



**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Schutzimpfungs-Richtlinie:**

Umsetzung STIKO-Empfehlungen August 2016 und weitere Anpassungen

Vom 1. Dezember 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	2
B. Bewertungsverfahren	3
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	6
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	7
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	7
2. Stellungnahme Bundesärztekammer.....	22
3. Würdigung der Stellungnahme	25
4. Anhang.....	26
4.1 Schreiben der STIKO vom 14. November 2016.....	26
4.2 Schreiben des G-BA vom 17. Oktober 2016.....	37
4.3 Schreiben der Fachgesellschaften vom 4. Oktober 2016	39
4.4 Schreiben der Firma Pfizer GmbH vom 4. Oktober 2016.....	57

A. Tragende Gründe und Beschluss

wird eingefügt

B. Bewertungsverfahren

Mit dem Beschluss zur Änderung der Anlage 1 der Schutzimpfungs-Richtlinie (SI-RL) finden die Änderungen, der im Epidemiologischen Bulletin Nrn. 34, 35, 36 und 37 dieses Jahres veröffentlichten STIKO-Empfehlungen bzgl. der Impfungen gegen HPV, Influenza und Pneumokokken Berücksichtigung.

In diesem Zusammenhang wird auch die durch das Gesetz für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen sowie zur Änderung weiterer Gesetze vom 21. Dezember 2015 – E-Health-Gesetz (BGBl. I Nr. 54, S. 2408) vorgenommene Änderung des Leistungsanspruchs bei Auslandsaufenthalten (§ 20i Abs. 1 Satz 2 SGB V) umgesetzt.

Die Umsetzung der Stellungnahme der STIKO zur Anwendung von Influenza-Lebendimpfstoffen bei Kindern in der Saison 2016/2017“ im Epidemiologischen Bulletin Nr. 39 bleibt einem gesonderten Beschlussverfahren vorbehalten.

Zudem werden in Anlage 2 der SI-RL die Dokumentationsziffern zur Pneumokokken-Impfung entsprechend den Änderungen der Anlage 1 der SI-RL angepasst.

Zu den Änderungen im Einzelnen:

I. Änderungen in § 11

Mit den Änderungen in § 11 der SI-RL wird die Änderung des § 20i Abs. 1 Satz 2 SGB V durch das sog. E-Health-Gesetz nachvollzogen. Demnach haben Versicherte Anspruch auf Leistungen für sog. Reiseschutzimpfungen, nur dann, wenn der Auslandsaufenthalt beruflich bedingt oder im Rahmen der Ausbildung vorgeschrieben ist oder wenn zum Schutz der öffentlichen Gesundheit ein besonderes Interesse daran besteht, der Einschleppung einer übertragbaren Krankheit in die Bundesrepublik Deutschland vorzubeugen. Um der Vorgabe in 20i Abs. 1 Satz 2 SGB V Rechnung zu tragen, dass ein Leistungsanspruch für eine Reiseschutzimpfung bei Auszubildenden, nur dann besteht, wenn der entsprechende Auslandsaufenthalt, im Rahmen der Ausbildung vorgeschrieben ist, ist dies durch die Vorlage einer entsprechenden Bestätigung durch die Ausbildungsstätte nachzuweisen. Eine Prüfung, ob ein Auslandsaufenthalt durch die jeweilige Prüfungs- oder Studienordnung vorgeschrieben ist, ist im Gesetz nicht vorgesehen. Vielmehr ist es Voraussetzung für die Begründung des Versichertenanspruches, dass diese tatbestandliche Bedingung erfüllt ist. Insoweit unterfällt es der allgemeinen Mitwirkungspflicht des oder der Versicherten nach § 60 SGB I, die Tatsachen über die Voraussetzungen des Leistungsanspruches anzugeben und nachzuweisen.

II. Änderungen in Anlage 1 der Schutzimpfungs-Richtlinie

1. HPV

Die Spalte 4 „Anmerkungen“ wird an die geänderten Empfehlungen der STIKO aufgrund der Verfügbarkeit eines neunvalenten HPV-Impfstoffes angepasst. Dies betrifft zum Einen die Anmerkungen zum zeitlichen Abstand der Impfungen. Unterschiede im Vergleich zu den Ausführungen hierzu auf Seite 312 des Epidemiologischen Bulletins Nr. 34 ergeben sich lediglich aus einer ergänzenden Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen und dienen allein der Klarstellung. Zum Anderen wird zusätzlich angemerkt, dass eine begonnene Impfsreihe möglichst mit dem gleichen HPV-Impfstoff vervollständigt werden sollte.

2. Influenza

Die Spalten 2 und 4 werden an die geänderten Empfehlungen der STIKO hinsichtlich der Indikationsimpfung angepasst.

3. Pneumokokken

Die Spalten 2, 3 und 4 werden an die geänderten Empfehlungen der STIKO zur Pneumokokken-Impfung angepasst.

Entsprechend den Empfehlungen werden über 60-jährige Personen mit dem Polysaccharid-Impfstoff (PPSV23) geimpft. Nach individueller Indikationsstellung kann im Abstand von 6 Jahren ggf. mit PPSV 23 wiederholt geimpft werden.

Dabei hat der G-BA die dahingehenden Empfehlungen der STIKO entsprechend 7. Kapitel § 6 Absatz 2 seiner Verfahrensordnung darauf geprüft, ob sie in sich schlüssig und nachvollziehbar sind. Grundlage hierfür war einerseits die ausführliche wissenschaftliche Begründung zur entsprechenden Empfehlung, veröffentlicht im Epidemiologischen Bulletin, und eine vom G-BA erbetene ergänzende Stellungnahme der STIKO vom 14. November 2016, die eine vertiefende Auseinandersetzung mit abweichenden Auffassungen insbesondere medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften zur Verwendung der zur Verfügung stehenden Polysaccharid-Impfstoffe beinhaltete. Hierzu hatte der G-BA der STIKO ein an den G-BA gerichtetes gemeinsames Schreiben der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. sowie ein Schreiben der Firma Pfizer Pharma GmbH weitergeleitet. Die entsprechenden Schreiben finden sich im Anhang dieser Zusammenfassenden Dokumentation.

Unter Einbeziehung dieser ergänzenden Stellungnahme in seine Bewertung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Empfehlung zur Verwendung eines Polysaccharid-Impfstoffes (PPSV23) bei über 60-jährigen Personen als Standardimpfung in sich schlüssig und nachvollziehbar ist. Danach können aus den zur Frage der zu bevorzugenden Impfstoffe vorliegenden Daten ggf. unterschiedliche Schlussfolgerungen gezogen werden. Unter Berücksichtigung der von der STIKO dazu angestellten Erwägungen hinsichtlich der Vermeidung von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) auch im Zusammenhang mit Aspekten der öffentlichen Gesundheit setzt der G-BA die Empfehlung zur Verwendung des Polysaccharid-Impfstoffes (PPSV23) durch die entsprechende Änderung der Anlage 1 der SI-RL um. Dies findet seinen Grund zudem in der rechtlichen Qualität der STIKO-Empfehlungen, wie sie in § 20i Abs. 1 SGB V angelegt ist. Den Empfehlungen der STIKO, als einer für diese Zwecke eingerichteten unabhängigen Kommission zur Aufbereitung der Datenlage im Zusammenhang mit nationalen Impfeempfehlungen, kommt bei der Umsetzung in die Schutzimpfungs-Richtlinie ein besonderer Stellenwert zu, der es rechtfertigt, bei einer in sich schlüssigen und nachvollziehbaren Aufbereitung der Datenlage von deren Richtigkeit auszugehen. Die daraus gezogenen Schlussfolgerungen auch in Auseinandersetzung mit abweichenden Auffassungen sind plausibel.

Die Empfehlungen zur sequenziellen Impfung bei einer Indikationsimpfung aufgrund erhöhter gesundheitlicher Gefährdung und die Möglichkeiten zur Verwendung Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes bleiben hiervon unberührt (siehe dazu Anmerkungen zu Spalte 3).

Die Ergänzung „Immundefizienz bei chronischem Nierenversagen, nephrotischem Syndrom oder chronischer Leberinsuffizienz“ bei der Indikationsimpfung für die 1. Gruppe „Angeborene oder erworbene Immundefekte bzw. Immunsuppression“ führt zur Streichung der chronischen Erkrankungen der Leber oder Niere unter 2. „Chronische Krankheiten“. Die zweite Indikationsgruppe wird im Namen erweitert zu „Sonstige chronische Krankheiten“. Bei den Stoffwechselkrankheiten wird das Beispiel „Diabetes mellitus“ ergänzt um die erklärenden Zusätze der Behandlung mit oralen Medikamenten oder Insulin.

In Spalte 3 werden detaillierte Hinweise zur sequenziellen Impfung der jeweiligen Indikationsgruppe gegeben. Die dazugehörige Anmerkung in Spalte 4 gibt Hinweise zur Durchführung der sequenziellen Impfung.

Außerdem wird in Spalte 2 die Empfehlung der STIKO zur Pneumokokken-Impfung bei beruflichen Tätigkeiten wie Schweißen und Trennen von Metallen aufgenommen. Hierzu wird in Spalte 3 ein Hinweis auf die entsprechende Regelung in der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) ergänzt mit der Folge, dass in diesen Fällen der Arbeitgeber für die entsprechende Schutzimpfung eintrittspflichtig ist.

4. Poliomyelitis

Bei der Ergänzung in Spalte 3 handelt es sich um eine Folgeänderung zur Änderung des § 11, die der Klarstellung dient, dass die Impfung von Reisenden in Regionen mit Poliomyelitis-Infektionsrisiko der Vorbeugung der Einschleppung in die Bundesrepublik Deutschland dient und damit ausnahmsweise ein Anspruch auf eine sog. Reiseschutzimpfung begründet werden kann.

III. Änderungen in Anlage 2 der Schutzimpfungs-Richtlinie

1. Die Einführung der Dokumentationsziffern für Pneumokokken (Standardimpfung) in der Spalte Auffrischimpfung dient der Dokumentation bei Wiederholungsimpfungen mit PPSV23 im Abstand von mindestens 6 Jahren nach individueller Indikationsstellung.
2. Die Änderung der Zeile Pneumokokken in Spalte 1 hinsichtlich der sonstigen Indikationen dient der besseren Lesbarkeit der Richtlinie. In Spalte 2 wird die entsprechende Dokumentationsnummer um eine erläuternde Fußnote ergänzt.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V ist bei Beschlüssen, deren Gegenstand die Berufsausübung der Ärzte, Psychotherapeuten oder Zahnärzte betrifft, der jeweiligen Arbeitsgemeinschaft der Kammern dieser Berufe auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zugegeben. Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2016 entschieden, der Bundesärztekammer (BÄK) gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. § 11 des 1. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme vor einer endgültigen Entscheidung des G-BA über die Änderung der Richtlinie über Schutzimpfungen nach § 20d Abs. 1 SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie / SI-RL) nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 15 SGB V zu geben. Mit Schreiben vom 11. Oktober 2016 wurden der Bundesärztekammer der Beschlussentwurf und die Tragenden Gründe zur Stellungnahme übermittelt.

Darüber hinaus ist jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, nach § 91 Abs. 9 SGB V in der Regel auch die Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Die BÄK hat im Anschreiben zur Übermittlung ihrer schriftlichen Stellungnahme vom 11. November 2016 mitgeteilt, dass sie auf das Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet. Demzufolge war eine mündliche Anhörung nicht durchzuführen.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Bundesärztekammer
Herrn Dr. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3 – Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und Patientensicherheit
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
PN/uh

Datum:
11. Oktober 2016

**Stellungnahmeverfahren vor einer abschließenden Entscheidung des G-BA
über eine Änderung der Richtlinie über Schutzimpfungen nach § 20i Abs. 1 SGB V
(Schutzimpfungs-Richtlinie / SI-RL):**

1. Umsetzung STIKO-Empfehlungen August 2016 und weitere Anpassungen
2. Umsetzung der STIKO-Stellungnahme zur Anwendung von Influenza-
Lebendimpfstoffen bei Kindern in der Saison 2016/2017

Sehr geehrter Herr Dr. Zorn,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2016 entschieden, der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. § 11 des 1. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme vor einer endgültigen Entscheidung des G-BA über die Änderung der Richtlinie über Schutzimpfungen nach § 20i Abs. 1 SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie / SI-RL) nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 15 SGB V zu geben.

Hiermit geben wir Ihnen die Möglichkeit zur Abgabe von schriftlichen Stellungnahmen zu den vorgesehenen Änderungen der Schutzimpfungs-Richtlinie

1. Umsetzung STIKO-Empfehlungen August 2016 und weitere Anpassungen
2. Umsetzung der STIKO-Stellungnahme zur Anwendung von Influenza-Lebendimpfstoffen
bei Kindern in der Saison 2016/2017

jeweils bis zum

11. November 2016.

Anbei übersenden wir Ihnen die entsprechenden Beschlussentwürfe des Unterausschusses mit Tragenden Gründen unter Hinweis auf Ihre Pflicht zur vertraulichen Behandlung der Unterlagen.

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die jeweils vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z.B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und voll-

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

ständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Nach § 91 Abs. 9 SGB V hat der G-BA jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Da die mündliche Stellungnahme im Anschluss an das schriftliche Stellungnahmeverfahren anberaumt wird, würde dies im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses am 22. November 2016 in der Geschäftsstelle des G-BA erfolgen.

Die mündliche Stellungnahme dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

Sollten Sie ggf. auf das Recht zur mündlichen Anhörung verzichten, bitten wir Sie, uns dies bei Abgabe Ihrer schriftlichen Stellungnahmen mitzuteilen.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Anlagen:

1. Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie: Umsetzung STIKO-Empfehlungen August 2016 und weitere Anpassungen
2. Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie: Umsetzung der STIKO-Stellungnahme zur Anwendung von Influenza-Lebendimpfstoffen bei Kindern in der Saison 2016/2017

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>		Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)	
		TI:	(Titel)	
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)	

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [*Institution/Firma*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Schutzimpfungs- Richtlinie (SI-RL): Umsetzung STIKO- Empfehlungen August 2016 und weitere Anpassungen

Vom tt. Monat 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am tt. Monat 2016 beschlossen, die Richtlinie über Schutzimpfungen nach § 20i Abs. 1 SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie / SI-RL) in der Fassung vom 21. Juni 2007/18. Oktober 2007 (BAnz. S. 8154), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

I. § 11 Absatz 3 wird wie folgt gefasst:

„(3) Versicherte haben nur dann Anspruch auf Leistungen für Schutzimpfungen, die wegen eines erhöhten Gesundheitsrisikos durch einen Auslandsaufenthalt indiziert sind (sog. Reise-schutzimpfungen), wenn

- der Auslandsaufenthalt beruflich bedingt,
- die Ausbildungsstätte bestätigt, dass der Auslandsaufenthalt im Rahmen der Ausbildung durch Studien- oder Prüfungsordnung vorgeschrieben ist oder
- entsprechend der Hinweise in Anlage 1 zum Schutz der öffentlichen Gesundheit ein besonderes Interesse daran besteht, der Einschleppung einer übertragbaren Krankheit in die Bundesrepublik Deutschland vorzubeugen.

In allen anderen Fällen sind Schutzimpfungen nach Satz 1 von der Leistungspflicht ausgeschlossen.“

II. Die Tabelle in Anlage 1 zur Schutzimpfungs-Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. Die Zeile „HPV“ wird in Spalte 4 „Anmerkungen“ wie folgt geändert:

- a) Im ersten Satz werden die Wörter „Je nach Impfstoff ist“ vorangestellt sowie nach der Angabe „9 bis 14 Jahren“ das Wort „ist“ gestrichen und nach der Angabe „mit einem Impfabstand von“ die Angabe „5 bzw.“ eingefügt.
- b) Im zweiten Satz werden die Wörter „oder der Vervollständigung einer Impfsreihe“ ersetzt durch das Wort „beginnend“ sowie nach der Angabe „bei einem Impfabstand von“ die Angabe „< 5 bzw.“ eingefügt.
- c) Dem zweiten Satz wird folgender Satz 3 angefügt:

„Eine begonnene Impfsreihe sollte möglichst mit dem gleichen HPV-Impfstoff vervollständigt werden. (siehe auch Epidemiologisches Bulletin Nr. 16 vom 25.04.2016, S. 137)“

2. Die Zeile „Influenza“ wird im Abschnitt „Indikationsimpfung“ wie folgt geändert:
 - a) In Spalte 2 „Indikation“ wird in Nummer 4 die Angabe „von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können“ ersetzt durch die Angabe „im selben Haushalt lebende oder von ihnen betreute Risikopersonen gefährden können“.
 - b) In Spalte 4 „Anmerkungen“ wird folgender Satz eingefügt:
 „Als Risikopersonen gelten Personengruppen mit Grundkrankheiten, bei denen es Hinweise auf eine deutlich reduzierte Wirksamkeit der Influenza-Impfung gibt, wie z. B. Personen mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz oder Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz bzw. -suppression.“

3. Die Zeile „Pneumokokken“ wird wie folgt geändert:
 - a) Der Abschnitt zur „Standardimpfung“ wird wie folgt geändert:
 - aa) In Spalte 2 „Indikation“ wird das Wort „einmalig“ gestrichen
 - ab) In Spalte 3 „Hinweise zu den Schutzimpfungen“ werden folgende Wörter eingefügt:
 „Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff (PPSV23), ggf. Wiederholungsimpfungen mit PPSV23 im Abstand von mindestens 6 Jahren nach individueller Indikationsstellung“
 - ac) In Spalte 4 „Anmerkungen“ wird der Satz „Bei den aufgrund einer Grunderkrankung geimpften Personen ist die alleinige Vollendung des 60. Lebensjahres keine Indikation für eine Wiederholungsimpfung.“ gestrichen.
 - b) Der Abschnitt zur „Indikationsimpfung“ wird wie folgt geändert:
 - ba) In Spalte 2 „Indikation“ wird in Nummer 1 nach dem Spiegelstrich „- immunsuppressive Therapie (z. B. wegen Organtransplantation oder Autoimmunerkrankung)“ folgender Spiegelstrich angefügt:
 „- Immundefizienz bei chronischem Nierenversagen, nephrotischem Syndrom oder chronischer Leberinsuffizienz“
 - bb) In Spalte 2 „Indikation“ wird die Nummer 2 wie folgt gefasst:
 „2. Sonstige chronische Krankheiten, wie z. B.:
 - chronische Erkrankungen des Herzens oder der Atmungsorgane (z. B. Asthma, Lungenemphysem, COPD)
 - Stoffwechselerkrankungen, z. B. mit oralen Medikamenten oder Insulin behandelter Diabetes mellitus
 - neurologische Krankheiten, z. B. Zerebralpareesen oder Anfallsleiden“
 - bc) Die Angaben in Spalte 3 „Hinweise zu den Schutzimpfungen“ werden wie folgt gefasst:
 „1. Sequenzielle Impfung
 2. Personen ab dem Alter von 16 Jahren erhalten eine Impfung mit PPSV23. Personen im Alter von 2 – 15 Jahren erhalten eine sequenzielle Impfung
 3. Sequenzielle Impfung
 Aufgrund der begrenzten Dauer des Impfschutzes soll die Impfung mit PPSV23 in allen Risikogruppen mit einem Mindestabstand von 6 Jahren wiederholt werden.“
 - bd) In Spalte 4 „Anmerkungen“ werden die Sätze „Zur Reihenfolge der Impfungen siehe auch Stellungnahme der STIKO (Epidemiologisches Bulletin Nr. 7 vom 20. Februar 2012, S. 55f.). Dabei ist die zwischenzeitlich geänderte Zulassung

hinsichtlich der Altersangaben des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes zu beachten.“ durch folgende Angabe ersetzt:

„Sequenzielle Impfung = Impfung mit dem 13-valenten Konjugat-Impfstoff (PCV13) gefolgt von PPSV23 nach 6 – 12 Monaten. PPSV23 wird für Kinder unter 2 Jahren nicht empfohlen.“

c) Dem Abschnitt zur „Indikationsimpfung“ wird ein Abschnitt „Berufliche Indikationen“ wie folgt angefügt:

Impfung gegen	Indikation	Hinweise zu den Schutzimpfungen	Anmerkungen
1	2	3	4
	<p>„Berufliche Indikationen: Berufliche Tätigkeiten, die zu einer Exposition gegenüber Metallrauchen einschließlich metalloxidischen Schweißrauchen führen (außer Schweißen und Trennen von Metallen – vgl. hierzu Hinweise in Spalte 3).</p>	<p>Eine erhöhte berufliche Gefährdung durch Pneumokokken begründet in folgendem Bereich keinen Leistungsanspruch gegenüber der GKV: Nach der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) besteht ein spezieller Anspruch gegen den Arbeitgeber aufgrund eines erhöhten beruflichen Risikos. Das ist in den folgenden in Teil 1 der ArbMedVV genannten Bereichen bei den aufgeführten Expositionsbedingungen der Fall: 1. Tätigkeiten mit Gefahrstoffen a) Schweißen und Trennen von Metallen</p> <p>Impfung mit PPSV 23. Aufgrund der begrenzten Dauer des Impfschutzes soll die Impfung mit PPSV23 mit einem Mindestabstand von 6 Jahren wiederholt werden solange die Exposition andauert.“</p>	

4. In der Zeile „Poliomyelitis“ wird im Abschnitt „Indikationsimpfung“ in Spalte 3 „Hinweise zu den Schutzimpfungen“ folgender Satz eingefügt:
„Reiseschutzimpfung zur Vorbeugung der Einschleppung einer übertragbaren Krankheit in die Bundesrepublik Deutschland“

III. Die Tabelle in Anlage 2 zur Schutzimpfungs-Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. In der Zeile „Pneumokokken (Standardimpfung) - Personen über 60 Jahre“, wird in Spalte 4 „Auffrischimpfung“ die Ziffer „89119R**“ eingefügt.

