
Aus dem Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand (Kommissarischer Leiter): Prof. Dr. Rüdiger von Kries

Invasive Pneumokokken-Erkrankung im Kindesalter: Herausforderungen in der Ära des
13-valenten Konjugatimpfstoffs

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Raphael Weinberger

aus
Landshut

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries, MSc

Mitberichterstatter: PD Dr. Andreas Wieser
Prof. Dr. Matthias Griese

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 05.09.2019

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	2
Zusammenfassung.....	3
Summary.....	4
Einleitung.....	5
Hintergrund	5
Erreger	5
Impfstoffe	5
Methoden zum Nachweis der Impfstoffwirksamkeit	6
Inzidenzschätzung anhand des Capture-Recapture Ansatzes.....	8
Impfprogramme in Deutschland	9
Bearbeitete Fragestellungen	11
Literatur.....	17
Incidence of invasive pneumococcal disease in 5–15 year old children with and without comorbidities in Germany after the introduction of PCV13: Implications for vaccinating children with comorbidities	22
Vaccine effectiveness of PCV13 in a 3+1 vaccination schedule	23
Invasive pneumococcal disease in children under 16 years of age: Incomplete rebound in incidence after the maximum effect of PCV13 in 2012/13 in Germany.....	24

Abkürzungsverzeichnis

CRC	Capture-Recapture
IPE	Invasive Pneumokokken-Erkrankung
PCV7	7-valenter Pneumokokken- Konjugatimpfstoff
PCV13	13-valenter Pneumokokken- Konjugatimpfstoff
PCV10	10-valenter Pneumokokken- Konjugatimpfstoff
PPV23	23-valenter Pneumokokken- Polysaccharidimpfstoff
RCT	Randomized controlled trial
STIKO	Ständige Impfkommission

Zusammenfassung

Das Bakterium *Streptococcus pneumoniae* ist eine der Hauptursachen für Infektionskrankheiten. Jährlich sterben weltweit mehr als eine Million Kinder und eine halbe Million Erwachsene an invasiver Pneumokokken-Erkrankung (IPE). In Deutschland wurde die Impfung gegen IPE mit dem 2001 eingeführten 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV7) zunächst nur für besonders vulnerable Gruppen empfohlen. Seit 2006 empfiehlt die Ständige Impfkommission eine generelle Impfung aller Kinder. Für Kinder und Erwachsene mit Grunderkrankungen oder für Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf gibt es zusätzliche Impfeempfehlungen. Im Jahr 2009 wurde PCV7 durch einen 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV13) ersetzt.

In dieser kumulativen Dissertation werden die folgenden Aspekte untersucht: 1.) Inzidenz von IPE in Deutschland bei Kindern mit Grunderkrankungen und Identifikation einer adäquaten Impfstrategie 2.) Vergleich der Impfstoffwirksamkeit zweier Impfschemata bezüglich der PCV13-Serotypen 3.) Veränderung der IPE-Inzidenz seit Einführung von PCV13:

Zu 1.) Die Krankheitslast durch IPE bei Kindern mit Grunderkrankungen im Alter von 5 bis 15 Jahren ist mit einer Inzidenz von 0,2/100 000 relativ gering, aber auf Grund der häufig schweren Verläufe in dieser Risikopopulation von besonderer Relevanz. Durch sequentielle Impfung mit PCV13 gefolgt vom 23-valenten Polysaccharidimpfstoff können 70 % dieser Erkrankungen verhindert werden.

Zu 2.) Mit dem in Deutschland empfohlenen 3+1-Impfschema lag die Wirksamkeit für die zusätzlichen sechs in PCV13 enthaltenen Serotypen für mindestens eine Impfung bei 88 % (95 % Konfidenzintervall: [73 %; 95 %]). Sie lag demnach in einem ähnlichen Bereich wie die Schätzer aus dem Vereinigten Königreich mit dem 2+1-Impfschema.

Zu 3.) Nach Einführung von PCV13 nahm die Inzidenz von IPE zunächst bis 2013/14 deutlich ab. Danach kam es zu einem Anstieg der Inzidenz um etwa 30 %. Dieser Wiederanstieg ist auf nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen zurückzuführen und beschränkt sich überwiegend auf Nicht-Meningitis-Fälle. Langfristig ist die Einführung höher-valenter Konjugatimpfstoffe oder eines vom Serotyp unabhängigen Impfkonzpts notwendig.

Summary

Streptococcus pneumoniae is one of the leading causes of infectious diseases worldwide accounting for deaths due to invasive pneumococcal disease (IPD) in more than one million children and half a million adults annually. In Germany, vaccination against IPD with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), introduced in 2001, was initially confined to highly vulnerable groups. Since 2006, the Standing Committee on Vaccination has recommended a vaccination as standard practice for all children. There are additional vaccination recommendations for children and adults with comorbidities or for those at increased risk of developing a severe course of the disease. In 2009, PCV7 was replaced by a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13).

This cumulative dissertation addresses the following issues: 1.) Incidence of IPD in children with comorbidities and identification of an adequate vaccination strategy. 2.) Comparison of the vaccine effectiveness of two vaccination schedules for the PCV13-serotypes. 3.) Changes in IPD incidence since the introduction of PCV13:

Ad 1.) The burden of disease due to IPD in children aged 5 to 15 years with comorbidities is relatively low with an annual incidence of 0.2/100,000. However, due to frequently severe courses of disease it is of particular importance. 70% of these cases can be prevented by sequential vaccination with PCV13 followed by the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

Ad 2.) Within the 3+1 vaccination schedule, recommended in Germany (for PCV13), the effectiveness for the additional six serotypes included in PCV13 for at least one dose was 88% (95% confidence interval [73%, 95%]). Therefore, it was in a similar range as the estimators within the 2+1 vaccination schedule, recommended in the United Kingdom.

Ad 3.) After the introduction of PCV13, the IPD incidence decreased significantly until 2013/14. Thereafter, the incidence increased by about 30%. This increase is due to non-vaccine serotypes and is mostly confined to non-meningitis cases. In the long term, the introduction of higher-valent conjugate vaccines or a serotype-independent vaccine concept is mandatory.

