bulletin 2019(13).
- 14 Tong S, Amand C, Kieffer A, Kyaw MH. Trends in healthcare utilization and costs associated with pneumonia in the United States during 2008-2014. BMC health services research 2018;18(1):715.
- 15 Grant LR, Slack MPE, Theilacker C, Vojcic J, Dion S, Reinert R-R et al. Distribution of serotypes causing invasive pneumococcal disease in older adults from high-income countries and impact of pediatric and adult vaccination policies. Vaccine 2023;41(38):5662–9.

- ¹⁶ Huang L, Wasserman M, Grant L, Farkouh R, Snow V, Arguedas A et al. Burden of pneumococcal disease due to serotypes covered by the 13-valent and new higher-valent pneumococcal conjugate vaccines in the United States. *Vaccine* 2022;40(33):4700–8.
- ¹⁷ Deceuninck G, Brousseau N, Lefebvre B, Quach C, Tapiero B, Bui Y-G et al. Effectiveness of thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine to prevent serotype 3 invasive pneumococcal disease in Quebec in children, Canada. *Vaccine* 2023;41(38):5486–9.
- ¹⁸ Theilacker C, Fletcher MA, Jodar L, Gessner BD. PCV13 Vaccination of Adults against Pneumococcal Disease: What We Have Learned from the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA). *Microorganisms* 2022;10(1).
- ¹⁹ McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Gessner BD et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018; 67(10):1498–506.
- ²⁰ Heo JY, Seo YB, Choi WS, Kim EJ, Jeong HW, Lee J et al. Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Against Pneumococcal Pneumonia Hospitalization in Older Adults: A Prospective, Test-Negative Study. *The Journal of infectious diseases* 2022;225(5):836–45.
- ²¹ McLaughlin JM, Jiang Q, Gessner BD, Swerdlow DL, Sings HL, Isturiz RE et al. Pneumococcal conjugate vaccine against serotype 3 pneumococcal pneumonia in adults: A systematic review and pooled analysis. *Vaccine* 2019;37(43):6310–6.
- ²² van Deursen, Anna M M, van Houten MA, Webber C, Patton M, Scott DA, Patterson S et al. Immunogenicity of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older Adults With and Without Comorbidities in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA). *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2017; 65(5):787–95.
- ²³ Stacey HL, Rosen J, Peterson JT, Williams-Diaz A, Gakhar V, Sterling TM et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2019;15(3):530–9.
- ²⁴ Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A et al. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine* 2022;40(1):162–72.
- ²⁵ Simon JK, Staerke NB, Hemming-Harlo M, Layle S, Dagan R, Shekar T et al. Lot-to-lot consistency, safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy adults aged ≥50 years: A randomized phase 3 trial (PNEU-TRUE). *Vaccine* 2022;40(9):1342–51.
- ²⁶ Hurler D, Griffin C, Young M, Scott DA, Pride MW, Scully IL et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021;73(7):e1489–e1497.
- ²⁷ Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2022; 75(3):390–8.
- ²⁸ Haber P, Arana J, Pilishvili T, Lewis P, Moro PL, Cano M. Post-licensure surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults aged ≥ 19 years old in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2012–December 31, 2015. *Vaccine* 2016;34(50):6330–4.
- ²⁹ Song J-Y, Chang C-J, Andrews C, Diez-Domingo J, Oh M-D, Dagan R et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥50 years: A randomized phase III trial (PNEU-PATH). *Vaccine* 2021;39(43):6422–36.
- ³⁰ Peterson JT, Stacey HL, MacNair JE, Li J, Hartzel JS, Sterling TM et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥65 years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2019;15(3):540–8.
- ³¹ Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥ 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine* 2021; 39(51):7494–502.
- ³² Thompson AR, Klein NP, Downey HJ, Patterson S, Sundarayer V, Watson W et al. Coadministration of 13-valent pneumococcal conjugate and quadrivalent inactivated influenza vaccines in adults previously immunized with polysaccharide pneumococcal vaccine 23: a randomized clinical trial. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2019;15(2):444–51.
- ³³ Schwarz TF, Schmoele-Thoma B. Assessment of functional antibacterial opsonophagocytic antibodies elicited by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with trivalent influenza vaccine in a randomized clinical trial in adults aged ≥ 65 years. *Vaccine* 2013;31(2):291–4.
- ³⁴ Frenck RW, JR, Gurtman A, Rubino J, Smith W, van Cleeff M, Jayawardene D 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* CVI 2012;19(8):1296–303.
- ³⁵ Severance R, Schwartz H, Dagan R, Connor L, Li J, Pedley A et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, administered concomitantly with influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 50 years: a randomized phase 3 trial (PNEU-FLU). *Human vaccines & immunotherapeutics* 2022;18(1):1–14.
- ³⁶ Cannon K, Cardona JF, Yacisin K, Thompson A, Belanger TJ, Lee D-Y et al. Safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine coadministered with quadrivalent influenza vaccine: A phase 3 randomized trial. *Vaccine* 2023;41(13):2137–46.
- ³⁷ Gouveia M, Jesus G, Inês M, Costa J, Borges M. Cost-effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults in Portugal versus «no vaccination» and versus vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2019;15(4):850–8.
- ³⁸ Mangen M-JJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *The European respiratory journal* 2015;46(5):1407–16.
- ³⁹ Yahiaoui RY, den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ, Pringle M, Goossens H et al. Prevalence and antibiotic resistance of commensal *Streptococcus pneumoniae* in nine European countries. *Future microbiology* 2016;11:737–44.