2. Die Zeile

<p>„Pneumokokken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Personen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge angeborener oder erworbener Immundefekte bzw. Immunsuppression, infolge einer chronischen Krankheit oder infolge anatomischer und Fremdkörper-assoziiertes Risiken für Pneumokokkenmeningitis. - Bei weiterbestehender Indikation (angeborene und erworbene Immundefekte einschließlich funktioneller oder anatomischer Asplenie, chronische Nierenkrankheiten/nephrotisches Syndrom) 	89120		89120 R ²
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------	--	----------------------

wird wie folgt gefasst:

<p>„Pneumokokken</p> <ul style="list-style-type: none"> - sonstige Indikationen 	89120****		89120 R ²
-------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------	--	----------------------

3. Nach der Fußnote „***Anmerkungen zur Pertussis-Impfung in der Anlage 1 SI-RL beachten“ wird folgende Fußnote angefügt:
„****Im Rahmen der sequentiellen Impfung ist die Nummer 89120 sowohl bei der Impfung mit PCV13 als auch PPSV23 zu verwenden.“
- IV. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den tt. Monat 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Schutzimpfungs- Richtlinie (SI-RL): Umsetzung STIKO Empfehlungen August 2016 und weitere Anpassungen

Vom tt. Monat 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung.....	4
4. Verfahrensablauf.....	4

1. Rechtsgrundlage

Nach § 20i Absatz 1 SGB V haben Versicherte Anspruch auf Leistungen für Schutzimpfungen im Sinne des § 2 Nr. 9 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG). Dies gilt für Schutzimpfungen, die wegen eines erhöhten Gesundheitsrisikos durch einen Auslandsaufenthalt indiziert sind, nur dann, wenn der Auslandsaufenthalt beruflich bedingt oder im Rahmen der Ausbildung vorgeschrieben ist oder wenn zum Schutz der öffentlichen Gesundheit ein besonderes Interesse daran besteht, der Einschleppung einer übertragbaren Krankheit in die Bundesrepublik Deutschland vorzubeugen (§ 20i Absatz 1 Satz 2 SGB V). Einzelheiten zu Voraussetzungen, Art und Umfang der Leistungen für Schutzimpfungen soll nach § 20i Absatz 1 Satz 3 SGB V der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in Richtlinien nach § 92 auf der Grundlage der Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) unter besonderer Berücksichtigung der Bedeutung der Schutzimpfungen für die öffentliche Gesundheit bestimmen. Abweichungen von den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission sind durch den G-BA besonders zu begründen (§ 20i Absatz 1 Satz 4 SGB V).

Zu den Änderungen der STIKO-Empfehlungen hat der G-BA nach § 20i Absatz 1 Satz 5 SGB V innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung eine Entscheidung zu treffen.

Für den Fall, dass eine Entscheidung durch den G-BA nicht fristgemäß zustande kommt, dürfen die von der STIKO empfohlenen Änderungen der STIKO-Empfehlungen (mit Ausnahme von Schutzimpfungen nach § 20i Absatz 1 Satz 2 SGB V) zu Lasten der Gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden, bis die Richtlinienentscheidung vorliegt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem Beschluss zur Änderung der Anlage 1 der Schutzimpfungs-Richtlinie (SI-RL) finden die Änderungen, der im Epidemiologischen Bulletin Nm. 34, 35, 36 und 37 dieses Jahres veröffentlichten STIKO-Empfehlungen bzgl. der Impfungen gegen HPV, Influenza und Pneumokokken Berücksichtigung.

In diesem Zusammenhang wird auch die durch das Gesetz für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen sowie zur Änderung weiterer Gesetze vom 21. Dezember 2015 – E-Health-Gesetz (BGBl. I Nr. 54, S. 2408) vorgenommene Änderung des Leistungsanspruchs bei Auslandsaufenthalten (§ 20i Abs. 1 Satz 2 SGB V) umgesetzt.

Zudem werden in Anlage 2 der SI-RL die Dokumentationsziffern zur Pneumokokken-Impfung entsprechend den Änderungen der Anlage 1 der SI-RL angepasst.

Zu den Änderungen im Einzelnen:

I. Änderungen in § 11

Mit den Änderungen in § 11 der SI-RL wird die Änderung des § 20i Abs. 1 Satz 2 SGB V durch das sog. E-Health-Gesetz nachvollzogen. Demnach haben Versicherte Anspruch auf Leistungen für sog. Reiseschutzimpfungen, nur dann, wenn der Auslandsaufenthalt beruflich bedingt oder im Rahmen der Ausbildung vorgeschrieben ist oder wenn zum Schutz der öffentlichen Gesundheit ein besonderes Interesse daran besteht, der Einschleppung einer übertragbaren Krankheit in die Bundesrepublik Deutschland vorzubeugen. Um der Vorgabe in 20i Abs. 1 Satz 2 SGB V Rechnung zu tragen, dass ein Leistungsanspruch für eine Reiseschutzimpfung bei Auszubildenden, nur dann besteht, wenn der entsprechende Auslandsaufenthalt, im Rahmen der Ausbildung vorgeschrieben ist, ist dies durch die

Vorlage einer entsprechenden Bestätigung durch die Ausbildungsstätte nachzuweisen. Eine Prüfung, ob ein Auslandsaufenthalt durch die jeweilige Prüfungs- oder Studienordnung vorgeschrieben ist, ist im Gesetz nicht vorgesehen. Vielmehr ist es Voraussetzung für die Begründung des Versichertenanspruches, dass diese tatbestandliche Bedingung erfüllt ist. Insoweit unterfällt es der allgemeinen Mitwirkungspflicht des oder der Versicherten nach § 60 SGB I, die Tatsachen über die Voraussetzungen des Leistungsanspruches anzugeben und nachzuweisen.

II. Änderungen in Anlage 1 der Schutzimpfungs-Richtlinie

1. HPV

Die Spalte 4 „Anmerkungen“ wird an die geänderten Empfehlungen der STIKO aufgrund der Verfügbarkeit eines neuvalenten HPV-Impfstoffes angepasst. Dies betrifft zum Einen die Anmerkungen zum zeitlichen Abstand der Impfungen. Unterschiede im Vergleich zu den Ausführungen hierzu auf Seite 312 des Epidemiologischen Bulletins Nr. 34 ergeben sich lediglich aus einer ergänzenden Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen und dienen allein der Klarstellung. Zum Anderen wird zusätzlich angemerkt, dass eine begonnene Impfserie möglichst mit dem gleichen HPV-Impfstoff vervollständigt werden sollte.

2. Influenza

Die Spalten 2 und 4 werden an die geänderten Empfehlungen der STIKO hinsichtlich der Indikationsimpfung angepasst.

3. Pneumokokken

Die Spalten 2, 3 und 4 werden an die geänderten Empfehlungen der STIKO zur Pneumokokken-Impfung angepasst.

Entsprechend den Empfehlungen werden über 60-jährige Personen mit dem Polysaccharid-Impfstoff (PPSV23) geimpft. Nach individueller Indikationsstellung kann im Abstand von 6 Jahren ggf. mit PPSV 23 wiederholt geimpft werden.

Die Ergänzung „Immundefizienz bei chronischem Nierenversagen, nephrotischem Syndrom oder chronischer Leberinsuffizienz“ bei der Indikationsimpfung für die 1. Gruppe „Angeborene oder erworbene Immundefekte bzw. Immunsuppression“ führt zur Streichung der chronischen Erkrankungen der Leber oder Niere unter 2. „Chronische Krankheiten“. Die zweite Indikationsgruppe wird im Namen erweitert zu „Sonstige chronische Krankheiten“. Bei den Stoffwechselkrankheiten wird das Beispiel „Diabetes mellitus“ ergänzt um die erklärenden Zusätze der Behandlung mit oralen Medikamenten oder Insulin.

In Spalte 3 werden detaillierte Hinweise zur sequenziellen Impfung der jeweiligen Indikationsgruppe gegeben. Die dazugehörige Anmerkung in Spalte 4 gibt Hinweise zur Durchführung der sequenziellen Impfung.

Außerdem wird in Spalte 2 die Empfehlung der STIKO zur Pneumokokken-Impfung bei beruflichen Tätigkeiten wie Schweißen und Trennen von Metallen aufgenommen. Hierzu wird in Spalte 3 ein Hinweis auf die entsprechende Regelung in der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) ergänzt mit der Folge, dass in diesen Fällen der Arbeitgeber für die entsprechende Schutzimpfung eintrittspflichtig ist.

4. Poliomyelitis

Bei der Ergänzung in Spalte 3 handelt es sich um eine Folgeänderung zur Änderung des § 11, die der Klarstellung dient, dass die Impfung von Reisenden in Regionen mit Poliomyelitis-Infektionsrisiko der Vorbeugung der Einschleppung in die Bundesrepublik Deutschland dient und damit ausnahmsweise ein Anspruch auf eine sog. Reiseschutzimpfung begründet werden kann.

III. Änderungen in Anlage 2 der Schutzimpfungs-Richtlinie

1. Die Einführung der Dokumentationsziffern bei der Pneumokokken (Standardimpfung) in der Spalte Auffrischimpfung dient der Dokumentation bei Wiederholungsimpfungen mit PPSV23 im Abstand von mindestens 6 Jahren nach individueller Indikationsstellung.

2. Die Änderung der Zeile Pneumokokken in Spalte 1 hinsichtlich der sonstigen Indikationen dient der besseren Lesbarkeit der Richtlinie. In Spalte 2 wird die entsprechende Dokumentationsnummer um eine erläuternde Fußnote ergänzt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Mit der Vorbereitung einer Entscheidung über die Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

In der Sitzung dieser Arbeitsgruppe am 8. August 2016 wurde über die Umsetzung der Änderungen in § 20i Abs. 1 Satz 2 durch das sog. E-Health-Gesetz beraten. In der Sitzung am 14. September 2016 wurde über die Umsetzung der geänderten STIKO-Empfehlungen beraten. Als Beratungsergebnis der Arbeitsgruppe wurde eine entsprechende Beschlussvorlage in der Sitzung des Unterausschuss Arzneimittel am 11. Oktober 2016 abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in der Sitzung am 11. Oktober 2016 entschieden, das Stellungnahmeverfahren mit der Bundesärztekammer (BÄK) nach § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 der VerFO des G-BA mit Frist bis zum 7. November 2016 einzuleiten.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA / Plenum	Datum	Beratungsgegenstand
AG Schutzimpfungen	8. August 2016	Beratung zur Änderung der SI-RL
AG Schutzimpfungen	14. September 2016	Beratung zur Änderung der SI-RL
UA Arzneimittel	11. Oktober 2016	Beratung und Konsentierung des Stellungnahmeentwurfs zur Änderung der SI-RL Beschluss über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 91 Abs. 5 SGB V
UA Arzneimittel
Plenum

Berlin, den tt. Monat 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

2. Stellungnahme Bundesärztekammer



Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Bundesärztekammer · Postfach 12 08 64 · 10598 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Frau Dr. Petra Nies
Wegelystr. 8
10623 Berlin

Berlin, 11.11.2016

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-455
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd
Aktenzeichen: 872.010

Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie:

- 1. Umsetzung STIKO-Empfehlungen August 2016 und weiterer Anpassungen**
- 2. Umsetzung der STIKO-Stellungnahme zur Anwendung von Influenza-Lebendimpfstoffen bei Kindern in der Saison 2016/2017**

Ihr Schreiben vom 11.10.2016

Sehr geehrte Frau Dr. Nies,

als Anlage senden wir Ihnen unsere Stellungnahme in o. g. Angelegenheit.
Für Ihren Hinweis auf die Gelegenheit zur zusätzlichen mündlichen Stellungnahme danken wir – wir werden hiervon in der bezeichneten Angelegenheit keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3

Anlage



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V
zur Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie (SI-RL):
Umsetzung STIKO-Empfehlungen August 2016
und weitere Anpassungen

Berlin, 11.11.2016

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 11.10.2016 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie zwecks Umsetzung der aktuellen STIKO-Empfehlungen (veröffentlicht in den Epidemiologischen Bulletins Nrn. 34, 35, 36 und 37 dieses Jahres) aufgefordert.

Der G-BA bestimmt Einzelheiten zu Voraussetzungen, Art und Umfang der Leistungen für Schutzimpfungen nach § 20i Absatz 1 Satz 3 SGB V in Richtlinien nach § 92 auf der Grundlage der Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) unter besonderer Berücksichtigung der Bedeutung der Schutzimpfungen für die öffentliche Gesundheit. Abweichungen von den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission sind durch den G-BA besonders zu begründen (§ 20i Absatz 1 Satz 4 SGB V).

Die diesjährigen Änderungen der Impfempfehlungen betreffen die Impfungen gegen HPV, Influenza und Pneumokokken.

Die Bundesärztekammer nimmt zu der Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hat Hinweise erhalten, wonach die aktuellen Empfehlungen der STIKO zur Verwendung der zur Verfügung stehenden Polysaccharid-Impfstoffe gegen Pneumokokken von mehreren medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften nicht in allen Punkten geteilt werden. Dies betrifft vor allem Indikationen für den 13-valenten versus den 23-valenten Impfstoff, wobei sich die Fachgesellschaften auf abweichende Empfehlungen in aktuellen Leitlinien berufen.

Sofern nicht schon geschehen, empfiehlt die BÄK dem G-BA, sich vor Beschlussfassung einen Überblick über die unterschiedlichen Standpunkte zu verschaffen, die dabei gewonnenen Erkenntnisse abzuwägen und diesen Prozess in den tragenden Gründen zu dokumentieren.

Berlin, 11.11.2016



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3 - Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und Patientensicherheit

3. Würdigung der Stellungnahme

Die Bundesärztekammer (BÄK) hat in Ihrem Schreiben vom 11. November 2016 mitgeteilt, dass sie auf das Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet.

Die Bundesärztekammer (BÄK) verweist in ihrer Stellungnahme vom 11. November 2016 auf Hinweise, „wonach die aktuellen Empfehlungen der STIKO zur Verwendung der zur Verfügung stehenden Polysaccharid-Impfstoffe gegen Pneumokokken von mehreren medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften nicht in allen Punkten geteilt werden.“ Die BÄK empfiehlt dem G-BA sich diesbezüglich einen Überblick über die unterschiedlichen Standpunkte zu verschaffen und die dabei gewonnenen Erkenntnisse abzuwägen. Die danach vorgenommene Abwägung unter Berücksichtigung einer ergänzenden Stellungnahme der STIKO führt zu keinem anderen Ergebnis. Aus dem Stellungnahmeverfahren ergeben sich insoweit keine Änderungen.

Aus Sicht des G-BA erscheint ein ergebnisorientierter Austausch zwischen den Fachgesellschaften und der STIKO zu den in Teilen divergierenden Auffassungen hinsichtlich des zu bevorzugenden Impfstoffes allerdings wünschenswert. Eine Verunsicherung von Ärztinnen und Ärzten sowie Patientinnen und Patienten bei der Umsetzung der Impfeempfehlungen nach den Vorgaben der Schutzimpfungs-Richtlinie sollte so weit als möglich vermieden werden.

4. Anhang

4.1 Schreiben der STIKO vom 14. November 2016

ROBERT KOCH INSTITUT



Robert Koch-Institut | Postfach 650261 | 13302 Berlin

Abteilung für Infektionsepidemiologie
Fachgebiet Impfprävention / STIKO-Geschäftsstelle

Pneumokokken-Impfung Senioren

Schreiben der Dt. Ges. für Pneumologie, der Dt. Ges. für Innere Medizin und der Dt. Ges. für Infektiologie sowie der Firma Pfizer zur STIKO-Empfehlung, Stand: August 2016, an den G-BA

Antwort der STIKO-Geschäftsstelle am Robert Koch-Institut an den Vorsitzenden des G-BA, per Mail vom 14. November 2016

Der Vorsitzende des G-BA bat Herrn Leidel als Vorsitzenden der STIKO per Schreiben vom 17.10.2016 um eine Stellungnahme der STIKO zu Schreiben der Dt. Ges. für Pneumologie, der Dt. Ges. für Innere Medizin und der Dt. Ges. für Infektiologie (im folgenden "Fachgesellschaften" genannt) und der Firma Pfizer, Hersteller des 13-valenten Pneumokokkenimpfstoffs PCV13. Im Namen von Herrn Leidel kommt die STIKO-Geschäftsstelle diesem Wunsch gern nach.

Vorab möchten wir unsere Verwunderung darüber zum Ausdruck bringen, dass der G-BA sich mit diesen Schreiben überhaupt auseinandersetzt, da in dem Prozess der Umsetzung der STIKO-Empfehlungen in die Schutzimpfungsrichtlinie ein Stellungnahmeverfahren überhaupt nicht vorgesehen ist, der G-BA also in diesem Fall von seiner festgelegten Verfahrensweise abweicht.

Die Argumente der Fachgesellschaften und der Firma Pfizer sind der STIKO bekannt. Die Firma Pfizer hatte bereits im November 2015 in einem Brief an den Präsidenten des RKI und den STIKO-Vorsitzenden ihre Bedenken bzgl. der wissenschaftlichen Aufarbeitung der Evidenz durch die STIKO-Geschäftsstelle geäußert, die ihrer Meinung nach zu falschen Einschätzungen der STIKO führen würde. Die vorgebrachten Argumente entsprechen in weiten Teilen den auch im aktuellen Schreiben von Pfizer an den G-BA genannten. Seitens der Fachgesellschaften wurden die Argumente im förmlichen Stellungnahmeverfahren zum Beschlussentwurf der STIKO zur Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren im Januar 2016 geäußert. Die Argumente wurden - wie in diesem Verfahren vorgesehen - von der AG Pneumokokken der STIKO eingehend geprüft und in der folgenden STIKO-Sitzung im März 2016 vorgestellt und diskutiert, mit dem Ergebnis, dass die STIKO keines der vorgebrachten Argumente für hinreichend hielt, um ihren Entwurf für die Aktualisierung der Senioren-Impfempfehlung zu ändern (vgl. Protokoll der 83. STIKO-Sitzung, abrufbar unter www.stiko.de).

Der G-BA hatte im genannten Stellungnahmeverfahren die STIKO darum gebeten, auf die Kritikpunkte einzugehen, die die Fachgesellschaften in einem im November 2015 publizierten Positionspapier [1] geäußert hatten. Diesem Wunsch hat die STIKO entsprochen, indem sie ihre Begründung für die Aktualisierung der Senioren-Impfempfehlung [2] um entsprechende Passagen erweitert hat. Da die nun erneut vorgelegten Kritikpunkte weitgehend deckungsgleich mit den

bereits geäußerten sind, finden sich die Antworten auf die von den Fachgesellschaften vorgebrachten Argumente bereits in dem am 12.09.2016 publizierten STIKO-Dokument "Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren" (abrufbar unter www.stiko.de). Dieses Dokument hatten wir den Mitgliedern der AG Schutzimpfung des G-BA vor ihrer Sitzung am 14.09.2016 vorab zur Verfügung gestellt.

Gleichwohl haben wir am Ende dieses Schreibens die Antworten auf die Hauptkritikpunkte aus der Stellungnahme der Fachgesellschaften, die sich in ähnlicher Form auch im Brief der Firma Pfizer finden, noch einmal detailliert aufgeführt. Daran anschließend gehen wir kurz auf zusätzliche Punkte aus dem Schreiben von Pfizer ein.

Die STIKO teilt die von den Fachgesellschaften zum Ausdruck gebrachte Sorge, dass das Nebeneinander von STIKO-Empfehlung und S3-Leitlinie mit widersprüchlichen Impfempfehlungen zu einer erheblichen Verunsicherung der impfenden Ärzte und auch der Patienten führen kann. Die STIKO ist in ihrer Entscheidung und Begründung ihrem gesetzlichen Auftrag nachgekommen, Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz zu entwickeln. Der Entwurf der neuen STIKO-Empfehlung war den Leitlinien-Autoren bereits vor der Veröffentlichung des Updates ihrer S3-Leitlinie bekannt. Umgekehrt war die STIKO bedauerlicherweise nicht zu einem Kommentar des Leitlinienentwurfs eingeladen worden und hat erst mit Veröffentlichung im Februar 2016 von der abweichenden Impfempfehlung der S3-Leitlinie erfahren. Bei einer rechtzeitigen Einbeziehung hätte die STIKO auf die aus ihrer Sicht gravierenden Schwachpunkte der Evidenzaufarbeitung hinsichtlich der Pneumokokkenimpfung in der S3-Leitlinie der Fachgesellschaften aufmerksam machen können (s. hierzu Kommentare der STIKO zur Leitlinie unten).

Unabhängig davon ist festzustellen, dass die Empfehlung der Leitlinie, ausschließlich mit PCV13 zu impfen, auch im internationalen Vergleich ziemlich einmalig ist, siehe dazu die Impfempfehlungen in den EU-Ländern auf <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>. Die alleinige Impfung mit PCV13 wird für Senioren nur in Griechenland, Malta, Polen und der Slowakei empfohlen. Die Mehrzahl der Länder, darunter Großbritannien, empfiehlt die alleinige Impfung mit 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (PPSV23), die übrigen die sequenzielle Impfung mit PCV13 gefolgt von PPSV23 einige Monate später oder gar keine routinemäßige Pneumokokkenimpfung von Senioren. Auch die von der Fa. Pfizer wie von den Leitlinienautoren zitierte Empfehlung der ACIP in den USA sieht keine alleinige Impfung mit PCV13, sondern - zunächst bis zu einer Evaluation in 2018 - eine sequenzielle Impfung vor. Daneben wird für immunkompetente Risikopersonen von der ACIP in den USA die alleinige Impfung mit PPSV23 empfohlen, sofern sie jünger sind als 65 Jahre¹ [3]. Die Behauptung der Fachgesellschaften, die ACIP empfehle für alle Risikogruppen die sequenzielle Impfung, ist somit falsch.

Ergänzend ist anzumerken, dass 12 von 19 Autoren der S3-Leitlinie einschließlich des Leitlinienkoordinators für die Herstellerfirma des PCV13-Impfstoffes in unterschiedlichen Formen tätig

¹ siehe Fußnote 8: "Adults aged 19 through 64 years with chronic heart disease (including congestive heart failure and cardiomyopathies, excluding hypertension), chronic lung disease (including chronic obstructive lung disease, emphysema, and asthma), chronic liver disease (including cirrhosis), alcoholism, or diabetes mellitus, or who smoke cigarettes: administer PPSV23. At age ≥65 years, administer PCV13 at least 1 year after PPSV23, followed by another dose of PPSV23 at least 1 year after PCV13 and at least 5 years after the last dose of PPSV23."

sind und damit für eine Empfehlung dieses Impfstoffes als befangen gelten dürften. STIKO-Mitglieder, bei denen auch nur der Anschein der Befangenheit besteht, sind dagegen bei entsprechenden Beschlüssen von der Abstimmung ausgeschlossen.

Die STIKO führt ihre systematischen Reviews und Meta-Analysen mit anerkannten Methoden der evidenzbasierten Medizin durch, wie sie z. B. auch in Cochrane Reviews verwendet werden [4]. Dieses Vorgehen, zusammen mit dem Stellungnahmeverfahren sowie der Publikation der ausführlichen Begründungen der Empfehlungen einschließlich der Beschreibung der Evidenzaufarbeitung, sichert die für STIKO-Empfehlungen notwendige Qualität und Transparenz.

Kritische Kommentare der STIKO zur S3-Leitlinie:

Da der Schwerpunkt der S3-Leitlinie die Diagnostik und Therapie der ambulant erworbenen Pneumonien (CAP) ist, wird die Impfung als präventive Maßnahme nur recht kurz und ausschließlich im Hinblick auf die Verhinderung von (Pneumokokken-)Pneumonien betrachtet. Die Effektivität der Impfung gegen die überwiegend schwerer verlaufenden und mit größerer Sterblichkeit verbundenen invasiven Pneumokokkenerkrankungen (IPD) wird dagegen bei der Bewertung der beiden Impfstoffe nicht berücksichtigt.