Einleitung

Hintergrund

Erreger

Pneumokokken sind grampositive, paarweise gelagerte Bakterien der Gattung *Streptococcus pneumoniae*. Sie kolonisieren meist asymptomatisch die Schleimhäute des Nasenrachenraums (Nasopharynx) (1, 2). Derzeit sind über 93 verschiedene Kapseltypen (Serotypen) beschrieben (3). Diese Polysaccharidkapseln stellen den primären Virulenzfaktor, das heißt die krankmachende Wirkung der Pneumokokken, dar (3). Die Serotypen können anhand der Neufeld-Quellung-Reaktion, einer spezifischen Labormethode, unterschieden werden (4).

Streptococcus pneumoniae ist weltweit eine der Hauptursachen für Infektionskrankheiten. Jährlich sterben weltweit mehr als eine Million Kinder und eine halbe Million Erwachsene an invasiver Pneumokokken-Erkrankung (IPE), einschließlich Sepsis, Meningitis und bakterieller Pneumonie (5). Nicht-invasive lokale Infektionen wie Sinusitis und Otitis media erhöhen die globale Krankheitslast zusätzlich (5).

Bei einer Erkrankung kommt es zu einer Ausbreitung der im Nasopharynx angesiedelten Pneumokokken in das umliegende Gewebe (nicht-invasive lokale Infektion) oder zu einem Übergang in normalerweise sterile Körperflüssigkeiten (invasive Erkrankung). Übertragungen erfolgen über Tröpfcheninfektion meist von Kind zu Kind und von Kindern zu (älteren) Erwachsenen. Die Übertragung von Erwachsenen auf Kinder ist jedoch ebenfalls möglich (6). Vor der Einführung der Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe fand man Pneumokokken bei bis zu 50 % der Kinder unter zwei Jahren, sowie bei 2 bis 5 % der Erwachsenen (7-9). Am häufigsten treten invasive und nicht-invasive Pneumokokken-Erkrankungen bei kleinen Kindern (0 bis 5 Jahre) und älteren Erwachsenen (> 50 Jahre) auf. Die Serotypen haben eine unterschiedliche Invasivität, das heißt ein unterschiedliches Potential, invasive Erkrankungen zu verursachen (10, 11). Sie unterscheiden sich in ihrer Häufigkeit sowohl regional als auch in den verschiedenen Altersgruppen (12).

Impfstoffe

In den 1980er Jahren wurde der 23-valente Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPV23) als erster Pneumokokken-Impfstoff zugelassen. Als Totimpfstoff enthalten Polysaccharidimpfstoffe die Polysaccharid-Antigene in reiner Form. PPV23 enthält

Polysaccharide der Serotypen 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F und 33F. PPV23 ist für Kinder ab 24 Monaten und Erwachsene zugelassen. Bei Kindern unter zwei Jahren ruft der Impfstoff keine ausreichende Immunantwort hervor. In dieser Altersgruppe, in der die Erkrankungsrate am höchsten ist, kann der Impfstoff daher die pneumokokkenbedingte Krankheitslast nicht effektiv reduzieren (13).

Im Jahr 2000 wurde in den USA ein 7-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV7) auf den Markt gebracht, der die Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F enthält. Konjugatimpfstoffe sind ebenfalls Totimpfstoffe, die Polysaccharid-Antigene werden jedoch chemisch an ein Trägerprotein (CRM197) gebunden („konjugiert“) (14, 15). In Deutschland wurde der Impfstoff 2001 eingeführt. PCVs rufen bei Kindern ab dem zweiten Lebensmonat eine Proteinimmunantwort hervor, das bedeutet, das Immunsystem bildet eigenständig Antikörper gegen die geimpften Serotypen, und führen zu einem immunologischen Gedächtnis. Zusätzlich zur systemischen Immunität gegen Pneumokokken induzieren PCVs auch eine Schleimhautimmunität, die die Ansiedlung der enthaltenen Serotypen verhindert. 2009 wurden in Deutschland zwei höher valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe mit breiterer Serotypenabdeckung eingeführt: ein 10-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV10), einschließlich der PCV7-Serotypen plus die Serotypen 1, 5 und 7F und ein 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV13), der die PCV10-Serotypen plus die Serotypen 3, 6A und 19A umfasst. PCV13 verwendet das gleiche Trägerprotein wie PCV7 (CRM197), während PCV10 Haemophilus influenzae Protein D als Trägerprotein für 8 Serotypen, Tetanustoxoid für Serotyp 18C und Diphtherietoxoid für Serotyp 19F verwendet.

Methoden zum Nachweis der Impfstoffwirksamkeit

Die Effizienz von Impfstoffen (englisch: „vaccine efficacy“) wird definiert als die direkte Wirkung eines Impfstoffes, die in randomisierten-kontrollierten Studien (englisch: randomized controlled trials (RCT)) vor der Zulassung, ermittelt wurde. Hierbei erfolgt die Impfung unter optimalen Versuchsbedingungen. Die Effizienz von Impfstoffen wird geschätzt, indem das Auftreten von Krankheiten zwischen geimpften und nicht geimpften Individuen einer Population verglichen wird. Wenn eine Impfung nach dem Zufallsprinzip verabreicht und eine Verblindung sichergestellt ist, kann angenommen werden, dass etwaige Unterschiede im Krankheitsverlauf auf die direkte Wirkung des Impfstoffes zurückzuführen sind (16). Entscheidend für die Zulassung von PCV7 war der RCT von Black et al., der die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von PCV7 gegen durch Impfstoffserotypen verursachte IPE bestätigte. In der durchgeführten

Intention-to-treat-Analyse lag die Effektivität gegen Impfstoffserotypen in der Studienpopulation bei 94 % (14).

Die Effektivität von Impfstoffen (englisch „vaccine effectiveness“) misst den Schutz durch Impfung in einer bestimmten Bevölkerung und wird nach der Zulassung der Impfstoffe im Feld gemessen. Die Bestimmung geschieht meist anhand von Beobachtungsstudien in Populationsstichproben (17). Die Studiendesigns, die zur Bestimmung der Effektivität verwendet werden können, sind im Folgenden beschrieben. Voraussetzung dafür ist, dass die verglichenen Gruppen zur selben Population gehören und demselben Impfprogramm ausgesetzt sind.