Die der Impfempfehlung in der Leitlinie zu Grunde liegenden Studiendaten werden lediglich narrativ dargestellt; Angaben zur Vorgehensweise der Leitliniengruppe bei der Literatursuche fehlen. Die Einschätzung der Effektivität von PPSV23 gegen Pneumonien beruht auf einem Cochrane-Review von 2013 [5], sowie den Studien von Maruyama et al. [6], Vila-Corcoles et al. 2012 [7], Ochoa-Gondar et al. [8], sowie Russell et al. [9]. Letztgenannte Studie wird so interpretiert, dass sich "keine Evidenz für einen protektiven Effekt von PPSV23 in dieser Population" fand. Dies war auch gar nicht möglich, da weder in der Placebogruppe noch in der PPSV23-Gruppe auch nur ein einziger Fall einer Pneumokokkenpneumonie auftrat. Die Studienpopulation war also zur Untersuchung der Effektivität eines Pneumokokkenimpfstoffs völlig ungeeignet.

Die Leitlinienautoren stellen u. a. die Empfehlungen der ACIP in den USA dar, wo die sequenzielle Impfung mit PCV13 gefolgt von PPSV23 empfohlen wird. Dies wird von der ACIP damit begründet, "dass 38% der Fälle von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) auf Serotypen zurückzuführen waren, die nur im PPSV23 enthalten sind." Vor diesem Hintergrund ist unverständlich, warum in der S3-Leitlinie die alleinige Impfung mit PCV13 empfohlen wird.

Die STIKO sieht außerdem bei komplexen Fragestellungen die Einbeziehung von Ergebnissen mathematischer Transmissionsmodellierungen als unerlässlich an, um den Nutzen einer Impfung für die öffentliche Gesundheit abzuschätzen. Das ist insbesondere im Fall der Pneumokokken-Impfung für Erwachsene wichtig, um Herdeneffekte durch die routinemäßige Pneumokokkenimpfung von Säuglingen abzubilden. Eine solche Analyse liegt der S3-Leitlinie nicht zugrunde. Es wird in der Leitlinie allerdings darauf hingewiesen, dass die "coverage der Vakzine-Serotypen (Anm.: gemeint sind die in PCV13 enthaltenen Serotypen) sich von 68% in 2008 auf 42% in 2013" vermindert hat (Empfehlung E79, S. 65). Auch dieser Trend, der sich nach 2013 fortgesetzt hat, spricht gegen eine alleinige Empfehlung von PCV13.

Die Empfehlung ist in der Leitlinie mit folgendem Vermerk versehen: "Eine kontinuierliche Reevaluierung der Serotypenentwicklung und ihrer Auswirkung auf diese Empfehlung ist erforderlich". Da sich der Rückgang der Vakzine-Serotypen seit 2013 weiter fortgesetzt hat auf zuletzt nur noch ca. 30%, hält die STIKO den Zeitpunkt für die Reevaluierung bereits für gekommen. Die Vertreter der Leitlinienautoren haben dem in einem Fachgespräch mit Vertretern der STIKO und der STIKO-Geschäftsstelle am 13.06.2016 teilweise zugestimmt, indem sie eine vorzeitige Reevaluierung im Jahr 2018 in Aussicht gestellt haben.

Auch die STIKO empfiehlt nicht ausschließlich PPSV23, sondern gibt für jüngere Personen mit Risikofaktoren (sog. Indikationsimpfung) differenzierte Empfehlungen. Sofern solche Personen an Grundkrankheiten ohne Einschränkung der Immunkompetenz leiden (z. B. Patienten mit COPD oder Herzinsuffizienz), sollen sie nur mit PPSV23 geimpft werden. Immunkompromittierte Personen und solche mit einem anatomischen Risiko für eine Pneumokokken-Meningitis sollen sequenziell mit PCV13 und PPSV23 geimpft werden, siehe hierzu [10].

Im Folgenden sind die **wesentlichen Argumente der STIKO gegenüber den Hauptkritikpunkten aus der Stellungnahme der Fachgesellschaften**, die sich in ähnlicher Form auch in dem Schreiben der Firma Pfizer finden, noch einmal detailliert aufgelistet:

"1. Die Meta-Analyse der Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von PPSV23 und PCV13 weist Mängel auf."

Kritisiert wird der Einschluss der Studien von Alfageme et al. [11] und Maruyama et al. [6] in die Meta-Analyse der STIKO zur Beurteilung der Effektivität des 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs (PPSV23). Darauf ist die STIKO in ihrer Begründung auf S. 362-364 ausführlich eingegangen. Sie schreibt u. a.:

"Die Teilnehmer des RCTs von Maruyama et al. waren in der Tat älter und hatten vermutlich mehr Komorbiditäten als der Durchschnitt der deutschen Bevölkerung über 60 Jahren. Ob dies einen Einfluss auf die beobachtete Impfeffektivität hatte, ist unklar. Aus Sicht der STIKO gibt es jedoch keinen plausiblen biologischen Grund, warum PPSV23 in dieser Studienpopulation wirksamer sein sollte als bei gesünderen oder jüngeren Senioren. Entsprechend wird die erreichbare Effektivität von PPSV23 in der Zielgruppe der STIKO-Empfehlung durch Berücksichtigung der Maruyama-Studie eher **unterschätzt** als überschätzt. Dasselbe gilt für das RCT von Örtqvist et al., das wir für den Endpunkt IPD in unserer Meta-Analyse eingeschlossen haben. Der Ausschluss bezüglich des Endpunkts Pneumokokkenpneumonie (PP) erfolgte nicht wegen fraglicher Repräsentativität der Studienpopulation, sondern – wie oben dargelegt – wegen der Verwendung der Pneumolysin-Antikörpertests mit zweifelhafter Spezifität zur Diagnose von PP. Aus demselben Grund haben wir die Studie von Honkanen et al. in unserer Meta-Analyse für den Endpunkt PP nicht berücksichtigt."

Die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Studie von Alfageme et al. sind irreführend. Wozu der Hinweis, dass "33% der eingeschlossenen Patienten jünger als 65 Jahre" waren? Soll damit suggeriert werden, die Studienteilnehmer seien jünger als von der STIKO in ihren Einschlusskriterien festgelegt? Tatsächlich waren alle Teilnehmer der Alfageme-Studie ≥ 60 Jahre und entsprechen damit nicht nur formal den Einschlusskriterien, sondern altersmäßig sehr gut der Zielgruppe der STIKO-Empfehlungen, nämlich Personen möglichst bald nach Vollendung des 60. Lebensjahrs.

Die Fachgesellschaften weisen darauf hin, dass "die Vakzineffektivität (VE 24%) für CAP aller Ursachen nicht signifikant vom Nulleffekt verschieden" war. Dies ist korrekt. Da nur schätzungsweise 20-30% aller CAP-Fälle durch Pneumokokken verursacht werden, sind zum Nachweis einer statistisch signifikanten VE gegen CAP *aller Ursachen* sehr große Studien erforderlich. Allerdings betrug die VE des Pfizer-Impfstoffs PCV13 gegen CAP aller Ursachen in der wesentlich größeren CAPITA-Studie (mit 1534 CAP-Episoden) nur 5% und war ebenfalls nicht statistisch signifikant (95% KI: -5 bis 14%, *modified intention-to-treat* Analyse) [12].

Letztlich spielt es aber gar keine Rolle, ob man die Studie von Alfageme et al. einschließt oder nicht, da sie in die Meta-Analyse nur mit einem Gewicht von 4,2% eingeht.

Wie die Fachgesellschaften dazu kommen, die Studie von Örtqvist et al. [13] als die "am ehesten passende Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von PPSV23 bei Älteren" zu bezeichnen, ist rätselhaft. Denn die Studienpopulation bestand ausschließlich aus Patienten, die wegen einer Pneumonie stationär behandelt worden waren und danach mit PPSV23 bzw. Placebo geimpft wurden. Diese Personen sind nicht repräsentativer für die Zielgruppe der STIKO-Empfehlung als die Teilnehmer der Maruyama-Studie.

"2. Der Analogschluss von der Reduktion von IPD zur Reduktion nicht bakteriämischer Pneumokokken-Pneumonie ist nicht zulässig"

Einen solchen Analogschluss macht die STIKO überhaupt nicht; vielmehr beruht ihre Einschätzung der Wirksamkeit von PPSV23 gegen Pneumokokken-Pneumonien auf den Meta-Analysen von RCTs und Beobachtungsstudien mit diesem Endpunkt, also auf einem direkten Wirksamkeitsnachweis.

Die von den Fachgesellschaften propagierte strikte Unterscheidung von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) und "nicht-bakteriämischen Pneumokokken-Pneumonien" hält die STIKO für realitätsfern, zumal die Mehrzahl der IPD bei Erwachsenen sich als Pneumonie mit begleitender Bakteriämie manifestiert. Die STIKO schreibt dazu in der Begründung (S. 367):

"Auch pathophysiologisch erscheint es nicht plausibel, dass der Schutz gegen eine nicht-bakteriämische Pneumonie allein darauf beruhen soll, dass eine Kolonisierung des oberen Respirationstraktes mit Pneumokokken durch mukosale Antikörper verhindert wird. Sollte eine kolonisierte Person Pneumokokken aspirieren, kommt es zu einer lokalen entzündlichen Reaktion mit Exsudation von Plasma (Ödemflüssigkeit) in die Alveolen („Anschoppung“). Die austretenden Plasma-Antikörper und Komplementkomponenten bewirken eine Opsonisierung der in den Alveolen befindlichen Pneumokokken und leiten damit deren Phagozytose und Abtötung ein [14]. Insofern tragen auch Plasma-Antikörper zur Verhinderung der klinischen Manifestation einer Pneumonie bei."

"3. Die Annahme einer deutlich reduzierten Wirksamkeit von PCV13 gegen den bei Erwachsenen häufigen Serotyp 3 ist nicht schlüssig"

Die STIKO hatte aufgrund der Ausführungen der Fachgesellschaften die Datenlage zu dieser Frage nochmals intensiv studiert, mit folgendem Ergebnis:

"Einen Sonderfall stellt der **Serotyp 3 (ST 3)** dar, der zu den gegenüber PCV7 zusätzlichen 6 Serotypen in PCV13 gehört. Während die Zahl der Fälle durch die übrigen PCV13-Serotypen seit 2007 kontinuierlich abgenommen hat, haben die Fälle durch ST 3 zugenommen. In den letzten beiden Saisons war ST 3 der mit Abstand häufigste Serotyp mit einem Anteil von fast 20% aller IPD-Fälle in

der Altersgruppe ≥ 60 Jahre (s. Abb. 3). Im Gegensatz zu den übrigen 5 zusätzlichen Serotypen in PCV13 ist der Anteil von ST 3 an den IPD-Fällen in Deutschland nach dem Wechsel von PCV7 zu PCV13 nicht gesunken, weder bei Kindern noch bei Älteren (s. Abb. 4 und [15]). Ähnliches wurde auch in anderen Ländern beobachtet [16-18].

PCV13 scheint demnach bei Kindern keine oder nur eine geringe Schutzwirkung gegen ST 3 zu entfalten und entsprechend ist auch kein oder nur ein eingeschränkter Herdenschutz in anderen Altersgruppen zu erwarten. In einer Analyse von IPD-Fällen bei Kindern in Großbritannien [19] war die Serotypen-spezifische Effektivität von PCV13 gegen ST 3 mit Abstand am niedrigsten und als einzige von allen Serotypen statistisch nicht signifikant: 26% (95% KI: -69 – 68%). Die Effektivität gegen die übrigen Serotypen in PCV13 betrug hingegen 82% (95% KI 68-89%, ST 5 wegen zu geringer Fallzahl nicht berücksichtigt).

Ob die Impfung von Erwachsenen mit PCV13 oder mit PPSV23 einen Schutz vor Erkrankungen durch ST 3 bietet, ist schwer zu beurteilen, weil die Zahl der Fälle durch ST 3 in publizierten Studien mit klinischen Endpunkten zu gering ist bzw. weil Angaben zum Serotyp fehlen (s. Abschnitt 6.2). In einer Auswertung von britischen IPD-Surveillance-Daten nach der Broome-Methode lag die Effektivität von PPSV23 gegen IPD durch ST 3 (zusammen mit dem wesentlich selteneren ST 1) bei Älteren deutlich niedriger als für die anderen untersuchten PPSV23-Serotypen [20].

In dem einzigen RCT zur Effektivität von PCV13 gegen klinische Endpunkte bei älteren Erwachsenen (CAPITA-Studie, [12]) fand sich gegen PP durch ST 3 eine nicht signifikante Effektivität von 56% (95% KI: -6 - 82%) [21]. Die Effektivität gegen PP durch alle 13 Vakzineserotypen betrug 46% (95% KI: 23-62%). Diese Ergebnisse sind sowohl mit der Annahme vereinbar, dass PCV13 gegen ST3 eine vergleichbare Effektivität hat wie gegen die übrigen 12 Serotypen, als auch mit der Annahme, dass es – wie bei Kindern – gegen ST 3 deutlich schlechter wirkt als gegen die übrigen Serotypen.

Eine biologische Erklärung könnte darin liegen, dass die Kapsel-Polysaccharide bei *S. pneumoniae* vom Serotyp 3 (und dem epidemiologisch unbedeutenden ST 37) chemisch weniger stark an die Zellwand gebunden sind als bei allen anderen Serotypen. Dadurch kann ST 3 seine Kapsel-Polysaccharide leichter abspalten und so zirkulierende Serumantikörper gegen ST 3 neutralisieren und damit die für die Phagozytose der bekapselten Pneumokokken notwendige Opsonisierung der Erreger verhindern [22]. Immunogenitätsstudien bei Erwachsenen zeigten darüber hinaus sowohl für PCV13 als auch für PPSV23 eine deutlich schlechtere Immunantwort gegen ST 3 als gegen andere untersuchte Serotypen [23-26]. Bei der Modellierung der epidemiologischen Effekte der Impfung (s. Abschnitt 6.5) wurde im Basisfall davon ausgegangen, dass sowohl PPSV23 als auch PCV13 gegen ST 3 nur halb so wirksam sind wie gegen die übrigen im jeweiligen Impfstoff enthaltenen Serotypen. In einer Sensitivitätsanalyse zu Gunsten von PCV13 wurde untersucht, wie sich die Annahme auswirkt, dass PCV13 gegen ST 3 genauso effektiv ist wie gegen die übrigen enthaltenen Serotypen, während PPSV23 gleichzeitig gegen ST 3 nur die halbe Effektivität wie gegen die übrigen Vakzineserotypen hat."

Siehe S. 356-357 der Begründung, dort auch die genannten Abbildungen.

"4. Die Annahmen im Transmissionsmodell zur Herdenprotektionseffekten des PCV13 Impfprogrammes bei Säuglingen sind nicht nachvollziehbar"

Die Fachgesellschaften behaupten, die STIKO habe folgende Annahmen getroffen:

- "1) Die Herdenprotektionseffekte bei Personen >60 Jahre werden sich für die 6 zusätzlichen Serotypen in PCV13 genau so ausgeprägt entwickeln wie die für die PCV7-Serotypen.
- 2) Die Herdenprotektionseffekte bei Personen >60 Jahre gegenüber der nicht-bakteriämischen Pneumokokkenpneumonie sind genauso ausgeprägt wie bei IPD."

zu 1)

Diese Annahme wird in dem Transmissionsmodell gar nicht getroffen. Die Szenarien der zukünftigen Serotypenentwicklung beruhen im Transmissionsmodell vielmehr auf den bislang beobachteten realen Effekten der Säuglingsimpfung mit PCV7 seit 2006 und PCV13 seit 2010. Im Modell wird davon ausgegangen, dass der Serotyp 3 eben gerade nicht bzw. wesentlich langsamer zurückgeht als die übrigen 5 der zusätzlichen 6 Serotypen in PCV13. Dies entspricht den bisherigen Erfahrungen nicht nur in Deutschland (siehe www.rki.de/pneumoweb), sondern auch in anderen Ländern.

Unabhängig von jeglicher Unsicherheit bzgl. zukünftiger Entwicklungen ist der Anteil der PCV13-Serotypen an den IPD-Fällen bei Menschen ab 60 Jahren von 2007 bis 2016 von knapp 75% auf aktuell nur noch ca. 30% zurückgegangen, davon mehr als die Hälfte Serotyp 3. Das heißt, der Arzt, der seine Patienten mit PCV13 impft, kann diese selbst unter Annahme einer guten Wirksamkeit gegen Serotyp 3 (s. oben) nur gegen ein knappes Drittel aller zu erwartenden Pneumokokken-Infekte schützen. Hingegen beträgt der Anteil der PPSV23-Serotypen an den IPD-Fällen zur Zeit ca. 70%, davon etwa ein Viertel Serotyp 3.

zu 2)

Wie von den Fachgesellschaften zutreffend erläutert, gibt es nur sehr wenige Studien zur Serotypenverteilung bei Pneumonien ohne nachgewiesene Bakteriämie. Dies hat damit zu tun, dass das klassische Serotypisierungsverfahren eine Anzucht von Pneumokokken aus Blutkulturen (ersatzweise Sputumkulturen, Pleurapunktat oder bronchio-alveoläre Lavage) voraussetzt, was bei der sog. nicht-bakteriämischen Pneumokokkenpneumonie (PP) eben gerade nicht der Fall ist.

Auf die von den Fachgesellschaften zitierte Studie von Rodrigo et al. [27] ist die STIKO in ihrer Begründung wie folgt eingegangen:

"Rodrigo et al. [27] untersuchten die Serotypenverteilung bei überwiegend nicht-bakteriämischen PP-Fällen bei Erwachsenen (medianes Alter 71 Jahre) in England. Über einen Zeitraum von 5 Jahren (September 2008 bis August 2013) wurden 2.229 Patienten mit CAP eingeschlossen, die in zwei großen Krankenhäusern in Nottingham stationär behandelt wurden. Bei 653 (29%) dieser Patienten wurde eine PP diagnostiziert, davon 87 (13%) mit Bakteriämie. Ungefähr nach der halben Zeit der Studie (im April 2010) erfolgte in England der Wechsel von PCV7 zu PCV13 im Säuglingsimpfprogramm. Im Vergleich des Studienzeitraums vor dem Wechsel zu PCV13 mit dem Zeitraum danach zeigte sich ein Rückgang von PP durch PCV13-Serotypen um etwa 40%. Am stärksten war der Rückgang der auch in PCV7 enthaltenen Serotypen (um 88%), während die extra-6 Serotypen in PCV13 um 30% zurückgingen. Dass die extra-6 Serotypen in PCV13 weniger stark

7

zurückgegangen sind, überrascht nicht, da nur die ersten 3 Jahre nach dem Wechsel zu PCV13 im Säuglingsimpfprogramm untersucht wurden und der Aufbau des Herdenschutzes sich über mehrere Jahre erstrecken kann [28]."

Die von den Fachgesellschaften erwähnte "zur Publikation eingereichte Analyse von CAPNETZ-Patienten" ist inzwischen erschienen [29]. Trotz des Publikationsjahres 2016 enthält die Arbeit leider nur Daten bis 2011, also gerade mal die ersten 2 Jahre nach dem Wechsel von PCV7 zu PCV13 für die Säuglingsimpfung in Deutschland. Dieser kurze Zeitraum reicht für die Beurteilung der Herdenschutzeffekte durch die Säuglingsimpfung mit PCV13 nicht aus. Zudem stellt die Serotypenverteilung im Jahr 2011 für eine Impfempfehlung im Jahr 2016 keine ausreichende Datengrundlage dar. Laut persönlicher Mitteilung des Erstautors, Prof. Mathias Pletz, wurden auch in den folgenden Jahren Urinproben von CAPNETZ-Patienten gesammelt. Man warte darauf, dass diese in dem zur Firma Pfizer gehörenden Labor analysiert werden können, das als weltweit einziges Labor über den verwendeten Urin-Antigentest verfüge.

Abschließend stellen die Fachgesellschaften bezüglich der Evidenzaufarbeitung der STIKO fest, "die Effektivität der PPSV23 Vakzine wird in dieser Betrachtung so hoch eingeschätzt wie in keiner Metaanalyse der letzten Jahre".

Das ist richtig. Der Grund liegt darin, dass bisherige Meta-Analysen die RCTs von Örtqvist et al. [13] und Honkanen et al. [30] eingeschlossen haben, die beide dasselbe nicht-validierte und international nicht etablierte serologische Testverfahren (Nachweis von Antikörpern gegen Pneumolysin im Serum mittels *in-house* ELISA) zur Diagnose einer Pneumokokkenpneumonie verwendet haben. Die STIKO hat die gesamte Literatur zu dieser Methode studiert mit dem Ergebnis, dass die negativen Ergebnisse der beiden Studien bezüglich der Wirksamkeit von PPSV23 gegen Pneumokokkenpneumonien wegen der unzureichenden Spezifität der Methode mit großer Wahrscheinlichkeit **falsch negativ** sind. Siehe dazu und zu den erwähnten anderen Meta-Analysen die ausführlichen Ausführungen der STIKO in der Begründung auf S. 362-364.

Anmerkungen zu weiteren Aspekten im Schreiben der Firma Pfizer vom 04.10.2016 an den G-BA:

"Ärzte benötigen die Wahlfreiheit, um über den für ihre Patienten richtigen Impfschutz zu entscheiden. Diese haben sie nur, wenn beide Impfstoffe nach wie vor erstattet werden." (S. 4 unten)

Ärzte sind gehalten, die STIKO-Empfehlungen zu befolgen; im Rahmen der Therapiefreiheit können sie ihren Patienten jedoch auch weitere zugelassene Impfstoffe empfehlen (s. Epid Bull 34/2016, S. 304). Insofern schränkt die STIKO-Empfehlung die Wahlfreiheit der Ärzte nicht ein, vielmehr ist sie mittelbar die Grundlage für die Erstattungsfähigkeit bestimmter Impfungen. Ähnliche Einschränkungen der Erstattungsfähigkeit finden sich auch in anderen Bereichen der ärztlichen Tätigkeit. Auch die S3-Leitlinie empfiehlt nur einen der beiden zugelassenen Impfstoffe, so dass das Argument der Wahlfreiheit auch gegen die S3-Leitlinie vorgebracht werden kann.

Punkt 5: "Realistisch ist davon auszugehen, dass pro Wiederholungsimpfung ein nicht unbedeutender Anteil der Patienten die Impfung nicht mehr wahrnehmen wird."

Dies ist in der Tat eine berechtigte Sorge, die allerdings auch für das Konzept der sequenziellen Impfung gilt. Bei der sequenziellen Impfung soll aus immunologischen Gründen zuerst mit PCV13 geimpft werden, gefolgt von PPSV23 6-12 Monate später. Es wird auch dabei Patienten geben, die

nach der häufig schmerzhaften ersten Impfung die zweite Impfung mit PPSV23 ablehnen werden. Diese Patienten haben dann wegen der geringen Serotypenabdeckung durch PCV13 einen sub-optimalen Schutz.