Ein oft angewandtes Design zur Bestimmung der Impfstoffeffektivität ist die Fall-Kontroll-Studie (18). Whiney et al. bestimmten anhand einer gematchten Fall-Kontroll-Studie die Impfstoffwirksamkeit von PCV7 gegen verschiedene Serotypen sowie die Wirksamkeit verschiedener Impfschemata (19). Unter Matching versteht man die Zuordnung einer oder mehrerer Kontrollen (nicht geimpfte Probanden) zu jedem Fall (mit PCV7 geimpfte Probanden) anhand vorher definierter Merkmale (20).

Neben den üblichen Fall-Kontroll-Studien wurde zum Nachweis der serotypspezifischen Impfeffektivität ein alternatives Studiendesign entwickelt: Die indirekte Kohorten-Methode (oder Broome-Methode) wurde für Impfstoffe konzipiert, die nur gegen einen Teil der Krankheitserreger wirksam sind. Es werden IPE-Fälle, die an einem Impfstoffserotyp (Fälle) mit IPE-Fällen, die an Nicht-Impfstoffserotypen erkrankt sind (Kontrollen), anhand der folgenden Formel bezüglich ihres Impfstatus verglichen (21):

$$VE(\%) = \left(1 - \frac{IS \& \textit{geimpft} \times nIS \& \textit{nicht geimpft}}{IS \& \textit{nicht geimpft} \times nIS \& \textit{geimpft}}\right) \times 100$$

(VE = Impfeffektivität; nIS = nicht im Impfstoff enthaltener Serotyp; IS = im Impfstoff enthaltener Serotyp)

De Serres et al. validierten die Broome-Methode, indem sie die Ergebnisse mit den Ergebnissen einer zeitgleich erhobenen Fall-Kontroll-Studie verglichen (19, 22). Sie kamen zu dem Schluss, dass die indirekte Kohorten-Methode unter bestimmten Bedingungen die gleichen Ergebnisse wie eine klassische Fall-Kontroll-Studie liefert. Daher stellt die Broome-Methode eine geeignete Alternative zu kosten- und zeitintensiven Fall-Kontroll- und Kohortenstudien dar.

Die Broome-Methode basiert auf der Annahme, dass Impfstoffe keinen Schutz gegen Nicht-Impfstoffserotypen gewährleisten und das Risiko, an diesen zu erkranken, nicht erhöht ist. Sollte sich in einer Population die Häufigkeit von an Nicht-Impfstoffserotypen

erkrankten geimpften Fällen von der Häufigkeit an Nicht-Impfstoffserotypen erkrankten ungeimpften Fällen unterscheiden, so würde dies die Schätzung der Impfstoffwirksamkeit verzerren. Dies könnte beispielsweise in einem Setting der Fall sein, in dem bevorzugt Patienten mit Risikofaktoren geimpft werden. Diese haben aufgrund ihres geschwächten Immunsystems eine höhere Wahrscheinlichkeit an Nicht-Impfstoffserotypen zu erkranken. Dadurch wäre der Anteil der an Nicht-Impfstoffserotypen erkrankten Geimpften höher als der Anteil der an Nicht-Impfstoffserotypen erkrankten Ungeimpften. Dies könnte zu einer Überschätzung der Impfstoffwirksamkeit führen.

Inzidenzschätzung anhand des Capture-Recapture Ansatzes

In Deutschland gibt es keine Meldepflicht für IPE und somit keine vollständige Erfassung aller Fälle. Die Bestimmung der tatsächlichen Gesamtinzidenz für IPE ist daher nicht möglich. Sowohl die „Erhebungseinheit seltener Pädiatrischer Erkrankungen in Deutschland“ (ESPED) als auch das Robert Koch-Institut erfassen jedoch in unabhängigen nationalen Erhebungen die jährlichen Pneumokokkenfälle in Deutschland. Da es sich bei beiden Systemen um freiwillige Meldesysteme handelt, kann es zu Untererfassungen und damit zu einer Unterschätzung der Pneumokokkeninzidenz kommen. Um die potentielle Unvollständigkeit der Daten auszugleichen und die wahre Inzidenz zu ermitteln, kann der Capture-Recapture (CRC) Ansatz verwendet werden. CRC ermöglicht die Korrektur unvollständiger Berichterstattung aus zwei oder mehr Quellen. Bei dieser Methode werden überlappende Fälle, die in beiden Stichproben enthalten sind, identifiziert. Mit Hilfe der Bayes-Wahrscheinlichkeitstheorie wird die Anzahl der Fälle geschätzt, die in keiner der Quellen enthalten sind (23). Um Verzerrungen durch kleine Stichproben zu vermeiden, kann zusätzlich der modifizierte Schätzer nach Chapman angewendet werden (24). Die Validität des CRC hängt von der Erfüllung gewisser Voraussetzungen ab. Im Folgenden werden diese Voraussetzungen erläutert.

1. Das Matching, das heißt die zweifelsfreie Identifikation desselben Falles in allen Quellen, muss möglich sein. Dazu ist eine hinreichende Anzahl von gleichen Variablen in den Quellen notwendig. Dies gewährleistet zudem die Kontinuität und Wiederholbarkeit des Matchings.
2. Alle Quellen müssen dieselbe und eindeutige Falldefinition verwenden, beispielsweise anhand von Labortests, verbindlich anerkannter Kriterien oder eigenständig definierter Merkmale.

3. Die Fallsammlung aus allen Quellen muss zur selben Zeit im selben Gebiet (zum Beispiel im identischen Postleitzahlenbereich) stattfinden.

4. Die Erhebungen der beiden Quellen müssen unabhängig voneinander sein. Das bedeutet, die Meldung eines Falls in Quelle 1 darf in keiner Weise von der Meldung des Falls in Quelle 2 abhängen. Bei Nichtbeachtung kommt es bei einer positiven Abhängigkeit zu einer Unterschätzung und bei negativer Abhängigkeit zu einer Überschätzung der Inzidenz.

5. Innerhalb einer Quelle müssen alle Fälle die gleiche Chance haben, erfasst zu werden, unabhängig von der Schwere der Erkrankung, dem Alter oder dem Wohnort der erkrankten Person (25, 26).