In den Punkten 6 bis 11 des Pfizer-Schreibens wird die Durchführung der Meta-Analysen sowie die daraus resultierende Evidenzbewertung der STIKO zur Effektivität von PPSV23 kritisiert. Im Wesentlichen wird dabei die Validität und Relevanz der Maruyama-Studie für eine deutsche Impfpfehlung in Frage gestellt. Auf dieses Thema sind wir bereits weiter oben eingegangen.

Die STIKO weist darauf hin, dass die Maruyama-Studie nicht der einzige Beleg für die Effektivität von PPSV23 gegen Pneumokokkenpneumonien ist. Diese wurde vielmehr auch in Kohortentudien und in RCTs mit niedrigervalenten Vorgänger-Impfstoffen von PPSV23 nachgewiesen (siehe Begründung S. 367).

Schließlich beklagt Pfizer, dass die STIKO das einzige RCT zur Effektivität von PCV13 bei älteren Menschen (CAPITA-Studie, [12]) in der GRADE-Bewertung zu Unrecht herabgestuft habe. Festzuhalten ist, dass in dieser methodologisch einwandfreien Studie überzeugend nachgewiesen wurde, dass **PCV13 bei älteren Menschen nur eine geringe, statistisch nicht signifikante Effektivität gegen nicht-bakteriämische Pneumokokkenpneumonien (nb-PP) durch alle vorkommenden Serotypen** von 17% (95,2% KI: -10 bis 38%) hatte. Auch die Effektivität gegen nb-PP durch die 13 Vakzine-Serotypen war mit 41% (95,2% KI: 13 bis 61%) nur mäßig hoch (*modified intention-to-treat* Analyse). Dabei spielt es nur eine sehr untergeordnete Rolle, ob dies mit "sehr hoher" oder "hoher" Qualität nach GRADE erfolgte.

Punkt 13: "Klinische Effektivität einer Wiederholungsimpfung alle 6 Jahre ist nicht nachgewiesen": Dies trifft zu, allerdings gibt es nach Kenntnis der STIKO auch für die sequenzielle Impfung mit PCV13 und PPSV23 keinen Nachweis der Effektivität gegen klinische Endpunkte. Beide Impfstrategien werden auf Basis von Immunogenitäts- und Verträglichkeitsdaten empfohlen. Studien mit klinischen Endpunkten sind in beiden Fällen dringend wünschenswert.

Die Kritik von Pfizer an der Modellierung der epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Effekte (Punkt 16) verschiedener Impfstrategien ergibt sich zwangsläufig daraus, dass die dem Modell zu Grunde liegenden Annahmen zur Effektivität von PPSV23, zur Effektivität beider Impfstoffe gegen Serotyp 3 und zu den Herdenschutzeffekten der Kinderimpfung auf die Serotypenverteilung auf den von Pfizer angezweifelte Datenauswertungen der STIKO beruhen. Selbstverständlich gibt es hier - wie bei den meisten Modellierungen - gewisse Unsicherheiten. Entsprechend üblicher Praxis wurden die Auswirkungen verschiedener Annahmen in Sensitivitätsanalysen untersucht (siehe Begründung S. 375-378 sowie den ausführlichen Modellierungsbericht auf www.rki.de/impfen > Forschungsprojekte).

Punkt 17: Die Kosten verschiedener Impfstrategien wurden in der gesundheitsökonomischen Evaluation zwar untersucht, die Entscheidung der STIKO beruht jedoch nicht auf finanziellen Kriterien, sondern auf der medizinisch-epidemiologischen Nutzen-Risiko-Abwägung.

Literatur:

1. Pletz MW, Ewig S, Heppner HJ, Welte T. [Position Paper on Adult Pneumococcal Vaccination]. *Pneumologie* (Stuttgart, Germany). 2015;69(11):633-7.
2. Ständige Impfkommission (STIKO). Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren. *Epid Bull.* 2016(Nr. 36 vom 12.09.2016):351-84.
3. CDC. Recommended Adult Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, by Vaccine and Age Group, United States 2016. 2016.
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0: The Cochrane Collaboration; 2011.
5. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013;1:Cd000422.
6. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed).* 2010;340:c1004.
7. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Gutierrez-Perez A, Vila-Rovira A. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in patients with chronic pulmonary diseases: a matched case-control study. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(5):639-44.
8. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2014;58(7):909-17.
9. Russell KL, Baker CI, Hansen C, Poland GA, Ryan MA, Merrill MM, et al. Lack of effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in reducing all-cause pneumonias among healthy young military recruits: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine.* 2015;33(9):1182-7.
10. Ständige Impfkommission (STIKO). Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen. *Epid Bull.* 2016(Nr. 37 vom 19.09.2016):385-406.
11. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax.* 2006;61(3):189-95.
12. Bonten MJ, 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.
13. Örtqvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Hofer M, Leinonen M, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. Lancet.* 1998;351(9100):399-403.
14. MacPherson G, Austyn J. *Exploring Immunology – Concepts and Evidence.* Weinheim: Wiley-Blackwell; 2012.
15. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Imöhl M. Effects of infant pneumococcal conjugate vaccination on serotype distribution in invasive pneumococcal disease (IPD) among children and adults in Germany. *PloS one.* 2015;10(7):e0131494.
16. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Molbak K, Slotved HC, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2014;59(8):1066-73.

17. Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Doern GV. Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the United States. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(11):6484-9.
18. Garcia Gabarrot G, Lopez Vega M, Perez Giffoni G, Hernandez S, Cardinal P, Felix V, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccination in Uruguay, a middle-income country. *PLoS one*. 2014;9(11):e112337.
19. 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. *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(9):839-46.
20. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*. 2012;30(48):6802-8.
21. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. Supplementary appendix. *The New England journal of medicine*. 2015;372(12):1114-25. Supplementary appendix, available at <http://www.nejm.org/doi/full/10.056/NEJMoa1408544>
22. Choi EH, Zhang F, Lu YJ, Malley R. Capsular Polysaccharide (CPS) Release by Serotype 3 Pneumococcal Strains Reduces the Protective Effect of Anti-Type 3 CPS Antibodies. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2015;23(2):162-7.
23. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine*. 2013;31(35):3577-84.
24. Musher DM, Manof SB, Liss C, McFetridge RD, Marchese RD, Bushnell B, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(4):516-24.
25. Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD, Liss CL, Marchese RD, Raab J, et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Human vaccines*. 2011;7(9):919-28.
26. Simonsen V, Brandao AP, Brandileone MC, Yara TI, Di Fabio JL, Lopes MH, et al. Immunogenicity of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Brazilian elderly. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 2005;38(2):251-60.
27. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, McKeever TM, Trotter CL, et al. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *The European respiratory journal*. 2015;45(6):1632-41.
28. Plishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(1):32-41.
29. Pletz MW, Ewig S, Rohde G, Schuette H, Rupp J, Welte T, et al. Impact of pneumococcal vaccination in children on serotype distribution in adult community-acquired pneumonia using the serotype-specific multiplex urinary antigen detection assay. *Vaccine*. 2016;34(20):2342-8.
30. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, Herva E, Sankilampi U, Laara E, et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine*. 1999;17(20-21):2493-500.

4.2 Schreiben des G-BA vom 17. Oktober 2016



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Ständige Impfkommission (STIKO)
am Robert-Koch-Institut
Herrn Dr. Jan Leidel
Vorsitzender der STIKO
Seestr. 10
13353 Berlin

Nachrichtlich: Fr. Dr. Reiter (BMG)

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Petra Nies
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838222

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
petra.nies@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
PN

Datum:
17. Oktober 2016

Empfehlung der STIKO zur Pneumokokken-Impfung von Senioren

Sehr geehrter Herr Dr. Leidel,
sehr geehrte Damen und Herren,

im Epidemiologischen Bulletin Nr. 34 vom 29. August 2016 sind die aktuellen Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) veröffentlicht worden. Die jeweiligen Begründungen wurden im Epidemiologischen Bulletin Nrn. 35 bis 37 veröffentlicht. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) regelt nach § 20i Abs. 1 SGB V auf der Grundlage der STIKO-Empfehlungen den Anspruch der Versicherten auf Leistungen für Schutzimpfungen und hat über Änderungen der STIKO-Empfehlungen innerhalb von 3 Monaten nach deren Veröffentlichung eine Entscheidung zu treffen. Abweichungen von den Empfehlungen der STIKO sind durch den G-BA besonders zu begründen.

Zu den aktuellen Pneumokokken-Impfeempfehlungen für Senioren und für Risikogruppen haben den G-BA ein Schreiben der Firma Pfizer sowie ein gemeinsames Schreiben der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Infektologie e.V. erreicht.

Der G-BA hatte bereits in seiner Stellungnahme vom 24. Mai 2016 darauf hingewiesen, dass die STIKO-Empfehlungen im Widerspruch zu den Empfehlungen im Update 2016 der S-3-Leitlinie „Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention“ stehen und eine kritische Würdigung der Empfehlungen in der vorgenannten Leitlinie angeregt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

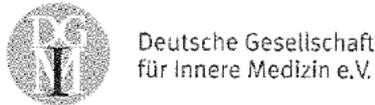
Mit Blick auf die für die gesamte Versorgung verbindliche Festlegung des zu verwendenden Impfstoffes hält der G-BA eine ergänzende Auseinandersetzung mit den beigefügten Schreiben für seine Normsetzungsentscheidung für erforderlich. Vor dem Hintergrund der aus den Daten gezogenen, unterschiedlichen Schlussfolgerungen zu den im Zusammenhang mit der Pneumokokkenimpfung zu bevorzugenden Impfstoffen bittet der Unterausschuss Arzneimittel die STIKO daher bis zum 11. November 2016 um eine ergänzende Erläuterung der Gründe dafür, einen Einsatz des 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes auszuschließen bzw. regelhaft den Polysaccharid-Impfstoff zu bevorzugen.

Vielen Dank für Ihr Bemühen und Verständnis, dass der Unterausschuss vor einer entsprechenden Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie zu prüfen hat, ob die Empfehlungen der STIKO in sich schlüssig und nachvollziehbar sind.

Mit freundlichen Grüßen

4.3 Schreiben der Fachgesellschaften vom 4. Oktober 2016

11. OKT. 2016
2870



DGP
DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.
Robert-Koch-Platz 9 • 10115 Berlin

An den

Prof. Dr. med. Tobias Welte
Pastpräsident der DGP

Gemeinsamen Bundesausschuss

Herrn Prof. Dr. Hecken

Postfach 120606

D-10596 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss				UP
Original: <i>Abt. Alt. Dr. Nies</i>				
Kopie:				
Eingang: <i>11. Okt. 2016</i>				<i>JH</i>
GF	M-VL	QS-V	AM	
P/Ö	Recht	FB-Med.	Verw.	

Tel.: +49 / (0)30 / 29 36 27 01

Fak +49 / (0)30 / 29 36 27 02

office@dgpberlin.de

www.pneumologie.de

Berlin, den 04. Oktober 2016

Betrifft:

Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlungen für Senioren und für Risikogruppen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI (Epidemiologisches Bulletin 34/2016, wissenschaftliche Begründungen in den Epidemiologischen Bulletins 36 und 37/2016)

Sehr geehrter Herr Professor Hecken,

die Deutsche Gesellschaften für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Infektiologie und Innere Medizin hatten ausführlich zum Beschlussentwurf der STIKO zur Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlungen für Senioren (Standardimpfung ab 60 Jahren), verabschiedet auf der 82. Sitzung der STIKO vom 12.-13. November 2015 und zur Aktualisierung der Indikationsimpfung gegen Pneumokokken Risikogruppen, verabschiedet auf der 83. Sitzung der STIKO vom 16-17. März, 2016 Stellung genommen. Beide Stellungnahmen sind hier noch einmal angefügt.

Grund für diese Stellungnahme war, dass die STIKO gegenüber dem 2016 Update der AWMF S3 Leitlinie zur Prävention und Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – und ebenfalls gegenüber den Vorgaben der Sächsischen Impfkommission - in wesentlichen Punkten andere Empfehlungen ausspricht.



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



DGP

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Bei einem Treffen der STIKO mit einigen Mitgliedern der AWMF Leitliniengruppe am 13.06.2016 wurde deutlich, dass es erhebliche Differenzen in der Interpretation der verfügbaren wissenschaftlichen Daten gibt, vor allem im Hinblick auf die Effektivität des Polysaccharidimpfstoffs zur Vermeidung von Pneumonien und auf die Bedeutung der Herdenimmunität auf den zukünftigen Impferfolg. Die Mitglieder der Fachgesellschaften haben als Ergebnis des Gesprächs vom 13.06.2016 verstanden, dass für viele wesentliche Fragen, insbesondere für die Entwicklung der Herdenimmunität zum jetzigen Zeitpunkt keine ausreichend guten Ergebnisse vorliegen, um eine definitive Empfehlung zugunsten eines der zugelassenen Impfstoffe zu treffen.

Mit Überraschung nehmen die Fachgesellschaften jetzt zur Kenntnis, dass sich keiner ihrer Einwände gegen den Beschlussentwurf der STIKO in der Aktualisierung der Empfehlung wiederfindet. Auch in der wissenschaftlichen Begründung zur Aktualisierung wurde die Stellungnahme der Fachgesellschaften nicht kommentiert. Das ist umso bedauerlicher, als neue Daten, insbesondere die aktuellen Daten des Nationalen Referenzzentrums für Pneumokokken die Einschätzung der Fachgesellschaften im Hinblick auf die Entwicklung der Herdenimmunität unterstützen.

Wir sind als Fachgesellschaften beunruhigt, dass unterschiedliche Empfehlungen von STIKO, sächsischer Impfkommision und Leitlinie der Fachgesellschaften zu einer Verunsicherung der für die Impfung zuständigen Ärzte und gleichzeitig auch der Patienten führen werden. Als Folge davon fürchten wir, dass die im europäischen Vergleich ohnehin schon unterdurchschnittlichen Impfraten in Deutschland weiter zurückgehen werden, was zu mehr Pneumokokken-Pneumoniefällen, einer höheren Sterblichkeit an Pneumokokken-Pneumonien und deutlich höheren Kosten für das Gesundheitssystem führen wird.



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.

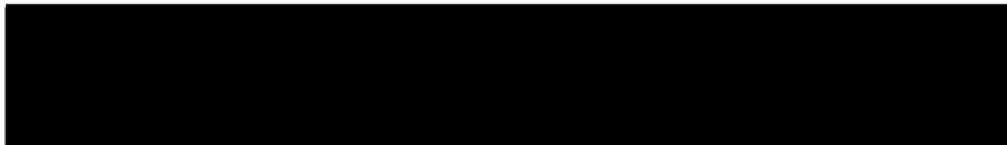


DGP

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Die Fachgesellschaften bitten den Gemeinsamen Bundesausschuss unter Würdigung aller Argumente eine Entscheidung zu treffen, die einer solchen Fehlentwicklung vorbeugt. Gerne stehen wir zu näheren Auskünften hierzu zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Tobias Welte
Pastpräsident der DGP

Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer
Vorsitzender der dgi

Prof. Dr. med. Ulrich Fölsch
Generalsekretär der DGIM



DEUTSCHE
GESELLSCHAFT
FÜR INFEKTOLOGIE e.V.



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



DGP

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

Geschäftsstelle der Ständigen Impfkommision

Robert-Koch-Institut

Seestr. 10

13353 Berlin

Prof. Dr. med. Tobias Welte
Pastpräsident der DGP

Tel.: +49 / (0)30 / 29 36 27 01

Fax +49 / (0)30 / 29 36 27 02

office@dgpberlin.de

www.pneumologie.de

Berlin, den 18. Januar 2016

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (dgi), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) zum Beschlussentwurf der STIKO zur Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlungen für Senioren (Standardimpfung ab 60 Jahren), verabschiedet 82. Sitzung der STIKO vom 12.-13. November 2015

Das Ziel einer Beschlussfassung auf evidenzbasierter Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der beiden erhältlichen Vakzine wird ausdrücklich begrüßt. Nach Ansicht der beteiligten Fachgesellschaften erfolgt die Analyse gerade in Bezug auf die Wirksamkeit an wesentlichen Punkten nicht nach diesem Grundsatz. Sowohl die durchgeführte Metaanalyse wie auch weitere Annahmen zur Übertragung von Wirksamkeitsdaten bei den invasiven Pneumokokkeninfektionen (invasive pneumococcal disease, IPD) auf die Pneumonie und zur vakzinetypspezifischen Immunität weisen Mängel auf.

Durch diese Mängel fehlt der Beschlussfassung die notwendige evidenzbasierte wissenschaftliche Grundlage. Die unterzeichnenden Fachgesellschaften bitten die STIKO um eine Überprüfung der Analyse und um eine Neubewertung unter Berücksichtigung der unten spezifizierten Punkte.

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

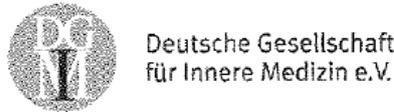
Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29362701 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDE33HAN · Swift: DEUTDE55594



DGP
DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

1. Die Metaanalyse der Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von PPSV23 und PCV13 weist Mängel auf.

Den explizit formulierten und dargestellten PICO Kriterien folgt die Auswahl der Studien nicht: sowohl die Studie von Alfageme als auch die Studie von Maruyama sind nicht in einer den PICO Kriterien (Tab. 2) entsprechenden Patientengruppe durchgeführt worden.

Die Studie von Alfageme (1) ist bei COPD Patienten (einer Gruppe mit spezifischer Komorbidität und hoher Pneumonie-Inzidenz) und die Studie von Maruyama (2) bei Altenheimbewohnern (mit einem mittleren Alter von 85 Jahren, 10% der eingeschlossenen Patienten unter 75 Jahren, ebenfalls hohe Pneumonie-Inzidenz) durchgeführt worden.

Eine genaue Betrachtung der Studien bestätigt die Unterschiede in der Studienzusammensetzung zur Population der älteren Erwachsenen mit „normalen“ Komorbiditäten und zeigt auch, dass eine Analyse der Ergebnisse in Bezug auf wichtige Endpunkte nicht möglich ist.

In der Studie von Alfageme waren ca. 33% der eingeschlossenen Patienten jünger als 65 Jahre. Es wird berichtet, dass die Vakzineeffektivität bei jüngeren Patienten höher als bei älteren Patienten war. Dieser Unterschied bzw. die Effektivitäten werden nicht quantifiziert. In der Studie traten 67 Episoden einer ersten ambulant erworbenen Pneumonie (community acquired pneumonia, CAP) auf (34 in der Interventionsgruppe, 33 in der Placebogruppe). Die Diagnostik fand nicht einheitlich statt, die Rate der nachgewiesenen Erreger war mit 23/88 (alle Episoden) niedrig. 58 dieser Episoden wurden durch Pneumokokken oder ohne Nachweis von Erregern verursacht (25 in der Interventionsgruppe, 33 in der Placebogruppe), nur bei 5 Episoden wurden Pneumokokken isoliert (0 in der Behandlungsgruppe, 5 in der Placebogruppe). Eine Typisierung fand nicht statt. Die Vakzineeffektivität (VE) für CAP aller Ursachen war nicht signifikant vom Nulleffekt verschieden (VE 24%). Eine Vakzineeffektivität für CAP nach Serotypen wird nicht berichtet und kann auch vermutlich nicht berechnet werden.

In der Studie von Maruyama unterscheiden sich das sowohl das Altersspektrum als auch der Gesundheitszustand der Patienten (mittleres Alter 85 Jahre, nur 10% unter 75 Jahre, 10% bettlägerig)

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29362701 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDE33HAN · Swift: DEUTDE55594



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



DGP
DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

von der Zielpopulation der über 60jährigen. Es fand eine konsequentere Diagnostik statt, allerdings sind auch hier die diagnostizierten Pneumokokken nicht typisiert worden, auch hier kann keine vakzinetypische Effektivität berechnet werden.

Die vakzinetypenspezifische Effektivität ist zumindest für die Plausibilität der Ergebnisse ein wichtiger Endpunkt, auch im Konzert mit den anderen Effektschätzern.

Zusammengefasst sind die Einschlusskriterien für beide Studien nicht adäquat zu den in Tabelle 2 geforderten Bedingungen, die Altersstruktur bzw. die Komorbiditäten ist unterschiedlich. Damit sind die Schätzungen für die Vakzineeffektivität nicht übertragbar. Die am ehesten passende Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von PPSV23 bei Älteren ist hier nicht berücksichtigt (3).

Durch die Auswahl dieser Studien ist ein nicht abzuschätzender Bias für die Effektschätzung als auch das Konfidenzintervall der Vakzineeffektivität für die zu beurteilende Population vorhanden. Die hier berechnete Schätzung der Vakzineeffektivität liegt deutlich höher als in der zitierten letzten Metaanalyse (4).

2. Der Analogschluss von der Reduktion von IPD zur Reduktion nicht bakteriämischer Pneumokokkenpneumonie ist nicht zulässig

Die Bakteriämie ist bei der Pneumonie nicht Ursache sondern Folge der mukosalen Infektion. Insofern kann aus einer Reduktion von invasiven Pneumokokkeninfektionen (*invasive pneumococcal disease* – IPD, definiert als Nachweis aus Blut-oder Liquorkultur oder Punktaten) nicht analog auf eine Reduktion von nicht-bakteriämischen Pneumokokkenpneumonien geschlossen werden, für die es keine Meldezahlen gibt.

Nur eine mukosale Immunität kann eine nicht-bakteriämische Pneumonie verhindern, und hier gibt es deutliche Unterschiede zwischen den beiden Impfstoffen. Während sich PCV13 und PSV23 bzgl. Effektivität gegen eine Bakteriämie (IPD) beim Immunkompetenten nicht unterscheiden, ist die durch

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29362701 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDE33HAN · Swift: DEUTDE55594



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



DGP

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

PSV23 induzierte mukosale Immunität deutlich niedriger als die durch PCV13 induzierte. Dies belegen eindrucksvoll sämtliche Studien, die eine Reduktion der Rate an nasopharyngealen Trägern von Pneumokokken nach PCV13 jedoch nicht nach PSV23 gezeigt haben (5, 6) (7, 8).

Für den Anagnoschluss der Reduktion nicht-bakteriämischer Pneumonien durch PSV23 gibt es zudem keinerlei epidemiologische Hinweise.

3. Die Annahme einer deutlich reduzierten Wirksamkeit von PCV13 gegen den bei Erwachsenen häufigen Serotyp 3 ist nicht schlüssig

Im Beschluss werden fehlende Herdenprotektionseffekte für einen der häufigsten Serotypen bei Erwachsenen (Serotyp 3) angegeben, und es wird auf die deutlich schlechtere Impfeffektivität von PSV23 gegen diesen Serotyp hingewiesen. Ein Vorteil für PCV13 ergibt sich im Modell der STIKO dadurch aber nicht, da auch bei PCV 13 die Immunogenitätsdaten gegen Serotyp 3 im Vergleich zu den anderen Serotypen eine geringere Antikörperbildung aufweisen.