Impfprogramme in Deutschland

Viele Länder haben Pneumokokken-Impfprogramme für Säuglinge, Kleinkinder und ältere Erwachsene eingeführt, um die Krankheitslast durch IPE zu verringern. Impfprogramme für Erwachsene hatten geringe Effekte bei relativ niedrigen Impfraten und begrenzter Wirksamkeit des Polysaccharidimpfstoffs (27). Impfprogramme für Kinder hingegen waren mit hohen Durchimpfungsraten und hoher Effektivität der Konjugatimpfstoffe sehr erfolgreich (28, 29). Bei geimpften Kindern haben die Programme neben einer deutlichen Verringerung der IPE-Inzidenz auch zu einer Reduktion des nasopharyngealen Pneumokokken-Trägertums von im Impfstoff enthaltenen Serotypen (Impfstoff-Serotyp-Carriage) geführt.

Gleichzeitig kam es zu einer Verringerung von IPE, ausgelöst durch Impfstoffserotypen bei älteren Kindern und Erwachsenen. Dieser Effekt nennt sich Herdenprotektion und ergibt sich aus einer reduzierten Impfstoff-Serotyp-Carriage bei geimpften Personen, die dann eine geringere Chance haben, diese Serotypen auf ungeimpfte Personen zu übertragen (30).

Generelle IPE-Impfempfehlung

In Deutschland wurde PCV7 ab Juli 2001 zunächst nur für bestimmte vulnerable Gruppen wie Frühgeborene, Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht sowie Säuglinge und Kinder mit Gedeihstörungen oder neurologischen Krankheiten empfohlen (31, 32). Diese Strategie konnte keine signifikante Abnahme der Gesamtinzidenz der IPE bei Säuglingen und Kindern bewirken. In den Risikogruppen, mit Ausnahme bei den Frühgeborenen, war ebenfalls kein Rückgang der Inzidenz zu verzeichnen (33, 34).

Seit Juli 2006 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) eine generelle Impfung gegen Pneumokokken mit Konjugatimpfstoffen für alle Kinder unter zwei Jahren ab dem zweiten Lebensmonat (35, 36). Deutschland hat kein nationales Impfprogramm, die Kosten für empfohlene Impfungen werden aber von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet. Für Erwachsene ab 60 Jahren wird seit 1998 der 23-valente Polysaccharid-Impfstoff als Einzeldosis empfohlen (37).

Risikoimpfempfehlung

Eine weitere Impfempfehlung besteht für alle Kinder und Erwachsene mit einem erhöhten Risiko für IPE aufgrund von Grunderkrankungen oder für Patienten, die im Falle einer Pneumokokken-Erkrankung ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben. Dazu zählen Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten bzw. Immunsuppression, Personen mit chronischen Krankheiten und Personen mit anatomischen und fremdkörper-assoziierten Risiken für Pneumokokken-Meningitis (38). Säuglinge und Kinder mit Grunderkrankungen unter zwei Jahren sollten ausschließlich mit Konjugatimpfstoffen (PCV10 oder PCV13) geimpft werden. Kinder und Jugendliche mit Grunderkrankungen bis 16 Jahren sollten eine sequenzielle Impfung erhalten, das heißt eine Impfung nach dem PCV13 Impfschema, gefolgt von PPV23 nach 6 bis 12 Monaten. Personen mit Grunderkrankungen ab 16 Jahren erhalten eine Impfung mit PPV23 (37).

Erhebung von Durchimpfungsraten

Bis auf die Erfassung des Impfstatus im Rahmen der Schuleingangsuntersuchung, hatte Deutschland lange kein umfassendes System zur Erhebung von Impfdaten. Die Limitation dieser Daten ist, dass hier nur eine Punktprävalenz der Durchimpfungsraten zum Zeitpunkt der Einschulung bestimmt werden kann. Aussagen zum Zeitpunkt der Impfungen sind nicht möglich. Zur Bestimmung der altersspezifischen Impfquoten in der Bevölkerung werden daher Teilstichproben oder Querschnittsuntersuchungen verwendet (39). Eine systematische Erfassung der altersspezifischen Durchimpfungsraten wurde durch das Impfsurveillance-Projekt des Robert Koch-Instituts in Kooperation mit den Kassenärztlichen Vereinigungen ermöglicht. Hierbei wird der altersspezifische Impfstatus basierend auf den Abrechnungsdaten der 17 Kassenärztlichen Vereinigungen erfasst (40).

Bearbeitete Fragestellungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit beruhen auf zwei unabhängigen landesweiten Erhebungen invasiver Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern unter 16 Jahren. Erstere wird von der „Erhebungseinheit seltener Pädiatrischer Erkrankungen in Deutschland“ (ESPED) verwaltet. ESPED erfasst alle Fälle in Kinderkrankenhäusern sowie Kinderklinikabteilungen in Deutschland (n > 400, Responserate > 95 %) (41). Die Erfassung erfolgt aktiv und prospektiv. Die meldenden Ärzte berichten monatlich IPE-Fälle, die durch kulturellen Nachweis in Laboren bestätigt wurden. Wird ein IPE-Fall gemeldet, sendet die ESPED-Zentrale dem jeweiligen Arzt einen Fragebogen. In diesem Fragebogen werden der Impfstatus, die klinischen Diagnosen, mögliche Grunderkrankungen sowie die Krankheitsfolgen der Fälle erhoben.

In PneumoWeb, einem passivem Laborsentinel, werden seit Januar 2007 von insgesamt circa 150 Laboren IPE-Fälle über eine geschützte Web-Eingabemaske an das Robert Koch-Institut gemeldet (42-44).

Beide Datenquellen (Krankenhäuser und Labore) verwenden eine einheitliche Falldefinition: Fälle sind Kinder unter 16 Jahren, die stationär in einer Kinderklinik oder pädiatrischen Abteilung eines Krankenhauses in Deutschland auf IPE behandelt wurden und bei denen ein *Streptococcus pneumoniae*-Stamm, der aus einem physiologischerweise sterilen Körpergewebe wie Blut, Cerebrospinalflüssigkeit oder Gewebepunktat (z.B. Empyem) angezüchtet werden konnte. Fälle, deren Nachweis auf physiologisch unsterilem Material wie z.B. Isolaten aus der Mittelohrflüssigkeit beruht, werden nicht eingeschlossen.

Im Rahmen dieser kumulativen Dissertation werden drei zentrale Fragestellungen zur Impfung gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland beantwortet:

1. Erkranken in Deutschland Kinder mit Grunderkrankungen an anderen Serotypen als gesunde Kinder? Ist eine zusätzliche Impfung dieser Kinder mit Grunderkrankungen mit PPV23 notwendig?
2. Gibt es einen Unterschied in der impfserotyp-spezifischen Wirksamkeit zwischen dem 2+1-Impfschema und 3+1-Impfschema in Deutschland?
3. Gibt es in Deutschland einen Wiederanstieg invasiver Pneumokokken-Erkrankungen aufgrund nicht in PCV13 enthaltener Serotypen?

Ziel der ersten Publikation „Incidence of invasive pneumococcal disease in 5-15 year old children with and without comorbidities in Germany after the introduction of PCV13: Implications for vaccinating children with comorbidities“ war es, eine adäquate Impfstrategie für Kinder im Alter von 5 bis 15 Jahren mit Grunderkrankungen zu ermitteln (45). Sowohl im Vereinigten Königreich als auch in den USA wird für Kinder mit Grunderkrankungen eine kombinierte Impfung mit PCV13 und PPV23 empfohlen (46, 47). Um einen möglichen Nutzen dieser Impfstrategie für Deutschland zu überprüfen wurden folgende operationale Fragen untersucht:

- Wie hoch ist die Inzidenz von an IPE erkrankten Kindern mit Grunderkrankungen im Alter von 5 bis 15 Jahren in Deutschland?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde zunächst der Anteil der Kinder mit Grundkrankheiten unter allen in ESPED erhobenen IPE-Fällen in dieser Altersgruppe bestimmt. Anschließend wurde die CRC-korrigierte IPE Inzidenz von Kindern im Alter von 5 bis 15 Jahren berechnet und die IPE Inzidenz der Kinder mit Grundkrankheiten als anteilige Inzidenz ermittelt.

- Erkranken Kinder mit Grunderkrankungen an anderen Serotypen als Kinder ohne Grunderkrankungen?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden die auftretenden Serotypen bei Kindern mit Grunderkrankungen mit den auftretenden Serotypen bei gesunden Kindern verglichen.

Während des Beobachtungszeitraums von 2010 bis 2014 wurden in ESPED 142 und in PneumoWeb 123 Fälle in der Altersgruppe von 5 bis 15 Jahren erfasst. 28 % der Kinder hatten eine Grunderkrankung, wie beispielsweise angeborene oder erworbene Immundefekte, chronische Krankheiten oder anatomische und fremdkörper-assoziierte Risiken. CRC-korrigiert ergeben sich daraus insgesamt 437 Fälle mit IPE im Alter von 5 bis 15 Jahren, 322 Kinder ohne und 115 Kinder mit Grunderkrankungen. Die jährliche Inzidenz von IPE-Fällen bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 15 Jahren in Deutschland wurde unter Berücksichtigung der Populationsangaben des Statistischen Bundesamts auf 1,1/100 000 geschätzt. Bei Kindern mit Grunderkrankungen ergab sich eine Inzidenz von 0,2/100 000 (45).

Der Anteile der IPE-Fälle mit in PCV13 enthaltenen Serotypen waren bei Kindern mit Grunderkrankungen mit 60 % und mit 62 % bei gesunden Kindern nahezu identisch. Es gab darüber hinaus keinen signifikanten Unterschied bezüglich der zusätzlichen elf in PPV23 enthaltenen Serotypen zwischen Kindern mit Grunderkrankungen und gesunden

Kindern. Somit ist das Vorkommen der Serotypen bei Kindern mit IPE und Grunderkrankungen dem der Kinder ohne Grunderkrankungen sehr ähnlich (45).

Bei Kindern mit Grunderkrankungen wurden 70 % der Fälle durch Serotypen verursacht, die in PCV13 oder PPV23 enthalten sind, 14 % davon wurden durch Serotypen verursacht, die nur in PPV23 enthalten sind. Diese Fälle würden demnach direkt von einer zusätzlichen Impfung mit PPV23 profitieren (45).

Nur 69 % der Kinder mit Grunderkrankungen waren mit einem der Pneumokokken-Impfstoffe geimpft. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die älteren Kinder aus Geburtskohorten stammen, in denen noch keine Impfempfehlung bestand. Wie unsere Daten zeigen, könnten 70 % der Fälle durch Impfung verhindert werden (45). Eine Nachimpfung dieser Kinder ist daher äußerst ratsam. Die Verwendung von ausschließlich PPV23 ist aufgrund des Mangels an aussagekräftigen Impfstoffwirksamkeitsstudien bei Kindern mit Grunderkrankungen nicht zu empfehlen. Um dennoch eine maximale Serotypenabdeckung zu erreichen, erscheint es sinnvoll, eine sequenzielle Impfung mit PCV13 und PPV23 durchzuführen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lieferten Daten als Entscheidungsgrundlage für die STIKO: die Krankheitslast durch IPE bei Kindern mit Grunderkrankungen im Alter von 5 bis 15 Jahren ist mit einer Inzidenz von 0,2/100 000 gering, jedoch durch die möglichen schweren Krankheitsverläufe in dieser Risikopopulation von besonderer Relevanz. Durch sequentielle Impfung mit PCV13 und PPV23 könnten 70 % der IPE Fälle bei Kindern mit Grunderkrankungen im Alter von 5 bis 15 Jahren verhindert werden (38).

2. In der Publikation „Vaccine effectiveness of PCV13 in a 3+1 vaccination schedule“ wurde die Impfstoffwirksamkeit von PCV13-Serotypen gegenüber PCV7-Serotypen und den zusätzlichen sechs in PCV13 enthaltenen Serotypen mit dem 3+1-Impfschema (Impfung mit 4 Dosen eines Pneumokokken-Konjugatimpfstoff im Alter von 2, 3, 4 und 11 bis 14 Monaten) in Deutschland untersucht (48). Die Überprüfung der Impfstoffwirksamkeit des 3+1-Impfschemas gegenüber dem 2+1-Impfschema (drei Impfstoffdosen eines Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs im Alter von 2, 4 und 11 bis 14 Monaten) hatte zu diesem Zeitpunkt hohe Relevanz, da die STIKO die potentielle Umstellung des 3+1-Impfschemas auf das 2+1-Impfschema überprüfte.