Immunogenitätsdaten sind Surrogatparameter und können nur bei fehlender klinischer Evidenz als Argument benutzt werden. Mittlerweile liegen aber klinische Hinweise für die Wirksamkeit von PCV 13 gegen Pneumonien durch Serotyp 3 vor. Im Supplement der CAPITA Studie finden sich die Angaben zur Effektivität nach Serotyp: Serotyp 3 war mit 23 Fällen nach den Serotypen 7F (n=27) und 19A (n=26) der dritthäufigste. Dabei fanden sich 6 Fälle im PCV13-Arm und 17 Fälle im Placebo-Arm. Auch wenn diese Zahlen keine statistisch signifikante Aussage ermöglichen, ergeben sie zumindest keinen Hinweis darauf, dass die Impfeffektivität bei Serotyp 3 unter der durchschnittlichen PCV13-Impfeffektivität (gegen nicht-bakteriämische Pneumokokkenpneumonien) von 45% liegt. Insofern ist die in der gesundheitsökonomischen Evaluierung getroffene Annahme eine Reduktion der Wirksamkeit gegen Serotyp 3 um die Hälfte nicht haltbar.

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29362701 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: Deutsche Bank · 65421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDE33HAN · Swift: DEUTDE5594



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



DGP
DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

4. Die Annahmen im Transmissionmodell zur Herdenprotektionseffekten des PCV13 Impfprogrammes bei Säuglingen sind nicht nachvollziehbar

Im Transmissionsmodell der STIKO wurden die seit Einführung von PCV7 beobachteten Herdenprotektionseffekte bei IPD zugrunde gelegt. Damit werden 2 Annahmen getroffen:

- 1) Die Herdenprotektionseffekte bei Personen >60 Jahre werden sich für die 6 zusätzlichen Serotypen in PCV13 genau so ausgeprägt entwickeln wie die für die PCV7 Serotypen.
- 2) Die Herdenprotektionseffekte bei Personen >60 Jahre gegenüber der nicht-bakteriämischen Pneumokokkenpneumonie sind genauso ausgeprägt wie bei IPD.

Für diese beiden, das Modellergebnis wesentlich bestimmenden Annahmen, gibt es bislang keine Evidenz. Im Gegenteil, es gibt erste Studien, die nahelegen, dass diese beiden Annahmen nicht haltbar sein werden.

Ad 1) Die Daten von Pneumoweb (nur IPD) und weitere publizierte Arbeiten legen nahe, dass die Herdenprotektion bei Personen >60 Jahre für die 6 zusätzlichen Serotypen in PCV13 nicht das gleiche Ausmaß erreichen wird, wie die Herdenprotektion gegenüber den PCV7 Serotypen: In Abbildung 2a der STIKO-Stellungnahme zeigt sich bei Patienten >60 Jahre ein Rückgang von PCV7-Serotypen von ca. 42% auf ca. 8% innerhalb von 6 Jahren nach Einführung von PCV7 (2008-2012), während der Anteil der zusätzlichen 6 Serotypen in den 5 Jahren nach Einführung von PCV13 (2010-2015) nur von ca. 45% auf ca. 30% zurückging. Eine aktuelle Publikation aus den Pneumoweb-Daten weist leider nicht - wie die Abb. 2a - Personen >60 Jahre separat aus, sondern fasst alle Personen >15 Jahre als Erwachsene zusammen (9). In dieser Publikation findet sich auch ein signifikanter Anstieg für Serotyp 3 zwischen 2010/11 und 2014. Die Unterschiede in der Herdenprotektion liegen wahrscheinlich daran, dass die 6 zusätzlichen PCV13-Serotypen von Kindern seltener getragen werden: Eine aktuelle italienische Arbeit zeigt, dass die 6 zusätzlichen Serotypen über 50% der IPD bei Erwachsenen verursachen, aber deutlich seltener als kolonisierende Stämme bei Kleinkindern nachgewiesen wurden (10).

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29362701 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622
Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDE33HAN · Swift: DEUTDE55594



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



DGP
DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Ad 2) Die Bestimmung der Serotypen-Verteilung bei der nicht-bakteriämischen Pneumokokkenpneumonie, die die häufigste systemische Pneumokokkeninfektionen repräsentiert, ist im Vergleich zu IPD deutlich schwieriger. Es gibt kaum Arbeiten, die die Serotypen-Verteilung bei der nicht-bakteriämischen Pneumokokkenpneumonie untersucht haben. Dies liegt daran, dass die ätiologische Diagnose einer nicht-bakteriämischen Pneumokokkenpneumonie in der Regel durch einen positiven Urinantigentest gestellt wird, da nur ca. 1/3 der Pneumonie-Patienten in der Lage sind, ein adäquates Sputum zu expektorieren. Der bislang in der Routine eingesetzte Urin-Antigen-Test lässt aber keine Speziesdifferenzierung zu. In der CAPNETZ Kohorte wurden 64% aller Pneumokokkenpneumonien über den Urin-Antigentest diagnostiziert (11). Seit 3 bzw. 4 Jahren stehen für Forschungszwecke zwei verschiedene Urinantigentests zur Verfügung, die eine Serotypendifferenzierung aus einer für den Urin-Antigen-Test positiven Urinprobe zumindest für die PCV13-Serotypen erlauben: Sherwin zeigte an einer US Kohorte in 2010/11 (10 Jahre nach Einführung des PCV7 Impfprogrammes in den USA), dass 25% der hospitalisierten Pneumokokkenpneumonien (IPD Anteil 2,0%) weiterhin durch PCV7 Serotypen hervorgerufen werden (12). Rodrigo et al. beobachteten für UK zwischen 2008 und 2013 einen Rückgang der PCV7 Serotypen bei hospitalisierten Pneumokokken- Pneumonien (IPD Anteil 13,3%) des Erwachsenen um 88%, während für die zusätzlichen 6 Serotypen ein Rückgang um 30% beobachtet wurde (13).

Eine zur Publikation eingereichte Analyse von CAPNETZ-Patienten mit Pneumokokkenpneumonie zeigte nach Einführung von PCV7 das vollständige Verschwinden der PCV7-Serotypen bei bakteriämischer Pneumonie, die zuvor 32% aller bakteriämischer und nicht-bakteriämischer Pneumonien verursachten. Im Gegensatz dazu wurden auch nach Einführung von PCV7 17% der nicht-bakteriämischen Pneumonien weiterhin durch PCV7-Serotypen hervorgerufen (Manuskript unter Review bei "Vaccine").

Sämtliche aufgeführten Punkte führen gleichsinnig zu einem erheblichen Bias in der vergleichenden Bewertung der beiden Vakzine für die Standardimpfung gegen Pneumokokkeninfektionen von Menschen älter als 60 Jahren. Die Effektivität der PPSV23 Vakzine wird in dieser Betrachtung so hoch eingeschätzt wie in keiner Metaanalyse der letzten Jahre.

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29362701 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622
Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDE33HAN · Swift: DEUTDE55594



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



DGP
DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Diese verzerrte Schätzung führt in dem vorliegenden Beschlussentwurf der STIKO auch zu einem Bias im Vergleich der ökonomischen Effekte. Eine Reevaluation der wissenschaftlichen Grundlage für den zu fassenden Beschluss der STIKO ist daher aus unserer Sicht unumgänglich.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Tobias Welte
Pastpräsident der DGP

Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer
Vorsitzender der dgi

Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß
Vorsitzender der DGIM

Literatur:

1. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, Merino M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-195.
2. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza C, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c1004.
3. Ortvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Hofer M, Leinonen M, Lindblad I, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998;351:399-403.
4. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000422.
5. Russell FM, Carapetis JR, Satzke C, Tikoduadua L, Waqatakirewa L, Chandra R, Seduadua A, et al. Pneumococcal nasopharyngeal carriage following reduced doses of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine booster. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1970-1976.
6. Herva E, Luotonen J, Timonen M, Sibakov M, Karma P, Makela PH. The effect of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine on nasopharyngeal and nasal carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 1980;12:97-100.
7. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, Yagupsky P, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis* 2002;185:927-936.
8. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, Mendelman PM, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996;174:1271-1278.

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29362701 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDE33 · Swift: DEUTDE5594



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



DGP

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

9. van der Linden M, Faikenhorst G, Perniciaro S, Imohl M. Effects of Infant Pneumococcal Conjugate Vaccination on Serotype Distribution in Invasive Pneumococcal Disease among Children and Adults in Germany. PLoS One 2015;10:e0131494.
10. Azzari C, Cortimiglia M, Nieddu F, Moriondo M, Indolfi G, Mattei R, Zuliani M, et al. Pneumococcal serotype distribution in adults with invasive disease and in carrier children in Italy: should we expect herd protection of adults through infants' vaccination? Hum Vaccin Immunother 2015:0.
11. Pletz MW, von Baum H, van der Linden M, Rohde G, Schutte H, Suttrop N, Welte T. The burden of pneumococcal pneumonia - experience of the German competence network CAPNETZ. Pneumologie 2012;66:470-475.
12. Sherwin RL, Gray S, Alexander R, McGovern PC, Graepel J, Pride MW, Purdy J, et al. Distribution of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine Streptococcus pneumoniae serotypes in US adults aged ≥ 50 years with community-acquired pneumonia. J Infect Dis 2013;208:1813-1820.
13. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, McKeever TM, Trotter CL, Slack M, et al. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. Eur Respir J 2015;45:1632-1641.

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29362701 · office@dapberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622
Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDE33HAN · Swift: DEUTDE55594



dgi

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT
FÜR INFEKTOLOGIE e.V.



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



DGP

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

Geschäftsstelle der Ständigen Impfkommision

Robert-Koch-Institut

Abteilung für Infektionsepidemiologie

Seestr. 10

13353 Berlin

Prof. Dr. med. Tobias Welte
Pastpräsident der DGP

Tel.: +49 / (0)30 / 29 36 27 01

Fax +49 / (0)30 / 29 36 27 02

office@dgpberlin.de

www.pneumologie.de

Berlin, den 20. Mai 2016

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) zum Beschlussentwurf der STIKO zur Aktualisierung der Empfehlung zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen, verabschiedet auf der 83. Sitzung der STIKO vom 16. - 17. März 2016

Die Empfehlung einer sequentiellen Impfung in den argumentativ gut nachvollziehbar stratifizierten Risikogruppen 1 und 3 wird nachdrücklich begrüßt.

Nicht nachvollziehbar ist allerdings die alleinige Empfehlung von PPV23 in der Gruppe 2 aus den im Folgenden aufgeführten Gründen.

Auch wenn im Folgenden nicht darauf eingegangen wird, gilt unsere Kritik an der im Beschlussentwurf nicht entsprechend geänderten Empfehlung von PPV23 als Standardimpfung für die über 60jährigen, die wir in der gemeinsamen Stellungnahme von DGIM, DGI und DGP vom 22.01.2016 sowie im dazu publizierten Positionspapier ausgeführt haben [12], weiterhin uneingeschränkt.

Folgende Gründe sprechen gegen die Empfehlung von PPV23 und für die Empfehlung von PCV13 in Patienten der Gruppe 2:

1. Invasive Pneumokokkenerkrankungen (IPD) reflektieren nicht die Hauptkrankheitslast der Pneumokokkeninfektionen.

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29362701 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDE33HAN · Swift: DEUTDE55594



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



DGP
DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Nach Ansicht der kommentierenden Fachgesellschaften ist das Ziel einer Prävention von invasiven Pneumokokkenkrankungen (IPD) ein im Gegensatz zur Pneumokokkenpneumonie epidemiologisch weniger relevanter Endpunkt. IPD verursachen aufgrund der deutlich niedrigeren Inzidenz im Gegensatz zu den (nicht-invasiven) Pneumokokken-Pneumonien nur den kleineren Teil der Morbidität und Mortalität von Pneumokokkeninfektionen.

Die nicht-invasive Pneumokokkenpneumonie reflektiert die Hauptkrankheitslast der Pneumokokkeninfektionen, da sie mit einer hohen Inzidenz und einer relevanten Mortalität assoziiert ist. Nach neuen Daten ist eine Exzess-Letalität der invasiven gegenüber der nicht-invasiven Pneumokokken-Pneumonie nicht mehr belegbar [3-5,9,11,15].

Pneumokokken sind unverändert der mit Abstand häufigste Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie (community acquired pneumonia, CAP) und verursachen nach einem systematischen Review von 33 europäischen Studien von 2005 bis 2012 zwischen 12 und 85 % aller CAP-Fälle [17]. Die für Deutschland geschätzte Inzidenz der CAP liegt bei 370 bis 1100 pro 100.000 Personenjahre. Nach den Daten des Institutes für Angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) wurden im Jahr 2014 258.049 Patienten mit CAP hospitalisiert, davon mussten 21.767 maschinell beatmet werden.

Die deutschen CAPNETZ-Daten belegen in einer Studie mit 7400 Patienten ebenfalls, dass Pneumokokken der häufigste Erreger der CAP sind (29,9% aller Fälle mit identifiziertem Pathogen) [14]. Die 30- und die 180-Tage-Letalität betragen dabei 4,9 und 7,5 %. Nur 13% der Pneumokokkenpneumonien waren invasiv. Da in CAPNETZ nur einwilligungsfähige Patienten eingeschlossen werden und diese Kohorte auch 20,3% ambulant behandelte Patienten enthielt, unterschätzen diese Zahlen die durchschnittliche Letalität der Pneumokokken-Pneumonie [7]. Nach AQUA beträgt die Letalität der hospitalisierten CAP 2014 in Deutschland 13,0 % (https://www.sgg.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_PNEU_2014.pdf).

Patienten der Gruppe 2 haben nicht nur ein erhöhtes Risiko für IPD, sondern ebenso ein deutlich erhöhtes Risiko für die 5-7mal häufigere nicht-invasive Pneumokokkenpneumonie. In einem Vergleich von Pneumokokkenpneumonien mit Pneumonien durch andere oder unbekannte Erreger bei 7400 CAPNETZ Patienten fanden sich respiratorische Ko-Morbiditäten (STIKO Gruppe 2) signifikant häufiger in der Gruppe der Pneumokokkenpneumonien [14]. In einer weiteren CAPNETZ-Analyse bei

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29362701 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622
Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDE33HAN · Swift: DEUTDE55594



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



DGP

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Pflegeheimbewohnern <65 Jahre wurden Pneumokokken in 28% aller Fälle mit nachgewiesenem Erreger gefunden [10].

Zusammenfassend sollte nicht die IPD, sondern die nicht-invasive Pneumokokkenpneumonie, die bei ähnlicher Letalität 5-7mal häufiger ist, das primäre Präventionsziel sein.

2. PPV23 schützt die Gruppe 2 nicht vor Pneumokokkenpneumonie.

Nach der von STIKO durchgeführten Literatursuche erschien eine Meta-Analyse, die 7 RCT mit insgesamt 156.010, nicht immunsupprimierten Personen einschloss (vorwiegend Personen über 65 Jahre mit respiratorischen Ko-Morbiditäten) [7]. Diese Studie fand - wie die Analyse der STIKO - trotz der hohen Teilnehmerzahl keine gesicherte Schutzwirkung der PPV23 Vakzine ([RR] 0.54, [95%CI] 0.18-1.65, $p=0.01$, $I(2)=77\%$) gegen Pneumokokkenpneumonie oder Mortalität durch Pneumonie ([RR] 0.67, [95%CI] 0.43-1.04, $p=0.67$, $I(2)=0\%$).

Hingegen belegt die CAPITA Studie klar, dass PCV13 auch bei nicht-immunsupprimierten Patienten mit Ko-Morbiditäten eine Effektivität gegen nicht-invasive Pneumokokkenpneumonie hat [2]. Im Supplement der Studie (Seite 41) sind die Ko-Morbiditäten ausgewiesen (z.B. 25,3% kardiovaskular, Diabetes mellitus 12,4%, respiratorisch 14,9%).

Immunologische Voraussetzung für eine Effektivität gegen Pneumonie ist eine mukosale Immunität. Während der Beweis für eine mukosale Immunität durch PCV13 durch Studien – auch bei Erwachsenen [6] – und v.a. die Herdenprotektionseffekte vielfältig belegt ist, gibt es keinen Hinweis auf eine relevante mukosale Immunität durch PPV23.

Für PPV23 gibt es keine hochgradige Evidenz für eine Effektivität gegen nicht-invasive Pneumokokkenpneumonien für STIKO Gruppe 2. Im Gegensatz dazu hat die CAPITA Studie, die methodisch nach GRADE als „hohe Evidenz“ zu werten ist, zu einem wesentlichen Anteil auch Personen mit Ko-Morbiditäten eingeschlossen und damit die Effektivität von PCV13 gegen nicht-invasive Pneumokokkenpneumonien auch in dieser Gruppe belegt.

3. Die Herdenprotektionseffekte der Kinderimpfung sind nicht ausreichend

Ein wesentliches Argument, das von der STIKO für den singulären Einsatz von PPV23 in Gruppe 2 angeführt wird, ist die Herdenprotektion nach Einführung von Konjugatvakzinen (PCV7 2006-10 und

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29362701 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDE33HAN · Swift: DEUTDE55594



dgi
DEUTSCHE
GESELLSCHAFT
FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



DGP
DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

PCV13 seit 2010) für Kinder. Eine vollständige Herdenprotektion durch das PCV13 Kinderimpfprogramm würde in der Tat eine PCV13-Impfung des Erwachsenen überflüssig machen. Inwieweit eine vollständige Herdenprotektion für die zusätzlichen 6 Serotypen in Analogie zu den Effekten nach Einführung von PCV7 erreicht werden kann, ist jedoch fraglich. Eine aktuelle Arbeit aus Stockholm zeigt, dass es gegen Serotyp 3, einen der häufigsten Serotypen beim Erwachsenen, keine wesentlichen Herdenprotektionseffekte gibt, da dieser Serotyp von Kindern kaum getragen wird [8]. Die Daten von Pneumoweb (nur IPD) und weitere publizierte Arbeiten legen nahe, dass die Herdenprotektion bei Personen 16-59 Jahre für die 6 zusätzlichen Serotypen in PCV13 nicht das gleiche Ausmaß erreichen wird, wie die Herdenprotektion gegenüber den PCV7 Serotypen: Pneumoweb zeigt bei diesen Patienten (16-59 Jahre) einen Rückgang von PCV7-Serotypen auf ein Fünftel (von ca. 35% auf ca. 7%) innerhalb von 6 Jahren nach Einführung von PCV7 (2008-2012), während der Anteil der zusätzlichen 6 Serotypen in den 6 Jahren nach Einführung von PCV13 (2010-2015) sich nicht einmal um die Hälfte reduzierte (von ca. 55% auf ca. 32%, (http://www.rki.de/SharedDocs/Bilder/Infekt/Pneumoweb-3.jpg?__blob=poster&v=21). Dabei zeigte sich zwischen 2014 und 2015 nach Pneumoweb kein weiterer Rückgang der PCV13 Serotypen in der Gruppe der 16 - 59jährigen. Damit stellt sich die Frage, ob in dieser Gruppe das maximale Ausmaß der Herdenprotektion bereits erreicht ist.

Da nicht-invasive Pneumokokkenpneumonien meist durch den Urin-Antigentest diagnostiziert werden, gibt es im Gegensatz zu IPD kaum Daten zur Serotypenverteilung. Eine aktuelle Arbeit der CAPNETZ Gruppe, die einen Serotypen-spezifischen Urin-Antigentest (nur für Forschungszwecke verfügbar) einsetzte, fand hier deutliche Unterschiede: Während in den 2 Jahren nach Implementierung des PCV-Kinderimpfprogrammes der Anteil an den PCV7-Serotypen von 35 % in 2006 auf 10 % in 2008 abfiel, zeigte sich nach Einführung von PCV13 in 2009 nur eine Reduktion von 70 auf 65 % in 2011 [13]. Diese Arbeit belegte außerdem, dass 10% der Pneumonien, bei denen mit konventioneller Diagnostik kein Erreger nachgewiesen wurde, ebenfalls durch PCV13 Serotypen verursacht wurden.

Diese Daten werden von 2 rezenten Studien zur Serotypenverteilung bei Erwachsenen aus Kanada und Italien gestützt. Die kanadische Arbeit zeigte, dass 2011 – 2 Jahre nach Einführung des PCV13 Kinderimpfprogrammes - PCV13-Serotypen noch für 63% der bakteriämischen (=IPD) und 42% der nicht-bakteriämischen Pneumokokkenpneumonien verantwortlich war [16]. Die italienische Arbeit

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29362701 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDE33HAN · Swift: DEUTDE55594



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



DGP
DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

zeigt, dass die 6 zusätzlichen Serotypen über 50% der IPD bei Erwachsenen verursachen, aber deutlich seltener als kolonisierende Stämme bei Kleinkindern nachgewiesen wurden[1].

Zusammenfassend finden sich in der Literatur zunehmend Hinweise, dass die Herdenprotektion von PCV7 nicht auf die zusätzlichen Serotypen von PCV13 extrapoliert werden kann. Damit werden PCV13 Serotypen beim Erwachsenen auch zukünftig einen relevanten Teil invasiver und nicht-invasiver Pneumokokkeninfektionen verursachen.

Des Weiteren sei darauf hingewiesen, dass die amerikanische Impfkommision ACIP keineswegs eine singuläre PPV23-Impfung für nicht immunsupprimierte Patienten mit Ko-Morbiditäten empfiehlt, wie im STIKO- Beschlussentwurf angeführt. Seit 2015 wird in den USA die sequentielle Impfung als Standardimpfung für alle erwachsenen Patienten empfohlen, bei Immunsupprimierten ist lediglich ein kürzere Abstand zwischen PCV13 und PPV23 vorgesehen (siehe Seite 2, Punkt 8 unter <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-schedule.pdf>).

Aus den oben genannten Gründen sind wir davon überzeugt, dass die Empfehlung von PPV23 als alleinige Impfung bei Patienten mit Ko-Morbiditäten nicht zu einer substantiellen Reduktion der Pneumokokkenkrankheitslast in der STIKO Gruppe 2 führen wird. In dieser Gruppe sollte daher PCV13 als singuläre oder sequentielle Impfung eingesetzt werden.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Tobias Welte
Pastpräsident der DGP

Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer
Vorsitzender der dgi

Prof. Dr. med. Ulrich Fölsch
Generalsekretär der DGIM

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

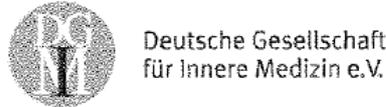
Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29362701 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDE33HAN · Swift: DEUTDE55594



DGP
DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

1. Azzari C, Cortimiglia M, Nieddu F, et al. Pneumococcal serotype distribution in adults with invasive disease and in carrier children in Italy: should we expect herd protection of adults through infants' vaccination? *Human vaccines & immunotherapeutics* 2015, DOI: 10.1080/21645515.2015.1102811: 0
2. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114-1125
3. Bordon J, Peyrani P, Brock GN, et al. The presence of pneumococcal bacteremia does not influence clinical outcomes in patients with community-acquired pneumonia: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort study. *Chest* 2008; 133: 618-624
4. Brandenburg JA, Marrie TJ, Coley CM, et al. Clinical presentation, processes and outcomes of care for patients with pneumococcal pneumonia. *Journal of general internal medicine* 2000; 15: 638-646
5. Capelastegui A, Zalacain R, Bilbao A, et al. Pneumococcal pneumonia: differences according to blood culture results. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 128
6. Collins AM, Wright AD, Mitsi E, et al. First human challenge testing of a pneumococcal vaccine. Double-blind randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 853-858
7. Diao WQ, Shen N, Yu PX, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2016; 34: 1496-1503
8. Galanis I, Lindstrand A, Darenberg J, et al. Effects of PCV7 and PCV13 on invasive pneumococcal disease and carriage in Stockholm, Sweden. *Eur Respir J* 2016, DOI: 10.1183/13993003.01451-2015
9. Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, et al. A comparative study of bacteremic and non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *European journal of internal medicine* 2008; 19: 15-21
10. Klapdor B, Ewig S, Schaberg T, et al. Presentation, etiology and outcome of pneumonia in younger nursing home residents. *J Infect* 2012; 65: 32-38
11. Lin SH, Lai CC, Tan CK, et al. Outcomes of hospitalized patients with bacteraemic and non-bacteraemic community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Epidemiol Infect* 2011; 139: 1307-1316

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

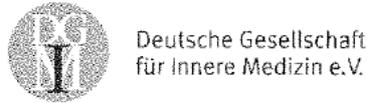
Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29362701 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622
Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDE33HAN · Swift: DEUTDE55594



DGP
DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

12. Pletz MW, Ewig S, Heppner HJ, et al. [Position Paper on Adult Pneumococcal Vaccination]. *Pneumologie* 2015, DOI: 10.1055/s-0034-1393413
13. Pletz MW, Ewig S, Rohde G, et al. Impact of pneumococcal vaccination in children on serotype distribution in adult community-acquired pneumonia using the serotype-specific multiplex urinary antigen detection assay. *Vaccine* 2016, DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.03.052
14. Pletz MW, von Baum H, van der Linden M, et al. The burden of pneumococcal pneumonia - experience of the German competence network CAPNETZ. *Pneumologie* 2012; 66: 470-475
15. Pletz MW, Welte T, Klugman KP. The paradox in pneumococcal serotypes: highly invasive does not mean highly lethal. *Eur Respir J* 2010; 36: 712-713
16. Shigayeva A, Rudnick W, Green K, et al. Association of serotype with respiratory presentations of pneumococcal infection, Ontario, Canada, 2003-2011. *Vaccine* 2016; 34: 846-853
17. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1065-1079

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29362701 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDE33HAN · Swift: DEUTDE55594

4.4 Schreiben der Firma Pfizer GmbH vom 4. Oktober 2016



Herrn Thomas Müller

Leiter Abteilung Arzneimittel
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystr. 8
10623 Berlin

Pfizer Pharma GmbH
Friedhelm Leverkus
Health and Value Germany / HTA&OR

Linkstraße 10 | 10785 Berlin
Postfach 61 01 94 | 10922 Berlin
Telefon +49 30 550055-53290
julia.schiffner-rohe@pfizer.com

Berlin, 04.10.2016

Stellungnahme zu den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) – 2016/2017

Sehr geehrter Herr Müller,

mit Veröffentlichung im Epidemiologischen Bulletin Nr. 34/2016 vom 29. August empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) weitreichende Änderungen zur Pneumokokken-Impfung. Die wissenschaftliche Begründung wird in den Epidemiologischen Bulletins 36/2016 (Senioren) und 37/2016 (Risikogruppen) dargelegt.

Entgegen dem Verfahren der (frühen) Nutzenbewertung §35 SGB V, in dem „mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet [...] den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit (gegeben wird), Stellung zu nehmen“, ist diese Möglichkeit im Rahmen der Entwicklung von Impf-Empfehlungen und der darauf folgenden Übernahme in die Schutzimpfungsrichtlinie nicht gegeben.

Da die Pfizer Pharma GmbH jedoch von den Änderungen der Impfpflicht betroffen ist und wir den Aussagen im Epidemiologischen Bulletin 36/2016 aus wissenschaftlicher Sicht nicht zustimmen können, möchten wir diese Form der Stellungnahme nutzen, auch wenn der formelle Prozess dies nicht vorsieht. Wir wenden wir uns heute an Sie, da wir uns sorgen dass der aktuelle Dissenz zwischen STIKO und den wissenschaftlichen Fachgesellschaften und die damit verbundene Unsicherheit bei Patienten und Ärzten sich negativ auf die ohnehin niedrige Impfquote bei Erwachsenen auswirken könnte.

Leiten Sie gerne dieses Schreiben an die dafür zuständigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in Ihrem Hause weiter. Wir stehen jederzeit für ein persönliches Gespräch zur Verfügung.

Wir möchten uns bereits an dieser Stelle dafür bedanken, dass der G-BA sich mit dieser Stellungnahme inhaltlich auseinandersetzt.

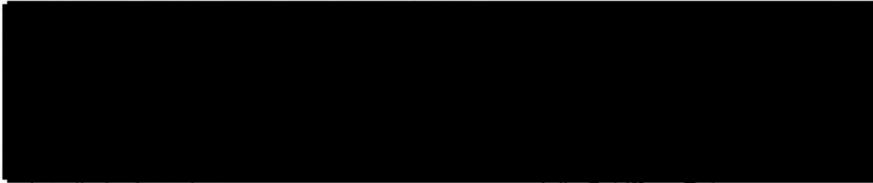
www.pfizer.de

Geschäftsführer: Peter Albiez, Dr. Gabriela Bodea, Dr. Karsten Graudenz, Martin Fensch, Kathrin Klär-Arlt, Carel Janssen, Dr. Peter-Andreas Löschmann, Dr. Andreas Ludäscher, Nicole Schlaudmann, Patric Schulz **Vorsitzender des Aufsichtsrates:** Jürgen Braun – Berlin, Amtsgericht Charlottenburg HRB: 114620 B **Bankverbindung:** CITIBANK FRANKFURT (IBAN DE66502109000214671026; BIC CITIDEFF)



Mit freundlichen Grüßen

Pfizer Pharma GmbH 04.10.2016



Friedhelm Leverkus
Director Health Technology Assessment and
Outcomes Research
Health & Value Germany

Julia Schiffner-Rohe
Senior Manager Health Technology Assessment
and Outcomes Research
Health & Value Germany



Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	04. Oktober 2016
Stellungnahme zu	<i>Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) – 2016/2017</i> <i>Hier: Standardimpfung gegen Pneumokokken bei Erwachsenen ab 60 Jahren sowie Indikationsimpfung gegen Pneumokokken bei Kindern und Erwachsenen</i>
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das RKI hat mit seinen Epidemiologischen Bulletins (EpiBulls) Nr. 36/2016 (1) (Standardimpfung ab 60) und 37/2016 (2) (Indikationsimpfung) die Rationale für seine Empfehlung, veröffentlicht im EpiBull 34/2016 (3), dargelegt.</p> <p>Die STIKO empfiehlt dabei</p> <ul style="list-style-type: none">- Als Standardimpfung für Senioren die ausschließliche Impfung mit dem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPSV23), ggf. Wiederholungsimpfungen mit PPSV23 im Abstand von mindestens 6 Jahren nach individueller Indikationsstellung- Als Indikationsimpfung für Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten bzw. Immunsuppression sowie für Personen mit anatomischen und Fremdkörper-assoziierten Risiken für eine Pneumokokken-Meningitis eine sequenzielle Impfung mit PCV13 gefolgt von PPSV23 und für Personen mit sonstigen chronischen Krankheiten eine ausschließliche mit PPSV23, jeweils mit Wiederholungsimpfung mit PPSV23 mit einem Mindestabstand von 6 Jahren. <p>Für die Empfehlung ist für die STIKO dabei ausschlaggebend:</p> <ul style="list-style-type: none">- Beide verfügbaren Impfstoffe haben eine vergleichbare Wirksamkeit- Beide verfügbare Impfstoffe haben ein vergleichbares Sicherheitsprofil- Der Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff PPSV23 deckt mehr Serotypen ab als der Pneumokokken-Konjugatimpfstoff PCV13	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu diesen Einschätzungen der STIKO wollen wir im Folgenden Stellung nehmen.</p>	
<p>Oberstes Ziel der STIKO ist es, die hohe Krankheitslast von Pneumokokken-Infektionen in Deutschland zu senken. Dazu bedarf es einfacher und klarer Impf-Empfehlungen für den Praxisalltag.</p> <p>Selbst in einem hoch entwickelten Land wie Deutschland machen Pneumokokken-Erkrankungen eine erhebliche Krankheitslast aus. Die Impftrate in Deutschland bei Erwachsenen ist allerdings noch sehr gering: Nur 31% der 65-79-jährigen sind gegen Pneumokokken geimpft.</p> <p>Mit der Empfehlung, bestimmte Alters- und Risikogruppen gegen Pneumokokken zu impfen, will die STIKO diese hohe Krankheitslast senken. Die neue Ausgestaltung der Pneumokokken-Impf-Empfehlung ist allerdings so komplex, dass sie im Praxisalltag nur schwer umsetzbar ist.</p>	
<p>Zudem steht die aktuelle Empfehlung im Widerspruch zu der Empfehlung der S3-Leitlinie (4) „Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie (CAP) und Prävention – Update 2016“, die im Februar von sechs hochrangigen medizinischen Fachgesellschaften herausgegeben worden ist.</p> <p>Der aktuelle Dissens zwischen der Empfehlung der STIKO und der Fachgesellschaften konterkariert dieses Impf-Ziel: Er führt zu einer Unsicherheit bei Patienten und Ärzten, was sich negativ auf die ohnehin niedrige Impftrate auswirken kann, denn</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Die komplizierte Empfehlungssituation erschwert Ärzten die Auswahl des richtigen Impfstoffs.• Patienten sind aufgrund einer für sie nicht überschaubaren Situation verunsichert und entscheiden sich im Zweifel sich gar nicht impfen zu lassen.	
<p>Auch wenn jede gefährdete Person die für sie bestmögliche Vorsorge erhalten soll, erschwert die aktuelle Empfehlung genau dies.</p> <p>Laut STIKO stehen mit dem 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff und dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff zwei „ähnlich wirksame und sichere Impfstoffe“ zur Verfügung.</p> <p>Für besonders gefährdete Personen empfiehlt die STIKO die sequenzielle Pneumokokken-Impfung, um „die möglicherweise bessere Effektivität des Konjugatimpfstoffs mit der breiteren Serotypenabdeckung des Polysaccharid-Impfstoffs zu kombinieren“.</p> <p>Dieser Schutz wird jedoch nicht allen gefährdeten Personen zur Verfügung gestellt, während gleichzeitig die Auswahl an möglichen Impfstrategien für den behandelnden Arzt eingeschränkt wird.</p>	
<p>Ärzte benötigen die Wahlfreiheit, um über den für ihre Patienten richtigen Impfschutz zu entscheiden. Diese haben sie nur, wenn beide Impfstoffe nach wie vor erstattet werden.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine Einschränkung der Pflichtleistung zur Erstattung würde zudem bedeuten, dass Ärzte nicht mehr ohne Konsequenzen darüber entscheiden könnten, der Empfehlung ihrer Fachgesellschaft zu folgen.	
<p>Fazit:</p> <p>Wir möchten dem G-BA nahelegen, die Erstattungspflicht für den Konjugatimpfstoff PCV13 für alle Patienten beizubehalten. Denn nur wenn Ärzte und Patienten sicher davon ausgehen können, dass beide Impfstoffe weiterhin erstattet werden, steigt die Bereitschaft für die Pneumokokken-Impfung und das Ziel der STIKO – die Senkung der Krankheitslast durch Pneumokokken-Infektionen – kann erreicht werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	1. Zulassungskonformität der Empfehlung der Standardimpfung für Senioren ist fraglich	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die STIKO empfiehlt in Ihrem EpiBull 34/16 (3) für die Standardimpfung von Senioren eine „<i>Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff (PPSV23), ggf. Wiederholungsimpfungen mit PPSV23 im Abstand von mindestens 6 Jahren nach individueller Indikationsstellung [...] Die Indikation (ist) individuell zu prüfen. Die Patienten sind auf die stärkere Reaktogenität der Wiederholungsimpfung im Vergleich zur Erstimpfung, aber auch auf den möglichen Verlust des Impfschutzes nach unterbleibender Wiederholungsimpfung, hinzuweisen.</i>“ Grund dafür ist der nachlassende Impfschutz von PPSV23: „<i>Diese Daten (des von RKI-Mitarbeitern durchgeführten systematischen Reviews) deuten darauf hin, dass die Impfeffektivität nach einmaliger Impfung mit PPSV23 von einem relativ hohen Niveau kurz nach der Impfung kontinuierlich abfällt und bereits nach 5 Jahren ein großer Teil der Geimpften nicht mehr geschützt ist</i>“ (36/16, S. 368) (1)</p> <p>Dem steht die Fachinformation (5) des einzig in Deutschland verfügbaren Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffs PPV23 (Pneumovax®) entgegen: „<i>Gesunde Erwachsene sollten nicht routinemäßig erneut geimpft werden</i>“ (FI Pneumovax®, S. 1 mittlere Spalte). Die „<i>teilweise in sich widersprüchlichen Aussagen zur Zulassungskonformität der Wiederholungsimpfungen</i>“ (STIKO Sitzungsprotokoll vom März 2016) (6) wurden auch in der STIKO diskutiert und beschlossen, das „<i>PEI als nationale Zulassungsbehörde um eine rechtliche Prüfung der Passagen in der FI von PPSV23 zur Wiederholungsimpfung zu bitten.</i>“ Eine klare Darstellung, dass sich</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	1. Zulassungskonformität der Empfehlung der Standardimpfung für Senioren ist fraglich	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Ärzte bei einer gemäß Empfehlung durchgeführten Wiederholungsimpfung bei an sich gesunden Senioren zulassungskonform verhalten, findet sich in der Empfehlung nicht.</p> <p>Vielmehr wird die Entscheidung an den behandelnden Arzt übertragen, indem in den Empfehlungen der STIKO darauf verwiesen wird, dass dies nur „nach individueller Indikationsstellung zulassungskonform möglich“ ist. Parallel wird der Arzt im EpiBull 34/2016 (3) auf seine Haftung für Verordnungen außerhalb der Zulassung hingewiesen (EpiBull 34/16, S. 316) (3) und auf die Empfehlungen der ärztlichen Fachgesellschaften verwiesen, „off-label Verordnungen nur auf Basis von gültigen Leitlinien [...] durchzuführen“ (EpiBull 34/16, S. 316) (3). Genau zu diesen stehen die Empfehlungen der STIKO im Widerspruch, siehe 2.</p> <p>Ob Ärzte die von der STIKO aufgrund nachlassender Wirksamkeit dringend empfohlener Wiederholungsimpfung in dieser Rechtsunsicherheit durchführen werden, ist fraglich.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	2. Widersprüchliche Empfehlungen der STIKO und medizinischer Leitlinien	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer und Patientinnen und Patienten zur angemessenen Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen. Sie haben zum Ziel, die Patientenversorgung zu verbessern. Ihren Empfehlungen liegen eine systematische Überprüfung der Evidenz und eine Bewertung des Nutzens und Schadens der alternativen Behandlungsoptionen zugrunde“ (IQWiG Methodenpapier Version 4.2., S. 126).</i></p> <p>https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html</p> <p>Demnach orientieren sich niedergelassene Ärzte im täglichen Alltag an den von Fachgesellschaften ausgesprochenen Handlungsempfehlungen.</p> <p>Leitlinien unterscheiden sich dabei in Ihrer Qualität der Erstellung, die Leitlinie höchster Qualität ist die S3-Leitlinie (4). Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur „Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016“ vom Februar 2016, „bevorzugt die Leitliniengruppe den Einsatz von PCV13 zur Prävention einer ambulant erworbenen nichtinvasiven Pneumokokken-Pneumonie sowohl als Standardimpfung bei Personen ≥ 60 Jahren (Alter entsprechend aktueller STIKO Empfehlung) und als Indikationsimpfung bei Risikogruppen (Angeborene oder erworbene Immundefekt bzw. Immunsuppression, chronische Krankheiten, anatomische und Fremdkörper-assoziierte Risiken für Pneumokokkenmeningitis). Wurde eine PSV23 Impfung bereits vorgenommen, so sollte frühestens nach 12 Monaten mit</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	2. Widersprüchliche Empfehlungen der STIKO und medizinischer Leitlinien	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>PCV13 revakziniert werden.“ (S3-Leitlinie S. 67) (4).</i></p> <p>Dies steht in völligem Gegensatz zu den Empfehlungen der STIKO, die darüber „Bedauern äußert, dass es mit der Veröffentlichung der STIKO-Empfehlung in Deutschland gegensätzliche Empfehlungen zur Pneumokokken-Impfung bei Senioren geben wird.“ Zudem stellt sie fest, "Das wird die impfende Ärzteschaft verunsichern.“ (STIKO Protokoll März 2016) (6).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	3. Handhabung der Impfung von Risikopatienten ist im Praxis-Alltag kompliziert	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund der Empfehlung der STIKO werden die niedergelassenen Ärzte zur Prävention ihrer Patienten vor Pneumokokken-Erkrankungen ihren Kühlschrank mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff bevorraten, da die Mehrzahl ihrer Patienten ein- oder mehrfach mit PPSV23 zu impfen sind. Der Konjugatimpfstoff wird sowohl aus Platzgründen, als auch aus Gründen der Haltbarkeit nicht mehr standardmäßig in der Praxis vorliegen. Ist nun ein Patient mit entsprechender Indikation für eine sequenzielle Empfehlung vorstellig, so kann der Arzt den Patienten nicht mehr direkt gemäß der Empfehlung impfen. Beginnt er die Impfsequenz mit PPV23, geht er das Risiko einer deutlich reduzierten Wirksamkeit auch für PCV13 ein, wie in vielen Studien aufgezeigt wurde (7-11).</p> <p>Darüber hinaus gibt die STIKO für sequenziell zu impfende Patienten nur exemplarische Krankheiten an. Es ist fraglich, ob für die behandelnden Ärzte immer eindeutig ist, in welche der Risikogruppen ihre Patienten fallen und wie nun zu impfen sei. Dies trifft insbesondere für chronische Krankheiten (z.B. COPD, Asthma, Rheumatische Erkrankungen) zu, die sowohl immunsuppressiv als auch mit nicht immunsuppressiver Therapie behandelt werden können.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	4. Patienten mit hohem Risiko einer Pneumokokken- Erkrankung werden vorhersehbar nicht hinreichend ge- schützt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unklar verbleibt auch, wie Patienten zu impfen sind, die im Laufe ihres Seniorenlebens eine Erkrankung gemäß Risikogruppe „1. Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten bzw. Immunsuppression“ erwerben und damit eine sequenzielle Impfung benötigen. Laut Impfeempfehlung sollen die Patienten eine „Impfung möglichst vor der Intervention“, hier also vor Beginn der immunsuppressiven Therapie erhalten, auf der anderen Seite empfiehlt die STIKO aber: „Sofern sie bereits eine Impfung mit PPSV23 erhalten haben, soll eine Impfung mit PCV13 im Abstand von mindestens 1 Jahr erfolgen“. Hier muss also davon ausgegangen werden, dass die Patienten mit ihrem erhöhten Risiko in einem gewissen Zeitraum bis hin zu einem Jahr nicht optimal geschützt werden.</p>	

Seite, Zeile	5. Erforderliche Wiederholungsimpfungen beeinflussen die Compliance negativ	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund der nachlassenden Wirksamkeit von PPSV23 empfiehlt die STIKO eine Wiederholungsimpfung für Senioren nach individueller Indikationsstellung sowie für alle Risikogruppen. Selbst wenn nach Einschätzung der STIKO eine sog. „Hyporesponsiveness“ nicht angenommen werden kann (siehe dazu Ausführungen unter 12), sind bei der Impfung lokale Reaktionen nicht auszuschließen und haben die STIKO im Jahr 2009 selbst dazu bewegt, Wiederholungsimpfungen mit PPV23 nicht mehr routinemäßig zu empfehlen (12). Lokale Reaktionen, wie alle unerwünschten Ereignisse einer Therapie, können die Compliance und Adhärenz negativ beeinflussen (12). Dies gilt insbesondere, wenn die Personen nicht nur einmalig zur Wiederholungsimpfung aufgerufen sind, sondern alle 6 Jahre. Realistisch ist davon auszugehen, dass pro Wiederholungsimpfung ein nicht unbedeutender Anteil der Patienten die Impfung nicht mehr wahrnehmen wird.</p> <p>Zudem sei darauf verwiesen, dass die STIKO in Ihrem EpiBull 32/2009 (12) die Empfehlung zur Wiederholung einer Pneumokokken-Polysaccharidimpfung (PPS23) auf definierte Risikogruppen eingeschränkt hat. Die Wiedereinführung der Wiederholungsimpfung wird nicht nur bei Ärzten, sondern auch bei Betroffenen zu großer Unsicherheit führen. Es steht zu befürchten, dass die behandelnden Ärzte die Wiederholungsimpfung nicht durchführen</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	5. Erforderliche Wiederholungsimpfungen beeinflussen die Compliance negativ	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	6. Zahlreiche Aussagen in den Epidemiologischen Bulletins sowie Annahmen im epidemiologischen Modell lassen (implizit und explizit) auf eine einseitige Betrachtung und Bevorteilung von PPSV23 schließen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Autoren des EpiBulls stellen implizit einen indirekten Vergleich der Impfstoffe PPSV23 und PCV13 dar, der methodisch nicht korrekt ist (siehe dazu Ausführungen unter 9) wobei die methodische Unschärfe im vorliegenden Fall zu Ungunsten des Impfstoffes PCV13 ausfällt. Darüber hinaus wird die Evidenz zu PPSV23 im Rahmen der Meta-Analyse des RKI selektiv herangezogen (siehe dazu 7) und die zugrundeliegende Evidenz beider Impfstoffe einseitig bewertet (siehe dazu 11). Auch die Darstellung der epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Effekte der verschiedenen Impfstrategien (siehe 36/16, S. 377) (1) ist irreführend (siehe dazu 16e).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	7. Bewertung der Effektivität der Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung PPV23 basiert auf einem nicht publizierten Review und weist fachliche Mängel auf	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zur Ermittlung der Effektivität der Pneumokokken-Impfstoffe zur Reduktion der Zahl invasiver Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) und von Pneumokokken-Pneumonien (PP) führten zwei Mitarbeiter des RKI eine systematische Literaturrecherche sowie eine darauf basierende eigene Meta-Analyse durch. Die Meta-Analyse, auf der sowohl die Bewertung der Wirksamkeit von PPSV23 beruht, als auch die epidemiologische und gesundheitsökonomische Modellierung, ist bislang nicht in einem peer-reviewed Journal publiziert. Weder das Vorgehen noch die daraus abgeleiteten Ergebnisse wurden durch ein unabhängiges Review-Verfahren geprüft.</p> <p>Randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wird in der evidenzbasierten Medizin (EbM) dabei der höchste Evidenzgrad zugeschrieben.</p> <p>https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html</p> <p>Das RKI identifizierte dabei gemäß der vorab definierten Ein-/ Ausschlusskriterien vier RCTs (Alfageme 2006 (13) ; Maruyama 2010 (14); Örtqvist 1998 (15) ; Honkanen 1999 (16))</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	7. Bewertung der Effektivität der Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung PPV23 basiert auf einem nicht publizierten Review und weist fachliche Mängel auf	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
36/16 S. 362 ff (1)	<p>a. Ausschluss von Studien aufgrund des Pneumolysin-Tests</p> <p>In seiner Meta-Analyse werden für die Bewertung der PP zwei der vier Studien ausgeschlossen, da die Identifikation von Pneumokokken anhand eines Pneumolysin-Tests erfolgte. Die Autoren des EpiBulls rechtfertigen dies mit der Tatsache, dass die Ergebnisse dieser Studien aufgrund unzureichender Validierung des verwendeten Tests und der mangelhaften Sensitivität und Spezifität ein hohes Verzerrungspotential bergen.</p> <p>Die Detektion der Pneumokokken erfolgte in allen 4 vom RKI identifizierten Studien mit mikrobiologischen Testverfahren. Darüber hinaus wurden von 3 der 4 Studien weitere Testverfahren angewandt, um die Spezifität zu erhöhen. Die vom RKI für die Meta-Analyse herangezogene Studie von Alfageme et al. (13) gehört nicht dazu, sodass die Spezifität der Pneumokokken-Identifikation hier als geringer angesehen werden muss als in allen anderen Studien.</p> <p>Für eine ausführliche Diskussion der Validität der Pneumolysindiagnostik und zum Impact sogenannter „statistischer Ausreißer“ siehe Schiffner-Rohe et al. (2016) (17).</p>	

Seite, Zeile	7. Bewertung der Effektivität der Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung PPV23 basiert auf einem nicht publizierten Review und weist fachliche Mängel auf	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
36/16 S. 362 ff (1)	<p>b. Bewertung der Heterogenität der gefundenen Studien</p> <p>Das RKI überprüft gemäß der Kriterien der evidenzbasierten Medizin vor Durchführung seiner Meta-Analyse die Heterogenität der Studienergebnisse. Für den Endpunkt IPD wurde keine Heterogenität festgestellt, für den Endpunkt PP bei Betrachtung aller vier identifizierten Studien schon.</p> <p>Das RKI schreibt die gefundene Heterogenität offensichtlich dem zugrundeliegenden Pneumolysin-Test zu („[...] die nach Ausschluss der beiden RCTs mit einem hohen Verzerrungspotential [Anm: die Studien mit PLY] nicht mehr bestand ($I^2=0\%$)“.</p> <p>Eine andere, plausiblere Erklärung ist, dass die Studie von Maruyama et al. (2010) (14) hinsichtlich der Effektivität von PPV23 zur Vermeidung von Pneumonien (Pneumokokken-Pneumonien, aber auch Pneumonien jeglicher Ursache) deutlich von den anderen Studien hervorsticht und statistisch als Ausreißer identifiziert werden konnte. Nähere Erläuterungen dazu finden sich in der <i>peer-reviewed Publikation</i> von Schiffner-Rohe et al. (2016) (17). Die Autoren sind – wie das RKI kritisch anmerkt - Mitarbeiter von Pfizer Pharma GmbH oder haben die Analysen in dessen Auftrag durchgeführt. Dies ist korrekt und wurde auch in der Publikation offengelegt. Ein „<i>gravierender Interessenskonflikt</i>“, wie im Epidemiologi-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	7. Bewertung der Effektivität der Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung PPV23 basiert auf einem nicht publizierten Review und weist fachliche Mängel auf	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schen Bulletin (36/16, S. 364) (1) dargestellt, sollte sich allerdings nur dann auf die Aussagekraft der Publikation niederschlagen, wenn (wissentlich) Methoden inkorrekt geplant, durchgeführt oder dargestellt werden. Dies ist hier nicht der Fall.</p> <p>„Die Autoren [Anm.: Schiffner-Rohe et al.(17)] haben nur RCTs berücksichtigt“. Dies ist korrekt, wurde im vorab definierten Studienprotokoll so festgelegt und entspricht dem Standardvorgehen im Rahmen von systematischen Reviews und Meta-Analysen. Siehe hierzu auch das Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html) „Sie argumentieren, die Ergebnisse des RCTs von Maruyama et al. (14) dürften nicht berücksichtigt werden. Die Studienpopulation sei nicht repräsentativ für die Zielgruppe der STIKO-Empfehlung, [...]“. Diese Aussage ist nicht korrekt. Schiffner-Rohe et al (17). untersuchen Gründe für die gefundene Heterogenität des „body of evidence“, indem sie zahlreiche Subgruppenanalysen durchführen (in Einklang mit den Methoden des IQWiG https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html). Die Studie von Maruyama et al.(14) wird dabei jederzeit berücksichtigt, es können allerdings aufgrund der signifikanten Heterogenität nur für einige Subgruppen gepoolte Schätzer dargestellt werden. Die Untersuchung zeigt auf, dass die Heterogenität durch Maruyama et</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	7. Bewertung der Effektivität der Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung PPV23 basiert auf einem nicht publizierten Review und weist fachliche Mängel auf	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>al (14) verursacht wird. Dies zeigt sich insbesondere bei der Betrachtung des Endpunkts „all-cause CAP“, also einem vom Pneumokokken-Detektionstest unabhängigen Endpunkt, bei dem ebenfalls Maruyama et al (14) als Ursache für die Heterogenität ausgemacht wurden. Die vom RKI kritisierte Vorgehensweise ist so im Paper nicht zu finden. Es wird lediglich im Paper versucht zu erklären, warum die Ergebnisse von Maruyama et al. (14) nicht im Einklang mit den anderen Studienergebnissen sind.</p>	
36/16 S. 360 (1)	<p>c. Überprüfung der Konsistenz der Aussagen</p> <p>Die STIKO definiert als PICO für das systematische Review neben IPD und stationär behandelten PP (beide „KRITISCH“) auch die als „WICHTIG“ definierten Endpunkte „ambulant behandelte PP“, „CAP jeglicher Ätiologie“ und „Mortalität jeglicher Ursache“.</p> <p>Die identifizierten Studien erlauben dabei keine Unterscheidung in ambulant und stationär behandelte PP in der Meta-Analyse. <i>„Eine Auswertung bezüglich der Endpunkte „CAP jeglicher Ätiologie“ und „Mortalität jeglicher Ursache“ [...] (wurde) nicht vorgenommen, da die Größe der einzelnen Studien nicht ausreichte, um einen Effekt bezüglich dieser Endpunkte mit hinreichender statischer Power festzustellen bzw. auszuschließen“.</i></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	7. Bewertung der Effektivität der Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung PPV23 basiert auf einem nicht publizierten Review und weist fachliche Mängel auf	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Betrachtung von CAP jeglicher Ätiologie hätte aber aufgezeigt, dass die individuellen Punktschätzer der Odds Ratios (OR) mit Ausnahme von Maruyama et al. (14) nahe 1 liegen und nicht auf einen – wenn auch nicht signifikanten Effekt – schließen lassen; wie bereits oben erwähnt lässt sich vielmehr eine Interaktion zwischen Studiensetting und Therapieeffekt vermuten (17).</p>	
36/16 S. 367 (1)	<p>d. Indirektheit der Ergebnisse der Meta-Analyse</p> <p>Das RKI beschreibt, dass „<i>die Daten zur Impfeffektivität [...] auf nur 2 RCTs mit PPSV23 (beruhen), wobei die gepoolte Impfeffektivität für PPSV23 im Wesentlichen durch das RCT von Maruyama et al. (14) bestimmt wird.</i>“ Maruyama et al (14) wurde an japanischen Altenheimen durchgeführt. In der Publikation selbst wird erwähnt, dass die Inzidenz der PP in diesem Studiensetting deutlich höher ist als in der „Normalbevölkerung“.</p> <p>Gemäß der Pflegestatistik 2016 (18) waren in Deutschland im Jahr 2013 (aktuell verfügbare Daten) knapp 730.000 Personen über 60 Jahre vollstationär in Pflegeeinrichtungen. Bei einer Bevölkerung von knapp 22 Mio. Personen über 60 (Stichtag 31.12.2013) entspricht das 3,32 % der deutschen Bevölkerung.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	7. Bewertung der Effektivität der Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung PPV23 basiert auf einem nicht publizierten Review und weist fachliche Mängel auf	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studienteilnehmer sind zudem mit im Schnitt 84.7 Jahren sehr alt. Das Alter der Studienpopulation überschreitet die Lebenserwartung der deutschen Bevölkerung selbst für die Prognose der heute Neugeborenen (Schätzung Lebenserwartung in Deutschland: Männer: 78.13 Jahre; Frauen 83.05 Jahre; Alter 0 Jahre, auf Basis der Sterbetafeln 2012/14).</p> <p>Die Studie von Alfageme et al. (13) wurde an Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) durchgeführt. Daher ist es korrekt, diese Studie für die Bewertung der Effektivität von PPSV23 in Risikogruppen heranzuziehen (siehe Epidemiologisches Bulletin 37/16) (2). Für die Bewertung der Wirksamkeit von PPSV23 bei Senioren ab 60, und damit für Rückschlüsse auf die Standardimpfung, ist diese Studie nach unserer Einschätzung nicht relevant.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	8. Bewertung der Wirksamkeit von PCV13 gegenüber Serotyp 3 ist nicht korrekt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
36/16 S 357 (1)	<p>Im EpiBull wird korrekt dargestellt, dass in der CAPiTA-Studie (19) für die per-protocol-Population eine Effektivität von 56% (95% KI: -6%; 82%) gegen PP durch Serotyp 3 (ST3) gefunden wurde; Serotyp-spezifische Auswertungen wurden für die MITT nicht durchgeführt. Die Signifikanz wurde jedoch lediglich aufgrund der „geringen“ Fallzahl nicht erreicht, da die Studie nicht auf den Nachweis der Wirksamkeit auf einzelne Serotypen gepowert war. Für den Nachweis einer statistisch signifikanten Wirksamkeit von PCV13 auf ST3 wären knapp 94.300 Studienteilnehmer erforderlich gewesen (eigene Berechnungen). Eine Modellierung der durch die verfügbaren Impfstoffe vermeidbaren Krankheitsfälle nimmt im Basisfall an, dass die Wirksamkeit beider Impfstoffe für ST3 im Vergleich zu den anderen Serotypen nur 50% beträgt. Diese Annahme erscheint für PCV13 unter Berücksichtigung der Wirksamkeit auf alle Vakzine-ST (46%; 95%-KI 23%-62%. per-protokoll-Population) aus oben genannten Gründen nicht gerechtfertigt. Darüber hinaus stehen die Aussagen im EpiBull 36/2016 (1) zur Wirksamkeit von ST3 bei Kindern im Widerspruch zu neueren Untersuchungen zur Effektivität von PCV13 für ST3 bei Kindern. Hier betrug die „Vaccine-Effectiveness“ 74% für Kinder unter 2 Jahren, die mit mindestens einer Impfung PCV13 geimpft wurden (20).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	9. Vergleichende Bewertung der Wirksamkeit von PPSV23 und PCV13	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der STIKO lag für die vergleichende Bewertung keine direkte Vergleichsstudie der Impfstoffe PPSV23 und PCV13 vor, die einen direkten Vergleich der Impfstoffe zulassen würde.</p> <p>Die STIKO nimmt bei ihrer Bewertung der beiden Impfstoffe implizit einen indirekten Vergleich vor, indem sie die Wirksamkeitsergebnisse der eigens durchgeführten Meta-Analyse mit den Studienergebnissen von CAPITA (19) vergleicht. Dazu werden jedoch weder herangezogene Methoden (hier wäre der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher die Methode der Wahl) erwähnt, noch werden die Voraussetzungen für diese Verfahren überprüft. Aus fachlicher Sicht ist ein solcher Vergleich nicht adäquat.</p>	
	<p>Methodische Anforderungen für die Akzeptanz indirekter Vergleiche im Rahmen der (frühen) Nutzenbewertung durch das IQWiG sind gemäß einer Recherche des Verbands forschender Arzneimittelhersteller (vfa) auf Basis der Bewertungen der vom Unternehmen vorgelegten Dossiers bis August 2015:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Vollständigkeit der Recherche / des herangezogenen Studienpoolsb) Studien für Fragestellung grundsätzlich geeignetc) Ähnlichkeit der Studien hinreichend gegebend) Adäquate statistische Methodik angewandte) Weitere Anforderungen (Homogenität / Konsistenz) erfüllt	

Seite, Zeile	9. Vergleichende Bewertung der Wirksamkeit von PPSV23 und PCV13	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Voraussetzungen sind aus unserer Sicht in mehrfacher Hinsicht nicht erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Zum Ausschluss von Studien aus dem identifizierten Studienpool der Recherche siehe Ausführungen unter 7a. b) Für die Bewertung der Eignung der in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien für die Fragestellung der STIKO siehe Ausführungen unter 7d. c) Die Studien zu PPSV23 und PCV13 sind aus zahlreichen Gründen nicht hinreichend vergleichbar. Vorab sei hervorzuheben, dass dieser Vergleich aufgrund der starken Gewichtung der Studie von Maruyama et al (14) zu fast 96% von dieser Studie abgeleitet wird: <ul style="list-style-type: none"> o Studiendauer <p>Die Studien zu PPSV23 haben eine mittlere Beobachtungsdauer von 2-3 Jahre, die Studienteilnehmer von CAPiTA (19) wurden im Schnitt 4 Jahre beobachtet. Insbesondere in Hinblick auf eine bekannte und auch von der STIKO attestierte nachlassende Wirksamkeit von PPSV23 bereits früh nach der Impfung sind die Wirksamkeitsdaten nicht vergleichbar</p> o Eingeschlossene Population <p>Wie bereits oben erwähnt, wurde die Studie von Maruyama et al. (14) ausschließlich an Patienten in japanischen Altersheimen durchgeführt, die Studienteilnehmer waren überwie-</p> 	

Seite, Zeile	9. Vergleichende Bewertung der Wirksamkeit von PPSV23 und PCV13	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gend sehr alt. Die Studie von Alfageme et al (13) wurde an COPD-Patienten durchgeführt. Demgegenüber wurde CAPiTA (19) populationsbezogen in den Niederlanden in Personen über 65 Jahren durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleichbarkeit der Basisrisiken für eine Erkrankung¹ Die Studie von Maruyama et al (14) wurde in einer Hochrisikopopulation für PP durchgeführt, wie die Autoren in ihrem Paper selbst anmerken. Dies zeigt sich auch an der Inzidenz von PP im Kontrollarm (3,22%) im Vergleich zu anderen Studien mit PPSV (Alfageme et al (13): 0,6%, Honkanen et al (16): 0,2%, Oertqvist et al (15): 1,8%); demgegenüber steht die Inzidenz von PP von 0,06% in der für PCV13 zugrundeliegenden Studie (data on file). ○ Endpunkt-Definition Insbesondere hinsichtlich des Endpunktes PP ist die Diagnostik, Identifikation und damit Definition der „Fälle“ in allen Studien unterschiedlich. Details zur Definition der Endpunkte sind – sofern genauer beschrieben – in den Originalpublikationen zu finden. 	

¹ Eigene Berechnungen auf Basis der Originalpublikationen

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	9. Vergleichende Bewertung der Wirksamkeit von PPSV23 und PCV13	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>d) Statistische Methoden des indirekten Vergleichs sind nicht beschrieben, da sie nur implizit vorgenommen wurden.</p> <p>Das RKI hat im Rahmen seiner Studienrecherche vier in seiner Sicht relevante Studien zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert. Zu den Ausführungen der Heterogenität in diesen vier Studien siehe Schiffner-Rohe et al. (2016) (17). Die Mitarbeiter des RKI kamen zu dem Schluss, dass ein Ausschluss von Studien gerechtfertigt ist. Damit wird die zugrundeliegende Heterogenität in der Tat aufgelöst, wie die STIKO in ihrem EpiBull 36/16 (1) auch darlegt (S. 362). Zu den Ausführungen, ob ein nachträglicher Ausschluss von identifizierten Studien gerechtfertigt ist, siehe 7a.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	10. Bewertung der Wirksamkeit „überschätzt für PCV13“ ist so nicht korrekt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
36/16 S 364 (1)	Die STIKO beschreibt in seinem EpiBull 36 (1): „ <i>die Effektivität von PCV13 bei Senioren in Deutschland (wird) vermutlich geringer sein als die in der CAPITA-Studie (19) ermittelte Effektivität, weil in die CAPITA-Studie nur Personen ohne Immundefizient oder – suppression eingeschlossen wurden.</i> “ Dieser Argumentation kann nicht gefolgt werden, da sowohl in Maruyama et al (14), als auch in Alfageme et al (13) ebenfalls Immunkomprimierte Patienten zum Zeitpunkt der Impfung ausgeschlossen wurden (für Maruyama (14) siehe „study population“ S. 2/7 in der Originalpublikation; für Alfageme (13) siehe „Methods“, S. 190).	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	11. Zusammenfassende Bewertung der Studienqualität erscheint nicht gerechtfertigt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>36/16</p> <p>Supplement S7 (21)</p>	<p>Gemäß der SOP der STIKO (https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Aufgaben_Methoden/SOP.pdf?__blob=publicationFile) wird die Qualität der zugrundeliegenden Evidenz zur Erarbeitung der Empfehlung nach der Methodik der Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group beurteilt, die eine Herauf- und Herabstufung des Qualitätsniveaus des zugrundeliegenden „body of evidence“ für die Entscheidungsfindung rechtfertigt. Neben der Bewertung potentieller Verzerrungen (Bias) der einzelnen zugrundeliegenden Studien werden hier auch die Konsistenz des Studienpool, Direktheit auf die Zielpopulation der Empfehlung sowie Präzision der Schätzung berücksichtigt. Die Herabstufung kann dabei je nach Verletzung der Kriterien um eine oder mehrere Stufen erfolgen.</p> <p>Für PCV13 liegt eine RCT (CAlPiTA) (19) zugrunde. Die Bewerter stufen die Qualität der Studie aufgrund von mangelnder Präzision ab („serious imprecision“), da die Zahl der vermeidbar Fälle an den Grenzen des KI um den Faktor 4 verschieden ist (siehe Fußzeile GRADE Profil für Effektivität von PCV13, Anhang zu 36/16, S7) (21). Die Weite des Konfidenzintervalls ist zwar groß, die Festlegung dieses Schwellenwerts ist allerdings nicht referenziert und</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	11. Zusammenfassende Bewertung der Studienqualität er- scheint nicht gerechtfertigt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>daher nicht mit der Literatur überprüfbar.</p> <p>Demgegenüber wird die Qualität des „body of evidence“ für PPV23 hinsichtlich des Endpunkts PP ebenfalls als „moderat“ eingestuft. Dabei wurde eine der Studien an COPD-Patienten durchgeführt (13) und sollte in der Betrachtung für die Bewertung der Standardimpfung für Senioren keine Berücksichtigung finden. Betrachtet man die demnach verbleibende Studie von Maruyama et al (2010) (14), so beträgt das geschätzte Risk Ratio für PP 38% [21%; 70%]. Die Zahl der vermiedenen Fälle an den Grenzen des KI ist um den Faktor 3,75 verschieden, sodass nach der Logik der Bewerter auch hier von „serious imprecision“ gesprochen werden sollte.</p> <p>Die Entwickler des GRADE-Verfahrens (22) verweisen in ihrer Arbeit allerdings selbst auf die Schwächen des Ansatzes der Bewertung von Konfidenzintervallen zur Beurteilung der Präzision, insbesondere im Fall kleiner Ereignisraten. Daher schlagen sie folgendes Vorgehen vor: <i>„Im Falle, dass beide KI-Grenzen auf einer Seite des klinisch-relevanten Entscheidungskriteriums liegen, muss das OIS Kriterium (Anm: „Optimale Informationsgröße“, d.h. erforderliche Fallzahl einer Studie/Meta-Analyse, um eine Aussage mit hinreichender statistischer Power treffen zu können) überprüft werden. Wird dieses erfüllt, ist unzureichende Präzision kein Thema. Wird</i></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	11. Zusammenfassende Bewertung der Studienqualität erscheint nicht gerechtfertigt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>das OIS Kriterium hingegen nicht eingehalten, sollten Leitlinienautoren eine Herabstufung aufgrund unzureichender Präzision erwägen. [...] Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass bei niedrigen Basisrisiken (< 5%) die prognostische Balance mit einer Gesamtfallzahl von 4.000 Patienten (2.000 pro Gruppe) gewährleistet ist. Liegt diese Anzahl von Patienten vor, muss nicht wegen unzureichender Präzision herabgestuft werden, auch wenn das OIS Kriterium nicht erfüllt wurde.“</i></p> <p>In der vorliegenden Studie zu PCV13 (19) lassen beide Konfidenzgrenzen auf eine absolute Reduktion von Krankheitsfällen schließen. Die Studie wurde an mehr als 84.000 Personen durchgeführt, die Inzidenz der PP lag im Kontrollarm bei 1.420/1.000.000. Demnach erscheint die Herabstufung der Qualität der zugrundeliegenden Evidenz für PCV13 bezüglich des Endpunkts PP als nicht gerechtfertigt. Die erforderliche Patientenzahl für diese „Ausnahmeregel“ wird in Maruyama et al (2010) (14) allerdings nicht erreicht.</p> <p>Vielmehr haben Maruyama et al (14) ihre Studie in Altenheimen durchgeführt um kleinere Fallzahlen zu benötigen, da hier die Inzidenz der CAP deutlich höher war (siehe introduction in Maruyama et al (14)). Dies geht – wie die Bewerter korrekt darlegen, auf Kosten der Vergleichbarkeit mit der Zielpopulation der STIKO gemäß</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	11. Zusammenfassende Bewertung der Studienqualität erscheint nicht gerechtfertigt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PICO Kriterien (Tab. 2). Die geschätzte Inzidenz für Deutschland betrug nach Schnoor et al. (2007) (23) 400.000 bis 680.000 neue Fälle ≥ 18 Jahre per annum.</p> <p>Darüber hinaus wurde ursprünglich vorhandene Inkonsistenz innerhalb des „body of evidence“ für PPV23 beseitigt, indem die Autoren zwei der verfügbaren Studien zur Beantwortung der Fragestellung ausgeschlossen haben. Hierzu sei auf die Ausführungen in 7a verwiesen.</p> <p>Zusammenfassend ist demnach festzuhalten, dass eine identische Qualitätsbewertung der Studienpools für PPSV23 und PCV13 nicht sachgemäß erscheint. Während die Herabstufung für PCV13 auch durch die Autoren der GRADE Systematik (22) nicht angeraten wird, werden zahlreiche Kriterien zur Herabstufung der Evidenz von PPSV23 nicht adäquat adressiert.</p> <p>Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass die Anzahl der Fälle für PCV13 in der Bewertungstabelle (Supplement S7) (21) nicht mit denen der Originalpublikation (19) und der Grafik EpiBull 36; S.366(1)) übereinstimmen.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	12. Empfehlung der Wiederimpfung alle 6 Jahre ist nicht wissenschaftlich fundiert	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
36/16 S 351 (1)	Die STIKO empfiehlt für die Standardimpfung der Senioren nach individueller Indikationsstellung sowie für alle Risikogruppen bei Indikationsimpfung eine Wiederimpfung mit PPSV23 und begründet diese Empfehlung mit der „begrenzten Dauer des Impfschutzes“ (S. 351). Die Auffrischung des Impfschutzes erscheint folglich auf den ersten Blick konsequent. Allerdings sind hier zahlreiche Aspekte zu berücksichtigen, die im Folgenden dargestellt werden sollen.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	13. Klinische Effektivität einer Wiederholungsimpfung ist nicht nachgewiesen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Mitarbeiter des RKI haben für die Empfehlung der Wiederholungsimpfung eigens eine systematische Recherche durchgeführt mit dem Ergebnis, dass keine Studien mit Daten zu klinischen Endpunkten gefunden werden konnten (S. 572). Alternativ ziehen die Autoren Immunogenitäts-Studien heran. Um die Aussagen zum GMC zwischen den Studienvergleichbar zu machen, führen sie den GMC-Quotienten ein; Werte >1 beschreiben einen höheren Titer im Vergleich zum Referenzwert (Antikörperkonzentration nach erster Dosis).</p> <p>Unklar ist, ob in dieser Betrachtung die durchschnittlichen Antikörper aller Studienpersonen betrachtet werden, oder ob hier die für eine Impfantwort relevanten individuellen Veränderungen des Antikörper-Titers berücksichtigt werden. Die Fachinformation des 23-valenten Polysaccharid-Impfstoffes (5) sagt dazu: „Antikörper können ab der dritten Woche nach Verabreichung des Impfstoffs nachgewiesen werden. Sie können aber bereits 3 bis 5 Jahre nach der Impfung wieder abnehmen, und diese Abnahme kann bei bestimmten Personengruppen (z.B. bei Kindern und älteren Menschen“ noch schneller erfolgen.“ Es bleibt also zu befürchten, dass diese Personengruppen einen bestimmten Zeitraum bis zur erforderlichen Wiederholungsimpfung nach 6 Jahren keinen adäquaten Impfschutz mehr genießen.</p> <p>Die vorliegenden Untersuchungen beschreiben darüber hinaus</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	13. Klinische Effektivität einer Wiederholungsimpfung ist nicht nachgewiesen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	überwiegend die Antikörper-Konzentration nach einer einmaligen Wiederholungsimpfung. Die STIKO empfiehlt allerdings eine mehrmalige Wiederholungsimpfung. Darüber hinaus sind die Abstände zwischen den Impfungen unterschiedlich (S. 373, Tab. 9) und damit nicht direkt auf die Empfehlung der STIKO übertragbar, die einen Abstand von mindestens 6 Jahren empfiehlt.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	14. Einige Patientengruppen werden durch PPV23- Impfungen möglicherweise sogar geschädigt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Andrews et al. (24) zeigten in ihrer Arbeit eine negative „vaccine efficacy“ (VE) von - 92% durch PPV23 bei knapp 100 Immunsupprimierten 65-74 jährigen Patienten 2-5 Jahre nach der Impfung. Diesen Ergebnissen zufolge kann also zumindest in der Gruppe der Immunsupprimierten Patienten ein negativer Effekt der PPV23-Impfung nicht ausgeschlossen werden. Genau für diese vulnerable Gruppe, ebenso wie für alle anderen Risikopatienten, empfiehlt die STIKO allerdings eine PPV23-impfung alle 6 Jahre.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	15. Einschränkung der Sequentiellen Impfung auf Kinder unter 15 Jahren aller Risikogruppen und Immunsupprimierte der Risikogruppen 1 und 3	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
37/16 394 (2)	Der STIKO „erscheint eine zusätzliche Impfung mit PCV13 [...] für Personen sinnvoll, bei denen PPSV23 aufgrund einer Immundefizienz oder –suppression möglicherweise zu einer schlechteren Immunantwort führt als bei Immunkompetenten“. Es ist unter Experten bekannt, dass auch das höhere Alter zu einer deutlich schlechteren Immunantwort führt. Demnach ist es medizinisch nicht nachvollziehbar, warum die sequentielle Impfung auf Kinder und Jugendliche sowie ausgewählte Krankheiten eingeschränkt wird.	

Seite, Zeile	16. Empfehlungen basieren auf einem unveröffentlichten Modell mit teilweise inkorrekten Annahmen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>36/16 356 ff; 375 ff (1)</p>	<p>Die Mitarbeiter des Center for Health Economics Research (CHERH) haben auf Anforderung des G-BA in seiner damaligen Ausschreibung ein transmissionsdynamisches Modell entwickelt. Grundlage für diese Modellierung ist die Prognose der Trägerprävalenz einzelner Pneumokokken-Serotypen(gruppen) in den nächsten Jahren aufgrund der indirekten Effekte durch die Kinderimpfung mit Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff (überwiegend PCV13). Daran schließt sich die epidemiologische (und gesundheitsökonomische) Modellierung an, um durch Impfung verhinderte Krankheitsfälle und damit verbundene Kosten zu modellieren.</p> <p>Das Modell der Arbeitsgruppe im CHERH ist sehr herausfordernd und technisch, soweit das extern zu analysieren ist, gut umgesetzt. Ein Modell dieser Komplexität benötigt allerdings auch zahlreiche sogenannte „Input-Parameter“, die häufig nicht verfügbar sind und daher durch Annahmen ersetzt werden müssen. Darüber hinaus wurden aktuelle Publikationen, die die Situation in Deutschland beschreiben, nicht berücksichtigt (z.B. Pletz et al, Vaccine 2016) (25). Die Ergebnisse des Modells sind daher von zahlreichen Unsicherheiten geprägt. Das Modell ist in Form des Abschlussberichts (26) auf der Homepage des RKI abrufbar, allerdings nicht in einem peer-reviewed Journal publiziert. Inwiefern die technische Umsetzung</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	16. Empfehlungen basieren auf einem unveröffentlichten Modell mit teilweise inkorrekten Annahmen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder die zugrundeliegenden Annahmen einer fachkundigen Begutachtung unterlagen, ist daher nicht nachvollziehbar.</p> <p>Im Folgenden möchten wir daher zu einigen der Annahmen im Transmissionsmodell Stellung nehmen:</p>	
<p>AB 28 (26)</p>	<p>a. Ergebnisse der Modellierung der Serotypen-Verteilung („indirekte Effekte“) in den nächsten Jahren fraglich</p> <p>Gemäß den Ergebnissen des epidemiologischen Modells sind in den nächsten 15 bis 20 Jahren die im 13-valenten Konjugatimpfstoff enthaltenen Serotypen (mit Ausnahmen von ST3) eliminiert. Diese Annahme ist maßgeblich dafür verantwortlich, dass von einer Impfung mit PCV13 mittel- bis langfristig keine Erfolge mehr erwartet werden.</p> <p>Die Wirksamkeit der Kinderimpfung gegen Pneumokokken-bedingte Erkrankungen ist zweifelsohne ein großer Erfolg. Eine Elimination der Serotypen durch die Kinderimpfung mit PCV13 ist in einigen Altersgruppen allerdings als sehr fraglich anzusehen. Pneumokokken werden nicht nur von Kinder übertragen, sondern können auch in Erwachsenenpopulationen zirkulieren (27-29). So lassen z.B. die Serotypen-Verteilungen der IPD-Fälle über die letzten Jahre (20) eher darauf schließen, dass der maximale „indirekte Effekt“ durch die Kinderimpfung sich in einigen Altersgruppen bereits eingestellt hat und keine weitere Reduktion der Krankheitsfälle durch die in</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	16. Empfehlungen basieren auf einem unveröffentlichten Modell mit teilweise inkorrekten Annahmen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PCV13 enthaltenen Serotypen zu erwarten ist (van der Linden, personal communication, 28.9.16).</p> <p>Folgende Annahmen, die für die Prognose der Krankheitsfälle und der damit verbundenen ST-Verteilung in die Modellierung eingeflossen sind, sollten daher besonders genau hinterfragt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Case-carrier-ratio (CCR): hierzu sind keine deutschen Daten verfügbar. Die Daten für das Modell stammen aus UK und wurden auf Basis der dort bestehenden Trägerprävalenz und IPD-Inzidenz geschätzt (AB S. 14) (26). • Die CCR für PP wurde als äquivalent zu der von IPD angenommen (AB S. 16) (26). Diese Annahme ist bei Experten sehr umstritten. Aktuell laufen Studien, die die Entwicklung der Serotypen-Verteilung bei PP vor und nach Einführung des Kinderimpfprogramms in Deutschland untersuchen. Erste Ergebnisse werden im ersten Quartal 2017 erwartet. • Die Kalibrierung der Modellparameter wurde auf Basis von geschätzten Inzidenzen aus dem Jahr 2001-2003 vorgenommen, die darüber hinaus adjustiert wurden um ein sog. „underreporting“ auszugleichen (AB, S. 16) (26). Von deutlicher Unschärfe der Modellergebnisse ist daher auszugehen. <p>Darüber hinaus ist zu beachten, dass diese Prognose auf der Kalibrierung von Daten der Kinderimpfung nach dem 3+1 Schema ba-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	16. Empfehlungen basieren auf einem unveröffentlichten Modell mit teilweise inkorrekten Annahmen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>siert, das die STIKO im EpiBull 34/16 (3) zu einem Schema von 2+1 reduziert hat. Daher ist fraglich, ob die damals beobachteten Effekte sich auch in den nächsten Jahren zeigen werden. Einer aktuellen Publikation von Warren et al, 2016 (30) kann entnommen werden, dass die Durchimpfungsrate mit 4 Impfdosen bei Kindern der wichtigste Faktor für Herdenimmunitätseffekte bei Erwachsenen darstellt (30).</p>	
<p>AB 19 f (26)</p>	<p>b. Annahme der Schutzdauer für PPSV23 und PCV13 ist inkorrekt</p> <p>d. Die Schutzdauer von PPSV23 wurde bislang nicht untersucht. Auch für PCV13 liegen keine „Impfdurchbruchstudien“ vor, Ergebnisse des long-term follow-up der im Rahmen der CAPiTA-Studie (19) geimpften Personen lassen allerdings in keiner Weise auf eine nachlassende Schutzwirkung schließen.</p> <p>Für PPSV23 modelliert die Arbeitsgruppe das „waning“, also eine nachlassende Impfwirkung im Laufe der Zeit. Dabei versucht sie durch eine Funktion gleichzeitig sowohl die Ergebnisse aus kurzzeitigen RCTs (Beobachtungszeit 2,5 Jahre) als auch die längerfristige</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	16. Empfehlungen basieren auf einem unveröffentlichten Modell mit teilweise inkorrekten Annahmen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abschätzung der Wirksamkeit auf Basis von „real-world-Daten“ zu beschreiben. Für die kurzzeitige Beobachtung werden dabei die Ergebnisse der von den Mitarbeitern des RKI durchgeführten Meta-Analyse herangezogen (zur Validität dieser Ergebnisse siehe Ausführungen in Abschnitt 7). Obwohl die Mitarbeiter des RKI auch für die nicht-randomisierten Studien eine separate Meta-Analyse durchgeführt haben (EpiBull 36/16, S. 365(1)), wird ausschließlich die CAPAMIS-Studie (31) mit ihren Langzeitergebnissen für die Modellierung des „waning“ herangezogen. Zudem nehmen die Modellierer bei der Anpassung der Schutzdauer eine Wirksamkeit von 64% nach im Mittel 5 Jahren an, wohingegen die Studienergebnisse nur eine Wirksamkeit von 62% ($VE = 1 - OR = 1 - 0,38$) berichten. Die Meta-Analytischen Ergebnisse der Register-basierten Kohortenstudien (Abb. 6a, S. 365 (26)) schätzen eine Wirksamkeit von 45%.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich demnach vermuten, dass die im Modell angenommene Schutzdauer für PPSV23 überschätzt wird. Siehe hierzu auch die Ergebnisse in Andrews et al 2012 (24).</p> <p>Demgegenüber wird für die Schutzwirkung von PCV13 für die Modellkalibrierung eine Schutzdauer von 8,2 Jahren angenommen und dabei auf eine Publikation von Melegaro et al (32) bei Kindern verwiesen. In der zitierten Referenz wird hingegen von einer Schutzdauer von 10 Jahren ausgegangen.</p>	

Seite, Zeile	16. Empfehlungen basieren auf einem unveröffentlichten Modell mit teilweise inkorrekten Annahmen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Falle von PCV13 muss demnach von einer Unterschätzung der Schutzdauer ausgegangen werden.	
36/16 S 376 (1)	<p>c. Annahme der Effektivität für PPSV23 im Modell ist überschätzt</p> <p>Das epidemiologische Modell nimmt an, dass die Wirksamkeit von PPSV23 gegen alle 23 im Impfstoff enthaltenen Serotypen derjenigen der eigens durchgeführten Meta-Analyse entspricht. Da für Maruyama et al. (14) keine eigene Darstellung für die VT-Wirksamkeit erfolgt ist, wird konservativ die Wirksamkeit für „all serotypes“ herangezogen. Zudem ist eine detaillierte Darstellung der Wirksamkeiten für die individuellen Serotypen nicht dargelegt. Unklar ist demnach, ob die Wirksamkeit (die hier als gegeben angenommen sei) nicht nur auf bestimmten der 23 Serotypen beruht und ob dies nicht zum Großteil diejenigen sind, die durch eben die Kinderimpfung deutlich minimiert (oder nach Annahme der Modellierer eliminiert) werden.</p> <p>Für die Hypothese der selektiven Wirksamkeit auf bestimmte Serotypen (wenn diese Wirksamkeit denn gegeben ist) sprechen zum Beispiel die Ergebnisse von Andrews et al. (24). Trotz hoher Durchimpfungsraten im Vereinigten Königreich mit PPSV23 bei Erwachsenen, konnte die Erkrankungsrate nicht gesenkt werden. Wie in</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	16. Empfehlungen basieren auf einem unveröffentlichten Modell mit teilweise inkorrekten Annahmen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deutschland (20) fehlt der Nachweis der PPV23-Effekte auf die Epidemiologie bei Erwachsenen (24). Effekte der Impfung wurden erst sichtbar, als die Kinderimpfung eingeführt wurde und damit die PCV13-bedingten Serotypen zurückgedrängt wurden. Effekte der Impfung mit PPSV23 auf die nur in PPSV23 enthaltenen Serotypen konnten in dieser Untersuchung nicht beobachtet werden.</p>	
<p>36/16 376 f/ S1; S2 (1)</p>	<p>d. Im epidemiologischen Bulletin dargestellter und für die Empfehlung herangezogener „Basisfall“ der Modellierung ist sachlich inkorrekt gewählt</p> <p>Die Modellierer stellen in ihrem Abschlussbericht (26) verschiedene Analysen dar, denen unterschiedliche Basisannahmen zugrunde liegen. Dem gewählten „Basisfall“ liegt dabei unter anderem eine Wirksamkeit von PPSV23 gemäß der vom RKI durchgeführten Meta-Analyse (siehe dazu Ausführungen unter 7), eine stark verminderte Wirksamkeit von PCV13 gegenüber Serotyp 3 (siehe dazu Ausführungen unter 8) sowie eine für PPSV23 überschätzte und für PCV13 unterschätzte Schutzdauer (siehe dazu Ausführungen unter 16b) zu Grunde. Wir erachten es daher als sachlich korrekter, die Annahmen und Ergebnisse des Szenarios „PPSV23 nicht effektiv gegen nichtinvasive PP / verminderte Effektivität gegen Serotyp 3 nur bei PPSV23“ (Szenario A4, AB Tab 25, S. 61) (26) als Entscheidungsgrundlage heranzuziehen.</p>	

Seite, Zeile	16. Empfehlungen basieren auf einem unveröffentlichten Modell mit teilweise inkorrekten Annahmen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
36/16 377 (1)	<p>e. Nicht ausgewogene Darstellung der vermeidbaren Fälle/NNV/inkrementellen Kosten</p> <p>Dargestellt werden die Effekte der Impfstrategien „einmalig mit PPSV23“, „einmalig mit PCV13“, „sequentiell mit PCV13, gefolgt von PPSV23“, sowie „Erstimpfung mit PPSV23, Wiederholungsimpfung mit PPSV23 alle 6 Jahre“ und „sequentielle Impfung mit PCV13 und PPSV23, Wiederholungsimpfung mit PPSV23 alle 6 Jahre“. Lediglich für die Impfstrategien PPSV23, PCV13 und PPSV23 Erstimpfung mit PPSV23 Wiederholungsimpfung werden mit der Impfstrategie „keiner Impfung“ verglichen und die epidemiologischen Effekte und zusätzlichen (d.h. inkrementellen) Kosten berechnet. Die Szenarien der sequentiellen Impfung mit PPSV23 und PCV13, mit oder ohne Wiederholungsimpfung, werden mit „alleinige Impfung mit PPSV23“ verglichen und müssen damit schon methodisch zu schlechteren inkrementellen Gewinnen bei höheren inkrementellen Kosten führen.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	17. Zahlungsbereitschaft kann nicht von der STIKO vorgegeben werden und müsste im Vorfeld gesellschaftlich diskutiert werden	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
36/16 353 (1)	In zahlreichen Szenarien ist die sequentielle Impfung mit PCV13 und PPSV23 epidemiologisch gegenüber der aktuellen Empfehlung einer Impfung mit PPSV23 alle 6 Jahre überlegen. Die STIKO verweist in ihrer wissenschaftlichen Begründung: „ <i>Durch eine sequentielle Impfung mit PCV13 und PPSV23 können nur sehr wenige zusätzliche Fälle zu sehr hohen Kosten verhindert werden</i> “. Die gesetzliche Grundlage einer Empfehlung anhand finanzieller Kriterien, noch dazu auf umstrittener Basis, ist fraglich.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)



Zusammenfassende Dokumentation

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 36/16 Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren [online]2016 [Zugriff: 12.09.2016]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid_bull_form.html.
2. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 37/16 Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen [online]2016 [Zugriff: 19.09.2016]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid_bull_form.html.
3. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 34/16 Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2016/2017 [online]2016 [Zugriff: 29.08.2016]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid_bull_form.html.
4. Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S3-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016 [online]2016 [Zugriff: 25.02.2016]. URL: <http://www.pneumologie.de/109.0.html>.
5. sanofi pasteur msd. Fachinformation PNEUMOVAX® 23, Fertigspritze [online]2015 [Zugriff: Juli 2015]. URL: <http://www.impfservice.de/service/fachinformationen/>.
6. Ständige Impfkommission (STIKO). Protokoll der 83. Sitzung der Ständigen Impfkommission [Protokoll]2016 [Zugriff: 16.03.2016]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Protokolle/protokolle_node.html.
7. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine*. 2013;31(35):3577-84.
8. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2013;31(35):3585-93.
9. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013;31(35):3594-602.
10. Isturiz RE, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jodar L, Webber C, Sings HL, et al. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults. *Expert review of vaccines*. 2016;15(3):279-93.
11. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine*. 2014;32(20):2364-74.
12. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 32/09 Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO [online]2009 [Zugriff: 10.08.2009]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid_bull_form.html.

13. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006;61(3):189-95.
14. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *Bmj*. 2010;340:c1004.
15. Örtqvist Å, Hedlund J, Burman L-Å, Elbel E, Höfer M, Leinonen M, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *The Lancet*. 1998;351(9100):399-403.
16. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, Herva E, Sankilampi U, Laara E, et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine*. 1999;17(20-21):2493-500.
17. Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus FW. Efficacy of PPV23 in Preventing Pneumococcal Pneumonia in Adults at Increased Risk--A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(1):e0146338.
18. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Pflegestatistik 2016 [online]2016 [Zugriff: 18.02.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Pflege/LaenderPflegebeduerftige5224002139004.pdf?__blob=publicationFile.
19. Bonten MJ, 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.
20. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Fitzner C, Imohl M. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines (PCV7 and PCV13) against Invasive Pneumococcal Disease among Children under Two Years of Age in Germany. *PloS one*. 2016;11(8):e0161257.
21. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 36/16 Anhang zur Wissenschaftlichen Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren [online]2016 [Zugriff: 12.09.2016]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/36_16_Anlage.pdf?__blob=publicationFile.
22. Kulig M, Perleth M, Langer G, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, et al. GRADE Leitlinien: 6. Einschätzung der Qualität der Evidenz - Unzureichende Präzision. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2012;106(9):677-88.
23. Schnoor M, Hedicke J, Dalhoff K, Raspe H, Schafer T, Capnetz study group. Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia. *The Journal of infection*. 2007;55(3):233-9.
24. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*. 2012;30(48):6802-8.
25. Pletz MW, Ewig S, Rohde G, Schuette H, Rupp J, Welte T, et al. Impact of pneumococcal vaccination in children on serotype distribution in adult community-acquired pneumonia using the serotype-specific multiplex urinary antigen detection assay. *Vaccine*. 2016;34(20):2342-8.
26. Robert Koch Institut, Kuhlmann A, Treskova M, Graf von der Schulenburg J-M. Abschlussbericht Pneumokokkenerkrankungen bei Erwachsenen: Gesundheitsökonomische Evaluation unterschiedlicher Impfszenarien in Deutschland [online]2016 [Zugriff: 22.06.2016]. URL:

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/Pneumokokkenerkrankungen/Pneumo_inhalt.html.

27. Krone CL, Wyllie AL, van Beek J, Rots NY, Oja AE, Chu ML, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in aged adults with influenza-like-illness. *PloS one*. 2015;10(3):e0119875.
28. Bogaert D, van der Valk P, Ramdin R, Sluijter M, Monninkhof E, Hendrix R, et al. Host-Pathogen Interaction during Pneumococcal Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Infection and Immunity*. 2004;72(2):818-23.
29. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Imohl M. Effects of Infant Pneumococcal Conjugate Vaccination on Serotype Distribution in Invasive Pneumococcal Disease among Children and Adults in Germany. *PloS one*. 2015;10(7):e0131494.
30. Warren JL, Pingali SC, Weinberger DM. Spatial variability in the persistence of pneumococcal conjugate vaccine-targeted pneumococcal serotypes among adults. *Epidemiology*. 2016.
31. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Salsench E, Fuentes-Bellido CM. Rationale and design of the CAPAMIS study: Effectiveness of pneumococcal vaccination against community-acquired pneumonia, acute myocardial infarction and stroke [online]. 2009 [Zugriff: 19.01.2010]. URL: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-10-25>.
32. Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2004;22(31-32):4203-14.