Daten von Andrews et al. zeigen, dass die Wirksamkeit der sechs zusätzlich zu PCV7 in PCV13 enthaltenen Serotypen grundsätzlich gegeben ist, wobei die Wirksamkeit nur für vier der sechs zusätzlichen PCV13-Serotypen gezeigt werden konnte (49). Die

Impfstoffwirksamkeit für den Serotyp 3 war nicht signifikant. Weiterhin gab es keine Fälle mit Serotyp 5 während des Beobachtungszeitraums. Daher war eine Berechnung der Wirksamkeit gegen diesen Serotyp nicht möglich. Die Berechnung in England, Wales, und Nordirland war mit der Broome-Methode durchgeführt worden, in einer Population mit dem 2+1-Impfschema (49). Hieraus ergab sich folgende Frage:

- Ist die Impfstoffwirksamkeit mit dem 3+1-Impfschema in Deutschland höher als mit dem 2+1-Impfschema im Vereinigten Königreich? Operationalisiert wurde diese Frage durch Bestimmung der impfstoffserotypspezifischen Wirksamkeit von PCV13 anhand der Broome-Methode (21). Um mögliche Herdeneffekte zu berücksichtigen, wurde für das Infektionsjahr adjustiert. Weiterhin wurden altersspezifische Serotypunterschiede für das IPE-Risiko durch die Adjustierung für das Alter der Kinder in Monaten berücksichtigt.

Bei dem in Deutschland für PCV13 empfohlenen 3+1-Impfschema lag die Wirksamkeit von PCV13 bei Kindern, die mit mindestens einer Impfstoffdosis geimpft waren, hinsichtlich der in PCV7 enthaltenen Serotypen bei 91 % (95 % KI: [60 %; 98 %]). Für die zusätzlichen sechs in PCV13 enthaltenen Serotypen ergab sich eine geringfügig niedrigere Wirksamkeit von 88 % (95 % KI: [73 %; 95 %]) für (48). Analog zu Ergebnissen aus England, Wales und Nordirland konnte keine signifikante Wirksamkeit des in PCV13 enthaltenen Serotyp 3 gefunden werden. Aufgrund der extrem weiten Konfidenzintervalle bedarf dieses Ergebnis jedoch weiterer Untersuchungen. Des Weiteren konnte im Vergleich mit den Daten von Andrews et al. für das 2+1-Impfschema in England, Wales und Nordirland, keine signifikant höhere Impfstoffwirksamkeit des 3+1-Impfschemas in Deutschland festgestellt werden (49). Die Wirksamkeit des vollständig geimpften 3+1-Impfschemas konnte aufgrund von niedrigen Fallzahlen und daraus resultierenden sehr weiten 95 % Konfidenzintervallen nicht eindeutig bestimmt werden. Daher können unsere Daten nicht eindeutig zeigen, ob als Standardimpfprotokoll in Deutschland ein 2+1-Impfschema oder 3+1-Impfschema verwendet werden sollte. Beide Schemata haben eine hohe Wirksamkeit gegen die im Impfstoff enthaltenen Serotypen. Weiterhin ist die Inzidenz der Fälle, die an Impfstoffserotypen erkrankt sind, seit Impfeinführung kontinuierlich zurückgegangen. Die STIKO sprach noch vor der Publikation dieser Arbeit die Empfehlung aus, das Impfschema in Deutschland auf ein 2+1-Impfschema zu ändern. Ausschlaggebend hierzu waren unter anderem zwei randomisierte, kontrollierte Studien (14, 50). Die gepoolte Effektivität des 3+1-Impfschemas gegen im Impfstoff enthaltene Serotypen in diesen Studien lag bei 99 % (95 % KI: [84 %; 100 %]). Die Effektivität des 2+1-Impfschemas wurde nur in einem dieser beiden RCTs untersucht und betrug

100 % (95% KI: [80; 100 %]). Nach Angaben der Autoren hat die Umstellung auf das 2+1-Impfschema den Vorteil, dass Säuglingen eine häufig schmerzhaftere Impfung weniger verabreicht werden muss, die zu keiner nachgewiesenen Verbesserung der Schutzwirkung führt (14, 50, 51).

3. In der Arbeit „Invasive pneumococcal disease in children under 16 years of age: Incomplete rebound in incidence after the maximum effect of PCV13 in 2012/13 in Germany“ wird untersucht, inwieweit es zu einem Wiederanstieg der IPE bei Kindern unter 16 Jahren seit dem maximalen Rückgang drei Jahre nach Einführung von PCV13 gekommen ist (52).

Die Berechnung der zugrundeliegenden Inzidenzen beruht auf Fallmeldungen aus dem ESPED-System und dem PneumoWeb-System des Robert Koch-Instituts. Die tatsächlichen Inzidenzen wurden mit dem CRC-Ansatz geschätzt.

Die häufigsten nicht-PCV13-Serotypen bei sowohl Meningitis- als auch Nicht-Meningitis-Fällen in den Jahren 2014/15 und 2015/16 waren 10A, 24F, 15C, 12F, 38, 22F, 23B, und 15B (52). Eine ähnliche Verteilung wurde auch in England und Wales berichtet, hier waren die häufigsten nicht-PCV13-Serotypen 12F, 10A, 23B und 15B/C.

Am Tiefstand war die Pneumokokken-Inzidenz im Vergleich zur Periode vor Einführung der Impfstoffe um 50 % gesunken. In der Pneumokokken-Saison 2013/14 (Juli 2013 bis Juni 2014), vier Jahre nach Einführung von PCV13 im Jahr 2009, war der Effekt mit am höchsten, die Inzidenz war von 4,0/100 000 Fällen vor Einführung der Konjugatimpfstoffe auf 2,0/100 000 Fällen zurückgegangen. In den darauffolgenden Jahren ging dieser Effekt auf rund 25 % zurück, die Inzidenz stieg im Jahr 2015/16 wieder auf 2,9/100 000 an. Dieser Rückgang ist vor allem auf den Wiederanstieg von Nicht-Meningitis-Fällen zurückzuführen (52). Die Zunahme von Nicht-Meningitis-Fällen wurde ebenfalls für Israel berichtet (53). Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist ein Replacement mit nicht-PCV13-Serotypen und deren höherem Tropismus für Nicht-Meningitis-IPE. Tropismus bedeutet in diesem Zusammenhang, dass Serotypen unterschiedliche Affinitäten zu Erkrankungen haben. Erst kürzlich wurde in einer Arbeit aus England und Wales beschrieben, dass die meisten Fälle der letzten Jahre auf nicht-PCV13-Serotypen zurückzuführen sind. Diese Serotypen verursachen eher eine Sepsis oder Infektion der unteren Atemwege als eine Meningitis.(54). Eine weitere Erklärung könnte jedoch auch eine höhere Antibiotikaresistenz der neuauftretenden Serotypen sein. Rokney et al. berichten von einem ausschließlich in Israel vorkommenden Klon des Serotyp 12F. Dieser Klon ist hoch antibiotikaresistent und war in den letzten Jahren der

am häufigsten auftretende Serotyp in Israel (55). Der Anstieg der nicht-PCV13-Serotypen wurde neben England, Wales und Deutschland auch in weiteren Ländern beobachtet (53, 56-58).

Zusammenfassend ist ein Wiederanstieg der IPE um 30 % bei Kindern unter 16 Jahren zwei Jahre nach dem absoluten Tiefstand im Jahr 2013/2014 nach Einführung von PCV13 zu verzeichnen. Der Wiederanstieg ist auf die Zunahme von Erkrankungen, ausgelöst durch nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen, zurückzuführen und beschränkt sich überwiegend auf Nicht-Meningitis-Fälle. Dies spricht für die Notwendigkeit, einen neuen, höhervalenten Impfstoff einzuführen. Auf lange Sicht wäre es wünschenswert, Impfstoffe mit Antigenen für alle Serotypen einzuführen.

Literatur

1. Bange F-C, Heim A. Mikrobiologische Untersuchungstechniken. Pädiatrische Pneumologie: Springer; 2013. p. 269-83.
2. Schulz E-C. Welche Eigenschaften besitzt *Streptococcus pneumoniae*? Mikrobiologie für die mündliche Prüfung: Springer; 1998. p. 15-.
3. Weinberger DM, Trzciński K, Lu Y-J, Bogaert D, Brandes A, Galagan J, et al. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence. PLoS pathogens. 2009;5(6):e1000476.
4. Neufeld F. Über die Agglutination der Pneumokokken und über die Theorie der Agglutination. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. 1902;40:54-72.
5. World Health Organisation. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper. Weekly Epidemiological Record. 2007;82(12):93-104.
6. Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL, et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. Expert review of vaccines. 2012;11(7):841-55.
7. Gray BM, Turner ME, Dillon HC, Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants. The effects of season and age on pneumococcal acquisition and carriage in the first 24 months of life. Am J Epidemiol. 1982;116(4):692-703.
8. de Waroux OLP, Flasche S, Prieto-Merino D, Edmunds WJ. Age-dependent prevalence of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* before conjugate vaccine introduction: a prediction model based on a meta-analysis. PLoS One. 2014;9(1):e86136.
9. Almeida ST, Nunes S, Paulo ACS, Valadares I, Martins S, Breia F, et al. Low prevalence of pneumococcal carriage and high serotype and genotype diversity among adults over 60 years of age living in Portugal. PloS one. 2014;9(3):e90974.
10. Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. J Infect Dis. 2003;187(9):1424-32.
11. Rückinger S, von Kries R, Siedler A, van der Linden M. Association of serotype of *Streptococcus pneumoniae* with risk of severe and fatal outcome. Pediatr Infect Dis J. 2009;28(2):118-22.
12. Hausdorff WP. Invasive pneumococcal disease in children: geographic and temporal variations in incidence and serotype distribution. Eur J Pediatr. 2002;161 Suppl 2:S135-9.

-
13. Robert Koch Institut (RKI). Schutzimpfung gegen Pneumokokken: Häufig gestellte Fragen und Antworten [Available from: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Pneumokokken/FAQ-Liste_Pneumokokken_Impfen.html].
14. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(3):187-95.
15. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet*. 2003;362(9381):355-61.
16. Chen RT, Orenstein WA. *Epidemiologic Methods in Immunization Programs*. Epidemiologic Reviews. 1996;18(2):99-117.
17. Charloner-Larsson G, Organization WH. Training manual on the critical regulatory function for vaccines: evaluation of clinical performance through authorized clinical trials: prepared for national regulatory authorities of vaccine-procuring and vaccine-producing countries. World Health Organization; 2003.
18. Rodrigues LC, Smith PG. Use of the Case-Control Approach in Vaccine Evaluation: Efficacy and Adverse Effects. *Epidemiologic Reviews*. 1999;21(1):56-72.
19. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006;368(9546):1495-502.
20. Rubin DB. Matching to remove bias in observational studies. *Biometrics*. 1973:159-83.
21. Broome CV, Facklam RR, Fraser DW. Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine. *N Engl J Med*. 1980;303(10):549-52.
22. De Serres G, Pilishvili T, Link-Gelles R, Reingold A, Gershman K, Petit S, et al. Use of surveillance data to estimate the effectiveness of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children less than 5 years of age over a 9 year period. *Vaccine*. 2012;30(27):4067-72.
23. Laporte R, Mccarty D, Tull E, Tajima N. Counting birds, bees, and NCDs. *The Lancet*. 1992;339(8791):494-5.
24. Chapman DG. Some properties of hyper-geometric distribution with application to zoological census. University of California Publications Statistics. 1951;1:131-60.

-
25. Jarvis SN, Lowe PJ, Avery A, Levene S, Cormack RM. Children are not goldfish--mark/recapture techniques and their application to injury data. *Inj Prev.* 2000;6(1):46-50.
 26. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. Capture-recapture and multiple-record systems estimation I: history and theoretical development. *American Journal of Epidemiology.* 1995;142(10):1047-58.
 27. Fedson DS, Nicolas-Spony L, Klemets P, Van Der Linden M, Marques A, Salleras L, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert review of vaccines.* 2011;10(8):1143-67.
 28. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(18):1737-46.
 29. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhon MA, Cherian T, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS medicine.* 2013;10(9):e1001517.
 30. Klugman KP. Herd protection induced by pneumococcal conjugate vaccine. *The Lancet Global Health.* 2014;2(7):e397.
 31. Robert Koch Institut (RKI). Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2001. *Epidemiologisches Bulletin.* 2001;28:213-8.
 32. Robert Koch Institut (RKI). Zu den Neuerungen in den Impfpfehlungen der STIKO. *Epidemiologisches Bulletin.* 2001;29:219-23.
 33. Arenz ST, Toschke AM, Kalies H, von Kries R. Wie erfolgreich war die Pneumokokken-Impfstrategie für Risikokinder in Deutschland? *Kinderärztliche Praxis.* 2007;78(Sonderheft Pneumokokken):5-9.
 34. Robert Koch Institut (RKI). Begründung der STIKO-Empfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken vom Juli 2006. *Epidemiologisches Bulletin.* 2006;31:255-70.
 35. Robert Koch Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2006. *Epidemiologisches Bulletin.* 2006;30:267-86.
 36. Robert Koch Institut. Begründung der STIKO-Empfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken vom Juli 2006. *Epidemiologisches Bulletin.* 2006;31:255-70.
 37. Robert Koch Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2017/2018. *Epidemiologisches Bulletin.* 2017;34:333-80.

-
38. Robert Koch Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2016/2017. *Epidemiologisches Bulletin*. 2016;34:301-40.
39. Kalies H, Redel R, Varga R, Tauscher M, von Kries R. Vaccination coverage in children can be estimated from health insurance data. *BMC Public Health*. 2008;8:82.
40. Robert Koch Institut (RKI). Impfquoten [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Impfstatus/impfstatus_node.html].
41. Göbel U, Heinrich B, Krauth K, Steingrüber H, von Kries R. Process and outcome quality of the German Paediatric Surveillance Unit (ESPED). *Klinische Padiatrie*. 2010;222(2):92-7.
42. van der Linden M, Weiß S, Falkenhorst G, Siedler A, Imöhl M, von Kries R. Four years of universal pneumococcal conjugate infant vaccination in Germany: impact on incidence of invasive pneumococcal disease and serotype distribution in children. *Vaccine*. 2012;30(40):5880-5.
43. Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R, Burckhardt F, Siedler A. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine*. 2009;27(31):4136-41.
44. Robert Koch Institut (RKI). PneumoWeb - Laborsentinel invasiver Pneumokokken-Erkrankungen [Available from: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Sentinel/Pneumoweb/Monatsstatistik.html>].
45. Weinberger R, Falkenhorst G, Bogdan C, van der Linden M, Imohl M, von Kries R. Incidence of invasive pneumococcal disease in 5-15 year old children with and without comorbidities in Germany after the introduction of PCV13: Implications for vaccinating children with comorbidities. *Vaccine*. 2015;33(48):6617-21.
46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 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 Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(25):521-4.
47. UK Department of Health. Chapter 25: Pneumococcal. In: Salisbury D, Ramsay M, Noakes K, editors. *Immunisation against infectious diseases - The Green Book*. 2006 updated ed. Norwick: TSO (The Stationary Office); 2011:295–313.
48. Weinberger R, van der Linden M, Imohl M, von Kries R. Vaccine effectiveness of PCV13 in a 3+1 vaccination schedule. *Vaccine*. 2016;34(18):2062-5.
49. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):839-46.

-
50. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *The Lancet*. 2013;381(9862):214-22.
51. Robert Koch Institut (RKI). Wissenschaftliche Begründung zur Änderung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Säuglinge. *Epidemiologisches Bulletin*. 2015;36:377-92.
52. Weinberger R, von Kries R, van der Linden M, Rieck T, Siedler A, Falkenhorst G. Invasive pneumococcal disease in children under 16years of age: Incomplete rebound in incidence after the maximum effect of PCV13 in 2012/13 in Germany. *Vaccine*. 2018;36(4):572-7.
53. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Grisaru-Soen G, Megged O, Greenberg D, Dagan R. Comparative incidence dynamics and serotypes of meningitis, bacteremic pneumonia and other-IPD in young children in the PCV era: Insights from Israeli surveillance studies. *Vaccine*. 2017.
54. Makwana A, Sheppard C, Borrow R, Fry N, Andrews NJ, Ladhani SN. Characteristics of Children With Invasive Pneumococcal Disease After the Introduction of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in England and Wales, 2010-2016. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(7):697-703.
55. Rokney A, Ben-Shimol S, Korenman Z, Porat N, Gorodnitzky Z, Givon-Lavi N, et al. Emergence of Streptococcus pneumoniae Serotype 12F after Sequential Introduction of 7- and 13-Valent Vaccines, Israel. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(3):453-61.
56. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177113.
57. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):535-43.
58. Ben-Shimol S, Greenberg D, Givon-Lavi N, Schlesinger Y, Miron D, Aviner S, et al. Impact of PCV7/PCV13 introduction on invasive pneumococcal disease (IPD) in young children: Comparison between meningitis and non-meningitis IPD. *Vaccine*. 2016;34(38):4543-50.

Incidence of invasive pneumococcal disease in 5–15 year old children with and without comorbidities in Germany after the introduction of PCV13: Implications for vaccinating children with comorbidities

Authors: Raphael Weinberger, Gerhard Falkenhorst, Christian Bogdan, Mark van der Linden, Matthias Imöhl, Rüdiger von Kries

Journal: Vaccine

Volume (Issue): 33(48)

Pages: 6617-6621

Year: 2015

Impact Factor (2015): 3.413

DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.10.102

Erratum in:

Volume (Issue): 34(15)

Page: 1861

Year: 2016

DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.02.041

Vaccine effectiveness of PCV13 in a 3+1 vaccination schedule

Authors: Raphael Weinberger, Mark van der Linden, Matthias Imöhl, Rüdiger von Kries

Journal: Vaccine

Volume (Issue): 34(18)

Pages: 2062-2065

Year: 2016

Impact Factor (2016): 3.235

DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.02.043

Invasive pneumococcal disease in children under 16 years of age: Incomplete rebound in incidence after the maximum effect of PCV13 in 2012/13 in Germany.

Authors: Raphael Weinberger, Rüdiger von Kries, Mark van der Linden, Thorsten Rieck, Annette Siedler, Gerhard Falkenhorst

Journal: Vaccine

Volume (Issue): 36(4)

Pages: 572-577

Year: 2018

Impact Factor (2016): 3.235

DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.11.085



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Weinberger, Raphael

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Invasive Pneumokokken-Erkrankung im Kindesalter: Herausforderungen in der Ära des 13-valenten Konjugatimpfstoffs

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 11.09.2019

Ort, Datum

Raphael Weinberger

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand