

---

Health Technology Assessment  
Heptavalenter Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff (PCV7)

---

**Christa Claes<sup>1</sup>**  
**Ralf René Reinert<sup>2</sup>**  
**Christoph Vauth<sup>1</sup>**  
**Wolfgang Greiner<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung,  
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover,  
Königsworther Platz 1, 30167 Hannover

<sup>2</sup> Nationales Referenzzentrum für Streptokokken (NRZS)  
am Institut für Medizinische Mikrobiologie,  
Universitätsklinikum Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen (RWTH),  
Pauwelsstr. 30, 52057 Aachen

<sup>3</sup> Fakultät für Gesundheitswissenschaften,  
Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement (AG5), Universitätsstr. 25, 33615 Bielefeld

Aachen, Bielefeld, Hannover, Januar 2008

## Inhaltsverzeichnis

1. Verzeichnisse .....	5
1.1 Tabellenverzeichnis .....	5
1.2 Abbildungsverzeichnis .....	6
1.3 Abkürzungsverzeichnis .....	6
1.4 Glossar .....	9
2. Kurzfassung .....	20
2.1 Hintergrund .....	20
2.2 Fragestellung .....	20
2.3 Methodik .....	20
2.4 Epidemiologische Bewertung .....	20
2.5 Medizinische Bewertung .....	21
2.5.1 Ergebnisse .....	21
2.5.2 Diskussion .....	22
2.6 Ökonomische Bewertung .....	23
2.6.1 Ergebnisse aus der systematischen Literaturübersicht .....	23
2.6.2 Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Modellierung .....	24
2.6.3 Diskussion .....	24
2.7 Gemeinsame Schlussfolgerung .....	24
3. Summary .....	26
3.1 Introduction .....	26
3.2 Objective .....	26
3.3 Methods .....	26
3.4 Assessment of the epidemiology .....	26
3.5 Medical Assessment .....	27
3.5.1 Results .....	27
3.5.2 Discussion .....	28
3.6 Economic Assessment .....	29
3.6.1 Methods .....	29
3.6.2 Results from the literature review .....	29
3.6.3 Results from the health economic evaluation .....	30
3.6.4 Discussion .....	30
3.7 Overall medical and economic conclusions .....	30
4. Gesundheitspolitischer Hintergrund .....	31
5. Wissenschaftlicher Hintergrund .....	33
5.1 Pneumokokken .....	33
5.2 Impfung und bisherige Impfrate .....	33
5.3 Ökonomischer Hintergrund .....	33
6. Fragestellungen .....	34
7. Methodik .....	34
7.1 Literaturrecherche .....	34
7.2 Selektion der Rechercheergebnisse .....	34
7.3 Bewertung der medizinischen und epidemiologischen Studien .....	35
7.4 Bewertung der gesundheitsökonomischen Studien .....	37
8. Bewertung der Epidemiologie .....	38
8.1 Quantitative Ergebnisse .....	38
8.2 Qualitative Ergebnisse .....	39
8.2.1 Pathogenese .....	39
8.2.2 Kolonisierung des Nasen-Rachen-Raums .....	40
8.2.3 Inzidenzen invasiver Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern .....	40
8.2.4 Inzidenzen invasiver Pneumokokken-Erkrankungen bei Erwachsenen .....	41
8.2.5 Auswirkungen der bisherigen Impfstrategie .....	41
8.2.6 Serotypenstruktur .....	42
8.2.7 Antibiotikaresistenz .....	43
8.3 Übertragbarkeit der epidemiologischen Ergebnisse auf deutsche Verhältnisse .....	44
9. Bewertung der Wirksamkeit .....	44

9.1	Quantitative Ergebnisse .....	44
9.2	Qualitative Ergebnisse .....	45
9.2.1	Immunogenität .....	45
9.2.2	Bildung mukosaler Antikörper .....	46
9.2.3	Gemeinsame Verabreichung mit anderen Impfstoffen .....	47
9.2.4	Kreuzimmunität .....	47
9.2.5	Sicherheit .....	48
9.2.6	Verschiedene Impfschemata .....	48
9.2.7	Impfschemata bei Kindern mit erhöhtem Gesundheitsrisiko .....	49
9.2.7.1	Kinder mit Cochlear-Implantaten .....	49
9.2.7.2	Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen .....	50
9.2.7.3	Patienten nach Transplantation .....	50
9.2.8	Klinische Studien zu invasiven Pneumokokken-Erkrankungen .....	51
9.2.8.1	Northern California Kaiser Permanente-Studie .....	51
9.2.8.2	Südafrikanische Studie zu invasiven Erkrankungen .....	52
9.2.8.3	Studien in anderen Populationen .....	52
9.2.9	Klinische Wirksamkeit bei Pneumonie .....	52
9.2.9.1	Pneumonie-Studie der Northern California Kaiser Permanente .....	52
9.2.9.2	Pneumonie-Studie auf den Philippinen .....	52
9.2.9.3	Pneumonie-Studie in USA (Datenbankanalyse) .....	53
9.2.9.4	Pneumonie-Studie in Gambia .....	53
9.2.9.5	Pneumokokken-Infektion und Virusinfektionen .....	54
9.2.10	Klinische Wirksamkeit zur Otitis media .....	54
9.2.10.1	Otitis media Studien in Finnland .....	54
9.2.10.2	Studie zu rezidivierender Otitis media .....	54
9.2.10.3	Studie zur Otitis media in den USA (Datenbankanalyse) .....	55
9.2.10.4	Studie zur rezidivierenden Otitis media in den USA .....	55
9.2.10.5	Erregerspektrum bei Otitis media nach Einführung von PCV7 in den USA .....	55
9.2.11	Herdenimmunität .....	56
9.2.11.1	Definitionen .....	56
9.2.11.2	Besiedlungen des Nasen-Rachen-Raums .....	56
9.2.11.3	Daten aus den USA .....	56
9.2.11.4	Herdenimmunität und Resistenz .....	57
9.2.11.5	Herdenimmunitätseffekte in der geimpften Population .....	57
9.2.12	Serotypenverschiebung .....	58
9.2.12.1	Definitionen .....	58
9.2.12.2	Serotypenverschiebung bei asymptomatischen Keimträgern .....	58
9.2.12.3	Serotypenverschiebung bei Otitis media .....	58
9.2.12.4	Serotypenverschiebung bei invasiven Infektionen .....	59
9.2.12.5	Molekulare Grundlagen der Serotypenverschiebung .....	59
10.	Ökonomische Bewertung .....	61
10.1	Methodik .....	61
10.1.1	Literaturrecherche .....	61
10.1.2	Bewertung der Informationen .....	61
10.2	Quantitative Ergebnisse .....	61
10.3	Qualitative Ergebnisse .....	63
10.3.01	Asensi (2004) <sup>15</sup> .....	63
10.3.02	Beutels (2006) <sup>26</sup> .....	66
10.3.03	Bos (2003) <sup>49</sup> .....	68
10.3.04	Butler (2004) <sup>61</sup> .....	71
10.3.05	Claes (2003) <sup>77</sup> .....	73
10.3.06	de Wals (2003) <sup>118</sup> .....	76
10.3.07	Ess (2003) <sup>141</sup> .....	78
10.3.08	Ford (2004) <sup>166</sup> .....	80
10.3.09	Hueston (2000) <sup>207</sup> .....	82
10.3.10	Lebel (2003) <sup>253</sup> .....	83

10.3.11 Lieu (2000) <sup>270</sup> .....	86
10.3.12 Lloyd (2007) <sup>275</sup> .....	88
10.3.13 Marchetti (2005) <sup>293</sup> .....	90
10.3.14 McIntosh (2003) <sup>302</sup> .....	93
10.3.15 McIntosh (2005) <sup>301</sup> .....	96
10.3.16 Melegaro (2004) <sup>306</sup> .....	97
10.3.17 Moore (2003) <sup>314</sup> .....	101
10.3.18 Navas (2005) <sup>335</sup> .....	103
10.3.19 Ray (2006) <sup>389</sup> .....	105
10.3.20 Salo (2005) <sup>429</sup> .....	108
10.3.21 Weycker (2000) <sup>511</sup> .....	110
10.3.22 Wisloff (2006) <sup>521</sup> .....	112
10.4 Zusammenfassende Diskussion .....	115
10.4.1 Studiendesign .....	115
10.4.2 Epidemiologisches Modell .....	116
10.4.3 Epidemiologische Parameter .....	116
10.4.4 Individualimmunschutz .....	117
10.4.5 Herdenimmunität .....	118
10.4.6 Inanspruchnahme .....	118
10.4.7 Gesundheitsökonomisches Modell .....	119
10.4.8 Impfkosten .....	120
10.4.9 Kosteneffektivität .....	120
10.4.10 Limitationen .....	121
10.4.11 Interessenskonflikte .....	121
11. Überarbeitetes deutsches Modell .....	132
11.1 Motivation .....	132
11.2 Fragestellung und Methodik .....	132
11.3 Epidemiologie .....	134
11.3.1 Inzidenzen .....	134
11.3.2 Klinische Endpunkte .....	134
11.3.3 Individuelle Wirksamkeit von PCV7 sowie Herdenimmunität .....	135
11.4 Ökonomischer Modellinput .....	136
11.5 Sensitivitätsanalyse .....	138
11.6 Modellergebnisse .....	140
11.7 Diskussion .....	142
12. Ethische und juristische Aspekte .....	144
12.1 Quantitative Ergebnisse .....	144
12.1 Qualitative Ergebnisse .....	145
13. Gemeinsame Schlussfolgerungen .....	147
14. Anhang .....	148
14.1 Eingeschlossene epidemiologische Studien .....	148
14.2 Ausgeschlossene epidemiologische Studien .....	149
14.3 Eingeschlossene klinische Studien .....	149
14.4 Ausgeschlossene klinische Studien .....	154
14.5 Eingeschlossene ökonomische Studien .....	156
14.6 Ausgeschlossene ökonomische Studien .....	157
14.7 Eingeschlossene Publikationen zu Recht und Ethik .....	160
14.8 Ausgeschlossene Publikationen zu Recht und Ethik .....	160
14.9 Suchstrategie .....	162
14.10 Autoren .....	167
15. Literaturverzeichnis .....	168

# 1. Verzeichnisse

## 1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Evidenzbewertung des „Scottish Intercollegiate Guidelines Network“ .....	36
Tabelle 2: Inzidenz invasiver Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland .....	41
Tabelle 3: Absolute Erkrankungszahlen bei Kindern pro Jahr in Deutschland .....	41
Tabelle 4: Anzahl Risikokindern mit invasiven Pneumokokken-Erkrankungen .....	42
Tabelle 5: Serotypenabdeckung durch PCV7 bei IPD bei Kindern .....	43
Tabelle 6: Impfschema bei Patienten mit Cochlear-Implantat.....	50
Tabelle 7: Identifizierte gesundheitsökonomische Evaluationen.....	63
Tabelle 8: Inzidenzen, Serotypenabdeckung und Efficacy (1998 / 1999) (Asensi 2004).....	64
Tabelle 9: Erwartete Kosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (je Fall) (Asensi 2004) ....	64
Tabelle 10: Inzidenz und Letalität Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Beutels 2006) .....	67
Tabelle 11: Kosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Beutels 2006) .....	68
Tabelle 12: Behandlungskosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Bos 2003).....	70
Tabelle 13: Krankheitsspezifische Kosten und DALY-Verluste (Butler 2004).....	72
Tabelle 14: Epidemiologische Parameter und Wirksamkeit (Claes 2003) .....	74
Tabelle 15: Inzidenzen Pneumokokken-bedingter Infektionen (de Wals 2003).....	76
Tabelle 16: Behandlungskosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (de Wals 2003).....	77
Tabelle 17: Inzidenzen Pneumokokken-Erkrankungen*) in Kanada (Lebel 2003) .....	84
Tabelle 18: Inzidenz und Letalität Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Lloyd 2007).....	89
Tabelle 19: Inzidenzen Pneumokokken-bedingter Infektionen (Marchetti 2005) .....	91
Tabelle 20: Durchschnittliche Versorgungskosten Pneumokokken-bedingter Infektionen .....	92
Tabelle 21: Inzidenzen Pneumokokken-Erkrankungen in UK (McIntosh 2003) *) .....	94
Tabelle 22: Wirksamkeit von PCV7 (McIntosh 2003).....	94
Tabelle 23: Inzidenz und Letalität Pneumokokken-bedingter Infektionen (Melegaro 2004) .....	98
Tabelle 24: QALY-Verlust Pneumokokken-bedingter Krankheitsepisoden (Melegaro 2004) .....	99
Tabelle 25: Epidemiologische Parameter und Wirksamkeit (Moore 2003) .....	101
Tabelle 26: Jährliche Gesamtkosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Moore 2003)...	102
Tabelle 27: Inzidenz, klinische Wirksamkeit und Herdenimmunität (Ray 2006) .....	106
Tabelle 28: QALY je verhinderte Krankheitsepisode (Ray 2006).....	106
Tabelle 29: Kosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Ray 2006).....	107
Tabelle 30: Epidemiologische Parameter und Wirksamkeit PCV7 (Salo 2005).....	108
Tabelle 31: Verlorene Pneumokokken-bedingte QALY (Salo 2005).....	108
Tabelle 32: Behandlungskosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Salo 2005).....	109
Tabelle 33: Kosten (direkte + indirekte) Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Wisloff 2006)	113
Tabelle 34: Übersicht Inzidenz der Meningitis, Letalität und Folgeschäden bei Kindern.....	122
Tabelle 35: Übersicht Inzidenz der Bakteriämie, Letalität und Folgeschäden bei Kindern .....	123
Tabelle 36: Übersicht Inzidenz Pneumonie und Otitis media.....	124
Tabelle 37: Inzidenz IPD und Pneumonie älterer Jahrgänge und Herdenimmunität .....	125
Tabelle 38: Methodik und Umfang der Kostenschätzungen sowie Diskontierung .....	126
Tabelle 39: Impfstoffkosten .....	127
Tabelle 40: Reduzierte Inanspruchnahme von Leistungen in der geimpften Kohorte .....	128
Tabelle 41: Behandlungskosten je Fall .....	129
Tabelle 42: Private und indirekte Kosten.....	130
Tabelle 43: Kosteneffektivität aus Perspektive Kostenträger und Budgetwirkung.....	131
Tabelle 44: Inzidenzen Pneumokokken-bedingter Infektionen .....	134
Tabelle 45: Letalität Pneumokokken-bedingter Erkrankungen .....	135
Tabelle 46: Wirksamkeit von PCV7 und Herdenimmunität .....	136
Tabelle 47: Inanspruchnahme von Leistungen, Kosten je Einheit (2005) sowie QALY-Verluste	138
Tabelle 48: Häufigkeit der Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland (Modell 2005).....	140
Tabelle 49: Vermeidbare Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland (Modell 2005) .....	141
Tabelle 50: Refinanzierung der Impfung mit PCV7 durch zu erwartende Kostenersparnisse ....	141

Tabelle 51: Sensitivitätsanalyse aus Perspektive der GKV .....	142
Tabelle 52: Eingeschlossene epidemiologische Publikationen .....	148
Tabelle 53: Ausgeschlossene epidemiologische Publikationen .....	149
Tabelle 54: Eingeschlossene klinische Publikationen .....	149
Tabelle 55: Ausgeschlossene klinische Publikationen .....	154
Tabelle 56: Eingeschlossene ökonomische Studien .....	156
Tabelle 57: Ausgeschlossene ökonomische Studien .....	157
Tabelle 58: Eingeschlossene Studien zu Recht und Ethik .....	160
Tabelle 59: Ausgeschlossene Studien zu Recht und Ethik .....	160
Tabelle 60: Suchroutine .....	162

## 1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Quantitative Ergebnisse der epidemiologischen Literaturrecherche .....	38
Abbildung 2: Quantitative Ergebnisse der klinischen Literaturrecherche .....	45
Abbildung 3: Quantitative Ergebnisse der ökonomischen Literaturrecherche .....	62
Abbildung 4: Überarbeitetes deutsches Markow-Modell .....	133
Abbildung 5: Quantitative Ergebnisse der Literaturrecherche zu Recht und Ethik .....	144

## 1.3 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µg / ml	Mikrogramm je Milliliter
ABC(S)	Active Bacterial Core (Surveillance)
Access 2000	Datenbanksoftware
AG	Arbeitsgemeinschaft
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom).
AMED (CB85)	Allied and Complementary Medicine Database, Schlüssel C85
AOM	Akute Otitis media
AU	Arbeitsunfähigkeit
AUD	Australische Dollar
AZ72	Siehe Cab-Health (AZ72).
BA93	Siehe Biosis-Previews (BA93).
Biosis-Previews (BA93)	Biosis-Previews BIOSIS Previews enthält Nachweise der internationalen Literatur aus Biologie (Zoologie, Botanik, Mikrobiologie), Human- und Veterinärmedizin, Biochemie, Pharmakologie, Toxikologie und Umweltforschung mit Schwerpunkt Nordamerika und Europa.
bzw.	beziehungsweise
CA66	Siehe CATLINE (CA66).
CAB abstracts (CV72)	CAB Abstracts enthält Nachweise der internationalen Literatur aus den Agrarwissenschaften.
Cab-Health (AZ72)	GLOBAL Health enthält Nachweise der internationalen Literatur zu übertragbaren Krankheiten.
CAD	Kanadische Dollar
CAN	Kanada
CAP	Community aquired pneumonie (ambulant erworbene Pneumonie)
CAPNET	Netzwerk zur Untersuchung ambulant erworbener Pneumonien
CATLINE (CA66)	Katalogdatenbank
CB85	Siehe AMED (CB85).
CBA	Cost-Benefit-Analysis (Kosten-Nutzen-Analyse).
CCTR93	Siehe Cochrane Library Central (CCTR93).
CD14	Cluster of differentiation (Oberflächenmerkmale von Zellen, die sich nach biochemischen oder funktionellen Funktionen ordnen lassen); CD14 gehört zu den Monozyten.
CD20	Cluster of differentiation (Oberflächenmerkmale von Zellen, die sich nach biochemischen oder funktionellen Funktionen ordnen lassen); CD20 gehört zu den B-Zellen.
CD27	Cluster of differentiation (Oberflächenmerkmale von Zellen, die sich nach

	biochemischen oder funktionellen Funktionen ordnen lassen); CD27 gehört zu den Effektor-B-Zellen.
CD38	Cluster of differentiation (Oberflächenmerkmale von Zellen, die sich nach biochemischen oder funktionellen Funktionen ordnen lassen); CD38 gehört zu den Monocyten.
CDAR94	Siehe NHS-CRD-DARE (CDAR94).
CDC	(Amerikanisches) Center of Disease Control and Prevention
CEA	Cost-Effectiveness-Analysis (Kosten-Wirksamkeits-Analyse)
CHF	Schweizer Franken
CI	Konfidenz-Intervall (Vertrauensintervall)
Cochrane Library	Das Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central) ist eine Bibliografie kontrollierter klinischer Studien.
Central (CCTR93)	
Codes	Klassifikationen
CRM197	Cross Reactive Material 197
CUA	Cost-Utility-Analysis (Kosten-Nutzwert-Analyse)
CV72	Siehe Cab-Health (AZ72).
d. h.	Das heißt
DAHTA@DIMDI	Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
DALY	Disability adjusted life years (mit Behinderung und Krankheit verbrachte Lebensjahre)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
Dipl.-Ök.	Diplom-Ökonom
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Dr.	Doktor
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
E	Spanien
EA08	Siehe Embase Alert (EA08).
EB94	Siehe Elsevier Biobase (EB94).
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ED93	Siehe Ethmed (ED93).
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
Elsevier Biobase (EB94)	Aufsatzdatenbank mit Abstracts zur biologischen Forschung weltweit.
EM90	Siehe Embase (EM90).
Embase (EM90)	EMBASE (Excerpta Medica Database) enthält Nachweise der internationalen Literatur mit Schwerpunkt Europa aus der gesamten Humanmedizin und ihren Randgebiete.
Embase Alert (EA08)	EMBASE Alert ist eine schnelle "Vorab"-Datenbank zu EMBASE. Sie enthält die aktuellsten Nachweise, die wenige Wochen später mit vollständiger Indexierung in EMBASE aufgenommen werden. Inhalte und Quellen wie in EMBASE.
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
ESPED	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
et al.	Und andere
Ethmed (ED93)	ETHMED (ETHik in der MEDizin) enthält Literaturnachweise zur biomedizinischen Ethik mit Schwerpunkt Ethik in der Medizin, überwiegend aus deutschsprachigen Ländern.
Euro	Eupäisches Zahlungsmittel / Währung
EURONHEED	EUROpean Network on Health Economic Evaluation Databases
Excel 2000	Tabellenkalkulationsprogramm Version 2000
FDA	Amerikanische Food and Drug Administration
FinOM	Finnische Otitis media-Studie
g	Gramm
GBP	Britisches Pfund
G-DRG	German-Diagnosis Related Groups (deutsche diagnosebezogene Fallgruppen)
GE79	Siehe Gerolit (GE79).
Gerolit (GE79)	GeroLit (Gerontologische Literatur) enthält Nachweise der internationalen Literatur zur Alterssoziologie, -psychologie, -sozialpolitik, Demografie, Altersmedizin (Geriatric und Gerontopsychiatrie), Pflegewissenschaft, Altenarbeit, Altenhilfe und -pflege sowie relevante Literatur aus Politik, Rechtswissenschaft und Pädagogik.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

GKV-WSG	Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
h	hours (Stunden)
Heclinet (HN69)	HEalth Care Literature Information NETwork.
HI	Herdenimmunität
HIB	Haemophilus Influenzae Typ B
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HN69	Siehe Heclinet (HN69).
HTA	Health Technology Assessment
IA70	Siehe IPA (IA70).
ICD	International Classification of Diseases
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IgA	Immunoglobulin A (ein Antikörper)
IgG	Immunoglobulin G oder Gammaglobulin (ein Glykoprotein)
IMS Health	Unternehmen, das Daten über Gesundheitsmärkte bereitstellt.
INTEGO	Belgische Datenbank
IPA (IA70)	International Pharmaceutical Abstracts
IPCI	Integrated Primary Care Information Project
IPD	Invasive Pneumokokken-Erkrankungen / Infektionen
IS90	Siehe Scisearch (IS90).
J	Jahr
LJ	Lebensjahr
LYG	Life years gained
ME0A	Siehe Medline Alert (ME0A).
ME90	Siehe Medline (ME90).
Medline (ME90)	MEDical Literature Analysis and Retrieval System OnLINE enthält Nachweise der internationalen Literatur aus der Medizin, einschließlich der Zahn- und Veterinärmedizin, Psychologie und des öffentlichen Gesundheitswesens.
Medline Alert (ME0A)	Medline alert enthält neueste Nachweise aus dem Gesamtbereich der Medizin und deren Randgebieten.
Men C	Meningokokken Typ C
mg / l	Milligramm je Liter
MHK	minimale Hemmkonzentration
Mio.	Million
MLST	Multilokussequenztypisierung
MMR	Masern-, Mumps-, und Röteln-Impfstoff
MS	Microsoft
MwSt.	Mehrwertsteuer
n. a.	Nicht angegeben
NCKP	Northern California Kaiser Permanente
NHS	National Health Service
NHS-CRD-DARE (CDAR94)	Die Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) enthält strukturierte Zusammenfassungen weltweiter systematischer Übersichtsarbeiten.
NOK	Norwegische Kronen
Nr.	Nummer
NRZS	Nationales Referenz-Zentrum für Streptokokken
Ø	durchschnittlich
o. g.	oben genannte
OM	Otitis media
P	Wahrscheinlichkeit
PÄD-AG-KBT	Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
PCV7(4, 5, 9,11)	Sieben-(vier-, fünf-, neun-, elf-) valenter Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff
PPP\$	Purchasing Power Parity in US-Dollar (US-Dollar Kaufkraftparität)
PPV23	23valenter Polysaccharid-Impfstoff
Prof.	Professor
QALY	qualitätskorrigiertes Lebensjahr (quality adjusted life years)
RKI	Robert Koch Institut
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
Scisearch (IS90)	SciSearch enthält Nachweise der weltweit veröffentlichten Literatur aus den gesamten reinen und angewandten Naturwissenschaften, Technik und Medizin.
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SM78	Siehe Somed (SM78).

SOIKOS	Base de datos de costes sanitarios (spanische Datenbank)
Somed (SM78)	Literaturdatenbank zur Sozialmedizin.
S-plus	Eine Matrix-orientierte Programmiersprache.
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (Deutschland)
SZT	Stammzelltransplantation
u. a.	Unter anderem
UK	United Kingdom
US	United States
USA	United States of America
USD	US Dollar (Währung der USA)
Usw.	Und so weiter
VIP	Verschreibungsindex für Pharmazeutika
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen
z. B.	Zum Beispiel

## 1.4 Glossar

@Risk 4.5	Zusatzprogramm für MS Excel zur Risikoanalyse und Simulationen.
2 + 1 Impfschema	Zwei Impfdosen im ersten Lebensjahr gefolgt von einer Booster-Dosis im 2. Lebensjahr.
3 + 1 Impfschema	Drei Impfdosen im ersten Lebensjahr gefolgt von einer Booster-Dosis im 2. Lebensjahr.
absolute Inzidenz	absolute Häufigkeit
ad hoc	Im Gegensatz zur systematischen Vorgehensweise aus dem Steiggreif handelnd.
Adenotomie	Operative Entfernung der Adenoiden der Rachenmandeln mittels Adenotom (eines Ring-, Fenstermessers).
Administration	Verwaltung
Agens	Wirkendes Mittel; auch krankheitserregende Stoff.
allergisch	Überempfindliche Reaktion, meist gegen exogene, nicht infektiöse Stoffe und meist unschädliche Umweltstoffe.
allogen	Von einem genetisch differenten Individuum derselben Art.
ambulant	In der Sprechstunde, ohne stationäre Aufnahme erfolgend.
Anämie	Blutarmut
anamnestisch	Die Anamnese (Vorgeschichte einer Krankheit) betreffend.
anaphylaktisch	Auf die Anaphylaxie (Schock) bezüglich.
anatomische oder funktionelle Asplenie	Asplenie bezeichnet die Funktionsunfähigkeit der Milz. Dabei wird zwischen dem tatsächlichen Fehlen des Organs Milz (anatomische Asplenie) und der funktionellen Asplenie unterschieden.
antibakteriell	gegen Bakterien wirkend
Antibiotikaresistenz	Unempfindlichkeit gegen Antibiotika.
Antigen	Stoff, der vom Organismus als fremd erkannt wird und eine Immunantwort auslöst.
Antikörper	Antikörper dienen der Abwehr in den Körper eingedrungener Fremdstoffe.
Antikörpertiter	Diejenige Antigen-Menge, die mit dem Reaktionspartner gerade noch eine deutlich positive Reaktion zeigt.
Antipyretika	Fiebersenkendes Mittel.
Applikation	Verabreichung einer physikalischen Maßnahme oder eines Arzneimittels.
Arthritis	Gelenkentzündung
Arztkonsultation	ärztliche Beratung
Assessment	Einschätzung
asymptomatisch	ohne erkennbare Krankheitszeichen
ätiologisch	Die Lehre von den Ursachen der Krankheiten betreffend.
autolog	übereinstimmend
Avidität	Bindungskraft
Bakteriämie	Die Bakteriämie ist von der Sepsis zu unterscheiden. Bakteriämien sind gekennzeichnet durch ein vorübergehendes Vorhandensein von Bakterien im Blut, wobei es definitionsgemäß weder zu Vermehrung der Bakterien im Blut noch zu Ansiedelung der Infektion in anderen Organen kommt.
bakteriämisch	Übergang in die Blutbahn

bakteriell	Bakterien betreffend, durch Bakterien verursacht.
bakteriologisch	Die Bakteriologie betreffend.
Basisfallanalyse	Analyse eines entscheidungsanalytischen Modells unter Verwendung bestimmter struktureller Annahmen und Ausprägungen für unsichere Parameter. Eine Variation dieser Parameter ist im Rahmen von Sensitivitätsanalysen möglich, deren Ergebnisse dann mehr oder weniger vom Ergebnis der Basisfallanalyse abweichen.
Belegarzt	Niedergelassener Arzt, der Betten in einem Krankenhaus mit seinen Patienten belegen kann.
Best-case-Szenario	siehe Extremwertanalyse
Bias	Systematischer Fehler oder Verzerrung durch nicht zufällige systematische Messfehler.
bivariate Sensitivitätsanalyse	siehe Sensitivitätsanalyse
Booster	Auffrischung
Boosterimpfung	Auffrischungsimpfung
Break-Even	Siehe Schwellenwertanalyse.
Bronchoskopie	Instrumentelle Betrachtung der Lichtung der Luftröhre und des Bronchialbaums einschließlich der Segmentostien mittels einem Bronchoskops.
Budget	Gegenüberstellung der voraussichtlichen Einnahmen und Ausgaben einer Periode.
Bypass	Künstlicher Umgehungskreislauf.
B-Zell-Antwort	Reaktion der weißen Blutkörperchen.
Capture-Recapture	Schätzung der Grundgesamtheit mittels Auswertung zweier unterschiedlicher Erhebungssysteme.
carriage	Hier: Besiedlung des Nasen-Rachen-Raums mit Pneumokokken.
case report	Beschreibung von Krankheitsfällen.
Catch-up-Impfung	Nachholimpfung
Cefotaxim	Mit Penicillin chemisch verwandte Antibiotika.
Cefotaxim-Empfindlichkeit	Ansprechen auf Cefotaxim.
Cellulitis	Entzündung des lockeren Unterhautzellgewebes.
Checklisten	Prüflisten
Chemoprophylaxe	Infektionsprophylaxe durch Verabreichung von Chemotherapeutika.
Cochlear Implantat	Hörprothese für Gehörlose, deren Hörnerv noch funktioniert.
Compliance	Hier: Die Mitwirkung der Eltern, dass ihr Kind die gemäß Impfschema vorgesehenen Impfungen zeitgerecht und vollständig erhält.
Confounding	Ergebnisverfälschung durch eine Störgröße (= Confounder). Ein Confounder ist selbst kein Risikofaktor für eine Erkrankung, ist aber mit einem Risikofaktor assoziiert. Es entsteht dadurch ein scheinbarer Zusammenhang zwischen dem Confounder und dem Ergebnis.
Coverage	Im Impfstoff enthaltene Serotypen sowie Anteil von Infektionen, die durch im Impfstoff enthaltene Serotypen abgedeckt werden.
CRM197	nichttoxisches Diphtherie-Toxin-Analogon
crowding	Überbevölkerung
Delhipanel	Spezielle Form der Expertenbefragung, bei der Experten im Rahmen einer schriftlichen Befragung um ihre Meinung bzw. Einschätzung eines bestimmten Sachverhalts gebeten werden. Die Angaben werden aggregiert und allen Teilnehmer mitgeteilt und zur Diskussion gestellt. Anschließend geben die Experten erneut ein Urteil ab. Auf diese Weise soll ein wohlüberlegtes Ergebnis mit einem möglichst breiten Konsens gefunden werden.
deterministische Sensitivitätsanalyse	siehe Sensitivitätsanalyse
Diabetes mellitus	Zuckerkrankheit
Diphtherietoxoid	Entgiftetes Toxin des Diphtherie-Erregers.
Diphtherie	Infektion der oberen Atemwegemit dem Erreger <i>Corynebacterium diphtheriae</i> . Gefürchtet sind die von diesem Erreger abgesonderten Bakteriengifte, welche zu Komplikationen und Spätfolgen führen können.
direkte Kosten	Sehe Kosten, direkte.
Disability adjusted life years	In Behinderung und Krankheit verbrachte Lebensjahre.
Diskontierung	Rechenmethode, um Kosten und Nutzen, die bei verschiedenen medizinischen Interventionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfallen, vergleichbar zu

	machen. Die zukünftigen Werte für Kosten und Nutzen werden durch Verwendung einer angemessenen Diskontrate geringer gewichtet als Werte in der Gegenwart und in den entsprechenden Gegenwartswert (Barwert) umgerechnet.
Diskontrate	Rate, die verwendet wird, um aus zukünftigen Kosten und/oder Nutzen einen Gegenwartswert (Barwert) zu ermitteln.
Dominanz	Eine Strategie wird gegenüber einer Alternativstrategie als dominant bezeichnet, wenn sie sowohl effektiver als auch kostengünstiger als die Alternativstrategie ist.
doppelblind	Patienten als auch behandelnde Mediziner in einer klinischen Studie wissen nicht, wer welche Prüfsubstanz erhält.
Durchimpfungsrate	Anteil der geimpften Personen in einer Population.
Dynamisches Modell	Das Modell bildet Veränderungen in Zeit und Raum ab.
Effectiveness	Wirksamkeit unter den Bedingungen des medizinischen Alltags.
Effekt, inkrementell	Differenz zwischen dem Effekt einer Strategie und dem Effekt der Alternativstrategie.
Efficacy	Klinische Wirksamkeit, Wirksamkeit im Rahmen einer klinischen Studie.
Efficiency	Kosteneffektivität
Endokarditis	Entzündung der Herzinnenhaut.
Entscheidungsanalyse	Systematischer, expliziter und quantitativer Ansatz zur Entscheidungsfindung unter Unsicherheit. Die Wahrscheinlichkeiten der möglichen Ereignisse werden mit den Konsequenzen dieser Ereignisse synthetisiert. Die Entscheidungsanalyse verwendet probabilistische Modelle (Entscheidungsbaum, Markov-Modell) zur Analyse von Primär- und/oder Sekundärdaten.
entscheidungsanalytisches Modell	Siehe Entscheidungsanalyse.
Entscheidungsbaum	Graphische Darstellung eines entscheidungsanalytischen Modells. Enthält die zeitliche und logische Struktur des Entscheidungsproblems und alle relevanten alternativen Strategien, unsicheren Ereignisse, deren Eintrittswahrscheinlichkeiten sowie die zu erwartenden Ergebnisse.
Enzyme Linked Immunosorbent Assay-Test	Immunologischen Nachweisverfahren, das auf einer enzymatischen Farbreaktion basiert.
Epidemiologie	Wissenschaftliche Disziplin, die sich mit den Ursachen und Folgen sowie der Verbreitung von gesundheitsbezogenen Zuständen und Ereignissen in Populationen beschäftigt.
epidemiologisch	Die Epidemiologie betreffend.
epidemisch	Gehäuftes Auftreten einer Infektionskrankheit.
Epilepsie	Krampfleiden
EQ-5D	Indexinstrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
Erythromycin	Makrolid-Antibiotikum
ethnisch	Zu einem bestimmten Volk gehörig.
Eustachische Röhre	Die Eustachi-Röhre (auch als Eustachische Röhre, Ohrtrumpete, lat. Tuba auditiva Eustachii bzw. Tuba pharyngotympanica bezeichnet) ist eine bei Erwachsenen etwa 3,5 cm lange, paarige, röhrenartige Verbindung zwischen dem Mittelohr (genauer der Paukenhöhle) und dem Nasenrachen.
Evaluation	Beschreibung, Analyse und Bewertung von Prozessen und Organisationseinheiten.
Evidence Based Medicine	Medizinische Behandlung, bei der patientenorientierte Entscheidungen ausdrücklich auf wissenschaftlicher Basis getroffen werden.
Evidenz	Wissenschaftlich belegbare Tatsache.
ex post	Synonym für hinterher.
Expert opinion	Expertenmeinung
Expertenpanel	Gruppe von Experten, die hinsichtlich deren Sach- und Fachkompetenz, Interdisziplinarität und Ausgewogenheit der fachlichen Orientierung zusammengestellt und zu einem bestimmten Thema befragt werden.
Extremwertanalyse	Besondere Form der Sensitivitätsanalyse. Alle unsicheren Parameter werden so gewählt, dass sie sich maximal für bzw. gegen eine bestimmte Entscheidung auswirken. Damit kann geprüft werden, ob eine Entscheidung auch unter extremen Bedingungen stabil bleibt.
Fall-Kontroll-Studie	Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung einer Stichprobe, die aus erkrankten Personen besteht (Fall), und einer Stichprobe, die aus gesunden

Fehlbildungssyndrom	Personen besteht (Kontrolle). Typisch kombiniertes Auftreten mehrerer Fehlbildungen, die mehrere Organsysteme zugleich betreffen.
Festbetrag	Die Höchstgrenze bis zu der die Gesetzliche Krankenversicherung bestimmte Medikamente und Hilfsmittel bezahlt.
fokal	Von einem infektiösen Krankheitsherd ausgehend.
Follow-up	Nachbeobachtung
Friktionskostenansatz	Während bei der Humankapitalmethode die Produktivitätsverluste für den Zeitraum vom Beginn einer Erkrankung oder des Versterbens bis zum Ende des Erwerbstätigenalters berechnet werden, verkürzt sich dieser Zeitraum beim Friktionskostenansatz auf die so genannte Friktionsperiode, die der Dauer entspricht, bis die betreffende Stelle wieder besetzt werden kann.
funktionellen Hyposplenismus	Minderfunktion der Milz
Gedeihstörung	Unzureichende Gewichts- und Längenzunahme eines Kindes im Vergleich zum bisherigen Wachstumverhalten oder zur Normalbevölkerung.
Gemeinsamer Bundesausschuss	Oberstes Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen in Deutschland.
Gen	Träger der Erbanlagen eines Organismus.
genetische Transformationen	Austausch freier DNA.
German - Diagnosis Related Groups	Deutsche diagnosebezogene Fallgruppen.
Gestationsalter	Schwangerschaftswoche
gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft	Siehe Zahlungsbereitschaft.
Gesundheitszustand	Zustand der Gesundheit eines Individuums zu einem bestimmten Zeitpunkt. Zur einfacheren Durchführung von Entscheidungsanalysen wird meist eine überschaubare Zahl von diskreten Gesundheitszuständen verwendet, die dann mit Nutzwerten besetzt werden.
grampositiv	Färbung von Bakterien im luftgetrockneten, hitzefixierten Ausstrichpräparat nach dem Gramschen Färbeverfahren ins Blaue (im Gegensatz zu gramnegativen Bakterien, die sich rot färben). Das unterschiedliche Verfahren ist ein wichtiges Kriterium zur Bakterienklassifikation.
Granulozyten	Leukozyten mit unregelmäßig gelappten Zellkernen und kleinen Partikeln im Cytoplasma, die vor allem der Infektionsabwehr dienen.
Guideline	Leitlinie
Haemophilus influenzae Serotyp B	Der Erreger verbreitet sich durch Tröpfcheninfektion und verursacht fieberhafte Infektion des Nasen-Rachen-Raums mit Mittelohr-, Nasennebenhöhlen- und Lungenentzündungen. Gefürchtete Komplikationen sind Hirnhautentzündungen oder Entzündungen des Kehlkopfes, die mit Erstickengefahr einhergehen.
hämatologisch	Die Krankheiten des Blutes betreffend.
hämatookologisch	Blutkrebs betreffend.
hämatopoetisch	Blut bildend.
hämolytisch	Die Hämolyse (Auflösung/Zerstörung der roten Blutkörperchen) betreffend.
Health Technology Assessment-Bericht	Prozess zur Aufarbeitung von wissenschaftlichen Erkenntnissen hinsichtlich der Bewertung medizinischer Verfahren, Strukturen und Technologien.
Hepatitis-A(B)	Durch den Hepatitis-A(B) Virus verursachte Entzündung der Leber.
hepta	Griechische Präposition für das Zahlwort sieben.
Herdeneffekt	Siehe Herdenimmunität.
Herdenimmunität	Herd protection (Herdenschutz) quantifiziert das gesunkene Epidemierisiko innerhalb einer Gruppe beim Kontakt der Population mit dem Infektionserreger.
hexa	Griechische Präposition für das Zahlwort sechs.
HIB Impfstoff	Haemophilus influenzae Typ B Impfstoff
Hospitalisierung	Aufnahme in ein Krankenhaus.
Hospitalisierungsrate	Risiko einer Krankenhausbehandlung bei einem bestimmten Krankheitsbild.
HTA-Bericht	Siehe Health Technology Assessment-Bericht.
human	Menschlich
Humankapitalmethode	Die Humankapitalmethode bemisst den Wert des menschlichen Lebens nach dem ihm innewohnenden Wertschöpfungspotential. Dieses entspricht in der Regel einem zu erzielendem Erwerbseinkommen.

hypoton-hyporesponsive Episoden	Schockartiger Zustand mit Blässe der Haut, reduziertem Muskeltonus und Apathie.
Immunantwort	Reaktion des Körpers gegenüber auftauchenden Fremdstoffen, Antigenen (z. B. Bakterien, Viren oder bestimmte Eiweißkörper), die den Körper zur Bildung von Antikörpern anregen.
Immundefekt	Vorübergehende oder dauerhafte Schwächung der körperlichen Abwehrfunktion.
Immunisierung	Einbringen eines Immunogens in einen Organismus.
Immunogenität	Immunogenität ist eine Maßzahl zur Messung der Verringerung des individuellen Erkrankungsrisikos bei Exposition mit einem infektiösen Erreger.
immunologisch	Die Immunologie betreffend.
immunsuppressiv	Körperliche Abwehrreaktionen unterdrückend.
Immunsystem	Körpereigenes System, das vor Ansteckungskrankheiten schützt.
Impfindikation	Grund oder Anlass einer Impfung.
Impfquote	Anteil der geimpften Personen zur Grundgesamtheit in einer bestimmten Periode.
Implementierung	Einführung
Inanspruchnahme	Gebrauch, Beanspruchung, Benutzung (hier von Gesundheitsleistungen).
Indikation	Grund zur Anwendung eines bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens in einem Krankheitsfall, der seine Anwendung hinreichend rechtfertigt.
Indikationsimpfung	Impfung nur bei Vorliegen bestimmter Indikationen.
indirekte Kosten	Siehe Kosten, indirekte.
Induktion	Auslösen eines Entwicklungsvorgangs.
Influenza	Grippe
inkrementelle Analyse	Im Gegensatz zur Analyse der durchschnittlichen Kosten und Effekte werden die im Vergleich mit der alternativen Strategie verursachten zusätzlichen Kosten und zusätzlichen Effekte einer medizinischen Intervention ins Verhältnis gesetzt.
Intention-to-treat-Analyse	Einbeziehung aller in die Studie aufgenommenen und der Interventionsgruppe zugeordneter Probanden, unabhängig davon, ob sie im Laufe der Studie ausscheiden oder nicht.
Interleukine	Zu den Zytokinen gehörende Substanzen, die als Signalstoffe des Immunsystems wirken.
intermediär	Zeitlich, räumlich oder sachlich dazwischen liegend.
Interventionsstudie	In einer Interventionsstudie wird der Einfluss einer medizinischen Behandlung auf eine Krankheit erforscht.
invasiv	Eindringend
In-vitro	Im Reagenzglas, d. h. außerhalb des Organismus.
Inzidenz	Die Inzidenz ist definiert als die Anzahl neuer Krankheitsfälle, die in einem bestimmten Zeitraum auftreten, bezogen auf die Bevölkerung mit gleichem Erkrankungsrisiko.
Isolate	Hier: Labor-Probenmaterial.
Kapsel	Hier verstehen sich Kapseln als Schutzhülle von Bakterien, z. B. von Pneumokokken.
Kapselgene	Gene in den Kapseln von Bakterien.
Kapselpolysaccharide	Hochmolekulare Kohlenhydrate in den Schleimkapseln von Bakterien.
Kapseltypen	Siehe Serotypen.
Kaufpreisparitäten	Austauschverhältnis zwischen zwei Währungen, berechnet mit dem Wert gewichteter Warenkörbe.
Kinderkrankenpflegegeld	Lohnersatzleistung der Gesetzlichen Krankenversicherung für Eltern, die zur Pflege ihres kranken Kindes (unter 12 Jahre alt) unbezahlten Urlaub nehmen.
Kinetik	Bewegung und Bewegungsabläufe betreffend.
klinische Diagnose	Erkennung eines Krankheitsbildes durch Anamnese und körperliche Untersuchung des Patienten ohne Anwendung weiterer medizin-technischer Verfahren.
klinische Effektivität	Siehe efficacy.
klinische Wirksamkeit	Siehe efficacy.
Knochenmyelitis	Entzündung des Knochens.
Kohorte	Unter einer Kohorte versteht man eine Gruppe von Personen, in deren Lebensläufen ein bestimmtes biographisches Ereignis annähernd zum selben Zeitpunkt aufgetreten ist.
Kohortenstudie	Die Kohortenstudie ist eine spezielle Form der Paneluntersuchung, bei der alle

kollektive Immunität	Personen einer Stichprobe der selben Kohorte angehören.
Kolonisierung	siehe Herdenimmunität
Konfidenzintervall	Besiedlung
	Wird auch als Vertrauensintervall oder Bereichsschätzer bezeichnet. Das 95%-Konfidenzintervall ist derjenige Bereich um einen erhobenen Punktschätzer (z. B. Mittelwert einer Stichprobe), in dem der wahre Wert der Grundgesamtheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt.
Konjugat	Verbindung eines niedrigmolekularen Halbantigens mit einem Eiweißkörper, wodurch das Halbantigen zum Vollantigen wird und die Bildung von Antikörpern anzuregen vermag.
Konjugation	Enzymatischer Syntheseprozess zur Biotransformation von Arzneimitteln.
konservative	Unterschätzung, d. h. die Kosteneffektivität stellt sich schlechter dar als diese in Wahrheit ist.
Kosteneffektivität	
Konsumentenpreisindex	Messwert für die Preisentwicklung der privaten Haushalte.
Kontrollgruppe	Vergleichsgruppe
Korrelat	Ergänzung
Kosten, direkte	Ressourcenverbrauch, der in unmittelbarem Zusammenhang mit der medizinischen Versorgung steht, wie beispielsweise ambulante und stationäre Leistungen, Arznei-, Hilfs- und Heilmittel.
Kosten, indirekte	Verluste in der gesamtwirtschaftlichen Produktion, die durch krankheitsbedingte verminderte Arbeitsfähigkeit, Erwerbsunfähigkeit oder vorzeitigem Tod verursacht werden (auch Produktivitätsverluste).
Kosten, inkrementelle	Differenz zwischen den Kosten einer Strategie und den Kosten der Alternativstrategie.
Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA)	Der Quotient zwischen der Differenz der Kosten zweier Strategien und der Differenz der Effektivität dieser Strategien. Dabei wird die Effektivität in natürlichen Einheiten angegeben. Der Begriff wird auch häufig als Oberbegriff für Kosten-Effektivitäts-Analyse und Kosten-Nutzwert-Analyse verwendet.
Kosten-Effektivitäts-Relation	Relation der Kosten zu den Effekten.
Kostenminimierungs-Analyse	Methode zum Vergleich der Kosten alternativer Therapien, die medizinisch gleichwertig sind.
kostenneutral	Weder Kosten verursachend noch Gewinn bringend.
Kosten-Nutzen-Analyse	Instrument, um zu bestimmen, ob das Ergebnis (Nutzen) einer Aktionen, gemessen in monetären Einheiten, deren Aufwand (Kosten) rechtfertigt.
Kosten-Nutzen-Relation	Relation der Kosten zu dem Nutzen.
Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA)	Der Quotient zwischen der Differenz der Kosten zweier Strategien und der Differenz der Nutzwerte dieser Strategien. Dabei werden die Nutzwerte häufig als qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALYs) angegeben.
Kostenträger	Zahler
Kreuzimmunität	Erworbene Immunität nicht nur gegen das die Antikörperbildung auslösende Antigen, sondern auch gegen weitere Antigene mit der gleichen oder einer ähnlichen Gruppe.
kreuzimmunogen	Siehe Kreuzimmunität.
Kreuzprotektion	Siehe Kreuzimmunität.
Kreuzreaktivität	Fähigkeit eines Antikörpers, neben dem Ziel-Antigen auch mit ähnlichen Strukturen zu reagieren.
Laborsentinel	Laborüberwachung
Letalität	Zahl der Todesfälle im Verhältnis zur Zahl neuer Erkrankungsfälle einer bestimmten Krankheit.
Leukämie	Blutkrebs
Lifestyle	Lebensstil
Limitation	Einschränkung
Liquorfistel	Äußere Fistel der Subarachnoidalräume (mittlere Gehirn- und Rückenmarkshaut).
lobär	Organlappen betreffend.
Lobärpneumonie	Lungenentzündung mit Befall eines oder beider Lungenlappen.
Lokalisation	Ort
longitudinal	längs verlaufend
Louis-Bar-Syndrom	Auch Ataxia teleangiectatica oder Boder-Sedgwick-Syndrom; Krankheitsbild mit Störungen des Gleichgewichts und der Bewegungskoordination.
Lymphom	Lymphknotenschwellung

Lymphozyten	Weißer Blutkörperchen, die für die Immunabwehr verantwortlich sind.
Makrolide	Gruppe von Antibiotika.
Makrophagen	Große Fresszellen.
maligne	Bösartig
Markov-Modell	Mathematischer Modelltyp der Entscheidungsanalyse. Ein Markov-Modell enthält eine endliche Zahl von disjunkten und erschöpfenden Gesundheitszuständen und besitzt Zeitintervalle, in denen die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Zuständen vom momentanen Zustand abhängen. Markov-Modelle sind anzuwenden, wenn das Entscheidungsproblem Risiken im Zeitverlauf beinhaltet, wenn der Zeitpunkt des Auftretens eine Rolle spielt oder wenn relevante Ereignisse mehr als einmal auftreten können.
Markov-Modellierung	Siehe Markov-Modell.
Mastoiditis	Seröse bis eitrige Entzündung der Schleimhaut der pneumatischen Zellen des Warzenfortsatzes mit umschriebener Knochenentzündung.
Memory-B-Zellen	Gedächtniszellen
Meningitis	Hirnhautentzündung
Meningokokken Gruppe C	Gramnegative, kugelförmige Bakterien und häufigster Erreger der epidemischen Meningitis.
Metaanalyse	Eine Metaanalyse ist ein statistisches Verfahren, um die Effekte aus verschiedenen, aber vergleichbaren Studien quantitativ zusammenzufassen, um deren statistische Aussagekraft zu erhöhen.
Meta-Pneumovirus	Zur Gruppe der Paramyxoviridae gehörender hochinfektioser Erreger, der Atemwegsinfektionen verursacht.
mikrobiologisch	Die Wissenschaft von den Mikroorganismen betreffend.
Milzexstriktion	Operative Milzentfernung.
Modellierung	Siehe Markov-Modell.
Molekularbiologie	Lehre von der molekularen Struktur und Funktion von Nucleinsäuren und Eiweißkörpern.
Monte Carlo Simulation	Siehe Monte-Carlo-Methode.
Monte-Carlo-Methode	Die Monte-Carlo-Methode ist ein Verfahren, bei dem sehr häufig durchgeführte Zufallsexperimente die Basis bilden. Aus den Realisierungen der Zufallsgrößen werden Schätzwerte für das Ausgangsproblem ermittelt.
Morbidität	Die in einem bestimmten Zeitraum registrierte Zahl der Krankheitsfälle.
Mortalität	Sterblichkeit
MS Access 2000	Siehe Access.
MS Excel 2000	Siehe Excel.
mukosal	Die Schleimhaut betreffend.
Mukoseantwort	Die Reaktion der Schleimhaut.
Multivalent	mehr-, vielwertig, mehrere Lösungen zulassend
multivariate	Siehe Sensitivitätsanalyse.
Sensitivitätsanalyse	
Myringotomie	Trommelfellschnitt
Nasopharyngeal	Im Nasen-Rachen-Raum befindlich.
Nasopharynx	Nasen-Rachen-Raum
nephrotisches Syndrom	Klinischer Symptomenkomplex mit Proteinurie (Ausscheidung von Eiweißkörpern), Hypoproteinämie (verminderte Plasmaeiweißkörperwerte im Blut) und Dysproteinämie (quantitative Abweichung im Verhältnis der Eiweißkörper), Hyperlipidämie (erhöhter Gehalt an Gesamtlipiden im Blut), Hypokalzämie (verminderter Calciumgehalt im Blut), beschleunigter Blutkörperchengeschwindigkeit und Ödembildung (Ansammlung von seröser Flüssigkeit).
neurologisch	Die Erkrankungen des Nervensystems betreffend.
nicht invasiv	nicht eindringend
Nomenklatur	Wissenschaftliche (systematisierende) Namengebung und Namenszusammenstellung.
non-human	nicht menschlich
non-responder	Menschen, die keine Reaktion auf einen Wirkstoff zeigen, so genannte Therapieversager.
Nutzwert	Konzept in Ökonomie, Psychologie und Entscheidungsanalyse, welches sich auf die Präferenz bezüglich bestimmter Ergebniszustände bezieht. Im Kontext der Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität reflektieren Nutzwerte die

	Präferenz für verschiedene Gesundheitszustände auf einer gemeinsamen Skala.
obligat	unerlässlich
Odds Ratio	Maß zur Risikoabschätzung des Auftretens einer umweltbedingten Erkrankung. Ist definiert als ein Quotenverhältnis, wobei die Quote das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit P, die Krankheit zu haben, zu der Wahrscheinlichkeit, die Krankheit nicht zu haben, gilt.
Oligosaccharid	Kohlehydrate, die aus maximal 12 Monosacchariden bestehen.
onkologisch	Die Wissenschaft von den Geschwulstkrankheiten betreffend.
Opportunitätskosten	Kosten einer Verwendung von Ressourcen bewertet mit dem monetären Nutzen der nächstbesten Alternative.
Opsonophagozytose-Test	Fremdkörper werden mittels chemotaktisch aktiver Substanzen markiert und letztendlich durch Phagozyten zerstört.
Otitiden	Mehrzahl von Otitis media
Otitis media	Entzündungen des Mittelohrs.
outcome	Endpunkt bzw. Effekt.
pädiatrisch	Medizinisches Fachgebiet, das sich mit der Erkennung und Behandlung aller Erkrankungen des Kindes befasst.
Pandemie	Infektionskrankheit, die zeitlich gehäuft auftritt und über weite Gebiete (Länder und Erdteile) zieht.
Panel	Ausgewählte Gruppe, von der wiederholt Merkmale erfasst werden.
Parazentese	Siehe Tympanostomie.
parental	Unter Umgehung des Verdauungsstraktes.
pathogen	krank machend
Pathogenese	Entstehung und Entwicklung eines krankhaften Geschehens.
Pathogenität	Eigenschaft eines belebten Körpers, als Krankheitserreger zu fungieren.
Pathophysiologie	Wissenschaft, die sich mit den Funktionsstörungen und Krankheiten des menschlichen Organismus beschäftigt.
Paukenerguss	Flüssigkeitsansammlung hinter dem Trommelfell.
Paukenröhrchen	Röhrchen zur Mittelohrdrainage.
Penicillin	Antibiotikum
Penicillin Resistenz	Siehe Antibiotikaresistenz.
Penicillinprophylaxe	Vorbeugende Therapie mit Penicillin.
peripher	im äußeren Körperbereich befindlich.
Peritonitis	Entzündung des Bauchfells.
per-protocol-Analyse	Einbeziehung aller in die Studie aufgenommenen und der Interventionsgruppe zugeordneter Probanden, die entsprechend dem Protokoll die gesamte Studie durchlaufen haben.
persistierend	Fortbestehend
Perspektive	Blickwinkel, aus dem in gesundheitsökonomischen Evaluationen der Untersuchungsgegenstand analysiert wird, wie beispielsweise Kostenträger, Gesetzliche Krankenversicherung, Patienten, Leistungsanbieter, Gesetzgeber oder Gesellschaft.
Perspektive, gesellschaftlich	Umfassendster Blickwinkel für eine gesundheitsökonomische Evaluation, der alle Kosten und Gesundheitseffekte in der Gesellschaft berücksichtigt, unabhängig davon, für wen die Kosten bzw. Effekte anfallen.
Perspektive, Kostenträger	Perspektive einer Institution, welche die Gesundheitsleistungen bezahlt.
Pertussis	Keuchhusten
Pflichtleistung der Gesetzlichen Krankenversicherung	Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung gemäß Sozialgesetzbuch.
Phagozytose	Aufnahme und Vernichtung von Krankheitserregern durch Fresszellen (Makrophagen) des Immunsystems.
Phakomatosen	Fehlbildungen /-gestaltung der Haut.
Pneumokokken	Aerober, bekapselter, Paare bildende Streptokokken.
Pneumonie	Lungenentzündung
Pocken	Gefährliche Infektionskrankheit, die durch Pockenviren verursacht wird.
Polio	Kinderlähmung
Polymorphismen	Vielgestaltigkeit
polymorphkernige Granulozyten	Vielgestaltige Leukozyten, d. h. weisse Blutkörperchen mit stark gelappten Kernen und zytoplasmatischen Granula (in Zellen sichtbare Körnchen).
Polysaccharide	Vielfachzucker

Positionierer Positivliste	Technische Hilfsmittel zur Positionierung von Cochlear-Implantaten. Eine Positivliste für Arzneimittel enthält Arzneimittel, die zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden dürfen. Überwachung eines Arzneimittels nach Markteinführung.
Postmarketing- Überwachung	
Poweranalyse prädisponieren präferenzbasiert Prävalenz	Aussagekraft eines statistischen Test oder einer Studie. vorausbestimmt Siehe Nutzwert. Zahl der erkrankten Personen innerhalb der Bevölkerung zu einer bestimmten Zeit, geteilt durch die Anzahl der Gesamtbevölkerung zu dieser Zeit.
Primärdaten primärer Endpunkt	Daten, die unmittelbar aus einer Datenerhebung gewonnen werden. Jenes Krankheitsereignis, zu dem in einer Studie aufgrund des Designs die verlässlichsten Aussagen getroffen werden können.
Priming probalistisch probalistische Sensitivitätsanalyse Produktivitätsverluste prognostisch Promotor prospektiv protektiv pulmonal Qualitätskorrigierte Lebensjahre quantitativer Ressourcenverbrauch radiologisch randomisiert randomisierte kontrollierte Studie Recherche Re-Evaluation Refinanzierung refraktär Regelleistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung rekurrierend relationship relatives Risiko	Vorbereitung Unter Verwendung von wahrscheinlichkeits-theoretischen Verfahren. Siehe Sensitivitätsanalyse. Siehe Kosten, indirekte. Vorhersagend Typische Nukleotidfolge als Steuersequenz für die Genaktivität. vorausschauend schützend Die Lunge betreffend. Lebenserwartung, die über qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALY) anstelle nominaler Lebensjahre berechnet wird. Mengenverbrauch Zur Radiologie gehörend. Zufallszuteilung Die Probanden werden durch Randomisierung auf die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe aufgeteilt.
Recherche Re-Evaluation Refinanzierung refraktär Regelleistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung rekurrierend relationship relatives Risiko	Nachforschung Nachbewertung Gegenfinanzierung unempfindlich Siehe Pflichtleistung.
reliabel Replacement Replacement“	Wiederauftretend In Beziehung stehend. Das relative Risiko drückt aus, um welchen Faktor sich ein Risiko in zwei Gruppen unterscheidet. Zuverlässigkeit der Merkmalerfassung. Hier: Serotypenverdrängung. Serotypenverschiebung; durch die Impfung werden die im Impfstoff enthaltenden Serotypen ausgeschaltet. In die entstehende Lücke treten möglicherweise andere Serotypen.
Reservoir Resistenz revidieren review Revision Rezidiv rezidivierend Risikokinder	Speicher Widerstandsfähigkeit von Krankheitserregern gegenüber Antibiotika. prüfen Systematische Übersichtsarbeit. Erneute Überprüfung. Rückfall einer Krankheit. wiederkehrend Hier: Kinder mit erhöhtem Risiko für Pneumokokken-Erkrankungen, wie beispielsweise Neugeborene.
robust Satzungsleistung Schädel-/Hirntrauma Schwellenwert Schwellenwertanalyse	widerstandsfähig Leistung einer Krankenkasse, die aufgrund ihrer Satzung gewährt wird. Schädel-/Hirnverletzung Siehe Schwellenwertanalyse. Typ der Sensitivitätsanalyse, bei dem unsichere Einflussparameter über eine bestimmte Bandbreite variiert werden, um den Wert dieser Parameter zu

Screening	bestimmen, für den sich die Entscheidung umkehrt (Beispiel: Break-even-Preis). Gezielte medizinische Untersuchung zwecks Früherfassung von Gesundheitsschäden und Krankheiten.
Sekundärdaten	Aus Daten abgeleitet, die für einen anderen Zweck erhoben wurden.
semi	Halb
Sensitivitätsanalyse	Mathematisches Verfahren, welches die Auswirkungen von Modellannahmen auf den Entscheidungsausgang untersuchen. Dabei werden strukturelle Annahme, Wahrscheinlichkeiten und Zustandsbewertungen in einer gewissen Bandbreite variiert. Wichtige Ziele der Sensitivitätsanalyse sind die Prüfung der Stabilität der Ergebnisse, die Identifizierung einflussreicher Parameter und die Ermittlung von Schwellenwerten. Man unterscheidet zwischen deterministischen und probabilistischen als auch zwischen uni- und multivariaten Sensitivitätsanalysen. Sonderformen sind die Schwellenwertanalyse und die Extremwertanalyse.
Sensitivitätsanalyse, deterministische	Sensitivitätsanalyse, bei der einzelne oder mehrere unsichere Einflussparameter jeweils über eine vorgegebene Bandbreite variiert werden und die Einflussparameter in Abhängigkeit der Einflussparameter dargestellt werden.
Sensitivitätsanalyse, multivariate	Sensitivitätsanalyse, bei der zwei oder mehr Annahmen bzw. Parameter simultan variiert werden.
Sensitivitätsanalyse, probabilistische	Entscheidungsanalytisches Simulationsverfahren, in welchem für jeden unsicheren Einflussparameter Werte zufällig und wiederholt aus den zugehörigen Verteilungen gezogen werden. Das Ergebnis ist eine Wahrscheinlichkeitsverteilung der zu erwartenden Ergebnisparameter.
Sensitivitätsanalyse, univariate	Sensitivitätsanalyse, bei der nur eine Annahme bzw. ein Parameter variiert wird.
Sentinel	Epidemiologische Methode, mit der aus einer stichprobenartigen anonymen Erhebung auf die Verbreitung einer Krankheit in der Bevölkerung geschlossen wird.
Sepsis	Der Sepsis liegt eine konstante oder periodische Aussaat von Erregern von einem Infektionsherd aus in die Blutbahn zugrunde, die Absiedelungen oder Schädigungen an anderen Organen verursachen. Das klinische Krankheitsbild ist typischerweise durch hohes, intermittierendes Fieber gekennzeichnet und das Allgemeinbefinden des Patienten ist bis hin zu einem septischen Schock deutlich beeinträchtigt.
septischer Schock	Siehe Sepsis.
sequenziell	Arzneimittelanwendung in einer Abfolge (nicht gleichzeitig).
Serotypen	Unterschiedliche Ausprägungen innerhalb einer Spezies von Mikroorganismen.
Serotypenabdeckung	Abdeckung der Serotypen durch den Impfstoff.
Sichelzellanämie	Blutkrankheit
Sichelzellerkrankung	siehe Sichelzellanämie
Sichelzell-Thalassämie	siehe Sichelzellanämie
signifikant	Als signifikant gilt eine Differenz zwischen Prüfgröße und deren Erwartungswert, wenn ihr rein zufälliges Zustandekommen sehr unwahrscheinlich ist.
Sinusitis	Entzündungen der Nasennebenhöhlen.
Skandinavisches Impfschema	Impfung mit PCV7 im dritten, fünften und elften bis zwölften Lebensmonat.
Software	Programme und Programmteile eines Computers.
Spastik	Krampfartige Lähmungen.
Splenektomie	Operative Milzentfernung.
splenektomiert	Zustand nach einer operativen Milzentfernung.
Sputum	Auswurf
Stammzelltransplantation	Knochenmarktransplantation
stationär	Behandlung im Krankenhaus.
statisches Modell	Das Modell bildet keine Veränderungen in Zeit und Raum ab.
Status Quo	Gegenwärtiger Zustand.
steady state	Stabiler Zustand.
Sterbetafel	Ausscheideordnung
Streptococcus pneumoniae	Pneumokokken
suffizient	Ausreichende Funktion eines Organs.
Surveillance	Überwachung
synchron	gleichzeitig
Systemerkrankung	Alle Krankheiten, die sich auf das ganze Organsystem auswirken, wie etwa das

Szenario	Blut, das Zentrale Nervensystem oder die Muskulatur als Ganzes.
Tetanus	Zukunftsmodelle
Tetanustoxoid	Wundstarrkrampf
Thrombozytopenie	Entgiftetes Toxin des Tetanuserregers.
Titer	Verminderung der Plättchenzahl im peripheren Blut. Diejenige Antigen-Menge, die mit dem Reaktionspartner gerade noch eine deutlich positive Reaktion zeigt.
Totimpfungen	Impfung mit abgetöteten Erregern oder nur Teile von diesen.
TreeAge Pro	Programm speziell für die Entscheidungsanalyse.
Tropfcheninfektion	Übertragung von Krankheitserregern durch über die Atemluft aufgenommene Sekrettröpfchen.
Tympanostomie	Synonym: Parazentese. Die Parazentese des Trommelfells dient der Eröffnung der Paukenhöhle bei eitriger Otitis media oder Paukenerguss.
Tympanozentese	Trommelfellschnitt
Typisierung	Vorgang und das System des Einteilens von Gegenständen / Sachverhalten in Typen.
T-Zellen	Eine für die Immunabwehr wichtige Gruppe von Blutzellen.
T-Zellen	T-Zellen sind eine Gruppe der weißen Blutkörperchen.
Übergangswahrscheinlichkeit	Die Wahrscheinlichkeit, in einem bestimmten Zeitintervall von einem bestimmten Gesundheitszustand in einen anderen bestimmten Gesundheitszustand zu wechseln (siehe auch Markov-Modell).
Übergangswege	Mögliche Übergänge zwischen den verschiedenen Gesundheitszuständen in einem Markov-Modell.
Underreporting	Unterschätzung
univariate	Siehe Sensitivitätsanalyse.
Sensitivitätsanalyse	
Up-take	Durchimpfungsrate
Vakzin	Impfstoff
Valent	Eine bestimmte Wertigkeit besitzend.
valide	Tauglichkeit eines Testverfahrens, bestimmte Merkmale treffsicher aufzuzeigen.
Validität	Glaubwürdigkeit
Varizellen	Windpocken
Vertrauensbereich	Siehe Konfidenzintervall.
vierte Hürde	Die arzneimittelrechtliche Zulassung stellt auf die ersten drei Hürden Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit ab. Als vierte Hürde wird die Kosteneffektivität diskutiert.
Virulenz	Ausmaß, in dem ein Krankheitserreger in einem empfänglichen Wirt eine Erkrankung hervorrufen kann. Die Virulenz ist der Grad der Pathogenität.
Virusinfektion	Infektion durch besonders kleine Krankheitserreger, die sich nur in lebenden Zellen vermehren und auf künstlichen Nährböden nicht züchtbar sind.
waning effect	Nachlassender Immunschutz.
Wirtschaftlichkeit	Verhältnis zwischen erreichten Ergebnis und dafür benötigten Mittelaufwand.
Worst-case-Szenario	Siehe Extremwertanalyse.
Zahlungsbereitschaft	Bewertungstechnik, mit welcher der maximale Geldbetrag ermittelt wird, den ein Individuum zu zahlen bereit ist, um einen bestimmtes Gut oder eine Leistung (z. B. Erhöhung der Lebenserwartung, Erhöhung der Lebensqualität, Verminderung eines Morbiditätsrisikos) zu erlangen.
Zeithorizont	Zeitraum in einer Entscheidungsanalyse, über den medizinische Effekte und/oder Kosten gemessen werden.
Zilienfunktion	Die Zilien (Flimmerhärchen) haben zusammen mit dem Flimmerepithel die Aufgabe, die oberen und unteren Luftwege zu reinigen. Sie transportieren den Bronchialschleim und darin festgehaltene Verunreinigungen in Richtung Kehlkopf, wo er abgehustet und zum Teil verschluckt wird.
Zykluslänge	Hier: Länge eines Zyklus innerhalb eines Markov-Modells.

## 2. Kurzfassung

### 2.1 Hintergrund

Das Bakterium *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) ist weltweit einer der häufigsten Erreger von invasiven (Sepsis, Meningitis) und nicht invasiven Infektionen (nicht bakteriämische Pneumonie und Otitis media). Besonders gefährdet sind Säuglinge bzw. Kleinkinder und Kinder mit einem unreifen oder nicht ausreichend ausgestatteten Immunsystem sowie Senioren.

Mit dem heptavalenten Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff (PCV7), der im Februar 2001 durch die European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) für den europäischen Markt zugelassen wurde, steht nun erstmals ein Pneumokokken-Impfstoff zur Verfügung, der auch Kleinkinder unter zwei Jahren zuverlässig vor Pneumokokken-Erkrankungen schützt. Mit Wirkung vom 01. Juli 2001 empfahl die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) eine Indikationsimpfung für Kinder mit besonderem Risiko für Pneumokokken-Erkrankungen. Mit Wirkung vom 01. Juli 2006 sprach die STIKO eine generelle Impfeempfehlung für alle Kinder unter zwei Jahren aus. Auch Kinder zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr sollen beim Vorliegen besonderer Risiken geimpft werden.

Mit dem Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG) erhalten Schutzimpfungen den Status von Pflichtleistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung. Art und Umfang der Leistungen bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss auf der Grundlage der Empfehlungen der STIKO. Die erste Entscheidung ist zum 30. Juni 2007 getroffen worden. Alle Impfeempfehlungen der STIKO gelten als Pflichtleistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung, jedoch gilt für den Impfstoff PCV7 der Vorbehalt einer detaillierten Überprüfung.

### 2.2 Fragestellung

Der vorliegende Health Technology Assessment Bericht analysiert die vorhandene Evidenz zur individuellen und kollektiven Wirksamkeit der Impfung mit PCV7 und prüft die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den deutschen Versorgungsraum. Zusätzlich wird die Kosteneffektivität von PCV7 unter Berücksichtigung eines zu erwartenden Herdenimmunitätseffekts analysiert.

### 2.3 Methodik

Zur Identifikation der relevanten Literatur wurde eine systematische elektronische Literaturrecherche zu klinischen und epidemiologischen Studien bei Pneumokokken durchgeführt. Zusätzlich wurde gezielt nach ökonomischen sowie ethischen und juristischen Publikationen gesucht. Im ersten Schritt wurden die Literaturtreffer anhand der bibliographischen Angaben und im zweiten Schritt anhand der Volltexte selektiert und anschließend fachspezifisch bewertet.

Die Bewertung der gesundheitsökonomischen Evaluationen erfolgt mittels strukturierter Zusammenfassungen, um anschließend die Übertragbarkeit auf die deutsche Situation zu prüfen. In einem dritten Schritt wird in einer Kosten-Nutzwert-Analyse eine generelle Impfeempfehlung unter Anwendung des von der STIKO empfohlenen Impfschemas in Deutschland aus Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung als auch aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive evaluiert. Dazu wird in einem Markov-Modell eine hypothetische Kohorte der deutschen Bevölkerung (2005) in einem steady-state über 99 Jahre in Ein-Jahres-Zyklen mit einer ungeimpften Kohorte verglichen.

### 2.4 Epidemiologische Bewertung

Daten zu invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei deutschen Kindern liegen aus den Erfassungssystemen zu Pneumokokken (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland, Laborsentinel des Robert Koch-Instituts sowie Nationales Referenzzentrum für Streptokokken) vor. Für Kinder unter zwei (fünf) Jahren werden entsprechend 660 (970) invasive Pneumokokken-Erkrankungen pro Jahr, davon 420 (680) durch PCV7 abgedeckte Serotypen, geschätzt.

Durch invasive Pneumokokken-Erkrankungen sterben pro Jahr gemäß den Angaben der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland etwa 19 Kinder unter 5 Jahren (14 unter zwei Jahre), 38 (29) Kinder pro Jahr erleiden bleibende Folgeschäden. Die Serotypenverteilung der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen ist stark altersabhängig. Die Serotypenabdeckung durch den Impfstoff liegt in der Altersgruppe von unter zwei Jahren bei etwa 72 % in Deutschland.

Bei Erwachsenen beträgt die Inzidenz von invasiven Pneumokokkenerkrankungen nach Korrektur der Unterschätzung in einer vom Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken durchgeführten Studie im Durchschnitt bei 16,2 Fällen je 100.000 Personen in der Altersgruppe von mehr als 65 Jahren. Jedoch stellten die Wissenschaftler fest, dass nur 37 % der Patienten mit außerhalb des Krankenhauses erworbener Pneumonie eine Blutkultur-Diagnostik erhielten (Unterschätzung mit Faktor 2,7). Häufig wurde die Blutkulturentnahme auch unter antibiotischer Therapie durchgeführt, so dass nicht mit einem Erregernachweis zu rechnen war. Daher folgern die Autoren, dass die wahre Inzidenz invasiver Pneumokokkenerkrankungen in dieser Altersgruppe bei etwa 50 Fällen je 100.000 Personen liegen dürfte. Weitere Studien in anderen Bundesländern werden derzeit durchgeführt.

In vielen Ländern Süd- und Südosteuropas sind Resistenzraten bei Pneumokokken von mehr als 50 % keine Seltenheit. In Deutschland hat in den letzten Jahren besonders die Resistenz von Pneumokokken gegenüber Makroliden zugenommen (mehr als 20 %). Das Niveau der Penicillin G-Resistenz liegt in Deutschland bei unter 10 % und ist auch durch longitudinale Studien gut dokumentiert.

## **2.5 Medizinische Bewertung**

### **2.5.1 Ergebnisse**

Der PCV7 ist der erste Pneumokokkenimpfstoff, der bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren in der Lage ist eine ausreichende Immunantwort zu erzeugen. Die Konjugation der Polysaccharide an ein Trägerprotein (CRM197) verändert die Natur des Antigens grundlegend. Aus einem T-Zell-unabhängigen Antigen wird ein T-Zell-abhängiges und somit ein für Kinder geeigneter Impfstoff. PCV7 enthält das Polysaccharid der Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 19F und 23F sowie das Oligosaccharid des Serotyps 18C.

In der Zulassungsstudie zur Wirksamkeit von PCV7 erhielten 37.868 Säuglinge im Alter von zwei, vier, sechs sowie zwölf bis 15 Monaten (doppelblind und im Verhältnis 1:1 randomisiert) entweder PCV7 oder einen Meningokokken Gruppe C Konjugatimpfstoff (Kontrollgruppe). In der Nachbeobachtungszeit waren die komplett (mit vier Dosen) geimpften Kinder zu 97 % (95 % Vertrauensbereich: 94 bis 100) vor invasiven Infektionen mit im Impfstoff enthaltenen Serotypen geschützt.

Die Datenlage zur Kreuzimmunität (Protektion gegenüber anderen nicht im Impfstoff eingeschlossenen Serotypen, die zur identischen Serogruppe gehören) ist dürftig. Es sei aber angemerkt, dass es zumindest innerhalb der Serogruppe 6 Hinweise auf eine zumindest partielle Kreuzimmunität gibt. Für die Serogruppe 19 ist eine solche Kreuzprotektion aufgrund der vorliegenden Daten eher nicht gegeben.

Nach Anwendung von PCV7 in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) sind bisher nur sehr selten oder in Einzelfällen schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen bekannt geworden, so dass auch nach langjähriger Erprobung im Impfprogramm mit mehreren Millionen verabreichten Dosen keine Sicherheitsbedenken für die Anwendung des Impfstoffs bestehen. Untersuchungen der Postmarketing-Überwachung während der ersten beiden Jahre nach Einführung der allgemeinen Impfung in den USA ergaben bei geschätzten 31,5 Millionen verkauften Impfstoffdosen eine Nebenwirkungsmeldung pro 7.576 Impfungen. Es handelt sich bei mehr als der Hälfte der Fälle um Lokalreaktionen und/oder Fieber. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen sind sehr selten.

Der PCV7 kann gemäß der Empfehlung der STIKO gleichzeitig mit dem hexavalenten Standard-Impfstoff gegeben werden. Hierzu liegen aussagekräftige Arbeiten vor.

Abweichend vom so genannten 3 + 1 Impfschema (drei Impfdosen im ersten Lebensjahr gefolgt von einer Auffrischungsimpfung im zweiten Lebensjahr) wurden in einigen europäischen Ländern

(Belgien, Dänemark, Italien, Norwegen, Schweiz und Vereinigtes Königreich) Impfpfehlungen ausgesprochen, die nur die Verabreichung von insgesamt drei Impfdosen vorsehen (2 + 1 Impfschema). Die Immunogenitätsdaten zu diesem Impfschema sind derzeit widersprüchlich. Daten zur klinischen Effektivität aus anderen europäischen Ländern liegen bislang nicht vor.

Die Impfung mit PCV7 zeigte bei 1.309 Patienten mit der klinischen Diagnose Pneumonie eine klinische Effektivität von 11,4 %. Bei allen Patienten, deren Diagnose mit einer Röntgenaufnahme im Rahmen der Untersuchung dokumentiert wurde, betrug die klinische Effektivität 13,8 %. Bei Patienten mit für Pneumokokken-Pneumonie typischen radiologischen Befunden betrug die klinische Effektivität 33 %.

Im Rahmen einer neueren Versorgungsforschungsarbeit zum Einfluss der PCV7 Impfung auf die Inzidenz von Pneumonie führten die Forscher eine Analyse der größten Krankenhausdiagnosedatenbank in den USA durch. Sie analysierten Patienten mit Diagnose Pneumonie (alle Ursachen) sowie Pneumokokken-Pneumonie und verglichen die monatliche Aufnahme rate nach der Einführung von PCV7 (2001 bis 2004) mit der vor Einführung der Impfung (1997 bis 1999). Die Untersucher beobachteten einen Rückgang der Hospitalisierung von Patienten mit der Diagnose Pneumonie um 39 % (95 % CI 22 bis 52) in der Gruppe der Kinder im Lebensalter von unter zwei Jahren.

Daten zur akuten Otitis media liegen aus der in Finnland durchgeführten (doppelblind) Studie vor. Es wurde die klinische Effektivität von PCV7 bei akuter Otitis media bei 1.662 Kindern untersucht. Die Kinder erhielten PCV7 versus HIB (Haemophilus Influenzae Typ B) im Lebensalter von zwei, vier, sechs und zwölf Monaten verabreicht. Die bakteriologische Erregerdiagnose wurde mittels Tympanozentese vorgenommen. Im Rahmen der Untersuchung traten 2.596 Otitis-media-Erkrankungen auf. PCV7 zeigte eine klinische Effektivität (alle Fälle von akuter Otitis media) von 6 %. Die Zahl der Pneumokokken-bedingten Otitiden nahm um 34 % ab, wohingegen man bei den durch die im Impfstoff eingeschlossenen Serotypen hervorgerufenen Otitiden eine Abnahme um 57 % der Fälle feststellte. Ferner wurde eine Serotypenverschiebung (Replacement) beobachtet, das heißt, der Anteil der durch Nicht-Impfstoff Serotypen hervorgerufenen Otitiden nahm um 33 % zu. In den Vereinigten Staaten wurde die Otitis media als Impfindikation zugelassen; eine entsprechende Indikationserweiterung erfolgte in Europa im Jahr 2007. Zur Effektivität bei rezidivierenden Otitis media ist die Datenlage derzeit uneinheitlich.

Für die gesundheitsökonomische Evaluation des Impfstoffs hat dessen Effekt auf die Häufigkeit von Pneumokokken-Erkrankungen bei nicht-geimpften Personengruppen besondere Bedeutung (Herdenimmunität oder indirekter Effekt). Schon sehr früh nach Einführung der generellen Impfung von Kleinkindern in den USA wurde über einen unerwartet deutlichen Rückgang der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen in anderen Altersgruppen berichtet. Eine Analyse der amerikanischen Center of Disease Control and Prevention (CDC) vom September 2005 beschäftigt sich detailliert mit den direkten und indirekten Effekten des Pneumokokken-Impfprogramms in den Vereinigten Staaten. Man beobachtete einen weiteren deutlichen Rückgang von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Senioren (älter als 65 Jahre). Die Inzidenz ging von 33,6 je 100.000 Personen um 21,7 Fälle je 100.000 Personen auf 11,9 je 100.000 Personen zurück (1998/1999 versus 2003).

## 2.5.2 Diskussion

Bei PCV7 kann für alle eingeschlossenen Serotypen von einer guten Immunogenität ausgegangen werden. Das immunologische Korrelat für den Impfschutz ist nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation ein Antikörpertiter von 0,35 µg / ml gemessen ein Monat nach Impfung. Es liegt eine gute Datenbasis hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit (englisch: efficacy) vor. Auch liegen überzeugende Daten zur Wirksamkeit des amerikanischen Impfprogramms (englisch: effectiveness) basierend auf der so genannten Active Bacterial Core Surveillance und einzelner lokaler Studien vor. Erste Daten zeigen auch in Europa einen Rückgang von invasiven Erkrankungen. PCV7 führte neben einem deutlichen Rückgang von invasiven Infektionen (Sepsis, Meningitis) auch zu einem Rückgang der nicht-invasiven Infektionen (nicht-bakteriämische Pneumonie, Otitis media), sowie zu einer Abnahme der Häufigkeit von asymptomatischer Kolonisierung.

Auch bei Patienten mit erhöhtem Risiko zu Pneumokokken-Erkrankungen zeigt PCV7 eine gute Immunogenität, jedoch sind hierzu weitere Studien erforderlich.

Zur Induktion von mukosalen Antikörpern finden sich in der Literatur teils widersprüchliche Aussagen. Jedoch kann aufgrund der Daten zur Herdenimmunität von einer ausreichenden lokalen Antikörperwirksamkeit ausgegangen werden.

Genauere und weitere Beobachtung erfordert das so genannte Replacement. Aufgrund des breiten Einsatzes von PCV7 wird auf die Pneumokokken ein gewisser Selektionsdruck ausgeübt. Die Lebensumstände für Pneumokokkenstämme der Impfstoff-Serotypen werden deutlich schlechter. Serotypen, die nicht im Impfstoff enthalten sind, besitzen einen Selektionsvorteil und können folglich in ihrer Häufigkeit zunehmen. In den Vereinigten Staaten von Amerika beobachtete man das Replacementphänomen besonders beim Serotyp 19A; insbesondere trat eine deutliche relative und absolute Zunahme der 19A-Infektionen in Alaska auf. Diese 19A-Stämme zeigten zudem häufig eine Antibiotikaresistenz, so dass auch dem hohen Antibiotikaverbrauch in den USA eine entscheidende Bedeutung für die Zunahme von 19A-Infektionen zukommt. Für Europa liegen noch keine Daten zum Replacementphänomen vor, da die generalisierten Pneumokokken-Impfprogramme in Europa erst kürzlich begonnen haben. Es bleibt offen, inwieweit die amerikanischen Beobachtungen auf Deutschland zu übertragen sind. Das Auftreten des Replacements in den USA unterstreicht aber die Bedeutung der Serotypensurveillance auch nach genereller Impfempfehlung in Deutschland.

## 2.6 Ökonomische Bewertung

### 2.6.1 Ergebnisse aus der systematischen Literaturübersicht

Die elektronische Literaturrecherche ergab 457 Treffer zuzüglich 18 aus der Handrecherche. Es konnten 22 vollständige gesundheitsökonomische Evaluationen aus dreizehn Ländern identifiziert werden. Das Impfschema ist überwiegend entsprechend der Primärstudien als 3 + 1 gestaltet, ausgenommen fünf Studien, die ein 2 + 1 Impfschema mit dem 3 + 1 Impfschema vergleichbarer Wirksamkeit annehmen. Alle Studien arbeiten mit einem entscheidungsanalytischen Modell, jedoch mit uneinheitlichen Zeiträumen und unterschiedlichen Annahmen über die Dauer des Immunschutzes. Alle hypothetischen Zielkohorten unterscheiden sich von den Studienpopulationen der beiden Primärstudien, aber nur den wenigsten Autoren standen epidemiologische Primärdaten über Inzidenzen Pneumokokken-bedingter Erkrankungen, Sterblichkeit, Folgeschäden und Serotypenverteilung zur Verfügung. Die verwendete individuelle Wirksamkeit variiert erheblich, obgleich alle Publikationen diese aus den beiden Primärstudien ableiteten. In den Publikationen aus Deutschland vor Mitte 2003 konnte die Herdenimmunität mangels Evidenz nicht berücksichtigt werden. In keiner Publikation wird die Herdenimmunität in der Sensitivitätsanalyse untersucht. Alle Publikationen verwenden ein statisches anstelle eines dynamischen Modells, so dass die Übertragung von Pneumokokken und die Carriage nicht modelliert sind. Die Modellierung der Herdenimmunität erfolgt in Bezug auf die Epidemiologie und Methodik sehr unterschiedlich.

Die Gesundheitszustände sind meist nach Lokalisation der Infektion, mit wenigen Ausnahmen aber nicht nach Krankheitsschweregraden differenziert. In einigen Publikationen vermischen sich Inzidenzen mit der Inanspruchnahme von Leistungen. Auch ist die Variation der Inanspruchnahme von Leistung in keiner Publikation Gegenstand der Sensitivitätsanalyse. In insgesamt zehn Publikationen wird die Methodik der Kosten-Nutzwert-Analyse gewählt. Die QALY (Quality Adjusted Life Year) bzw. DALY (Disability Adjusted Life Years)-Bewertungen werden mit einer Ausnahme von allen Autoren literaturbasiert vorgenommen. Letzterer stand eine spezielle Studie zur Bewertung Pneumokokken-bedingter Erkrankungen zur Verfügung.

Die relevanten direkten medizinischen Kosten werden in allen Studien mit Ausnahme der Behandlung von Folgeschäden berücksichtigt. Die Kostenschätzungen werden entweder mittels Expertenpanel und/oder Auswertungen von Sekundärdaten in Form von Abrechnungsdaten, Krankenkassendaten und Krankenhausdaten vorgenommen. Die Autoren ergänzen die Preise bzw. Kosten je Einheit mehr oder weniger mit Annahmen oder kombinieren Schätzmethode. Indirekte Kosten finden nur in elf Publikationen Eingang in Form von Arbeitszeitverlusten der Eltern kranker Kinder entsprechend dem Friktionskostenansatzes und in sechs in Form von Produktivitätsverlusten aufgrund vorzeitiger Sterbefälle entsprechend der Humankapitalmethode. Die Möglichkeit unerwünschter Impfreaktionen wird nur in wenigen Publikationen eingeschlossen.

Eine Diskontierung zukünftiger Kosten (zwischen 3 % bis 6 %) und gewonnener Lebensjahre bzw. QALY (zwischen 0 % und 6 %) nehmen fast alle Autoren vor.

Die vorliegenden Publikationen bestätigen, dass mit PCV7 die Morbidität zurückgeht. Die Kosten-Effektivitäts-Relation liegt jeweils an der Grenze oder jenseits der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft. Erst der Effekt der Herdenimmunität bringt die Kosten-Effektivitäts-Relation unterhalb eines virtuell vorhandenen Schwellenwerts bzw. nahe an die Kostenneutralität. Die individuelle Wirksamkeit führt im Durchschnitt zu einer Refinanzierung der Impfkosten in Höhe von 25,2 % und die Herdenimmunität in Höhe von 47,3 %. Die Wirtschaftlichkeit unterschiedlicher Nachhol-Impfstrategien für ältere Kinder zeigt in vier Studien ambivalente Resultate.

Als länderübergreifende Limitationen verbleiben der Ausschluss weiterer Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Arthritis, Sinusitis, Endokarditis, Peritonitis), sowie die noch nicht einschätzbaren Effekte des Replacements.

Als Zwischenfazit kann festgehalten werden, dass die Auswertung der vorhandenen Literatur kein abschließendes Urteil über die Kosteneffektivität einer allgemeinen Impfpflicht von PCV7 in Deutschland erlaubt. Es ist daher eine Revision der deutschen Evaluation erforderlich, welche die Aspekte Herdenimmunität, deutsche Bevölkerungs- und Serotypenstruktur, Impfrate und qualitätsbereinigter Lebensjahre mit berücksichtigt.

### **2.6.2 Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Modellierung**

Die Modellierung eines 3 + 1 Impfschemas mit einer Durchimpfungsrate von 70 % kommt für Deutschland zum Ergebnis, dass mittels einer generellen Impfung mit PCV7 jährlich zirka 232.000 Pneumokokken-bedingte Krankheitsfälle sowie 35 vorzeitige Todesfälle bei Kindern und 1.834 bei Erwachsenen und 83 Fälle Folgeschäden nach IPD (Invasive Pneumokokken-Erkrankungen) bei Kindern vermeidbar sind. Von der Gesetzlichen Krankenversicherung wären dazu jährlich 133 Millionen Euro für PCV7 aufzubringen, wovon 116 % durch eingesparte Behandlungskosten vermeidbarer Pneumokokken-bedingter Erkrankungen refinanziert werden. Insgesamt 0,77 Euro Ersparnis eines jeden verausgabten Impf-Euro ergeben sich aus vermeidbaren Behandlungen bei Kindern und 0,39 Euro aus der Herdenimmunität bei Erwachsenen. Je gerettetes Lebensjahr sind -640 Euro bzw. je QALY -567 Euro aufzuwenden. Jeder Euro, der für die Impfung ausgegeben wird, refinanziert sich mit weiteren 1,13 Euro durch verringerte Produktivitätsverluste gemäß Humankapitalmethode.

### **2.6.3 Diskussion**

Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass die alternde Bevölkerung, ein 2 + 1 Impfschema und eine deutlich rückläufige Hospitalisierung bei Pneumonien, wie in den USA beobachtet, einen günstigen Effekt auf die Wirtschaftlichkeit von PCV7 haben. Die Herdenimmunität gemäß ABCS-Daten führt zu einer ähnlichen Kosteneffektivität wie deren Evidenz aus der NCKP-Studie. Die Kosten der stationären Versorgung von Pneumonien wirken sich stark auf die Kosteneffektivität aus. Der Break-even der German-Diagnosis Related Groups-Fallpauschale (G-DRG-Fallpauschale) für Pneumonie entspricht dem 1,42fachen des bundesweiten durchschnittlichen G-DRG-Falles im Jahre 2005.

## **2.7 Gemeinsame Schlussfolgerung**

Basierend auf den dargestellten und erörterten Ergebnissen der gesundheitsökonomischen Evaluation sowie der Sensitivitätsanalyse empfehlen die Autoren die Beibehaltung der allgemeinen Impfpflicht nach dem 3 + 1 Impfschema als Pflichtleistung der Gesetzlichen Krankenversicherung für Kinder unter zwei Jahren. Das günstige Ergebnis der gesundheitsökonomischen Modellierung wird nachhaltig durch die indirekten Effekte der Impfung (Herdenimmunität) hervorgerufen. Daher muss an dieser Stelle die besondere Bedeutung von hohen Impfraten bei der Booster-Immunsierung im zweiten Lebensjahr für den Erfolg des Pneumokokken-Impfprogramms in Deutschland unterstrichen werden. Eine Beibehaltung der Überwachung durch die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland, das Laborsentinel des Robert Koch-Instituts sowie durch das Nationale Referenzzentrum für Streptokokken ist auch

nach Etablierung des Impfprogramms erforderlich. Das Serotypenreplacement und die weitere Resistenzentwicklung bei Pneumokokken erfordern hierbei besondere Aufmerksamkeit. Eine Reduzierung der Impfdosen, wie in der Sensitivitätsanalyse gezeigt, hat einen günstigen Effekt auf die Wirtschaftlichkeit von PCV7. Dies erfordert vorab das Vorliegen von aussagekräftigen Daten (Effectiveness) aus den europäischen Nachbarländern, vorzugsweise aus dem Vereinigten Königreich. Auch muss bei der Übertragung der Ergebnisse auf landesspezifische Unterschiede (z. B. Compliance) geachtet werden und die Durchimpfungsrate bei den Kindern früherer Geburtskohorten in die Überlegungen mit einbezogen werden..

## 3. Summary

### 3.1 Introduction

The bacteria *Streptococcus Pneumoniae* (pneumococcus) is one of the most frequent causes of invasive (e.g. meningitis) and non-invasive (e.g. otitis media) infections world-wide. Young children, children with an insufficient immune system as well as seniors are particularly at risk for a pneumococcal related disease.

With market approval of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) for the European market by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) in February 2001, there is for the first time a treatment available, which provides a reliable protection for children under two years old.

With effect from July 1<sup>st</sup>, 2001 the German Standing Commission on Vaccination (STIKO) recommended the vaccination for children at special risk for pneumococcal related diseases. This recommendation was broadened further in July 2006 to all children under the age of two.

With the latest German health care reform act (Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der Gesetzlichen Krankenversicherung) in 2006, all vaccination programs regardless of the disease that already have been recommended by the STIKO in the past were included within the standard statutory health insurance benefit package starting from 2007. The highest decision-making entity of the self-governing statutory health insurance scheme is the Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA), that defines mandatory treatments and the extent to which they are to be reimbursed by the insurances. They usually base their decisions on recommendations from the STIKO. A first decision on reimbursable vaccinations was made June 30<sup>th</sup>, 2007, where all vaccinations recommended by the STIKO became standard benefits. Hence, also vaccination with PCV7 was included in the package. However, the G-BA made the amendment that they reserve themselves the right to again look at and evaluate the available evidence in the case of PCV7.

### 3.2 Objective

This Health Technology Assessment report analyses the existing evidence on the effectiveness of a general vaccination recommendation with PCV7 with regard to individuals and the society and examines the transferability of international results to the present German situation. In addition this report will focus on data about the cost-effectiveness of PCV7 with inclusion of the expected effects due to herd immunity.

### 3.3 Methods

In order to identify the relevant literature a systematic literature search including clinical and epidemiological studies of pneumococci was conducted. Additionally the same procedure was applied for economic, ethical and legal publications. In a first step the results were selected based on their bibliographic data. In a second step the relevant literature was extracted on basis of the full text of relevant references and was evaluated afterwards.

The identified full health-economic evaluations were assessed with the help of structured abstracts, in order to examine the quality of the studies and their transferability to the German situation.

In a third step a cost-utility-analysis of a general vaccination program following the STIKO-recommended 3+1 dosing scheme was undertaken from the perspective of the German statutory health insurance as well as from a societal perspective.

### 3.4 Assessment of the epidemiology

Epidemiologic data for invasive pneumococcal disease (IPD) in the German paediatric population are available through the Pneumococcal Surveillance Network including the registry for rare paediatric diseases in Germany (ESPED), the laboratory surveillance panel of the Robert Koch Institute and by the German National Reference Centre for Streptococci. For children under 2 (5)

years of age, 660 (970) cases of IPD are estimated to occur annually with 420 (680) cases induced by serotypes covered by the PCV7. For German children under the age of 5 (2) years there are 19 (14) IPD related deaths per year and 38 (29) suffer from serious complications after IPD. The serotype distribution is age-dependent. The serotype coverage of the vaccine in the age group of children under two years of age is 72 %. Based on a study of the National Reference Centre for Streptococci in Germany, the incidence of IPD in adults (after correcting for underreporting) is 16.2 cases per 100,000 in the age group of over-65-year-olds. However, the authors of the mentioned study stress that in patients with community-acquired pneumonia blood-cultures were only taken in 37 % of the cases. Moreover, blood cultures were often from patients under antibiotic therapy, so that the causative agent for the disease could not be found. Therefore, the authors concluded that the 'true' incidence of IPD in adults in Germany must be closer to 50 cases per 100,000. Additional studies in various regional states in Germany are currently underway. In several countries of South- and South-eastern Europe resistance-rates to pneumococci are >50% in both macrolides and penicillin G. In recent years the resistance-rate of pneumococci to macrolides has significantly increased while the level of resistance to penicillin G is still below 10%.

## 3.5 Medical Assessment

### 3.5.1 Results

The heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) is the first pneumococcal vaccine, which is able to induce a sufficient immune response in children under the age of two. The conjugation of the polysaccharide to a protein carrier changed the nature of the vaccine antigen significantly. A T-cell independent antigen was transformed into a T-cell dependent antigen, which consequently has the ability to be used in young children. PCV7 contains the polysaccharide of serotypes 4, 6B, 9V, 14, 19F, and 23F and the oligosaccharide of serotype 18C. In the study submitted to the FDA (American Food and Drug Administration) for licensure of PCV7 the vaccine was given to 37,868 children at two, four, six and twelve to 14 months of age in a double-blind 1:1 randomized trial. A meningococcal serogroup C vaccine was given to the control group. The efficacy against serotype-specific IPD was 97 % in fully vaccinated children (95 % confidence interval: 94 to 100).

Data on cross-protection of PCV7 (protection against infections caused by pneumococci of serogroups included in the vaccine) is scarce. There is some evidence that this cross-protection may partially exist within the serogroup 6. For serogroup 19, however, a significant cross-protection cannot be assumed on basis of data for immunogenicity, efficacy, and effectiveness. After the introduction of PCV7 in the USA adverse events have only rarely been reported, so that there are no major safety issues after the usage of several million doses of this vaccine. Post-marketing surveillance in the USA for the first two years after the introduction of PCV7 showed one adverse event in 7,576 vaccinations. In the same time 31.5 million doses of the vaccine were sold. In more than 50 % of the cases these adverse events turn out to be local tenderness, swelling or mild fever.

PCV7 can be administered concomitantly with other licensed paediatric vaccines of the National Immunization Program (STIKO) in Germany. This is documented by numerous studies on concomitant use. There is neither a clinically relevant reduction of the immunogenicity of PCV7 or other vaccines nor a significant increase in the rate of adverse events when PCV7 is used together with currently marketed hexavalent combination vaccines or other vaccines used in the second year of life. The concomitant use with MenC vaccines is not recommended due to missing data in the second year of life.

Notwithstanding the current 3 + 1 scheme with 3 primary vaccinations in the first year of life followed by one booster dose in the second year of life, PCV7 is used in some European countries in a different (2 + 1) scheme (Belgium, Denmark, Italy, Norway, UK, and Switzerland). Data on

the immunogenicity of this 2 + 1 scheme is not conclusive and effectiveness data collected in the mentioned countries is still pending.

In patients with the clinical diagnose of pneumonia an efficacy of 11.4 % was documented in 1,309 patients. If the patients received a chest x-ray the efficacy increased to 13.8 % and in the case of a chest x-ray that is typical for pneumococcal pneumonia the efficacy was 33 %. In a more recent study from the Nationwide Inpatient Sample, which is the largest inpatient database available in the US, data was analyzed with an interrupted time-series analysis that used pneumonia (all causes and pneumococcal) admission rates as the main outcomes. Monthly admission rates estimated for the years after the introduction of PCV7 vaccination (2001 to 2004) were compared with expected rates calculated from pre-PCV7 years (1997 to 1999). At the end of 2004, all-cause pneumonia admission rates had declined by 39 % (95 % CI 22 - 52) for children younger than two years, who were the target population of the vaccination program. A Finnish study enrolled 1,662 infants in a randomized, double-blind efficacy trial of PCV7. At the age of two, four, six, and twelve months the children received either the vaccine under study or a hepatitis B vaccine which served as control. The bacteriologic diagnosis was based on a culture of middle-ear fluid obtained by myringotomy. The vaccine reduced the number of episodes of acute otitis media from any cause by 6 %, culture-confirmed pneumococcal episodes by 34 %, and the number of episodes due to the serotypes contained in the vaccine by 57 %, whereas the number of episodes due to all other serotypes increased by 33 %. In the US acute otitis media was listed among the vaccine indications, whereas in Europe the EMEA added this indication in the year 2007. Data on recurrent otitis, that is available in the literature, is not conclusive.

For the health economic assessment of PCV7 the indirect effects (herd immunity) of vaccination programs require special attention. After the introduction of PCV7 into the National Immunization Program of the US an unexpected and significant reduction in the incidence of IPD in non-vaccinated age groups could be documented. A study of the CDC (Centers for Disease Control and Prevention) showed that for persons aged >5 years, vaccine serotype disease decreased 62 % from 1998/1999 to 2003, with the largest absolute rate reduction occurring among those aged >65 years (absolute rate difference: 21.7 cases per every 100,000 [decline from 33.6 in 1998/1999 to 11.9 in 2003]).

### **3.5.2 Discussion**

For all serotypes included in the PCV7 a good immunogenicity was documented. The correlate for protection according to the World Health Organisation is 0.35 µg / ml, determined one month after vaccination. The existing data on efficacy is convincing. Effectiveness data from the US, collected after the introduction of PCV7 in the National Immunization Program and additional local studies document the success of the program in the US. PCV7 led to a significant reduction in IPD (sepsis and meningitis). Moreover, a significant reduction in non-invasive disease could be documented including a reduction in the carriage rate of pneumococci in asymptomatic subjects. In addition, several studies document the favourable immunogenicity of PCV7 in immunocompromized patients but for this group of patients further studies are still warranted. Even though the literature on the ability of PCV7 to induce mucosal immunity is not conclusive, the significant indirect effect of the vaccine may be sufficient.

The replacement phenomenon demands further detailed observation. The broad usage of the vaccine led to a significant selective pressure for the pneumococcus. The conditions for pneumococci of vaccine serotypes worsen in vaccinated populations, whereas non-vaccine serotypes receive a selective advantage and are able to increase in incidence. In the US this replacement phenomenon was mainly observed in the serotype 19A. In particular, an increasing incidence of these infections was reported from Alaska in 2007. However, as most of the predominant 19A clones currently spreading in the USA are antibiotic-resistant and often multiply resistant, the high level of antibiotic consumption in the US may contribute significantly to this selection of pneumococcal strains. From Europe, there are currently no reports on replacement available, since most of the generalized pneumococcal vaccination programs have just started in the years 2006/2007.

Moreover it is questionable, if the observations from the US may be applicable to Europe as well. Nevertheless, the occurrence of the replacement phenomenon in IPD in the US emphasises the need for continuous surveillance of IPD in Germany after the introduction of PCV7 into the National Immunization Program.

## **3.6 Economic Assessment**

### **3.6.1 Methods**

For the identification of all health economic evaluations on PCV7 a systematic literature research in electronic databases was conducted. The assessment of the selected publications is done using structured abstracts, which help to examine the transferability to the German context.

In a second step a cost-effectiveness analysis of a general 3+1 vaccination program in Germany is been conducted from the perspective of the German social health insurance and from a societal perspective. For this purpose a markov model is constructed, in which a hypothetical vaccinated German cohort (base year 2005) via a steady state approach is compared to an unvaccinated cohort over 99 cycles, with each cycle representing one year.

### **3.6.2 Results from the literature review**

The systematic literature research produced 457 references. 18 were added by manual literature search. Among them 22 complete health economic evaluations from thirteen different countries could be identified. The vaccination schedule is predominantly in all studies been chosen as 3+1 due to the primary clinical studies. Five studies use a 2 + 1 vaccination schedule, with effectiveness results being comparable to the 3+1 vaccination schedule. All studies comprise of a decision-analytic model. The models themselves however, differ in the time horizons applied and in the duration of the immune protection. All hypothetical target cohorts differ from the study populations of the two primary studies, and only some authors had access to primary epidemiological data sources about incidences of pneumococcal diseases, case fatality rates, rate of sequelae and pneumococcal serotype structure. Although the incorporated efficacy data of all publications was derived from the two primary studies, results varied substantially. In papers published before the mid of 2003 herd immunity could not be considered due to lack of evidence. All publications examined herd immunity effects in a sensitivity analysis. All authors used a static instead of a dynamic model, so that the transmission of pneumococcus and carriage could not be modelled. Regarding the epidemiology and the methodology the modelling of the herd immunity effect is done very differently.

With few exceptions the health states are differentiated following the localization of the infection, but in most papers not with regard to different disease severity levels. In some publications the incidences are mixed with utilisation data. Furthermore, the variation of utilisation data is not subject to any sensitivity analysis in these publications. Ten articles chose a cost-utility-analysis. The assumption of respective QALY (quality adjusted life years) or DALY (disability adjusted life years) values are literature-based. In one study an own elicitation of preference based health related quality of life utility values was undertaken. All relevant direct medical costs, except for the cost of treatment of sequelae, are considered. Cost estimates were conducted either through an expert panel and/or an analysis of secondary data (e.g. billing-, health insurance- and hospital-data). The respective authors combined data on prices and costs per unit with assumptions or sum estimates. Indirect costs are considered in eleven publications in the form of loss of working time by parents due to the illness of the child using the friction cost approach. Six articles measure indirect costs with the human capital approach in form of productivity losses due to premature deaths. Adverse vaccination effects are included in only a few publications. Discounting of future costs (with rates of 3 % to 6 %) is performed and outcomes like gained life years or QALYs (with rates of 0 % to 6 %) were chosen by nearly all authors.

All publications confirm that with an introduction of PCV7 morbidity may be decreased. The incremental cost-effectiveness ratios are close to or exceed common societal willingness-to-pay

thresholds. But the consideration of herd immunity moves the cost-effectiveness-ratio close forward to a cost neutrality. The immune protection of individuals leads to an average compensation of the vaccination costs by 25.2 %. Including herd immunity this value increases by an additional 47.3 %. Four studies analyzed the cost-effectiveness of different catch-up strategies, but the results are not conclusive.

The following three cross-national limitations occur to a certain extent in all reviewed modelling studies: a) exclusion of other pneumococcal related diseases (e.g. arthritis, sinusitis, endocarditis, and peritonitis), b) serotype replacement, and c) antibiotic resistance.

An intermediate result at this point is that by assessing existing literature no final conclusions about the cost-effectiveness of PCV7 for the German can be drawn. Therefore a revision of the German evaluation, taking into account the herd immunity effect, the structure of the German population, German serotype distribution, vaccine uptake, and QALY is necessary.

### **3.6.3 Results from the health economic evaluation**

A general 3+1 vaccination recommendation and an uptake of 70 % in Germany could avoid approximately 232,000 pneumococcal related infections, 35 paediatric deaths, 1,834 premature adult deaths, and 83 cases of paediatric sequelae annually. Incorporation of the vaccination program would cost the German health insurances around 133 million Euro annually, which would be refinanced to 116 % in form of savings of medical costs by avoiding pneumococcal related diseases as described. Altogether for each Euro spend on vaccination 0.77 Euro are saved as a result from avoidable treatments in children and savings of 0.39 Euro as a result from herd immunity effects in adults. Each life year gained costs -640 Euro and each QALY -567 Euro. Looking at these outcomes the vaccination strategy is dominant. In addition, each Euro spent in PCV7 refinances itself with further 1.13 Euro in avoided productivity losses measured with the human capital approach.

### **3.6.4 Discussion**

The sensitivity analysis shows that a) the aging German population, b) a 2 + 1 vaccination recommendation, and c) a disproportionately high decline in hospitalization due to pneumonias will have a favourable effect on the cost-effectiveness of PCV7. The herd immunity derived from the Active Bacterial Core Surveillance leads to a similar cost-effectiveness as the evidence from the Northern California Kaiser Permanente study. The costs of inpatient care for pneumonias have a strong effect on the cost-effectiveness. The break-even of the G-DRG lump sum for pneumonia is 1.42 times higher than the Germany-wide average cost of the G-DRG in 2005.

## **3.7 Overall medical and economic conclusions**

Based on the documented and discussed data, the health economic assessment and the sensitivity analyses the authors recommend the continuation of the general recommendation of PCV7 according to the 3 + 1 schedule as an obligatory service within the German Statutory Health Insurance for all children under 2 years of age. The favourable outcome of the health economic assessment of PCV7 is highly dependent on a high rate of children receiving the booster dose in their second year of life. The significant role of these booster doses in establishing herd immunity and the indirect effects of the vaccine need to be emphasized. Furthermore it should be underlined that within the vaccine program monitoring for vaccine uptake should be established. The continuous surveillance by the Pneumococcal Surveillance Network including the Panel for rare paediatric diseases in Germany, by the laboratory panel of the Robert Koch Institute and by the surveillance of the German National Reference Center for Streptococci must be mandatory. In the future special attention is required on serotype replacement. As demonstrated a reduction in the number of vaccine shots results in a positive effect on the cost-effectiveness ratio of PCV7. However, before a change is made, a critical analysis of effectiveness data from countries applying the 2 + 1 scheme, and here preferably from the UK is required. Of particular importance for such an analysis would be country specific differences (e.g. vaccine compliance).

## 4. Gesundheitspolitischer Hintergrund

Pneumokokken sind weltweit die häufigsten Erreger von schweren Infektionen, wie Sepsis und Meningitis. Besonders gefährdet sind Säuglinge bzw. Kleinkinder und Kinder mit einem unreifen oder nicht ausreichend ausgestatteten Immunsystem sowie Senioren.

Mit dem PCV7 steht nun erstmals ein Pneumokokken-Impfstoff zur Verfügung, der auch Kleinkinder unter zwei Jahren zuverlässig vor Pneumokokken-Erkrankungen schützt. Der bereits länger verfügbare 23-valente Polysaccharid-Impfstoff (PPV23) ist für Kleinkinder unter zwei Jahren ungeeignet, da deren unreifes Immunsystem gegen die bakteriellen Kapselpolysaccharide keine adäquate Immunität generiert. Weitere höhervalente Pneumokokkenkonjugat-Impfstoffe befinden sich in klinischer Erprobung<sup>368, 435</sup>.

Der Impfstoff PCV7 wurde im Februar 2001 durch die EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) für den europäischen Markt zugelassen<sup>133</sup>. Mit Wirkung ab 01. Juli 2001 empfahl die STIKO (Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut) eine Indikationsimpfung für Frühgeborene (<38 Woche), Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht (<2.500 g), Säuglinge und Kinder mit Gedeihstörungen oder neurologischen Krankheiten<sup>458</sup>. Zudem wurde eine Impfung empfohlen für Kinder mit erhöhten gesundheitlichen Risiken, wie angeborene und erworbene Immundefekte, chronische Krankheiten, wie z. B. Herz-Kreislauf-Krankheiten, Krankheiten der Atmungsorgane, Diabetes mellitus oder anderen Stoffwechselkrankheiten, Niereninsuffizienz / nephrotisches Syndrom, Liquorfistel, sowie vor Organtransplantationen und vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie<sup>459</sup>. Mit Wirkung ab 01. Juli 2006 sprach die STIKO erstmals eine Empfehlung für die generelle Impfung gegen Pneumokokken mit PCV7 im Säuglings- und Kindesalter aus<sup>457</sup>. Als Begründung führte die STIKO an, dass mit der bis dahin gültigen Indikationsimpfung weder eine Reduzierung der Krankheitslast in der Risikogruppe zu erreichen ist noch das Erreichen eines Herdeneffektes. Diese Impfstrategie begegnet außerdem nicht dem wachsenden Problem der Antibiotikaresistenz.

Im Jahre 2005 publizierte die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment (HTA) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) bereits einen HTA-Bericht mit dem Titel „Medizinische und ökonomische Effektivität der Pneumokokken-Impfung für Säuglinge und Kleinkinder“<sup>9</sup>. Zwischenzeitlich sind weitere Studien publiziert worden, so dass eine Überarbeitung zur Beurteilung der Kosteneffektivität erforderlich ist. Auch wurde bei den bisherigen gesundheitsökonomischen Untersuchungen der deutliche Effekt der Herdenimmunität zu wenig beachtet<sup>73</sup>.

Arzneimittel sind in Deutschland mit der Zulassung automatisch im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig. Zwar kann die Anwendung von Arzneimitteln durch die Zulassung und damit auch die Erstattung eingeschränkt werden, aber ein Ausschluss bestimmter Arzneimittel von der Kostenerstattung musste explizit über eine Negativliste erfolgen, wie beispielsweise bei so genannten „Lifestyle“-Produkten. Die arzneimittelrechtliche Zulassung stellt derzeit auf Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit ab. Die Implementierung einer so genannten vierten Hürde „Kosteneffektivität“ als weiteres Entscheidungskriterium der Erstattungsfähigkeit, ist nunmehr mit dem Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG) vorgesehen. Im Rahmen der Entscheidung über die Höhe von Festbeträgen für Arznei- und Verbandmittel können Kosten-Nutzen-Bewertungen herangezogen werden.

Schutzimpfungen konnten in der Vergangenheit nur im Rahmen freiwilliger Satzungsleistung der GKV nach Impfpflicht durch die STIKO erstattet werden. Diese Vorgehensweise ist als Positivliste auszulegen. Der Unterschied trat jedoch nicht offen zu Tage, da Impfeempfehlungen der STIKO und die nachfolgend erforderlichen Impfeempfehlungen durch die obersten Gesundheitsbehörden der Länder meist zeitnah von den Gesetzlichen Krankenkassen in die Satzungsleistungen umgesetzt wurden. Der Impfstoff PCV7 nahm die Hürde der generellen Impfeempfehlung für alle Kinder erst im Jahre 2006.

Mit dem GKV-WSG erhalten Schutzimpfungen im Sinne des § 2 Nr. 9 des Infektionsschutzgesetzes nun den Status von Regelleistungen<sup>318</sup>. Art und Umfang der Leistungen bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss in Richtlinien nach § 92 auf der Grundlage der Empfehlungen der STIKO beim RKI (Robert Koch Institut). Die erste Entscheidung ist zum 30. Juni 2007 getroffen worden. Alle Impfempfehlungen der STIKO sind Regelleistungen der GKV. Es gilt jedoch für PCV7 ein Vorbehalt einer detaillierten Nachprüfung<sup>160</sup>.

Vor diesem Hintergrund soll der vorliegende HTA den Stand des Wissens zur individuellen und kollektiven Wirksamkeit der Impfung mit PCV7 darstellen. Er wurde im Rahmen einer uneingeschränkten Zuwendung der Firma Wyeth Pharma GmbH durch die Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung der Universität Hannover, das Nationale Referenzzentrum für Streptokokken (NRZS) in Aachen sowie die Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement der Universität Bielefeld erstellt.

## 5. Wissenschaftlicher Hintergrund

### 5.1 Pneumokokken

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehören Pneumokokken-Erkrankungen zu den folgenschwersten Erkrankungen beim Menschen und führen weltweit pro Jahr zu zwei Millionen Todesfällen<sup>511</sup>. Pneumokokken sind der häufigste Erreger der ambulant erworbenen Pneumonien (community acquired pneumonia, CAP) sowie der bakteriellen Meningitis<sup>304</sup>. Neben Senioren sind vor allem Kinder in den ersten fünf Lebensjahren von diesen Infektionen betroffen<sup>381</sup>.

Pneumokokken werden wie Erkältungen durch Tröpfcheninfektion übertragen und besiedeln die Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raums. Eine Besiedlung mit Pneumokokken ist meist symptomlos.

Pneumokokken sind von einer Polysaccharidkapsel umgeben. Es lassen sich nach der dänischen Nomenklatur derzeit 91 verschiedene Kapseltypen unterscheiden. Die Kapselpolysaccharide induzieren eine weitgehend typenspezifische Immunität. Nur etwa zehn bis 20 der insgesamt 91 Serotypen sind für den überwiegenden Anteil der Infektionen beim Menschen verantwortlich. Deutliche Unterschiede in der Serotypenverteilung bestehen zwischen Kindern und Erwachsenen<sup>381, 382</sup> einerseits, und zwischen unterschiedlichen geographischen Regionen<sup>181, 182</sup> andererseits, welches die enorme Bedeutung der Erhebung von zuverlässigen Daten über nationale Serotypenverteilungen unterstreicht. Zudem verändert die Immunisierung mit PCV7 die Epidemiologie der Pneumokokken, sodass die Epidemiologie im vorliegenden HTA-Bericht zum Bestandteil der zu beantwortenden Fragestellung wird.

### 5.2 Impfung und bisherige Impfrate

Die Entwicklung des heptavalenten Pneumokokkenkonjugat-Impfstoffs erfolgte, da der verfügbare PPV23 nicht in der Lage ist, bei Kindern im Lebensalter von weniger als zwei Jahren eine Antikörperantwort zu induzieren. Die Konjugation des Polysaccharids an ein Trägerprotein verändert die Natur des Impfstoffs grundlegend. Aus einem T-Zell-unabhängigen Antigen wird ein T-Zell-abhängiges und somit ein für Kinder geeigneter Impfstoff. PCV7 enthält das Polysaccharid der Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 19F und 23F sowie das Oligosaccharid des Serotyps 18C<sup>499</sup>.

Im Februar 2001 hat die STIKO die Impfung von Risikokindern mit PCV7 empfohlen, jedoch wurde diese Impfung von der Deutschen Ärzteschaft aufgrund der relativ unklaren Indikationsstellung und Unsicherheiten bei der Kostenerstattung nur zögerlich angenommen. In einer auf der in Deutschland durchgeführten bundesweiten Erhebung basierenden Arbeit zeigen Kalis et al., dass bei 100%igen Akzeptanz der Indikationen nur eine 12,8%ige Reduzierung der Erkrankungen erreicht werden kann<sup>209</sup>.

### 5.3 Ökonomischer Hintergrund

Pneumokokken und die durch sie ausgelösten Erkrankungen sind weit verbreitet und werden oft in ihrer Bedeutung unterschätzt. Durch die Vielzahl der klinischen Erscheinungsformen (Hirnhaut-, Lungen- und Mittelohrentzündung sowie Sepsis) und die häufig fehlenden Erregernachweise bei Diagnose und Therapie ist weder eine statistisch exakte Angabe der Anzahl Erkrankungsfälle noch eine Quantifizierung der durch sie ausgelösten Krankheitskosten möglich. Dennoch stellen Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland ein ökonomisch bzw. volkswirtschaftlich relevantes Problem dar und es finden sich verdeckt Hinweise auf deren Bedeutung. So gehören Pneumonien in unserer Gesellschaft zu den zehn häufigsten Todesursachen bei Menschen im Alter von 65 Jahren und älter. Im Jahre 2005 entfielen 2,8 % der Todesfälle männlicher Senioren und 2,9 % der Todesfälle weiblicher Senioren auf Pneumonien<sup>466</sup>. Gemäß der Übersichtsarbeit der Autoren de Graeve et al.<sup>108</sup> kostet die stationäre Versorgung von Pneumonien 7.000 bis 8.000 USD je Fall, die etwa 90 % der Krankheitskosten der Pneumonie ausmachen. Bei Kindern sollte die Krankheitslast durch akute Otitis media nicht aus Acht gelassen werden. Die Mitteloh-

rentzündung ist eine typische und häufige Krankheit des Kindesalters. Nach Scholz<sup>429</sup> stellt sie 6,3 % aller Diagnosen bei Erstkonsultation von Kindern.

Behandelt wird eine Pneumokokken-Infektion mit Antibiotika. Bei invasiven Pneumokokken-Erkrankungen ist trotz adäquater Therapie die Letalität hoch. Verschlechtert wird die Lage dadurch, dass immer mehr Stämme auftreten, die gegen Antibiotika resistent sind, wenngleich in Deutschland die Situation im Vergleich zu anderen europäischen Ländern derzeit noch günstig erscheint. So sind die Kosten der Antibiotika-Verordnungen im Jahre 2005 gegenüber dem Vorjahr wieder angestiegen, wohingegen die Anzahl der Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen in den letzten Jahren relativ konstant blieb<sup>488</sup>.

## 6. Fragestellungen

Der vorliegende HTA-Bericht stellt eine Informationsgrundlage für die geplante Nachprüfung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss dar. Die Analyse der Literatur konzentriert sich auf die generelle Impfpflicht und geht insbesondere folgenden Fragestellungen nach:

1. Ist die Impfung mit PCV7 effektiv?
2. Wie sieht die epidemiologische Situation aus und wie hoch ist Krankheitslast der Pneumokokken-bedingten Erkrankungen in Deutschland?
3. Sind die Ergebnisse aus den Primärstudien auf die deutsche Epidemiologie übertragbar?
4. Ist die Impfung mit PCV7 aus Perspektive der Kostenträger (sowie aus gesellschaftlicher Sicht) kosteneffektiv?

## 7. Methodik

### 7.1 Literaturrecherche

Zur Identifikation relevanter Literatur ist eine breit angelegte und systematische Recherche in den Datenbanken NHS-CRD-DARE (CDAR94), Cochrane Library Central (CCTR93), Medline (ME90), Medline Alert (ME0A), Somed (SM78), CATLINE (CA66), AMED (CB85), Biosis-Previews (BA93), Embase (EM90), Embase Alert (EA08), Scisearch (IS90), Elsevier Biobase (EB94), IPA (IA70), Cab-Health (AZ72), CAB abstracts (CV72), Gerolit (GE79), Heclinnet (HN69) sowie Ethmed (ED93) durchgeführt worden. Die Suche erfolgte mit den Schlagwortkomplexen zu *Streptococcus pneumoniae*, klinischen Studientypen, Epidemiologie, ökonomischen Schlagwörtern sowie ethischen und juristischen Suchbegriffen. Die Recherche erstreckte sich auf den Zeitraum ab 1999 (mit Ausnahme Epidemiologie, zeitlich unbegrenzt) und auf Publikationen in englischer und deutscher Sprache. Die detaillierte Ausgestaltung der Suchstrategie ist der Tabelle 60 zu entnehmen. Die Literaturrecherche erfolgte mit Datum 26. Januar 2007. Eine Handrecherche ergänzt die systematische Recherche.

### 7.2 Selektion der Rechercheergebnisse

Die Literaturtitel und Kurzzusammenfassung der gesamten Treffermenge wurden auf Basis der Themenstellung von jeweils zwei unabhängigen Gutachtern unter Beachtung von Kriterien der Evidence Based Medicine systematisch überprüft. Für die Auswahl der zu bestellenden Literatur wurden vorab folgende Einschlusskriterien definiert:

- Indikation: grundsätzlich alle Infektionen, die durch Pneumokokken ausgelöst werden können.
- Studientypen für den Bereich der Epidemiologie: alle zur Verfügung stehenden Studientypen, insbesondere auch Registerdaten.
- Studientypen für den Bereich des Wirksamkeitsnachweises von PCV7: vergleichende Interventionsstudien, systematische Übersichtsarbeiten mit und ohne Metaanalysen sowie HTA-Berichte.

- Epidemiologische Zielgrößen (gemessen in Einflüssen von PCV7 auf Pathogenese, Kolonisierung, Inzidenzen, Serotypenstruktur sowie Antibiotikaresistenz)
- Medizinische Zielgrößen:
  - Effektivität in Normalpopulationen (gemessen in Immunogenität, Bildung mukosaler Antikörper, Kreuzimmunität, Verträglichkeit und Sicherheit - jeweils auch bei gemeinsamer Verabreichung mit anderen Impfstoffen, verhinderte invasive und nicht-invasive Pneumokokken-Erkrankungen, verhinderte Pneumokokken-bedingte Sterbefälle, verhinderte Pneumokokken-bedingte Folgeschäden, Herdenimmunität, Serotypenverschiebung).
  - Effektivität in Populationen mit erhöhten Krankheitsrisiken, sonst wie vor.
- Zielpopulation: Kinder im Alter bis zum zweiten Lebensjahr
- Publikationen in deutscher oder englischer Sprache

Zusätzlich wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

- Publikationen, die keine ausreichende methodische Qualität aufwiesen
- Publikationen, die nicht auf PCV7 abzielen
- Studien, die nicht die genannten Parameter als Zielparameter haben.
- Kurzzusammenfassungen, Kongress-Beiträge, Fallbeschreibungen, Grundlagenarbeiten und Arbeiten zu methodischen Fragestellungen, allgemeine Arbeiten zu Impfraten, Behandlungs- oder Versorgungsmanagement und Lebensqualität.
- Übersichtsarbeiten, deren Evidenzbasierung nicht nachvollziehbar dargelegt wird.
- Publikationen mit Erscheinungsjahr vor 1999 (nicht im Rahmen der Epidemiologie)
- Doppelt gefundene Publikationen
- Publikationen zu Tierexperimenten

Literaturtreffer wurden ausgeschlossen, wenn beide Gutachter diesbezüglich der gleichen Meinung waren. Bei unterschiedlicher Einschätzung wurde angestrebt, über Diskussion einen Konsens herzustellen. Falls dies nicht gelang, so wurden die betroffenen Artikel ebenso als Volltext bestellt, wie die von beiden Gutachtern eingeschlossenen Publikationen. Alle Volltexte wurden wiederum einzeln anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Relevanz überprüft sowie hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet. Wenn mehrere Publikationen zu einer Studie verfügbar waren, so wurden die Ergebnisse der Hauptpublikation sowie aller Publikationen mit ergänzenden Zielgrößen zur Effektivität oder Sicherheit eingeschlossen. Für ethische und juristische Publikationen gelten die o. g. Ein- und Ausschlusskriterien unter Berücksichtigung der Anwendbarkeit auf ethische und juristische Fragestellungen.

### **7.3 Bewertung der medizinischen und epidemiologischen Studien**

Zur Bewertung der methodischen Qualität der Studien wurden die Checklisten der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care verwendet. Aus diesen Checklisten ergeben sich zu berücksichtigende Mindestanforderungen an die methodische Qualität nach folgenden Kriterien:

- Fragestellung: Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?
- Informationsgewinnung: Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?
- Bewertung der Information: Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?
- Quantitative Informationssynthese: Wurde das Metaanalyseverfahren angegeben?
- Qualitative Informationssynthese: Wurde die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?
- Schlussfolgerungen: Wurden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?

Kriterien bei der Beurteilung von Primärstudien:

- Auswahl der Studienteilnehmer: Wurden die Einschlusskriterien für die Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert? Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?
- Zuordnung und Studienteilnahme: Waren Interventions- und Kontrollgruppe(n) zu Studienbeginn vergleichbar?
- Intervention: Wurde die Intervention valide, reliabel und gleichartig erfasst?
- Studienadministration: Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen den Gruppen wechselten?
- Zielgrößen: Wurden die Zielgrößen valide und reliabel erfasst?
- Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern genannt?
- Statistische Analyse: Wurden die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und ausreichend dokumentiert?

Ausgeschlossen von der weiteren Beurteilung wurden Studien, die die oben genannten methodischen und inhaltlichen Kriterien nicht erfüllen.

Zur Evidenzbewertung der medizinischen Studien wird das von der SIGN Grading Review Group entwickelte Instrument verwendet (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Evidenzbewertung des „Scottish Intercollegiate Guidelines Network“**

Evidenzniveau	1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen bzw. systematische Übersichtsarbeiten zu randomisierten, kontrollierten Studien oder randomisierte, kontrollierte klinische Studie mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias).
	1+	Gut durchgeführte Metaanalysen bzw. systematische Übersichtsarbeiten zu randomisierten, kontrollierten klinischen Studien oder randomisierte, kontrollierte klinische Studie mit geringem Risiko systematischer Fehler.
	1-	Metaanalysen bzw. systematische Übersichtsarbeiten zu randomisierten, kontrollierten klinischen Studien oder randomisierte, kontrollierte klinische Studie mit hohem Risiko systematischer Fehler.
	2++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen bzw. systematische Übersichtsarbeiten zu Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien, Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit sehr geringem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, Chance) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass der Zusammenhang ursächlich ist.
	2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit geringem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, Chance) und mittlerer Wahrscheinlichkeit, dass der Zusammenhang ursächlich ist.
	2-	Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit hohem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, Chance) und signifikanten Risiko, dass der Zusammenhang nicht ursächlich ist.
	3	Nicht-analytische Studien, wie beispielsweise Fallberichte, Fallserien.
4	Expertenmeinung	

Quelle: Harbour et al.<sup>178</sup>

Den Gutachtern ist bewusst, dass für den vorliegenden HTA-Bericht nicht in allen Fällen die höchste Evidenzstufe in Form von klinischen Studien realisiert werden konnte. Dieses folgt schon allein aus den unterschiedlichen Fragestellungen (Wirksamkeit und Epidemiologie) sowie den dadurch bedingten unterschiedlichen Anforderungen an das jeweilige Studiendesign (objektivierte bzw. idealisierte Studienbedingungen gegenüber Darstellung unter realen Bedingungen). Insbesondere randomisierte klinische Studien sind für die hier bewertete Technologie (Impfung) nur bedingt geeignet, alle relevanten Fragestellungen zu beantworten, wie beispielsweise Herdenimmunität.

## 7.4 Bewertung der gesundheitsökonomischen Studien

Bei gesundheitsökonomischen Studien wird geprüft, ob die Fragestellung und der Evaluationsrahmen den medizinischen und ökonomischen Problemkontext ausreichend darstellen und ob relevante Technologien miteinander verglichen werden.

Betrachtet werden im Besonderen die Analysemethoden und die Güte der Modellierung. Ein weiteres Einschlusskriterium stellen die zu erwartenden Gesundheitseffekte dar. Die Kosten müssen gründlich beschrieben und ermittelt werden. Ein weiterer Beobachtungsschwerpunkt liegt auf der Ergebnispräsentation und dem Diskussionsteil der einzuschließenden Studie. Letztlich müssen die Schlussfolgerungen einer Überprüfung standhalten und dem vorangehenden entsprechen.

Die Dokumentation der methodischen Qualität der ökonomischen Studien erfolgt unter Berücksichtigung der Checklisten zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Verfahren und der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care. Die zu berücksichtigenden Kriterien bei der Beurteilung der gesundheitsökonomischen Publikationen verlangen präzise Angaben zu den Themen:

- Fragestellung
- Evaluationsrahmen
- Analysemethoden und Modellierung
- Gesundheitseffekte
- Kosten
- Diskontierung
- Ergebnispräsentation
- Behandlung von Unsicherheiten
- Diskussion
- Schlussfolgerungen

Da die Berücksichtigung und ausgewogene bzw. transparente Darstellung dieser Themenkomplexe nicht mit einer einfachen Checkliste abzubilden ist, werden die einzelnen Studien zunächst strukturiert vorgestellt und anschließend einer qualitativen Bewertung unterzogen.

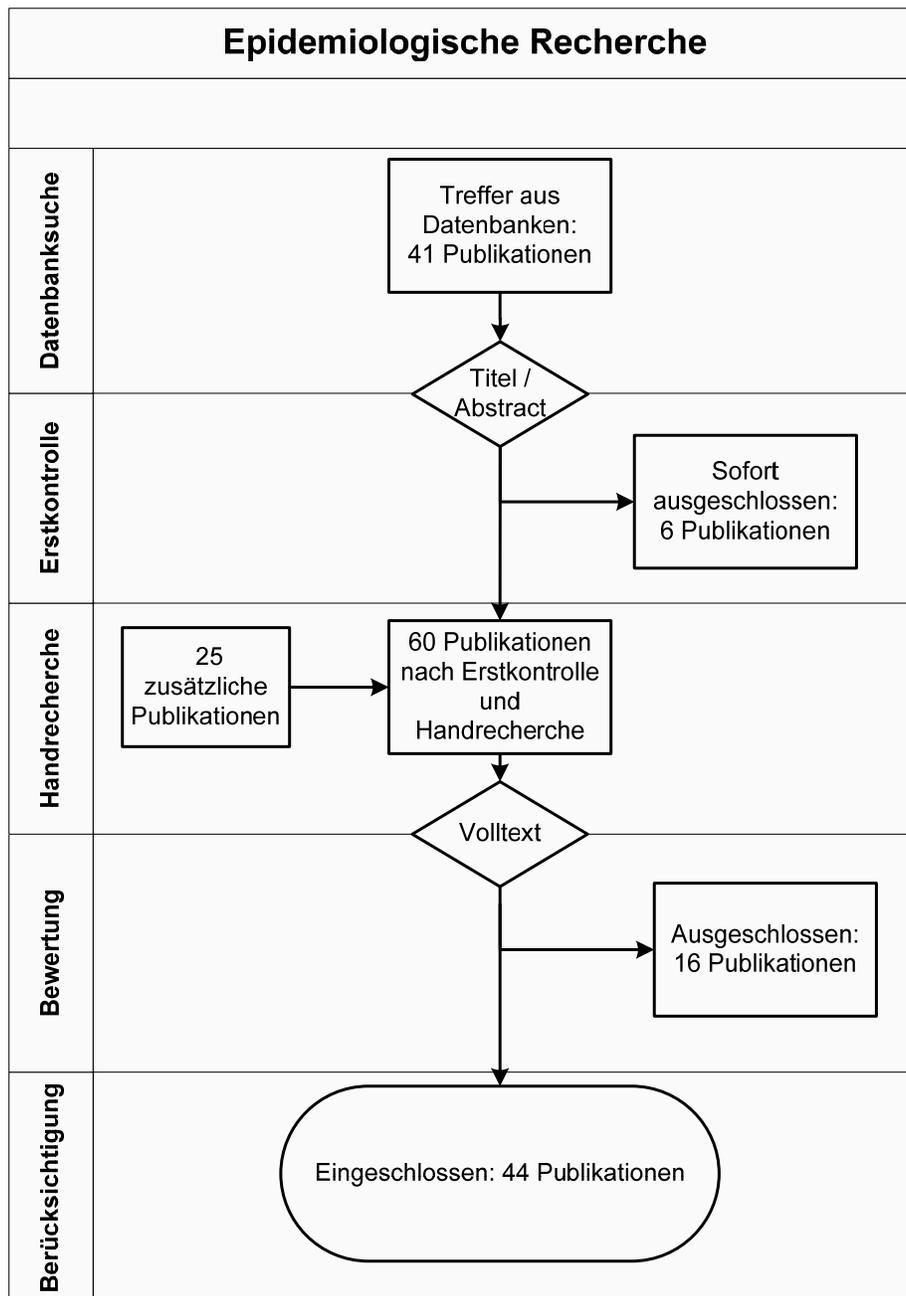
Ausgeschlossen von der Beurteilung werden Studien, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllen oder aber keinen adäquaten Themenbezug aufweisen.

## 8. Bewertung der Epidemiologie

### 8.1 Quantitative Ergebnisse

Die Literaturrecherche ergibt 41 Treffer. Davon sind mittels Volltextansicht 22 Treffer ausgeschlossen (siehe Abbildung 1). Zusätzlich sind 25 Literaturstellen mittels Handrecherche eingeschlossen, zumal auch ausländische Studienergebnisse beispielsweise zur Kolonisierung für Deutschland relevant sind. Die ein- und ausgeschlossene Literatur ist der Tabelle 52 und der Tabelle 53 zu entnehmen.

Abbildung1: Quantitative Ergebnisse der epidemiologischen Literaturrecherche



## 8.2 Qualitative Ergebnisse

### 8.2.1 Pathogenese

Träger und Überträger von Pneumokokken sind hauptsächlich Kinder in den ersten beiden Lebensjahren (30 % bis 50 %) <sup>169</sup>. Erwachsene sind nur zu einem Anteil von etwa 5 % besiedelt. Bei Erwachsenen mit Kleinkindern im eigenen Haushalt kann sich diese Rate jedoch verdreifachen. Eine Schwächung der körpereigenen Abwehrmechanismen, z. B. durch eine Virusinfektion, durch chronische Krankheiten oder aufgrund höheren Alters, kann die Ausbreitung des Infektionserregers begünstigen. Folge sind Erkrankungen, wie Entzündungen des Mittelohrs (Otitis media), der Nasennebenhöhle (Sinusitis) oder der Lunge (Pneumonie). In den letzten Jahren ist auch in Deutschland eine Zunahme von schweren Pneumonien zu beobachten, insbesondere bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren <sup>494, 495</sup>. Von diesen lokalen Infektionen ausgehend, können sich Pneumokokken weiter verbreiten. Bei einer Lungenentzündung kommt es in 15 % bis 20 % der Fälle zu einem Übergang der Pneumokokken in die Blutbahn (bakteriämische Pneumonie) und zu einer Sepsis (Blutvergiftung). Breiten sich die Infektionserreger weiter aus, kann es zu einer Infektion der Meningen (Meningitis) kommen. Dieses Krankheitsbild ist aufgrund der hohen Sterblichkeit (7 % bis 8 %) und der Häufigkeit von Folgeschäden (>20 %) gefürchtet. Bei der Otitis media kann es in seltenen Fällen zur lokalen Ausbreitung der Pneumokokken mit Folge einer Mastoiditis kommen, bei welcher sich Pneumokokken in mehr als 50 % der Fälle finden <sup>303</sup>.

Die Autoren Ostergaard et al. berichten über eine größere, in Dänemark in den Jahren 1999 und 2000 durchgeführte klinisch-mikrobiologische Studie <sup>346</sup>. Im Rahmen dieser Studie wurden 187 Fälle von Pneumokokken-Meningitis eingeschlossen. Davon traten 142 Fälle bei Erwachsenen (Lebensalter > 16 Jahre) und 45 Fälle bei Kindern (<16 Jahre) auf. 9 % der Kinder zeigten prädisponierende Faktoren, wie beispielsweise vorangegangenes Schädel- / Hirntrauma oder anatomische Gehirnmissbildung. 28 % der Kinder mussten einer Beatmung unterzogen werden, während bei Erwachsenen diese Rate bei 67 % lag. Die Sterblichkeit war bei Kindern mit rund 2 % geringer als die aus Deutschland berichteten Letalitätsraten von 7 % bis 8 %. Bei Erwachsenen betrug die Sterblichkeit jedoch 27 % <sup>346</sup>.

Fälle von Pneumokokkensepsis hingegen verlaufen leichter. In einer Studie von Imran et al. <sup>197</sup> wurden retrospektiv 38 Fälle Pneumokokkensepsis untersucht, die in einem Krankenhaus in Singapur behandelt wurden. Das Alter der Patienten lag zwischen 14 und 19 Jahren. Sieben Patienten (18,4 %) bedurften der Verlegung auf die Intensivstation und fünf Patienten (13 %) bedurften der Beatmung <sup>197</sup>.

Eine internationale Arbeitsgruppe untersuchte in einer prospektiven Studie den Einfluss verschiedener prognostischer Faktoren auf den Verlauf von bakteriämischen, außerhalb des Krankenhauses erworbenen Pneumonien. Insgesamt beteiligen sich fünf Zentren (Kanada, USA, Großbritannien, Spanien und Schweden). Die Analyse der Studiendaten zeigt eine stark schwankende Rate von Patienten, bei denen eine Beatmung notwendig war. So betrug die Rate der Patienten, die beatmet werden musste, in Barcelona (Spanien) 25 %, während nur 10 % der Patienten in Manchester (Großbritannien), beatmet werden mussten. In Schweden war bei 18 % der Patienten eine Beatmung nötig. Die durchschnittliche Beatmungsrate lag in dieser Studie bei 11 % bei Betrachtung aller Patienten. Beschränkt man die Analyse auf die Patienten auf der Intensivstation, so wurden im Durchschnitt 58 % der Patienten beatmet. Die Sterblichkeit lag bei 12 % <sup>210</sup>.

Bis zu 30 % der Kinder sind asymptomatische Keimträger <sup>168</sup>. Abstriche vom Nasen-Rachen-Raum besitzen daher sowohl bei der Diagnostik der Pneumonie als auch bei der Diagnostik der Otitis media nur eine eingeschränkte Wertigkeit <sup>123</sup>. Invasive Diagnostik wird in Deutschland nur ausnahmsweise betrieben. Parazentese und Bronchoskopien sind lediglich schweren Fällen vorbehalten, weshalb eine Auswertung dieser Daten nicht zu epidemiologisch aussagekräftigen Ergebnissen führen kann. Basierend auf Untersuchungen zur Ätiologie der Krankheitsbilder Pneumonie und Otitis media in anderen Ländern dürfte der Anteil von Pneumokokken bei diesen Lokalisationen 25 % bis 35 % betragen <sup>222</sup>. Nach Schätzungen von Ziebold et al. <sup>524</sup> basierend auf Daten einer britischen Sentinel-Studie bei niedergelassenen Ärzten sind in Deutschland mindestens 150.000 Fälle von außerhalb des Krankenhauses erworbener Pneumokokken-Pneumonie in

der Altersgruppe von unter fünf Lebensjahren jährlich zu erwarten<sup>524</sup>. Hinzu kommen eine bis 1,5 Millionen Fälle Pneumokokken-bedingter Otitis media bei Kindern unter zehn Jahren<sup>222</sup>. Weiterhin treten Pneumokokken gelegentlich als Erreger bei Infektionserkrankungen anderer Lokalisation (Peritonitis, Arthritis) auf. Häufig wird keine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt, so dass man hier mit einer Unterschätzung (Underreporting) rechnen muss. Gut dokumentiert ist das Underreporting bei den Bakteriämien (Sepsen) in Deutschland<sup>412</sup>, wengleich beispielsweise im Vergleich zu den USA seltener Blutkulturen bei Kindern mit Fieber abgenommen werden<sup>485</sup>.

### 8.2.2 Kolonisierung des Nasen-Rachen-Raums

Unser heutiges Verständnis der Pathophysiologie der Pneumokokken-Infektion sieht in der Besiedlung des Nasen-Rachen-Raums (Nasopharynx) einen entscheidenden Faktor für das Auftreten von schwerwiegenden Erkrankungen. So gilt für die Otitis media, dass besonders nach einer vorausgegangenen Virusinfektion, die zur Schädigung der Zilienfunktion als auch zur Verminderung der Phagozytosefähigkeit der polymorphkernigen Granulozyten führen kann, ein Aufsteigen der Erreger über die Eustachische Röhre (Ohrtrumpete) ein entscheidender Faktor ist. Über die Besiedlung des Nasen-Rachen-Raumes gelangen die Infektionserreger in die Lungen und verursachen eine Pneumonie. Gelangen Pneumokokken in den Blutkreislauf entsteht das Krankheitsbild der Sepsis. Über das Blut (hämatogen) kommt es zur Verschleppung der Keime und zur Infektion der Meningen (Meningitis). Ähnliches gilt auch für die Pneumonie und der daraus resultierenden invasiven Pneumokokken-Infektion (Sepsis und Meningitis)<sup>339</sup>.

Daher wird der Reduzierung der Kolonisierung im Nasopharynx durch Pneumokokken besondere Bedeutung beigemessen. In zwei Studien wurde eine Dreifach-Immunisierung während der ersten sechs Lebensmonate durchgeführt, und der Effekt auf die Kolonisierung durch Pneumokokken im Nasopharynx untersucht. Beide Studien konnten eine mehr als 50%ige Reduzierung der Besiedlung mit Vakzinotypen zeigen<sup>282, 341</sup>.

Der Einfluss von Konjugat-Impfstoffen auf asymptomatische Keimträger wurde besonders in der Arbeitsgruppe von Dagan et al.<sup>89, 94, 95</sup> in Israel untersucht. Alle Studien zeigen übereinstimmend eine deutliche Reduzierung der Impfstoff-Serotypen bei mit PCV4, PCV7 und PCV9 geimpften Kindern im Vergleich zur Kontrollgruppe<sup>89, 94, 95</sup>. Bei allen Studien übereinstimmend wurde eine leichte Zunahme der Nicht-Impfstoff-Serotypen beschrieben, die somit etwa die Hälfte der ökologischen Nische der Impfstoff-Serotypen einnehmen. Der günstige Einfluss der Pneumokokkenkonjugat-Impfstoffe auf den Keimträgerstatus kann die Ausbreitung dieser Stämme in der Gesellschaft eindämmen und ist somit die Grundlage für Herdenimmunitätseffekte durch die auch ungeimpfte Bevölkerungsgruppen geschützt werden.

### 8.2.3 Inzidenzen invasiver Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern

Daten zu invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern aus Deutschland liegen durch das Erfassungssystem zu Pneumokokken der ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland), das RKI-Laborsentinel für ausgewählte bakterielle Erreger im Kindes- und Jugendalter sowie aus dem Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken vor<sup>445</sup> (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). Diese Daten sind in den letzten Jahren bezüglich Qualität und Validität weiter verbessert worden und zeigen eine stabile epidemiologische Situation. Die folgenden Angaben beziehen sich auf Ergebnisse aus der gemeinsamen Auswertung der verschiedenen Meldesysteme<sup>490-492</sup>.

Für Kinder unter zwei (fünf) Jahren werden entsprechend 660 (970) invasive Pneumokokken-Erkrankungen pro Jahr, davon 420 (680) durch vom Impfstoff abgedeckte Serotypen geschätzt. Durch IPD sterben pro Jahr den Erhebungen durch die ESPED zufolge 19 Kinder unter fünf Jahren (14 unter zwei Jahre) und 38 (29) Kinder pro Jahr erleiden bleibende Sekundärschäden.

Die Serotypenverteilung der Pneumokokken-Erkrankungen ist altersabhängig. Die Abdeckung der Serotypen durch den Impfstoff liegt bei 67 %, in der besonders interessierenden Altersgruppe unter zwei Jahren bei 72 % (siehe Tabelle 5).

Die jährlichen Fallzahlschätzungen aus „Capture-Recapture“-Analysen waren bis zum Ende der Erhebung der klinischen Erkrankungen im Juni 2003 stabil. Der Vergleich der Fallzahlen über

die Zeit aus der seit 1997 unverändert durchgeführten Laborerhebung zeigt, dass auch für das Jahr 2004 die Fallzahlen und ihre Verteilung bezüglich der Altersgruppen unverändert geblieben sind.

**Tabelle 2: Inzidenz invasiver Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland**

Alter von ... bis zum vollendeten ...	Invasive Pneumokokken-Erkrankungen	Meningitiden
	pro 100.000 / Jahr	pro 100.000 / Jahr
0-5 Monate	17,3	8,5
6-11 Monate	29,4	12,6
1 Jahr	16,3	4,6
2-4 Jahre	5,4	1,8
5-15 Jahre	1,1	0,4
< 5 Jahre	11,1	4,1

Quelle: ESPED-Studie, Fallzahlschätzungen pro Jahr im Zeitraum Januar 1997 bis Juni 2003 nach „Capture-Recapture“-Analyse aus der Klinik- und der Laborerhebung (von Kries<sup>489</sup>).

**Tabelle 3: Absolute Erkrankungszahlen bei Kindern pro Jahr in Deutschland**

Alter von ... bis zum vollendeten ...	alle IPD		Verursachte Fälle pro Jahr durch im Impfstoff enthaltene Serotypen	
	(inklusive Meningitis)	Meningiten	n (inklusive 6A*)	n (inklusive 6A*)
0-5 Monate	65	35	30 (30)	15 (15)
6-11 Monate	110	50	70 (80)	35 (40)
1 Jahr	125	35	90 (95)	25 (30)
2-4 Jahre	130	40	95 (100)	30 (30)
5-15 Jahre	110	40	30 (35)	15 (15)
< 5 Jahre	430	160	285 (305)	105 (115)

\* 6A = partiell kreuzreaktiver Serotyp, IPD = Invasive Pneumokokken-Erkrankungen

Quelle: ESPED-Studie, Fallzahlschätzungen pro Jahr im Zeitraum Januar 1997 bis Juni 2003 nach „Capture-Recapture“-Analyse aus der Klinik- und der Laborerhebung (von Kries<sup>489</sup>).

## 8.2.4 Inzidenzen invasiver Pneumokokken-Erkrankungen bei Erwachsenen

Im Rahmen einer populationsgestützten Studie des Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken wurden invasive Pneumokokken-Erkrankungen bei Erwachsenen in Nordrhein-Westfalen untersucht<sup>386</sup>. Im Rahmen dieser Studie wurden 202 von 286 Krankenhäusern des Bundeslandes in die Studie eingeschlossen und 27 klinisch-mikrobiologische Laboratorien beteiligten sich an der Untersuchung. Die Inzidenz von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen beträgt nach Korrektur des Underreporting (nicht teilnehmende Krankenhäuser, gemessen in Anzahl Betten sowie „Capture-Recapture“-Faktor) 16,2 Fälle von 100.000 in der Altersgruppe älter als 65 Jahre. Jedoch stellten die Forscher fest, dass nur 37 % der Patienten mit außerhalb des Krankenhauses erworbener Pneumonie eine Blutkultur-Diagnostik erhielten (Unterschätzung mit Faktor 2,7). Häufig wurde die Blutkulturentnahme auch unter bereits antibiotischer Therapie durchgeführt. Daraus ist zu folgern, dass die wahre Inzidenz invasiver Pneumokokken-Erkrankungen in dieser Altersgruppe bei etwa 50 Fällen je 100.000 Personen liegen dürfte. Die Serotypenabdeckung der PCV7 wurde ebenfalls im Rahmen dieser Analyse untersucht und betrug in der Altersgruppe 16 bis 35 Jahre 46,5 %, in der Altersgruppe 35 bis 65 Jahre 47,3 % sowie in der Altersgruppe älter als 65 Jahre 47,8 %. Über alle Altersgruppen betrug die Serotypenabdeckung 47,4 %. Die Sterblichkeit der außerhalb des Krankenhauses erworbenen Pneumonie betrug bei dieser Studie (an drei Universitätskliniken) 13 %.

## 8.2.5 Auswirkungen der bisherigen Impfstrategie

Die STIKO hatte im Jahre 2001 eine Impfung mit PCV7 für Kinder unter 24 Monaten mit erhöhtem Erkrankungsrisiko empfohlen und diese Empfehlung im Jahr 2006 entsprechend der Zulas-

sungserweiterung des Impfstoffs auf Kinder bis zum vollendeten fünften Lebensjahr ausgedehnt<sup>458, 460</sup>.

Die Empfehlung zur Impfung von Risikogruppen führte weder zu einer Verringerung der Inzidenz der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Säuglingen und Kindern noch zu einem Rückgang der Erkrankungsraten in den die Indikation erfüllenden Risikogruppen mit Ausnahme der Häufigkeit dieser Erkrankungen bei Frühgeborenen (siehe Tabelle 4). Da die Risiko-Indikationen für eine Pneumokokken-Impfung häufig erst im Verlauf der ersten zwei Lebensjahre erkennbar werden, bietet die derzeit empfohlene Risikostrategie kaum Möglichkeiten, neben Frühgeborenen andere Kinder mit hohem Erkrankungsrisiko zu erreichen. Des Weiteren konnte mit dieser Strategie kein Effekt auf Bevölkerungsniveau erreicht werden<sup>489</sup>.

Aktuelle Untersuchungen zeigen ferner relevante Inzidenzunterschiede invasiver Pneumokokken-Erkrankungen zwischen alten und neuen Bundesländern. Die Inzidenz liegt bei Kindern im Alter von ein bis zwei Jahren in den neuen Bundesländern höher als in den alten Bundesländern: 15,8 Fälle je 100.000 (95 % CI: 13,7 bis 18,8) versus 11,0 Fälle je 100.000 (95 % CI: 10,3 bis 11,7). Im Alter von null bis 15 Jahren ist jedoch die Inzidenz in den alten Bundesländern höher (4,1 Fälle je 100.000; 95 % CI: 4,0 bis 4,3) versus (3,0 Fälle je 100.000; 95 % CI: 2,7 bis 3,3). Dieser Unterschied könnte im Zusammenhang mit dem in den neuen Bundesländern häufigeren und früheren Besuch von Kindertageseinrichtungen und der damit verbundenen größeren Übertragungsmöglichkeit in den ersten Lebensjahren stehen<sup>446</sup>.

Diese genannten Aspekte bleiben durch Strategien der ausschließlichen Impfung von Risikogruppen unberücksichtigt. Das unterstreicht die Notwendigkeit einer generellen Impfeempfehlung, um relevante Auswirkungen auf die Erkrankungshäufigkeit sowohl bei Risikogruppen als auch bei Gesunden erreichen zu können.

**Tabelle 4: Anzahl Risikokindern mit invasiven Pneumokokken-Erkrankungen**

Risiko	Juli 2000-Juni 2001 (n = 238)		Juli 2001-Juni 2003 (n = 489)	
	n	% (95 % CI)	n	% (95 % CI)
Angeborener Herzfehler	2	0,8 (0,1 - 3,0)	10	2,0 (1,0 - 3,7)
Angeborener Immundefekt	2	0,8 (0,1 - 3,0)	7	1,4 (0,6 - 2,9)
Erworbener Immundefekt	3	1,3 (0,3 - 3,6)	7	1,4 (0,6 - 2,9)
Asplenie	0	0,0 (0,0 - 1,5)	4	0,8 (0,2 - 2,1)
Neurologische Erkrankung	6	2,5 (0,9 - 5,4)	14	2,9 (1,6 - 4,8)
Fehlbildungssyndrome	1	0,4 (0,0 - 2,3)	6	1,2 (0,5 - 2,7)
Sonstiges	12	5,0 (2,6 - 8,6)	7	1,4 (0,6 - 2,9)
Mehrere Risikofaktoren	4	1,7 (0,5 - 4,3)	6	1,2 (0,5 - 2,7)
<b>Gesamt</b>	<b>30</b>	<b>12,6 (8,7 - 17,5)</b>	<b>61</b>	<b>12,5 (9,7 - 15,7)</b>

Anmerkung: Grundgesamtheit: Kinder (ohne Frühgeborene) unter 16 Jahren: n = 727

CI = Konfidenzintervall, n = Gesamtanzahl

Quelle: von Kries et al. (2005)<sup>489</sup>

## 8.2.6 Serotypenstruktur

Die Serotypenverteilung in Deutschland wird seit vielen Jahren im Rahmen einer gemeinsamen Studie des Nationales Referenzzentrums für Streptokokken und des RKI systematisch untersucht. Dabei ist auffällig, dass die Serotypenabdeckung (englisch: coverage) eines Impfstoffs stark altersabhängig ist. In der Altersgruppe der Kinder bis zum zweiten Lebensjahr, für die es in Deutschland eine generelle Impfeempfehlung gibt, liegt die Serotypenabdeckung zwischen 61,7 % und 83 % bei Meningitis und zwischen 57,5 % und 75 % bei Nicht-Meningitis-Fällen (siehe Tabelle 5). Bei der Darstellung der Daten wurde von einer Kreuzreaktivität zwischen Serotyp 6A und Serotyp 6B ausgegangen. Damit liegt die Rate der Serotypenabdeckung in Deutschland etwa 15 % unter der Serotypenabdeckung, die für die USA berichtet wird. Folglich sind Daten entsprechend klinischer Studien nur dann auf deutsche Verhältnisse zu übertragen, wenn ein entsprechender Abzug für die verminderte Serotypenabdeckung in Anrechnung kommt.

**Tabelle 5: Serotypenabdeckung durch PCV7 bei IPD bei Kindern**

Alter von ... bis zum vollendeten ...	Serotypenabdeckung durch PCV7				Gesamt	
	Ja		Nein		n	%
	n	%	n	%		
<b>Pneumokokken-Meningitis</b>						
0-2 Monate	6	19,4	25	80,6	31	100,0
3-5 Monate	29	61,7	18	38,3	47	100,0
6-11 Monate	88	76,5	27	23,5	115	100,0
1-2 Jahre	83	83,0	17	17,0	100	100,0
3-4 Jahre	72	72,0	28	28,0	100	100,0
5-15 Jahre	35	40,7	51	59,3	86	100,0
<b>Gesamt</b>	<b>313</b>	<b>65,3</b>	<b>166</b>	<b>34,7</b>	<b>479</b>	<b>100,0</b>
<b>Andere Invasive Infektionen</b>						
Fehlende Daten	0	0	1	100,0	1	100,0
0-2 Monate	18	45,0	22	55,0	40	100,0
3-5 Monate	23	57,5	17	42,5	40	100,0
6-11 Monate	86	67,7	41	32,3	127	100,0
1-2 Jahre	177	75,0	59	25,0	236	100,0
3-4 Jahre	144	76,2	45	23,8	189	100,0
5-15 Jahre	36	28,6	90	71,4	126	100,0
<b>Gesamt</b>	<b>484</b>	<b>63,8</b>	<b>275</b>	<b>36,2</b>	<b>759</b>	<b>100,0</b>

 Quelle: von Kries et al.<sup>489</sup>

PCV7 = heptavalenter Pneumokokken Konjugat Impfstoff

## 8.2.7 Antibiotikaresistenz

Aufgrund der großen quantitativen Bedeutung der Pneumokokken bei verschiedenen Infektionskrankheiten, beeinflussen Veränderungen in der Resistenzlage bei diesem Infektionserreger nachhaltig etablierte Schemata zur kalkulierten Antibiotika-Therapie. Penicillin-resistente Pneumokokkenstämme waren schon vier Jahre nach Einführung von Penicillin G im Jahre 1941 bekannt. Erste klinische Isolate traten etwa 20 Jahre später in den USA und Australien auf<sup>177</sup>. In Deutschland hat in den letzten Jahren besonders die Resistenz von Pneumokokken gegenüber Makroliden zugenommen<sup>228, 384, 388, 390</sup>. Bei invasiven Infektionen von Kindern betragen die Resistenzraten für Erythromycin seit dem Jahr 2000 mehr als 20 %. Etwas niedriger liegen die Raten bei durch Pneumokokken hervorgerufenen Atemwegsinfektionen (Penicillin intermediär 7,5 %, Erythromycin resistent 17,4 %)<sup>387, 391</sup>. Im Beobachtungszeitraum lag das Niveau der Penicillin-G-Resistenz unter 10 %, jedoch traten im Jahr 1999 erstmals Stämme mit einer verminderten Cefotaxim-Empfindlichkeit auf. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch einzelne regionale Untersuchungen aus Deutschland<sup>1, 13</sup>.

Eine Studie des Nationalen Referenzzentrums für Streptokokken (NRZS) konnte eine Korrelation zwischen dem Verbrauch neuerer Makrolide und Zunahme der Makrolidresistenz bei Pneumokokken zeigen. Daher könnte der im Rahmen der klinischen Studien zu PCV7 beobachtete Rückgang von Antibiotikaverordnungen bei geimpften Kindern von mehr als 5 %<sup>36</sup>, bei breitem Einsatz des Impfstoffs auch zur Reduzierung der Antibiotikaresistenz beitragen. Erwähnt sei besonders, dass Antibiotikaresistenzen gehäuft bei bestimmten Serotypen, besonders 23F und 6B (Penicillin G) sowie Serogruppe 14 (Makrolide) auftreten. Da diese Serotypen in PCV7 enthalten sind, kann vom Impfstoff eine bis zu 90%ige Reduzierung der Penicillinresistenz und Makrolidresistenz erwartet werden.

## 8.3 Übertragbarkeit der epidemiologischen Ergebnisse auf deutsche Verhältnisse

Die Serotypenverteilung bei invasiven Pneumokokken-Erkrankungen unterscheidet sich von der in den Vereinigten Staaten von Amerika. Somit ist eine unkritische Übertragung der Ergebnisse, der in den USA durchgeführten klinischen Studien nicht möglich.

Von entscheidender Bedeutung ist hierbei die so genannte Coverage, d. h. der Anteil der Pneumokokken-Serotypen in einer Population, der von einem multivalenten Impfstoff abgedeckt wird. Erschwert wird die Beurteilung dieses Zusammenhangs nicht zuletzt dadurch, dass die in PCV7 eingeschlossenen Serotypen 6B, 9V, 19F, 18C und 23F nicht in allen Fällen zum Impfschutz gegen die übrigen Serotypen einer Serogruppe (z. B. 6A, 9A, 19A, 23A) führen. Die Coverage ist zur Beurteilung der klinischen Effektivität nach Einführung eines Impfstoffs in Form einer Regelmimmunisierung gut geeignet, um den möglichen Erfolg des Impfprogramms abzuschätzen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass derzeit nur verlässliche Daten für invasive Infektionen vorliegen. Grundsätzlich gilt, dass mit Zunahme des Lebensalters das Spektrum der Serotypen, die für Infektionen verantwortlich sind, zunimmt. Dabei muss beachtet werden, dass aufgrund des Impfschemas Infektionen bei Kindern im Lebensalter unter fünf Monaten auch mit Konjugat-Impfstoffen nicht vollständig zu verhindern sein werden, da mit der Immunisierung erst im dritten Lebensmonat begonnen wird.

Der Impfstoff zielt primär auf die Verhinderung der invasiven Infektionen in den ersten beiden Lebensjahren ab. In der Altersgruppe fünf bis 23 Monate beträgt die Coverage unter Vernachlässigung einer möglichen Kreuzimmunität zwischen den Serotypen 6A und 6B sowie 19A, 19F etwa 80 %. Legt man ein Lebensalter von bis zu 16 Jahren zu Grunde, zeigt sich eine deutliche Abnahme des Coverage aus den oben beschriebenen Gründen.

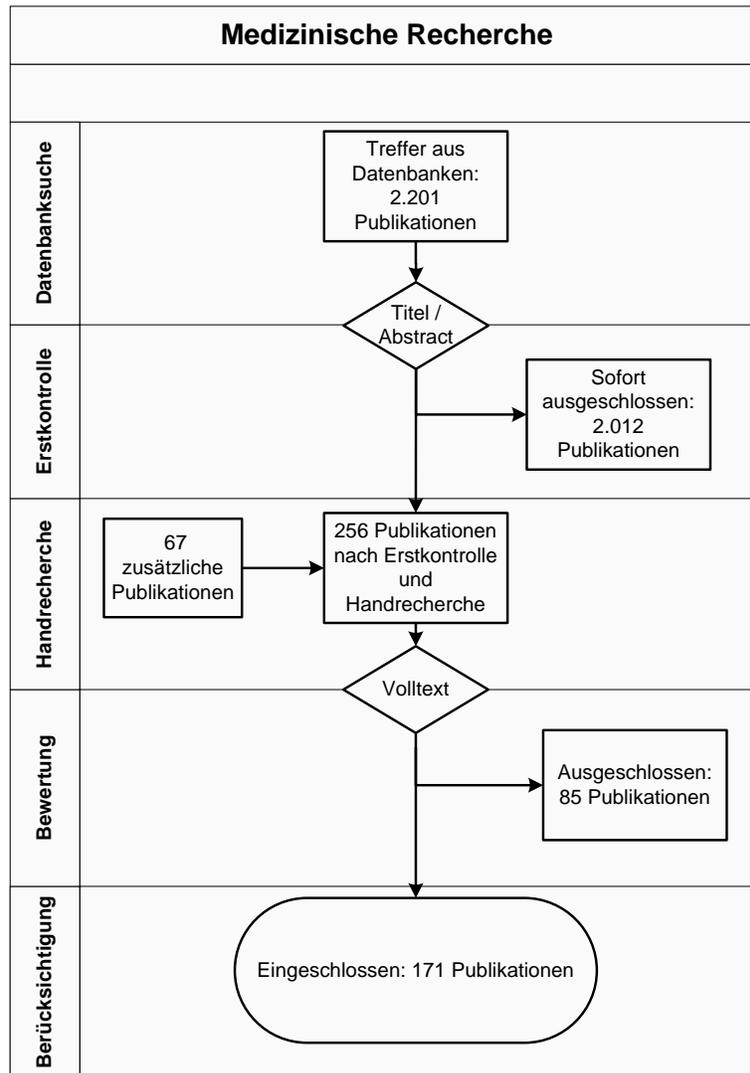
Bei der Otitis media liegen aufgrund von diagnostischen Problemen nur Daten mit eingeschränkter Wertigkeit vor. Eine bundesweite Studie des Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken zur Antibiotikaresistenz von Pneumokokken bei Atemwegsinfektionen in den Jahren 1998 und 1999 zeigte, dass bei 69 Fällen von Kindern mit Otitis media, in 52 % (66 % bei Annahme von Kreuzimmunität zu den Serotypen 6A und 19A) im Nasen-Rachen-Raum Pneumokokken vorhanden waren, die durch PCV7 erfasst worden wären<sup>379</sup>.

## 9. Bewertung der Wirksamkeit

### 9.1 Quantitative Ergebnisse

Im ersten Schritt sind die Treffer durch Sichtung der bibliographischen Angaben selektiert. Das Ergebnis ist der Abbildung 2 zu entnehmen. Die Literaturrecherche mit der Verknüpfung der Schlagwortblöcke Pneumokokken und klinische Studientypen ergibt viele auszuschließende Treffer zum Impfstoff PPV23 und zu Publikationen mit nicht-humanen, epidemiologischen, methodischen und anderen Fragestellungen. Eine Übersicht, der im zweiten Schritt eingeschlossene Literaturtreffer findet sich in Tabelle 54 im Anhang und die ausgeschlossenen Literaturtreffer sowie die Ausschlussgründe finden sich in Tabelle 55 im Anhang.

Abbildung 2: Quantitative Ergebnisse der Literaturrecherche zur Wirksamkeit von PCV7



## 9.2 Qualitative Ergebnisse

### 9.2.1 Immunogenität

Basierend auf Daten zur Immunogenität von PCV7 kann von einer für alle Typen guten Immunogenität ausgegangen werden. Das immunologische Korrelat für den Impfschutz ist nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation ein Antikörpertiter von 0,35 µg / ml gemessen ein Monat nach Impfung<sup>296, 328, 330, 342, 398, 442</sup>.

Die klinische Wirksamkeit bei invasiven Infektionen in den USA ist beeindruckend<sup>31, 34, 36, 441</sup>. Daten zur Immunogenität mit einem reduzierten Impfschema mit zwei Impfungen im dritten und fünften Lebensmonat sowie einer Auffrischungsimpfung im zwölften Lebensmonat (Skandinavisches Impfschema), zeigen nach Abschluss der Impfserie vergleichbare Antikörpertiter, wie nach dem Impfschema mit drei Impfungen in der Grundimmunisierung und einer Auffrischungsimpfung im zwölften bis 15. Lebensmonat. Die Daten zeigen jedoch auch eine reduzierte Antikörperbildung für mehrere Serotypen (6B und 23F) im 6. Lebensmonat bis zur Boosterimpfung. Die klinische Wirksamkeit des so genannten 2 + 1 Impfschemas ist noch nicht durch kontrollierte Studien un-

tersucht. Da in Großbritannien ein solches Schema im Rahmen eines Impfprogrammes etabliert wurde, ist mit weiteren Daten zu dieser Fragestellung zu rechnen.

Relativ wenige Daten liegen über die Immunogenität bei Patienten mit einer besonderen Gefährdung für Pneumokokken-Erkrankungen vor. Einer erhöhten Gefährdung für invasive Pneumokokken-Erkrankungen sind beispielsweise Kinder mit Sichelzellanämie, Humaner-Immundefizienz Virus-Infektion (HIV-Infektion), nach Splenektomie oder bei Antikörperdefekten ausgesetzt. In solchen Patientengruppen kann die Inzidenz von Pneumokokken-Erkrankungen bis zu sechs Fälle je 100 Patientenjahre betragen<sup>16, 277, 357, 521</sup>. Besondere Merkmale der Pneumokokken-Infektion bei solchen Patientengruppen sind der besonders schwere Verlauf. Auch tritt die Pneumokokken-Meningitis häufiger auf. Die Erkrankungen verlaufen häufiger persistierend oder führen zu rekurrierenden Infektionen.

Eine erhöhte Letalität ist für Kinder mit Sichelzellanämie gut dokumentiert<sup>327</sup>. Diese konnte aber für Kinder mit HIV-Infektionen bislang nicht gezeigt werden. Derzeit verfügen wir nur über eine geringe Kenntnis<sup>220, 319, 338, 455, 526</sup> über die Immunantwort bei Verwendung von Konjugat-Impfstoffen in diesen Hochrisikogruppen (zur Übersicht siehe Pelton und Klein<sup>359</sup>). Goldblatt et al. konnten bei Verwendung von PCV9 zeigen, dass die Immunantwort von Kindern mit Sichelzellerkrankung weitestgehend denen von gesunden Kindern entspricht<sup>162</sup>. King et al. konnten ähnliches bei ihrer Untersuchung zur Immunogenität von PCV5 für HIV-Patienten zeigen<sup>220</sup>. Nachman et al. untersuchten die Verträglichkeit und Immunogenität von PCV7 bei Kindern mit HIV-1-Infektionen. Asymptomatische und symptomatische HIV-Patienten hatten ähnliche Immunantworten<sup>319</sup>. Feikin et al. konnten zeigen, dass bei HIV-Patienten die Impfung mit dem PCV7 im Vergleich zu PPV23 zu höheren Antikörpern führt<sup>145</sup>. Dieses Ergebnis wird auch durch weitere Arbeiten z. B. aus Uganda gestützt<sup>297, 319, 322</sup>.

Ähnliche Ergebnisse finden sich bei Spoulou et al.<sup>456</sup> sowie Tarrago et al.<sup>473</sup>. Bei Patienten mit dem Louis-Bar-Syndrom (auch Ataxia teleangiectatica oder Boder-Sedgwick-Syndrom), eine vererbte Systemerkrankung, die zu den Phakomatosen gezählt wird, fand sich eine deutlich reduzierte Immunantwort nach Impfung mit PCV7<sup>416</sup>. Jedoch berichten andere Forscher über eine ausreichende Immunantwort bei dieser Gruppe<sup>431</sup>.

Bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht, bei denen von einer Abwehrschwäche ausgegangen werden kann, war PCV7 gut immunogen und zeigte auch eine gute klinische Wirksamkeit<sup>443</sup>. Auch scheint PCV7 bei Kindern immunogen zu sein, die bei Impfung mit PPV23 keine Immunantwort (non-responder) zeigten<sup>406</sup>. Dies gilt auch für splenektomierte Patienten<sup>467</sup>.

Stillen scheint sich auf die Immunantwort nach Impfung mit PCV7 zumindest bei einigen Serotypen positiv auszuwirken<sup>448</sup>. Auch Kinder mit anamnestischen Hinweisen auf schwere bakterielle Infektionen zeigten gute Antikörperantworten nach Impfung mit PCV7<sup>480</sup>.

Zwischen unterschiedlichen Formulierungen von Pneumokokkenkonjugaten bestehen Unterschiede hinsichtlich der Avidität der nach der Impfung gebildeten Antikörper. So zeigten Anttila et al., dass besonders bei Antikörpern gegen Pneumokokken-Serotyp 6B und 23F durch das Pneumokokken-Cross-Reactive-Material-Konjugat und durch das Pneumokokken-Tetanus-Konjugat Antikörper von hoher Avidität erzeugt werden können<sup>10</sup>.

Eckström et al. untersuchten die Kinetik und die Avidität von Pneumokokken-Antikörpern bei Kindern, die im Rahmen der so genannten finnischen Otitis-media-Studie mit Konjugatvakzine geimpft wurden. Es zeigte sich, dass beide Vakzine, darunter auch PCV7, ausreichend immunogen sind, jedoch zwischen beiden Vakzinen Unterschiede in der Kinetik der Antikörperbildung bestehen. Auffallend war, dass der Aviditätsindex für Serotyp-19F-Antikörper beim Follow-up nicht weiter anstieg und so das Auftreten von Serotyp 19F Otitis media-Fällen bei geimpften Kindern erklären könnte<sup>122</sup>. Der Beurteilung der Avidität der Antikörper kommt somit bei Differenzen zwischen Immunogenität und klinischer Wirksamkeit besondere Bedeutung zu.

## 9.2.2 Bildung mukosaler Antikörper

Bogaert et al. untersuchten in einer kontrollierten prospektiven Studie bei Kindern mit rekurrerender akuter Otitis media den Einfluss der Impfung mit PCV7 auf die Bildung von mukosalen Antikörpern. Die Kinder erhielten ein- bis zweimal PCV7, gefolgt von einer Impfung mit PPV23. Die Speichelantikörper (IgA und IgG) gegenüber den Serotypen 6B, 14, 18C und 19F wurden gemessen. Die Autoren stellten keinen Anstieg der IgG-Antikörper bei Kindern beider Patienten-

gruppen fest. Die IgA-Antikörpertiter stiegen signifikant im Alter von acht bis 14 Monaten an, jedoch zeigten sich keine Unterschiede zwischen mit PCV7 geimpften oder nicht geimpften Kindern. Die Autoren folgern, dass wahrscheinlich wiederholte Impfungen mit PCV7 notwendig sind, um signifikante mukosale Antikörperbildung zu induzieren<sup>45</sup>.

In einer weiteren Arbeit zur Bildung mukosaler Antikörper konnten Choo et al.<sup>69</sup> zeigen, dass Kinder, die mit PCV7 geimpft wurden, nur einen geringen Anstieg der IgA-Antikörper (nur Serotyp 14, Altersgruppe fünf Monate) aufwiesen. Im Alter von 13 bis 14 Monaten zeigte sich jedoch ein deutlicher IgA- bzw. IgG-Anstieg für die Serotypen 4, 9V, 14, 19F, während Nicht-Impfstoff-Serotypen (Serotypen-1- und 5-Antikörper) kaum messbar waren. Die Autoren folgern, dass die PCV7-Impfung zu einem Priming der Mukoseantwort bei Kindern führt<sup>69</sup>.

### 9.2.3 Gemeinsame Verabreichung mit anderen Impfstoffen

Die gleichzeitige Gabe ist für einen Teil der in Deutschland derzeit zur Verfügung stehenden Impfstoffe bezüglich Immunogenität und Sicherheit geprüft. Bei synchroner Anwendung von PCV7 mit hexavalenten Impfstoffen in den ersten beiden Lebensjahren wurde in zwei Studien eine Zunahme von Fieberreaktionen verzeichnet. Die vermehrten Fieberreaktionen betreffen fast ausschließlich den Temperaturbereich unter 39°C und gehen mit einem erhöhten Antipyretikaverbrauch für die gleichzeitig mit hexavalenten Diphtherie/Tetanus/Pertussis-Kombinationen und Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff geimpften Kinder einher (hexavalent allein: bis 10 % der Impflinge, bei gleichzeitiger Gabe von PCV7: 13 % bis 19 % der Impflinge)<sup>226, 427, 475, 476, 507</sup>. Die Daten der deutschen Studien werden durch Arbeiten aus anderen Ländern bestätigt<sup>343, 425</sup>.

Die gleichzeitige Verabreichung von PCV7 mit anderen Impfstoffen wurde in verschiedenen Studien untersucht. Black et al. untersuchten die Immunogenität und Sicherheit der gemeinsamen Gabe von PCV7 (4. Dosis) mit den Masern-, Mumps- und Röteln-Impfstoff (MMR), den Varizellen-Impfstoff und den Haemophilus-influenzae-Serotyp-B-Impfstoff (HIB). Insgesamt wurden bei dieser Studie 694 Patienten eingeschlossen. Die erste Gruppe der Patienten erhielt MMR und PCV7 gemeinsam. Die zweite Gruppe der Patienten erhielt MMR alleine und sechs Wochen später PCV7. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen hinsichtlich der Immunogenität und Verträglichkeit, so dass die Autoren folgern, dass die gemeinsame Impfung von MMR, HIB und Varizellen mit der vierten Dosis PCV7 möglich ist und nicht zu reduzierter Antikörperantwort gegenüber den anderen Impfstoffen oder gegenüber PCV7 führt<sup>38</sup>.

Choo et al. untersuchten die Immunogenität und Reaktogenität bei gemeinsamer Verabreichung von PCV7 mit HIB in Großbritannien. Die PCV7-Impfung wurde gut vertragen. Es bestanden keine Sicherheitsbedenken, und es zeigte sich eine ausreichende Immunogenität, wenn PCV7 gemeinsam oder separat mit der HIB gegeben wurde. Allerdings zeigten Kinder, die PCV7 gemeinsam mit dem HIB erhielten, eine etwas geringere Antikörperantwort, deren klinische Relevanz jedoch fraglich ist<sup>68</sup>.

Clutterbuck et al. untersuchten die Kinetik der humanen B-Zell-Antwort nach Impfung mit PCV7. Sechs Erwachsene erhielten zwei Dosen PCV7 im Abstand von zwölf bis 18 Monaten. Die Wissenschaftler konnten sechs bis sieben Tage nach Immunisierung CD27<sup>HI</sup>-, CD38<sup>HI</sup>- und CD20<sup>+/-</sup>-IgG-Antikörper bildende Zellen im peripheren Blut feststellen. Weiterhin stiegen die Memory-B-Zellen (Gedächtniszellen) deutlich an. Die Arbeit unterstreicht die besondere Bedeutung der Auffrischungsimpfung für den Erfolg des Pneumokokken-Impfprogramms<sup>76</sup>.

Die Daten zur zeitgleichen Impfung mit MenC-Impfstoffen im 2. Lebensjahr sind derzeit unzureichend.

### 9.2.4 Kreuzimmunität

Die Datenlage zum als Kreuzimmunität bezeichneten Zusammenhang ist dürftig. Es sei aber angemerkt, dass es zumindest innerhalb der Serogruppe 6 eindeutige Hinweise auf eine solche Kreuzimmunität gibt<sup>400</sup>. In der Arbeit von Yu et al.<sup>519</sup> konnte zudem gezeigt werden, dass sich die verschiedenen, auch bereits in klinischer Erprobung befindlichen anderen Pneumokokkenkonjugat-Impfstoffe, hinsichtlich der Kreuzimmunität unterscheiden können. Erschwert wird die Beurteilung des Zusammenhangs weiterhin durch komplexe methodologische Probleme. So ist der Enzymer-Linked-Immunosorbent-Assay-Test (ELISA-Test) in der Lage, die Immunität der in Impfstoff

enthaltenen einzelnen Komponenten zu dokumentieren, wenngleich auch mit einigen Einschränkungen. Zur Beurteilung der kreuzimmunogenen Serotypen 6A und 19A scheint dieser Test jedoch nicht geeignet. Daher wird häufig auf den Opsonophagozytose-Test zurückgegriffen, dem aber Standardisierungsprobleme zueigen sind<sup>519</sup>. Da, basierend auf in vitro-Daten, keine eindeutige Beurteilung der Kreuzimmunität möglich ist, muss auf die publizierten klinischen Studien zurückgegriffen werden.

Daten zur Höhe des vor Pneumokokken-Infektion schützenden Antikörpertiters sind in der Literatur sehr widersprüchlich<sup>78, 244, 363, 496</sup>. Das immunologische Korrelat für den Impfschutz ist nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation ein Antikörpertiter von 0,35 µg/ml gemessen ein Monat nach Impfung für alle Serotypen<sup>296, 328, 330, 342, 398, 442</sup>.

Eine Analyse der Daten klinischer Studien zeigt eine partielle Kreuzprotektion bei Serotyp 6B, 6A; jedoch lässt sich keine Kreuzprotektion bei Serotyp 19A/19F zeigen<sup>130, 450</sup>.

### 9.2.5 Sicherheit

Nach Anwendung des bisher einzig verfügbaren Pneumokokkenkonjugat-Impfstoffs PCV7 in den USA sind bisher nur sehr selten oder nur in Einzelfällen schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen bekannt geworden, so dass auch nach langjähriger Erprobung im Impfprogramm mit mehreren Millionen verimpften Dosen keine Sicherheitsbedenken für die Anwendung des Impfstoffs bestehen. Untersuchungen der Postmarketing-Überwachung während der ersten beiden Jahre nach Einführung der allgemeinen Impfung in den USA ergaben bei geschätzten 31,5 Millionen verkauften Impfstoffdosen eine Nebenwirkungsmeldung pro 7.576 Impfungen. Es handelt sich bei mehr als der Hälfte der Fälle um Lokalreaktionen und / oder Fieber. Als schwere unerwünschte Nebenwirkungen wurden unter anderem allergische Reaktionen (eine pro 25.000), Fieberkrämpfe (einer pro 100.000), hypoton-hyporesponsive Episoden (eine pro 650.000), anaphylaktische Reaktionen (eine pro 2.500.000) und Thrombozytopenie (eine pro 2.500.000) in zeitlichem Zusammenhang zur Impfung gemeldet<sup>460, 520</sup>.

### 9.2.6 Verschiedene Impfschemata

Abweichend vom 3 + 1 Impfschema wurden in einigen Ländern (Belgien, Dänemark, Italien, Norwegen<sup>23</sup>, Schweiz und Vereinigtes Königreich) Impfeempfehlungen ausgesprochen, die nur die Verabreichung von drei Dosen vorsehen (2 + 1 Impfschema).

So wird in Großbritannien PCV7 im zweiten Lebensmonat, im Alter von vier Monaten und eine dritte Dosis im 13. Lebensmonat (2 + 1 Impfschema) gegeben<sup>58</sup>. Die Etablierung dieses Impfschemas stützt sich auf die Erkenntnis, dass in Immunogenitätsstudien vergleichbare Antikörperantworten zwischen 3 + 1 und 2 + 1 Impfschema nach der Auffrischungsdosis erzielt werden können<sup>163</sup>. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Käyhty et al. in einer Studie, bei welcher Drei-Dosen-Schemata verwendet werden<sup>213</sup>.

Weitere Daten zu einem möglicherweise reduzierten Impfschema ergeben sich aus der Arbeit von Mahon et al.<sup>275</sup>. Im Rahmen des amerikanischen Impfprogramms kam es in den Jahren 2001 bis 2004 zeitweise zu Engpässen bei der Impfstoffversorgung. Die Autoren berichten in einer indirekten Kohortenstudie über 400 Fälle und über eine Vakzine-Effektivität von 90,5 %, falls die Kinder das komplette Impfschema erhielten. Bekamen die Kinder drei Dosen im Lebensalter von weniger als sieben Monaten, sank die Vakzine-Effektivität auf 76,6 %. Bei Verabreichung von nur zwei Dosen im Lebensalter von bis zu fünf Monaten betrug die Vakzine-Effektivität 70,5 %. Mit einer Dosis allein im Lebensalter von weniger als drei Monaten konnte sich kein signifikanter Schutz einstellen<sup>275</sup>.

In Australien verzichtet man auf eine Auffrischimpfung und gibt drei Impfungen mit PCV7 im ersten Lebensjahr<sup>165</sup>. Davon abweichend gibt es auch in einigen Ländern, die das 3 + 1 Impfschema nutzen, zeitliche Abweichungen in der Gabe des Impfstoffs, deren Auswirkung auf die Immunantwort noch näher zu beleuchten sind<sup>424</sup>.

Basierend auf den Daten der amerikanischen Pneumokokkenüberwachung und den Immunogenitätsdaten bei Navaho-Indianern und Apatschen entwickelten Barzilay et al. ein Markov-Modell und konnten zeigen, dass selbst die Verabreichung einer Dosis im fünften bis siebten Lebensmo-

nat zu einer signifikanten Reduzierung (15 % bis 62 %) von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen führen kann<sup>19</sup>.

Eine Reduzierung der Impfdosen würde letztlich zu einer deutlichen Reduzierung der Impfkosten führen, was diesen Impfstoff auch für Länder mit einem deutlich geringeren Gesundheitsbudget verfügbar machen könnte.

Risiken des 2 + 1 Schemas ergeben sich aus niedrigeren Antikörpertitern nach der Impfsérie im ersten Lebensjahr für die Serotypen 6B und 23F und im geringeren Maße für 18C. Dies zeigt eine neuere Studie aus Israel<sup>85</sup>.

Ähnliches wurde auch im Rahmen einer Untersuchung bei schwedischen Kindern festgestellt<sup>213</sup>. Auch in Italien lag der erzielte Antikörpertiter bei diesen Serotypen deutlich niedriger<sup>131</sup>. Allerdings zeigt die oben bereits erwähnte Studie (ohne Kontrollgruppe) aus England andere Ergebnisse und findet keine Unterschiede in der Antwort<sup>163</sup>.

Erste Daten aus Israel zeigen ein Korrelat dieser reduzierten Antikörperantwort. So beobachteten Dagan et al. eine erhöhte Kolonisierung mit Serotypen 6A und 6B bei Kindern, die nur das 2 + 1 Schema erhielten<sup>84</sup>.

Für Deutschland wird zurzeit ausschließlich nach der Empfehlung der STIKO vorgegangen. Von einigen Autoren wird befürchtet, dass aufgrund einer Reduzierung der Impfdosen es zur Beeinträchtigung bei der Herdenimmunität kommen könnte, da die Reduktion von Keimträgern und damit die Verhinderung der Weiterverbreitung der Pneumokokkenstämme hierbei eine entscheidende Rolle spielt und wahrscheinlich höhere Antikörpertiter erfordern<sup>86</sup>. Die Änderung der Zulassung für das 3-Dosen-Schema bei der Europäischen Zulassungsbehörde, ist zur Zeit noch in der Diskussion beim Committee for Medicinal Products for Human Use, da die beiden Impfschemata nicht äquivalent sind.

## 9.2.7 Impfschemata bei Kindern mit erhöhtem Gesundheitsrisiko

### 9.2.7.1 Kinder mit Cochlear-Implantaten

Die amerikanische FDA hat am 24. Juli 2002 (revidierte Fassung am 25. September 2003)<sup>141</sup> eine Stellungnahme zu einem möglicherweise bei Cochlear-Implantat-Empfängern erhöhten Risiko bakterieller Meningitiden herausgegeben. Diese Fälle von Meningitis wurden vor allem durch Pneumokokken, aber auch durch andere Erreger wie Meningokokken und HIB hervorgerufen. In einer kürzlich in den USA vom National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities und dem CDC durchgeführten Studie, wurden unter den Cochlear-Implantat-Trägern unter sieben Jahre alt 26 Kinder mit Cochlear-Implantaten identifiziert, die an einer Meningitis erkrankten. Bei dieser Gruppe wurde eine zirka 30fach höhere Inzidenz im Vergleich zur altersbezogenen Normalpopulation festgestellt. Als weitere Risikofaktoren wurden vorbestehende Liquorfisteln und / oder Innenohrfehlbildungen (Odds Ratio 9,3) sowie die Verwendung eines Implantates mit Positionierer (Odds Ratio 4,5) identifiziert. Die Autoren fordern für diese Patientengruppe eine Pneumokokken-Impfung sowie schnelle und suffiziente Antibiotikabehandlung bei fraglicher Infektion<sup>376</sup>.

In Deutschland wurden besagte Cochlear-Implantate seitens des Herstellers unverzüglich aus dem Handel genommen und werden zukünftig ohne Positionierer implantiert<sup>479</sup>. Allerdings sind unverändert zahlreiche Patienten mit diesem Cochlear-Implantat versorgt.

Auf Grundlage der Empfehlungen der amerikanischen CDC<sup>64</sup>, der britischen Medical Devices Agency<sup>288</sup> wie auch wissenschaftlichen Erkenntnissen aus Untersuchungen an deutschen Cochlear-Implantat-Trägern<sup>406</sup>, empfiehlt sich das Impfschema gemäß Tabelle 6. Kinder sollten möglichst vor einer geplanten Cochlear-Implantation die Pneumokokken- und Meningokokken-C-Impfung erhalten. Die STIKO hat bis dato keine spezielles Impfschema für diese Patienten in Deutschland empfohlen.

**Tabelle 6: Impfschema bei Patienten mit Cochlear-Implantat**

Patienten-Alter (Monate)	Konjugat-Impfstoff	Polysaccharid-Impfstoff
2-6	3 Dosen*; Booster mit 12-15 Monaten	ab 2 Jahre*, ***
7-11	2 Dosen*; Booster mit 12-15 Monaten	ab 2 Jahre*, ***
12-23	2 Dosen*	ab 2 Jahre*, ***
24-59	2 Dosen*	*, ***
> 60	nur bei zusätzlichen Risiken**	*, ***

\* mit zwei Monaten Abstand zu letzter Pneumokokken-Impfung

\*\* Zeit nach Meningitis, cranielle Fehlbildung, Cochlear-Implantat mit Positionierer, Abwehrschwäche

\*\*\* Ohne vorangehende Konjugat-Impfung sollte die PPV23-Impfung bis zum zehnten Lebensjahr alle drei Jahre aufgefrischt werden, danach alle fünf bis sechs Jahre.

### 9.2.7.2 Patienten mit hämatoonkologischen Grunderkrankungen

Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie tragen ein erhöhtes Risiko an einer invasiven Pneumokokken-Infektion zu erkranken. Dies betrifft Kinder und Jugendliche bei denen die Milz im Rahmen einer onkologischen Therapie bestrahlt wurde, im Strahlenfeld lag oder die eine Milzexstriktion erhielten, Kinder und Jugendliche mit einer Sichelzellanämie oder Sichelzell-Thalassämie und Kinder mit schweren hämolytischen Anämien und Milzvergrößerung.

Das CDC empfiehlt für solche Patienten bis zum fünften Lebensjahr die Impfung mit PCV7 in altersspezifischen Intervallen. Zusätzlich sollen die Kinder frühestens ab dem 24. Lebensmonat und frühestens zwei Monate nach der letzten Impfung mit PCV7 eine Booster-Impfung mit PPV23 erhalten. Die obligate Penicillinprophylaxe muss auch nach vollständiger Impfung fortgeführt werden. Da Polysaccharid-Impfstoffe auch bei über fünfjährigen Patienten mit Sichelzellanämie zu keiner sicheren Immunantwort führen, profitieren diese Kinder und Jugendlichen möglicherweise ebenfalls von der besseren Immunogenität des Konjugat-Impfstoffs. Aufgrund der bisher unzureichenden Datenlage kann jedoch derzeit für diese Patientengruppe keine Empfehlung gegeben werden, PPV23 durch PCV7 zu ersetzen. Sicher ist jedoch, dass PPV23 bei dieser Patientengruppe nicht in allen Fällen zu einer befriedigenden Antikörperbildung führt<sup>67</sup>.

Für Kinder und Jugendliche mit einer malignen hämatologischen Grunderkrankung (Leukämie, Lymphom u. a.) besteht nach Ende einer intensiven Chemotherapie ein Immundefekt mit potentiell Verlust der spezifischen Antikörper bzw. der Impfantikörper. Daher wird sowohl von der STIKO als auch von der CDC eine (Re-)Immunisierung dieser Patienten empfohlen, die auch die Pneumokokken-Impfung mit einschließt. Totimpfungen sollten generell frühestens drei bis sechs Monate nach Ende der onkologischen Therapie durchgeführt werden. Aufgrund der derzeitigen Datenlage kann jedoch nicht entschieden werden, welche Kinder und Jugendlichen von einer Pneumokokken-Impfung profitieren und welcher Impfstoff-Typ zum Einsatz kommen sollte. Eine Statuserhebung und Impfeempfehlung wurde von der Qualitätssicherungsgruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) erarbeitet<sup>289</sup>.

### 9.2.7.3 Patienten nach Transplantation

Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (SZT) unterziehen müssen, tragen in den ersten Jahren nach der Transplantation ein hohes Risiko, an einer invasiven Pneumokokken-Infektion zu erkranken<sup>125</sup>. Besonders gefährdet sind dabei Empfänger einer allogenen SZT, die infolge einer Ganzkörperbestrahlung oder einer Spender-gegen-Empfänger-Erkrankung einen funktionellen Hyposplenismus aufweisen<sup>231</sup>. Neben der obligaten antibakteriellen Chemoprophylaxe ist eine frühzeitige aktive Immunisierung gegen Pneumokokken-Erkrankungen daher dringend indiziert. Die European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und das CDC empfehlen bisher die Verwendung konventioneller PPV23, obwohl deren Wirksamkeit bzw. Immunogenität insbesondere im ersten Jahr nach der Transplantation aufgrund der Unreife des B-Zellsystems der Transplantationspatienten sehr begrenzt ist<sup>15, 258, 259</sup>. Der Impfstoff PCV7 stellt für Kinder nach SZT eine viel versprechende Alternative dar. Erste klinische

Daten zum Einsatz von PCV7 bei Empfängern einer Familienspender-Transplantation zeigen, dass der Konjugat-Impfstoff den konventionellen Polysaccharidimpfstoffen bezüglich der Immunogenität überlegen und gut verträglich ist<sup>298</sup>. In der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft Knochenmark- und Blut-SZT (PÄD-AG-KBT) wird daher im Rahmen einer klinischen Studie zur Impfung von Kindern nach allogener SZT die Immunogenität und Sicherheit von PCV7 systematisch untersucht<sup>290</sup>.

Daten aus anderen Ländern liegen bereits vor. Antin et al. untersuchten die Immunogenität von PCV7 bei Patienten nach autologer hämatologischer SZT. In die Studie wurden 61 Patienten eingeschlossen. Nach Stammzell-Reinfusion wurden alle Patienten mit PCV7 nach drei, sechs bzw. zwölf Monaten immunisiert. Die Immunantwort wurde mittels Antikörperbestimmung im ELISA gemessen (und zwar bei jeder Immunisierung und ein Monat nach der letzten Impfung). Es zeigte sich, dass die Serotypen-spezifischen Antikörperantworten bei Patienten, die vor Transplantation mit PCV7 geimpft worden waren, höher waren, als wenn vorab keine Impfung erfolgte. Die Autoren folgern, dass PCV7 bei Patienten nach autologer SZT immunogen ist und eine effektive Strategie zur Verhinderung von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei dieser Patientengruppe darstellen könnte<sup>8</sup>.

Bei Kindern nach Organtransplantation empfiehlt die American Academy of Pediatrics eine sequenzielle Impfung mit PCV7 und PPV23. Hierzu sind jedoch noch weitere Studien notwendig. So konnten Linn et al. bei einer Studie an 25 Kindern im Alter von zwei bis 18 Jahren nach Organtransplantation zeigen, dass bei Betrachtung der Serotyp-spezifischen Antikörper die Kinder von der zweiten Impfung mit PCV7 und der späteren Impfung mit dem PPV23 hinsichtlich der Immunogenität nicht signifikant profitieren. Die Autoren fordern daher weitere Studien<sup>257</sup>.

## 9.2.8 Klinische Studien zu invasiven Pneumokokken-Erkrankungen

### 9.2.8.1 Northern California Kaiser Permanente-Studie

In der Zulassungsstudie zur Wirksamkeit des PCV7 erhielten 37.868 Säuglinge im Alter von zwei, vier, sechs und zwölf bis 15 Monaten doppelblind und im Verhältnis 1:1 randomisiert, entweder diesen Impfstoff oder einen Meningokokken-Gruppe-C-Konjugat-Impfstoff (Kontrollgruppe). In der Nachbeobachtungszeit waren die komplett mit vier Dosen geimpften Kinder zu 97 % (95 %CI 94 bis 100) vor invasiven Infektionen mit im Impfstoff enthaltenen Pneumokokken-Serotypen geschützt. Gegenüber allen invasiven Pneumokokken-Erkrankungen betrug die Wirksamkeit 89 % (74 bis 96). In der Intention-to-treat-Analyse (Auswertung aller Infektionen ab der ersten Impfdosis, d. h. ab dem Alter von zwei Monaten) betrug die Wirksamkeit gegenüber dem Impfstoff-Serotypen 94 % (80 bis 98)<sup>36, 441</sup>.

Mit Stand von März 2003 berichteten Black et al.<sup>33</sup>, dass seit der Zulassung von PCV7 insgesamt 157.471 Kinder in Nord-Kalifornien eine oder mehrere Dosen des Impfstoffs erhalten haben. Aufgrund der im Jahre 2000 bis 2001 aufgetretenen Impfstoff-Verknappung erhielten nur 24 % der Kinder unter zwei Jahren alle vier Impfdosen. Die Autoren überschauen hier sieben Beobachtungsjahre und beschreiben einen Rückgang der Inzidenz der Vakzinetypen von 51,5 je 100.000 Kinder in den Jahren 1996 und 1997, auf 6,2 je 100.000 in den Jahren 2001 bis 2003. Im Beobachtungszeitraum 2002 und 2003 traten keine Fälle auf (in der Altersgruppe erstes Lebensjahr). Ähnliches beobachten die Autoren für die Gruppe unter fünf Jahre alt. Hier beträgt die Inzidenz im Beobachtungszeitraum 2002 und 2003 nur noch 0,6 je 100.000 Kinder.

Gleichzeitig wird ein deutlicher Rückgang der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen in anderen Altersgruppen beobachtet. So beschreiben Black et al. einen Rückgang der Inzidenz der Vakzine-Serotypen in der Altersgruppe von 20 bis 40 Jahren um 58 %, bei den über 60-Jährigen eine 14%ige Reduzierung, welche wahrscheinlich durch Herdenimmunität hervorgerufen wird<sup>35</sup>.

Die Daten der NCKP-Studie stellen weiterhin eine wichtige Datenquelle für die Beurteilung der klinischen Effektivität von PCV7 bei Kindern mit besonderen Risiken dar. Shinefield et al. konnten zeigen, dass sowohl Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht (Geburtsgewicht 1.000 g bis 1.500 g; relatives Risiko 6,7; Geburtsgewicht 1.501 g bis 2.500 g; relatives Risiko 2,4) als auch Kinder mit niedrigem Gestationsalter (< 32. Schwangerschaftswoche, relatives Risiko 9,1; < 38. Schwangerschaftswoche, relatives Risiko 1,6) ein deutlich erhöhtes Risiko für invasive Pneumokokken-Erkrankungen aufweisen. Im Rahmen der NCKP-Studie konnten Shinefield et al. zeigen, dass

diese Gruppe von Kindern durch eine Impfung mit dem PCV7 ausreichend geschützt wird<sup>440</sup>. In den USA zeigt eine kleinere Studie den deutlichen Rückgang von Sepsisfällen<sup>60</sup>.

### 9.2.8.2 Südafrikanische Studie zu invasiven Erkrankungen

Die klinische Effektivität von PCV9 wurde im Rahmen einer randomisierten Doppelblindstudie in Soweto, Südafrika, untersucht. Insgesamt wurden 19.192 Kinder mit dem Pneumokokken-Impfstoff und 19.914 mit dem Kontroll-Impfstoff HIB geimpft. Die klinische Effektivität bei HIV-negativen Kindern betrug 83 %, während die klinische Effektivität bei HIV-Infizierten 65 % betrug. Ferner beobachtete man eine Reduzierung von radiologisch bestätigten Pneumonien um 20 %. Auffällig war weiterhin eine Reduzierung von invasiven durch penicillinresistente Stämme hervorgerufene Pneumokokken-Erkrankungen um 67 %<sup>225, 272</sup>. Der Impfstoff zeigte bei dieser Patientengruppe eine gute Immunogenität<sup>271</sup>.

### 9.2.8.3 Studien in anderen Populationen

Besonders hohe Inzidenzen von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen sind bei Kindern aus ethnischen Schichten verbunden mit einem niedrigen sozio-ökonomischen Lebensumfeld (z. B. amerikanische Kinder indianischer Abstammung, Aborigine-Kinder in Australien, schwarze Kinder in Südafrika) zu beobachten<sup>92, 167, 179</sup>. Diese besondere Häufung von Infektionen wird ungünstigen Wohnverhältnissen (Überbevölkerung, so genanntes crowding) wie auch schlechter Ernährung zugeschrieben und ist prinzipiell auch auf vergleichbare Bevölkerungsgruppen in West- und Mitteleuropa übertragbar<sup>161, 515</sup>.

Daten zur guten Immunogenität von PCV7 waren Grundlage für die Durchführung von klinischen Studien<sup>296</sup>. In einer randomisierten Studie wurde die klinische Effektivität von PCV7 bei 8.292 Kindern untersucht. Es fanden sich elf Fälle von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen in der Kontrollgruppe versus zwei Fälle in der Gruppe der mit PCV7 geimpften Kindern („Intention-to-treat“-Analyse). Die klinische Effektivität betrug 82,6 % und die Autoren empfehlen folglich die Anwendung dieses Impfstoffs besonders für solche ethnisch gut definierten Risikogruppen<sup>333, 337</sup>.

## 9.2.9 Klinische Wirksamkeit bei Pneumonie

### 9.2.9.1 Pneumonie-Studie der Northern California Kaiser Permanente

Die klinische Effektivität des PCV7 wurde im Rahmen der NCKP-Studie in den USA untersucht. Die Bestimmung des Endpunktes solcher Studien bei Kindern stellt ein methodologisches Problem dar. Da Kleinkinder kein Sputum produzieren können, wird die adäquate mikrobiologische Diagnose mithilfe klassischer mikrobiologischer Methoden im Säugling- und Kleinkindesalter nahezu unmöglich. Auch der Pneumokokken-Antigentest aus dem Urin ist nicht zur Diagnose einer Pneumokokken-Pneumonie im Kindes- und Kleinkindesalter geeignet<sup>280</sup>. Aufgrund dieser Tatsache bedienen sich die Untersucher bei der oben bezeichneten Studie verschiedener klinischer Endpunkte. PCV7 zeigte bei 1.309 Patienten mit der klinischen Diagnose Pneumonie eine Effektivität von 11,4 %. Bei allen Patienten, die eine Röntgenaufnahme im Rahmen der Untersuchung erhielten (n = 849) betrug die klinische Effektivität 13,8 %. Zeigte die Röntgenaufnahme eine Verschattung (n = 152), betrug die klinische Effektivität 33 %. Letztlich steigt mit diesen gestaffelten klinischen und radiologischen Diagnosemethoden die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von Pneumokokken als ätiologischen Agens. 33 Kinder zeigten eine Lobärpneumonie. Die Lobärpneumonie ist das klassische radiologische Zeichen einer Pneumokokken-Pneumonie im Kindesalter<sup>345</sup>. Bei dieser Patientengruppe betrug die klinische Effektivität 73,1 %<sup>36, 39, 40</sup>.

### 9.2.9.2 Pneumonie-Studie auf den Philippinen

In Rahmen einer offenen und nicht kontrollierten Studie wurde die Verträglichkeit und Immunogenität eines 11-valenten Pneumokokken-Impfstoffs (PCV11) (Trägerprotein: Tetanustoxoid und Diphtherietoxoid) ermittelt. Alle im Impfstoff eingeschlossenen Serotypen zeigten eine gute Immu-

nogenität, der Impfstoff war gut verträglich. Daten zur klinischen Effektivität dieser auf den Philippinen durchgeführten Studie liegen bislang noch nicht vor<sup>59</sup>.

### 9.2.9.3 Pneumonie-Studie in USA (Datenbankanalyse)

Aufgrund der großen Schwierigkeiten, die korrekte mikrobiologische Diagnose Pneumokokken-Pneumonie bei Säuglingen und Kleinkindern zu erzielen, haben Grijalva et al. den Effekt des nationalen Impfprogramms in den USA mit PCV7 auf den Rückgang aller Pneumonien untersucht. Die Forscher bedienten sich dabei einer Datenbankanalyse (nationwide inpatient sample), der größten Krankenhausdiagnosedatenbank in den USA. Sie analysierten Patienten mit der Diagnose Pneumonie (alle Ursachen) sowie Pneumokokken-Pneumonie und verglichen die monatliche Aufnahme rate nach der Einführung von PCV7 (2001 bis 2004) mit der vor Einführung der Impfung (1997 bis 1999). Die Untersucher beobachteten einen deutlichen Rückgang der Aufnahme rates von Patienten mit der Diagnose Pneumonie um 39 % (95 % CI 22 bis 52) in der Gruppe der Kinder im Lebensalter von weniger als zwei Jahren. Insgesamt konnten mit der Einführung der Impfung 41.000 Krankenhausaufnahmen durch Pneumonie im Jahre 2004 verhindert werden. Während der achtjährigen Studiendauer wurden 10.659 Kinder im Lebensalter von weniger als zwei Jahren mit der Diagnose Pneumokokken-Pneumonie im Krankenhaus aufgenommen. Diese Rate nahm um 65 % ab. Die Autoren unterstreichen die positiven Auswirkungen des Pneumokokken-Impfprogramms auf den Rückgang der Pneumonien in den USA<sup>171</sup>.

Mit einem ähnlichen Studiendesign untersuchten diese Wissenschaftler ebenfalls die Rate der Arztkonsultationen aufgrund der Diagnose Pneumonie im ambulanten Bereich. Es wurden diese Raten für einen Zeitraum (1994 bis 1999) vor Einführung des Pneumokokken-Impfprogramms in den USA mit einem Zeitraum (2002 bis 2003) nach Einführung des Impfprogramms untersucht. Sie bedienten sich dabei zweier Datenbanken des National ambulatory medical care survey und des National hospital ambulatory medical care survey. Die Autoren stellten ebenfalls die Auswirkungen des Impfprogramms auf die Otitis-media-Konsultationen fest. Im Rahmen dieser Studie beobachteten die Untersucher einen 20%igen Rückgang der Otitis-media-Konsultationen bei Kindern im Lebensalter bei weniger als zwei Jahren. Gleichzeitig fanden die Autoren keinen signifikanten Rückgang der Arztkonsultationen aufgrund von Pneumonie oder akuten Atemwegsinfektionen bei Kindern jünger als zwei Jahre<sup>171</sup>. Die Europäische Zulassungsbehörde erweiterte im Jahr 2007 die Indikation des Impfstoffs auch auf die Verhinderung der nicht bakteriämischen Pneumonie<sup>133</sup>.

### 9.2.9.4 Pneumonie-Studie in Gambia

In einer weiteren Studie wurde die Effektivität eines 9-valenten Pneumokokkenkonjugat-Impfstoffs (PCV9) gegen Pneumonie in Gambia untersucht. Dabei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie. Daten dieser Studie können zur Beurteilung der klinischen Effektivität des PCV7 nur bedingt herangezogen werden, da im Rahmen dieser Studie ein PCV9 mit identischem Trägerprotein verwendet wurde. Zusätzlich enthielt dieser Impfstoff das Antigen der Serotypen 1 und 5. Im Rahmen dieser Studie wurden 8.718 Kinder mit dem Impfstoff geimpft, 8.719 erhielten ein Placebo. Primärer Endpunkt der Studie war die Erstdiagnose einer radiologisch gesicherten Pneumonie. Weitere Endpunkte der Studie waren „klinisch gesicherte Pneumonie“, „schwere klinisch gesicherte Pneumonie“, „invasive Pneumokokken-Erkrankung“ sowie „Krankenhausaufnahme“ (alle Ursachen). In der per-protocol-Analyse zeigten 333 von 8.189 Kindern eine radiologisch gesicherte Pneumonie im Vergleich zu 513 von 8.151 Kindern in der Placebogruppe. Hieraus errechnet sich eine Impfstoffeffektivität von 37 % (95 %CI 27 bis 45) unter Berücksichtigung des Endpunktes radiologisch gesicherte Pneumonie. Die Analyse der Effektivität für die weiteren Endpunkte zeigte eine 7%ige Effektivität bei klinischer Pneumonie, eine 77%ige Effektivität bei invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, hervorgerufen durch Vakzine-Serotypen, sowie eine 50%ige Effektivität bei invasiven Erkrankungen durch alle Pneumokokken-Serotypen. Die Beobachter stellten einen bemerkenswerten Rückgang von 16 % der Sterblichkeit fest. Die Daten aus dieser ländlichen Region in Afrika zeigen, dass der PVC9 eine hohe Effektivität gegenüber radiologisch gesicherter Pneumonie sowie invasiver Pneumokokken-

Erkrankungen hat und zu einem deutlichen Rückgang der Krankenhausaufnahmen und Sterblichkeit der Kinder führen kann<sup>82</sup>.

### 9.2.9.5 Pneumokokken-Infektion und Virusinfektionen

Pneumokokken-Pneumonien treten häufig infolge einer pulmonalen Virusinfektion auf<sup>269</sup>. Da man gegen viele dieser Viruserkrankungen, z. B. Infektionen mit dem Meta-Pneumovirus<sup>273</sup>, nicht impfen kann und die Sterblichkeit bei diesen Infektionen häufig durch die nachfolgende Pneumokokken-Pneumonie hervorgerufen wird, ist die Pneumokokken-Impfung eine sinnvolle Maßnahme, um die viruspneumonieassoziierte Sterblichkeit zu reduzieren<sup>273</sup>. Ähnliche Aspekte ergeben sich auch für Influenza, insbesondere im Zusammenhang mit nationalen Influenza-Pandemieplänen<sup>224, 401</sup>.

### 9.2.10 Klinische Wirksamkeit zur Otitis media

#### 9.2.10.1 Otitis media Studien in Finnland

Im Rahmen einer in Finnland durchgeführten doppelblinden Studie wurde die klinische Effektivität von PCV7 an 1.662 Kindern untersucht. Die Kinder erhielten den Pneumokokken-Impfstoff versus Hepatitis-B-Impfstoff im Lebensalter von zwei, vier, sechs und zwölf Monaten. Die bakteriologische Diagnose wurde mittels auf Tympanozentese vorgenommen. Im Rahmen der Untersuchung traten 2.596 Otitis-media-Erkrankungen auf. Der PCV7 zeigte eine klinische Effektivität von 6 %. Die Zahl der Pneumokokken-Otitiden nahm um 34 % ab, wohingegen man bei den durch die im Impfstoff eingeschlossenen Serotypen hervorgerufenen Otitiden eine Abnahme um 57 % der Fälle feststellte. Ferner wurde eine Serotypenverschiebung beobachtet, das heißt, der Anteil der durch Nicht-Impfstoff-Serotypen hervorgerufenen Otitiden nahm um 33 % zu<sup>130</sup>. Die Studien zeigten eine gute Immunogenität bei geimpften Kindern<sup>127</sup>.

Die Langzeitwirksamkeit nach vier bis fünf Jahren in der finnischen Otitis-media-Studie zeigt eine klinische Effektivität des Impfstoffs gegen schwere Verlaufsformen der Otitis media (Notwendigkeit Paukenröhrchen zu implantieren) in der geimpften Gruppe zwischen 39 % und 44 %<sup>352</sup>. Fierman et al. berichtet in seiner Studie über den günstigen Einfluss auf Häufigkeit und Verlauf, den die Impfung mit PCV7 bei Patienten hat (NCKP-Studie, Studie zur invasiven Pneumokokken-Erkrankung bei 37.868 Kindern, siehe oben). Die Diagnose der Otitis media erfolgte über eine klinische Definition durch den behandelnden Arzt. Es zeigte sich, dass die Arztbesuche aufgrund einer Otitis um 7,8 % (95 % CI 5,4 % bis 10,2 %) zurückgingen. Ferner nahm die Häufigkeit von Antibiotikaverschreibung um 5,7 % (95 % CI 4,2 % bis 7,2 %) ab. Auffallend war ein deutlicher Rückgang der Häufigkeit von Einlage eines Paukenröhrchens um 24 % bei diesen Kindern in den ersten drei Jahren nach Impfung<sup>149, 150</sup>.

In den USA wurde die Otitis media als Impfindikation bereits im Jahr 2000 zugelassen. Eine entsprechende Indikationserweiterung erfolgte in Europa im Jahr 2007<sup>133</sup>. Eine umfassende Übersichtsarbeit über den Einfluss von PCV7 auf die Otitis media findet sich bei Fletcher und Fritzell<sup>152</sup>.

#### 9.2.10.2 Studie zu rezidivierender Otitis media

In einer in den Niederlanden durchgeführten Studie berichten Veenhoven et al. über die klinische Effektivität von PCV7 bei Kindern im Alter von einem bis sieben Jahren, die in ihrer Krankengeschichte zwei oder mehr Erkrankungen mit akuter Otitis media hatten. Die Kinder erhielten PCV7, gefolgt von einer Impfung mit dem PPV23. Als Kontrolle dienten eine Hepatitis-A- oder Hepatitis-B-Vakzine. Die Autoren beobachteten nur einen leichten Rückgang der Fälle von akuter Otitis media bei den geimpften Kindern und beobachteten verstärkt Infektionen mit Nicht-Impfstoff-Serotypen (so genanntes Replacement)<sup>417, 483</sup>.

Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kommen van Heerbeek et al., die zeigen konnten, dass die Kombination von PCV7 und den PPV23 nicht zu einer signifikanten Verminderung der Erkrankungen bei rezidivierender Otitis media führt<sup>482</sup>. Van Heerbeek untersuchte 161 Kinder im Alter

von zwei bis acht Jahren mit anamnestischer persistierender beidseitiger Otitis media mit Paukenerguss. Alle Kinder besaßen ein Paukenröhrchen. Die Kinder wurden mit PCV7 drei bis vier Wochen vor Einlage des Paukenröhrchens und nachfolgend mit dem PPV23 drei Monate nach Einlage des Paukenröhrchens geimpft. In etwa der Hälfte der Fälle trat ein erneutes Rezidiv auf. Zwar führte die Impfung der Kinder zu einem Anstieg der Serotypen-spezifischen Antikörper, jedoch war dies ohne signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit der rekurrierenden Otitis media mit Paukenerguss bei Kindern dieser Altersgruppe, so dass den Autoren das Impfschema PCV7 + PPV23 nicht geeignet erscheint, rezidivierende Otitis media mit Erguss zu verhindern<sup>482</sup>.

Harrison et al. entwickelten ein mathematisches Modell zu Veränderungen der Behandlungsstrategie der akuten Otitis media nach Implementierung eines Pneumokokken-Vakzineprogramms und kamen zu dem Schluss, dass auch Antibiotika-resistente Pneumokokkenstämme weiterhin bei der akuten Otitis media zu finden sein werden<sup>180</sup>.

Die Höhe der Immunantwort hängt weiterhin von verschiedenen genetischen Faktoren ab, welche bislang noch nicht ausreichend untersucht sind. Die Autoren Wiertsema et al. sehen beispielsweise einen Einfluss von Interleukin- bzw. CD14 Promotor Polymorphismen auf die Immunantwort<sup>504, 505</sup>.

### **9.2.10.3 Studie zur Otitis media in den USA (Datenbankanalyse)**

Die oben bereits im Zusammenhang mit der Datenbankanalyse in den USA beschriebene Studie zu Pneumonien wurde ebenfalls für die Otitis media von Grijalva et al. durchgeführt. Auf die nochmalige Darstellung des Studiendesigns wird an dieser Stelle verzichtet (siehe oben). Die Forscher stellten nach der Einführung des PCV7 einen 20%igen Rückgang der Arztbesuche aufgrund von Otitis media bei Kindern im Lebensalter von unter zwei Jahren fest (246 weniger Otitis-media-Besuche je 100.000 Kinder unter zwei Jahre alt)<sup>171</sup>.

### **9.2.10.4 Studie zur rezidivierenden Otitis media in den USA**

Poehling et al.<sup>364</sup> untersuchten die Auswirkungen der generellen Pneumokokken-Impfung in den USA auf die Häufigkeit von rekurrierender Otitis media (definiert als drei Episoden in den ersten sechs Monaten oder vier Episoden im ersten Lebensjahr) sowie die Häufigkeit der Einlage von Paukenröhrchen. Die Studienpopulation bestand aus Kindern, die im so genannten Tenn-Care-Projekt im Staat New York und Tennessee eingeschlossen waren. Die Studie begann 1998 und verfolgte die entsprechenden Kinder für die nächsten fünf Lebensjahre. Somit wurden insgesamt vier Geburtskohorten nachverfolgt. Weiterhin betrachteten die Autoren ebenfalls die Daten des so genannten National immunisation survey, um den Einsatz der Pneumokokkenvakzine in der Studienpopulation abzuschätzen. So betrug im Jahre 2000 bis 2001 die Rate der Kinder 75 %, die mindestens drei Impfdosen des Pneumokokkenkonjugat-Impfstoffs erhalten hatten. Im Alter von zwei Lebensjahren entwickelten 29 % der Kinder (Tennessee und New York) gehäuft Otitis media, 6 % dieser Kinder hatten eine Paukenröhrchen-Einlage. Im Vergleich der Geburtskohorten der Jahrgänge 1998 bis 1999 mit der Geburtskohorte des Jahrganges 2000 bis 2001 ging in Tennessee die Erkrankung häufige Otitis media um 17 % sowie in New York um 28 % zurück. Ebenfalls sank die Häufigkeit der Einlage von Paukenröhrchen um 16 % in Tennessee sowie um 23 % in New York. Die Autoren bestätigen damit den günstigen Effekt der Pneumokokken-Impfung auf die Entwicklung von schweren Otitis media-Erkrankungen im Kleinkindesalter<sup>364</sup>.

### **9.2.10.5 Erregerspektrum bei Otitis media nach Einführung von PCV7 in den USA**

Block et al.<sup>41</sup> untersuchen die Auswirkungen des Nationalen Impfprogramms in den USA auf das Erregerspektrum bei Otitis media. In ihrer Studie berichten sie über Kleinkinder in den ersten 18 Lebensmonaten, die mindestens drei Dosen PCV7 erhalten hatten und die Häufigkeit von schwerer oder refraktärer Otitis media der Jahre 1992 bis 1998 (n = 336, vor Einführung der Impfung) mit 83 Fällen der Jahre 2000 bis 2003 (nach Einführung der Impfung). Im Rahmen dieser Studie nahm die Häufigkeit von Pneumokokken als Erreger der Otitis media in der Untersuchungskohorte von 48 % auf 31 % ab, während die Häufigkeit von Fällen, die durch nicht typisierbare Haemo-

philus influenzae-Isolate hervorgerufen war, von 41 % auf 56 % anstieg. Die Rate von intermediär empfindlichen Pneumokokken-Isolaten sank von 16 % auf 13 %, die von hochgradig penicillinresistenten Isolaten (MHK  $\geq 2$  mg / l) sank von 9 % auf 6 % nach Einführung von PCV7. Die Zahl der Infektionen, die durch in PCV7 enthaltenen Serotypen hervorgerufen wurden (so genannte Vakzine-Serotypen), nahm von 70 % auf 36 % ab. Ähnliches beobachtet man bei Infektionen durch so genannte Vakzine-verwandte Serotypen (überwiegend die Serotypen 6A und 19A) deren Häufigkeit von 8 % auf 32 % anstieg. Ebenfalls beobachten die Untersucher eine etwa Verdopplung von Infektionen durch gramnegative Bakterien<sup>41</sup>. Nach den Arbeiten von Palmu und Mitarbeitern lässt sich das klinische Bild der Otitis media nicht deutlich von Infektionen, die durch einen Impfstoff-Serotyp hervorgerufen werden, von Infektionen, die durch einen Nicht-Impfstoff-Serotypen hervorgerufen werden, unterscheiden<sup>350</sup>.

## 9.2.11 Herdenimmunität

### 9.2.11.1 Definitionen

Herdenimmunität ist die Bezeichnung für eine kollektive Immunität innerhalb einer Population bezüglich eines Krankheitserregers. Je nach Erregerreservoir kann diese Herdenimmunität durch Impfungen hoch sein. Sinkt die Immunität einer Population unter einen bestimmten Anteil (etwa 90 %, abhängig von der Erkrankung), so können sich Krankheiten epidemisch ausbreiten. In Deutschland nimmt die Impfmündigkeit stetig zu, so dass die Gefahr besteht, dass Krankheiten, gegen die eigentlich geimpft werden kann (z. B. Masern oder Mumps), nur eine geringe Durchimpfungsrate erzielen, was unmittelbar zu einer mangelnden Herdenimmunität führt<sup>201</sup>.

### 9.2.11.2 Besiedlungen des Nasen-Rachen-Raums

Unser heutiges Verständnis des Krankheitshergangs einer Pneumokokken-Infektion sieht in der Besiedlung des Nasen-Rachen-Raums einen entscheidenden Faktor für das Auftreten von schwerwiegenden Erkrankungen. So gilt für die Otitis media, dass besonders nach einer vorausgegangenen Virusinfektion, die zur Schädigung der Reinigungsfunktion der Nase als auch zur Verminderung der Fähigkeit des Immunsystems Erreger zu vernichten führt, dass das Aufsteigen der Erreger über die Ohrtrumpete ein entscheidender Faktor ist. Ähnliches gilt auch für die Pneumonie und der daraus resultierenden invasiven Pneumokokken-Erkrankung (Sepsis und Meningitis)<sup>43, 44</sup>.

Daher wird der Reduzierung der Kolonisierung des Nasen-Rachen-Raums durch Pneumokokken besondere Bedeutung beigemessen. In zwei Studien wurde eine Dreifach-Immunisierung während der ersten sechs Lebensmonate durchgeführt, und der Effekt auf die Kolonisierung durch Pneumokokken im Nasen-Rachen-Raum untersucht. Beide Studien konnten eine mehr als 50%ige Reduzierung der Besiedlung mit Vakzinetyphen zeigen<sup>89, 90</sup>. Eine Übersicht findet sich bei Reinert<sup>378</sup>. Über die Reduzierung der Besiedlung wird eine Weiterverbreitung der Infektion durch Tröpfcheninfektion unterbunden. Letzteres ist die Basis der Herdenimmunität.

### 9.2.11.3 Daten aus den USA

In der Zulassungsstudie zur Wirksamkeit von PCV7 erhielten 37.868 Säuglinge im Alter von zwei, vier, sechs und zwölf bis 15 Monaten doppelblind und 1:1 randomisiert entweder diesen Impfstoff oder einen Meningokokken-Gruppe-C-Konjugat-Impfstoff (Kontrollgruppe) (Studienbeschreibung siehe oben). Die Effekte des Pneumokokken-Impfprogramms in den USA waren teilweise unerwartet, insbesondere was die Höhe des Herdenimmunitätseffektes betrifft<sup>500, 502</sup>. Interessanterweise beobachtete man auch schon 2002 einen deutlichen Rückgang der Infektionen bei Erwachsenen. Dieser Rückgang der Infektionen bei älteren Menschen wurde auch bei einer neuen Analyse beobachtet<sup>233</sup>. Auch finden sich entsprechende Hinweise auf deutliche Herdenimmunitätseffekte bei anderen Studien<sup>293</sup>.

Eine Analyse des amerikanischen CDC vom September 2005 beschäftigt sich detailliert mit den direkten und indirekten Effekten des Pneumokokken-Impfprogramms in den USA. Bei dieser Analyse vergleichen die Autoren die Raten von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen im Jahre 2001 bis 2003 (nach Einführung der Impfung) mit den durchschnittlichen Raten der Infektion der Jahre 1998 bis 1999 (vor Einführung der Impfung). Das CDC kann einen Rückgang der Infektionen um 94 % bei den von Vakzine-Typen hervorgerufenen invasiven Pneumokokken-Erkrankungen dokumentieren. Die absolute Inzidenz (Infektionen durch Vakzinetypen plus Nicht-Vakzinetypen) ging in dieser Altersgruppe um 75 % zurück<sup>314</sup>. Der schon von Whitney et al.<sup>500, 502</sup> beobachtete Herdenimmunitätseffekt bei älteren Erwachsenen zeichnet sich in dieser Arbeit nochmals deutlicher ab. Den größten Rückgang von invasiven Infektionen fand man bei Senioren (älter als 65 Jahre). Die Inzidenz ging von 33,6 je 100.000 auf 11,9 je 100.000 (1998 und 1999 versus 2003) zurück. Die absolute Inzidenz in dieser Altersgruppe fiel um 29 %. Da letztlich nicht auszuschließen war, ob dieser Effekt nicht auch durch eine verstärkte Impfung mit PPV23 hervorgerufen wurde, die in den USA deutlich intensiver eingesetzt wird als in den meisten europäischen Ländern, führten die Autoren weitere Analysen durch. Sie analysierten die Inzidenz durch die Serotypen, die in dem PPV23 aber nicht in PCV7 eingeschlossen waren (16 Serotypen) und stellten bei allen Personen älter als fünf Jahre einen leichten Anstieg um 11 % fest. Letzteres zeigt deutlich, dass die signifikante Reduzierung der Fälle bei Erwachsenen auf das Kinderimpfprogramm zurückzuführen ist. Das Ausmaß dieses indirekten Effektes (Herdenimmunität) war von vielen Forschern so nicht erwartet worden. Analysiert man die aus den USA verfügbaren Daten hinsichtlich der Fallzahl, so stellt man fest, dass der indirekte Nutzen des Pneumokokken-Impfprogramms den direkten Nutzen sogar noch übersteigt. So lassen sich im Jahre 2003 durch das amerikanische Pneumokokken-Impfprogramm 9.140 Fälle durch das direkte Impfprogramm verhindern, wohingegen sich mehr als 20.000 Fälle durch die indirekten Effekte verhindern lassen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass in den ersten Jahren nach Einführung der Impfung das Ausmaß der Herdenimmunität deutlich unterschätzt wurde. Auch führen die Autoren an, dass Kosten-Nutzen-Analysen aufgrund der Nicht-Berücksichtigung oder Unterschätzung der Herdenimmunitätseffekte den Nutzen der Impfung gegebenenfalls unterschätzt haben dürften<sup>302</sup>.

394

#### 9.2.11.4 Herdenimmunität und Resistenz

In Deutschland findet sich in den letzten Jahren ein konstantes, relativ niedriges Niveau der Penicillinresistenz bei Pneumokokken. Hochgradig resistente Stämme, die auch bei einer Pneumokokken-Meningitis zu Problemen führen, sind in Deutschland außerordentlich selten. Innerhalb Europas gibt es große Unterschiede hinsichtlich der Resistenzraten. In Frankreich, Spanien und vielen Ländern Osteuropas ist die Penicillinresistenz von Pneumokokken-Erkrankungen ein großes Problem und kompliziert die Behandlung insbesondere von Pneumokokken-Meningitis und von durch Pneumokokken hervorgerufener Otitis media deutlich. Fünf der sieben in PCV7 enthaltenen Serotypen sind in den USA für die Penicillinresistenz verantwortlich. Der Rückgang der penicillinresistenten Stämme bei der geimpften Bevölkerung war deshalb nicht überraschend. So stellten Kyaw et al.<sup>234</sup> bei Kindern in den USA in den ersten Lebensjahren nach Pneumokokken-Impfung einen Rückgang der Inzidenz von Infektionen durch Penicillin-nicht-empfindliche Pneumokokkenstämme von 70,3 Fälle je 100.000 auf 13,1 Fälle je 100.000 fest (81%iger Rückgang, 95 % CI 80 % bis 82 %). Interessanterweise führt die Herdenimmunität auch zu einem Rückgang von Infektionen durch penicillinresistente Pneumokokken in der älteren Generation. So beobachteten die Autoren etwa eine Halbierung der Penicillinresistenz bei den über 65-Jährigen. Die Inzidenz dieser Infektionen sinkt im Beobachtungszeitraum von 16,4 je 100.000 auf 8,4 je 100.000.

#### 9.2.11.5 Herdenimmunitätseffekte in der geimpften Population

Während die Herdenimmunitätseffekte bei der älteren Population deutlich sind, werden die Herdenimmunitätseffekte bei der jüngeren Population häufig übersehen. Auch hier treten Herdenimmunitätseffekte auf. Während in den USA in der Beobachtungsperiode bis 2004 etwa nur 75 %

aller Kinder geimpft wurden, betrug jedoch der Rückgang der invasiven Infektionen durch Vakzine-Serotypen etwa 94 %<sup>234</sup>. Auch bei Kleinkindern wird die Neuansteckung der nicht geimpften Kinder durch die Impfung verhindert.

Insgesamt beobachtete man in den USA, dass das Pneumokokken-Impfprogramm bei Kindern zu einem deutlichen Rückgang von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen in allen Altersgruppen geführt hat. Das Ausmaß der Herdenimmunitätseffekte war von vielen Wissenschaftlern so nicht erwartet worden. Von diesen Herdenimmunitätseffekten wird auch die Entwicklung der Antibiotikaresistenz günstig beeinflusst werden. Infektionen durch antibiotikaresistente Pneumokokkenstämme werden auch in der nicht geimpften Erwachsenenpopulation deutlich seltener. In den USA ist der indirekte Effekt der Pneumokokken-Impfung etwa doppelt so hoch wie der direkte Effekt des Impfprogramms. Daten für Deutschland liegen noch nicht vor. Das Nationale Referenzzentrum für Streptokokken hat gemeinsam mit dem RKI die Überwachung bei Erwachsenen ausgedehnt und intensiviert.

## 9.2.12 Serotypenverschiebung

### 9.2.12.1 Definitionen

Aufgrund des breiten Einsatzes von PCV7 wird auf die Pneumokokken ein gewisser Selektionsdruck ausgeübt. Die Lebensumstände für Pneumokokkenstämme der Impfstoff-Serotypen werden deutlich schlechter. Serotypen, die nicht im Impfstoff enthalten sind, besitzen einen Selektionsvorteil und nehmen folglich in ihrer Häufigkeit zu. Dieses Phänomen wird als Replacement bezeichnet. Hierbei können drei unterschiedliche Ausprägungen beobachtet werden:

1. Durch die Impfung werden die Impfstoff-Serotypen auf der Schleimhaut reduziert. Es kann zu vermehrter Kolonisierung durch Nicht-Impfstoff-Serotypen kommen, ohne dass es zu Erkrankungen kommt.
2. Es kann vermehrt zu Schleimhauterkrankungen durch die Nicht-Impfstoff-Serotypen kommen.
3. Es kann vermehrt zu invasiven Erkrankungen durch Nicht-Impfstoff-Serotypen kommen.

Theoretisch ist denkbar, dass die Effektivität eines Pneumokokken-Impfprogramms durch dieses Replacementphänomen gefährdet würde. Bei der Diskussion des Replacement muss berücksichtigt werden, dass zwar alle 91 bekannten Pneumokokken-Serotypen zur Kolonisierung fähig sind, aber zahlreiche Serotypen nur Schleimhautinfektionen auslösen können und lediglich eine sehr limitierte Anzahl zur Invasion in das Blutssystem und zur Überwindung der Blut-Hirnschranke in der Lage sind.

### 9.2.12.2 Serotypenverschiebung bei asymptomatischen Keimträgern

Der Einfluss von Konjugat-Impfstoffen auf asymptomatische Keimträger wurde besonders in der Arbeitsgruppe von Dagan et al.<sup>89, 94, 95</sup> in Israel untersucht. Alle Studien zeigen übereinstimmend eine deutliche Reduzierung der Impfstoff-Serotypen bei mit 4-valenten Konjugat-Impfstoffen (PCV4), PCV7 und PCV9 geimpften Kindern im Vergleich zu den Kontrollgruppen<sup>89, 94, 95</sup>. Bei allen Studien wurde eine Zunahme der Nicht-Impfstoff-Serotypen beschrieben, die somit etwa die Hälfte der ökologischen Nische der Impfstoff-Serotypen einnehmen.

### 9.2.12.3 Serotypenverschiebung bei Otitis media

In der Studie von Veenhoven et al. zur rezidivierenden Otitis media, die in den Niederlanden durchgeführt wurde, beobachteten die Autoren einen leichten Rückgang der Fälle von akuter Otitis media bei den geimpften Kindern und verstärkte Infektionen mit Nicht-Impfstoff-Serotypen<sup>417, 483</sup>. Im Rahmen einer in Finnland durchgeführten doppelblinden Studie wurde die klinische Effektivität von PCV7 an 1.662 Kindern untersucht. Die Untersucher beobachteten eine Zunahme von durch Nicht-Impfstoff-Serotypen hervorgerufenen Otitiden um 33 %. Trotzdem betrug die Reduzierung der pneumokokkeninduzierten Otitiden insgesamt 34 %<sup>130</sup>.

#### 9.2.12.4 Serotypenverschiebung bei invasiven Infektionen

Daten zum Replacement bei invasiven Erkrankungen wurden auch aus den USA berichtet. Erste Hinweise, dass dieses Replacementphänomen auch bei invasiven Infektionen in den USA auftreten könnte, zeigten sich bereits im Jahre 2004. Kaplan et al.<sup>212</sup> beschreiben in ihrer neunjährigen prospektiven Überwachungsstudie zur invasiven Pneumokokken-Infektion bei Kindern, die an acht Kinderkrankenhäusern in den USA zwischen 1994 und 2002 durchgeführt wurden, einen deutlichen Rückgang der invasiven Infektionen um 58 % im Jahre 2001 bzw. um 66 % im Jahre 2002. Die Zahl der Infektionen durch Nicht-Vakzine-Serogruppen bzw. -Serotypen stieg jedoch um 28 % im Jahre 2001 bzw. um 66 % im Jahre 2002 bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren. Die Autoren stellen heraus, dass das Replacementphänomen bei dieser Arbeit besonders bei Isolaten der Serogruppe 15 bzw. 33 auftrat<sup>212</sup>. Wie eine Arbeit von Schuchat et al. zeigte, scheint die Gruppe der abwehrgeschwächten Patienten insbesondere Patienten mit HIV/AIDS (Humanes Immundefizienz Virus / Acquired Immune Deficiency Syndrome) vom Replacementphänomen besonders betroffen zu sein<sup>151</sup>. Auch Daten, die im Rahmen der so genannten Active Bacterial Core Surveillance (ABCS) in den USA gewonnen wurden, bestätigen diesen Effekt. So zeigte Kyaw et al.<sup>233</sup> auf, dass seit Einführung von PCV7 in den USA im Jahre 2000 die Rate der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, die durch Impfstoff-Serotypen hervorgerufen wird, bei Kindern in den ersten fünf Lebensjahren um 94 % zurückgegangen ist. Während bei diesen Impfstoff-Serotypen ein Rückgang zu beobachten war, der noch über die primären Annahmen (nur 75 % der Kinder wurden bislang geimpft) hinausgegangen ist, beobachtet man ein Replacementphänomen insbesondere bei den Serotypen 11, 15 und 19A. Im Falle des Serotyps 11 war dies von geringerer Bedeutung, da Serotyp-11-Infektionen auch vor dem Impfprogramm in den USA zahlenmäßig keine Rolle spielten. Im Falle der Serotypen 15 und 19A, die jedoch auch schon vor Einführung des PCV7-Impfprogramms in den USA häufiger auftraten, scheint dieses jedoch von größerer Bedeutung zu sein. Hinzu kommt, dass insbesondere der Serotyp 19A Gene zur Antibiotikaresistenz trägt, so dass befürchtet wird, dass sich dieser antibiotikaresistente Serotyp weiter verbreiten wird. Eine neuere Arbeit zeigt ebenfalls ein deutliches Replacement bei Kindern in Alaska<sup>450</sup>.

#### 9.2.12.5 Molekulare Grundlagen der Serotypenverschiebung

Die molekularen Grundlagen des Replacements werden bislang noch nicht völlig verstanden. Schon seit vielen Jahren weiß man, dass Pneumokokken ihre Serotypenkapselgene austauschen können. Diese Erkenntnisse gehen bereits auf Untersuchungen aus dem frühen 20. Jahrhundert zurück. Letztlich stellt dieses Experiment den Beginn der modernen Molekularbiologie dar. Durch genetische Transformationen (Austausch von freier DNA) können Pneumokokken-Kapselgene zwischen verschiedenen Stämmen und Klonen übertragen werden. Mithilfe einer neueren Technik, der so genannte Multilokussequenztypisierung (MLST), die auf Analyse von sieben für die Pneumokokken lebenswichtigen Genen beruht, können Pneumokokkenstämme zuverlässig typisiert werden<sup>126</sup>. Mit Hilfe der MLST gelingt eine weitere Feintypisierung, d. h. es ist die molekulare Feintypisierung von Pneumokokken möglich, die ein und demselben Serotyp angehören. Solche Typisierungen werden seit vielen Jahren weltweit in den entsprechenden Referenzlaboratorien durchgeführt<sup>393, 481, 485</sup>. Eine Arbeit von Pai et al.<sup>348</sup>, die eben diese Methode der MLST benutzt, konnte zeigen, dass bei bestimmten molekularen Pneumokokken-Typen neue Kapselgene gefunden werden, die bislang bei diesen genetischen Typen nicht beobachtet werden konnten. Somit verändert sich nach Einführung von Impfprogrammen nicht nur die Verteilung der Serotypen, sondern auch die molekulare Struktur einzelner Serotypen. Das Phänomen des Replacements ist somit deutlich komplexer als anfangs angenommen und lässt sich nicht nur auf eine Veränderung der Serotypenzusammensetzung reduzieren. Aufgrund verschiedener genetischer Eigenschaften, die bislang nur ansatzweise verstanden werden, besitzen einige Pneumokokken-Klone die Fähigkeit, sich weltweit zu verbreiten. Diese Pneumokokken-Klone gehören besonders zu den Serotypen 6B, 9V und 23F. Sollten Stämme dieser genetischen Typen Kapselgene von

Nichtimpfstoff-Serotypen erwerben, ist zu befürchten, dass diese neuen Typen sich weltweit verbreiten werden.

Zusammenfassend wurde das Replacementphänomen in den USA auch zunehmend bei invasiven Erkrankungen beobachtet, welches bislang jedoch den großen Erfolg des Pneumokokken-Impfprogramms in den USA nicht gefährdet. Europäische Daten zum Replacement liegen bis dato noch nicht vor, da die allgemeinen Pneumokokken-Impfprogramme in Europa erst begonnen haben. Auch ist fraglich, inwieweit die amerikanischen Beobachtungen auf Deutschland übertragbar sind. Von einigen Wissenschaftlern wird auch zunehmend darauf hingewiesen, dass die Inzidenzen bestimmter Serotypen immer periodischen Schwankungen unterliegen und die Zunahme eines Serotyps nicht notwendigerweise dem Pneumokokken-Impfstoff anzulasten ist. Auch in Deutschland, mit nun mehr als zehn Jahren Erfahrung bei der bundesweiten Studie zur invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, wurden vereinzelt signifikante Zunahmen von Nicht-Impfstoff-Serotypen (z. B. Serotyp 19A) beobachtet, noch bevor die Impfung in Deutschland eingeführt wurde. Weiterhin wird eine gegebenenfalls durch ein Replacement hervorgerufene Änderung der Serotypen-Zusammensetzung bei Pneumokokken-Erkrankungen möglicherweise auch zu einer Änderung der Krankheitsbilder insgesamt (Letalität, Folgeschäden) führen, insbesondere wenn hoch-pathogene Serotypen durch weniger pathogene Serotypen ersetzt werden. Letzteres bedarf aber noch weiterer Untersuchungen.

## 10. Ökonomische Bewertung

### 10.1 Methodik

#### 10.1.1 Literaturrecherche

Analog zur medizinischen Literaturrecherche erfolgte die ökonomische durch Verknüpfung der Schlagworte zum Krankheitsbild mit den ökonomischen Schlagworten. Zur Identifikation aller weltweit themenrelevanten HTA-Berichte, wurde auf die öffentliche HTA-Datenbank, die in Zusammenarbeit des International Network of Agencies for Health Technology Assessment<sup>200</sup> und dem Centre for Reviews and Dissemination, University of York<sup>65</sup>, online zur Verfügung gestellt wird, zugegriffen und hinsichtlich relevanter Publikationen und laufender Projekte – jeweils ohne zeitliche Begrenzung – durchsucht. Die Suchstrategie ist der Tabelle 60 zu entnehmen. Eine Handrecherche nach weiteren Publikationen komplettierte dieses Rechercheergebnis.

#### 10.1.2 Bewertung der Informationen

Aus den Literaturtreffern der elektronischen Literatursuche wurden die relevanten Publikationen manuell selektiert. Ausgeschlossen wurden Konferenzbeiträge und Kurzzusammenfassungen, die sich aufgrund der knappen Ausführungsform nicht hinlänglich nachvollziehen lassen. Die Dokumentation der methodischen Qualität im vorliegenden HTA-Bericht erfolgte anhand der Kriterien des Netzwerkes EURONHEED (EUROpean Network on Health Economic Evaluation Databases<sup>134</sup>).

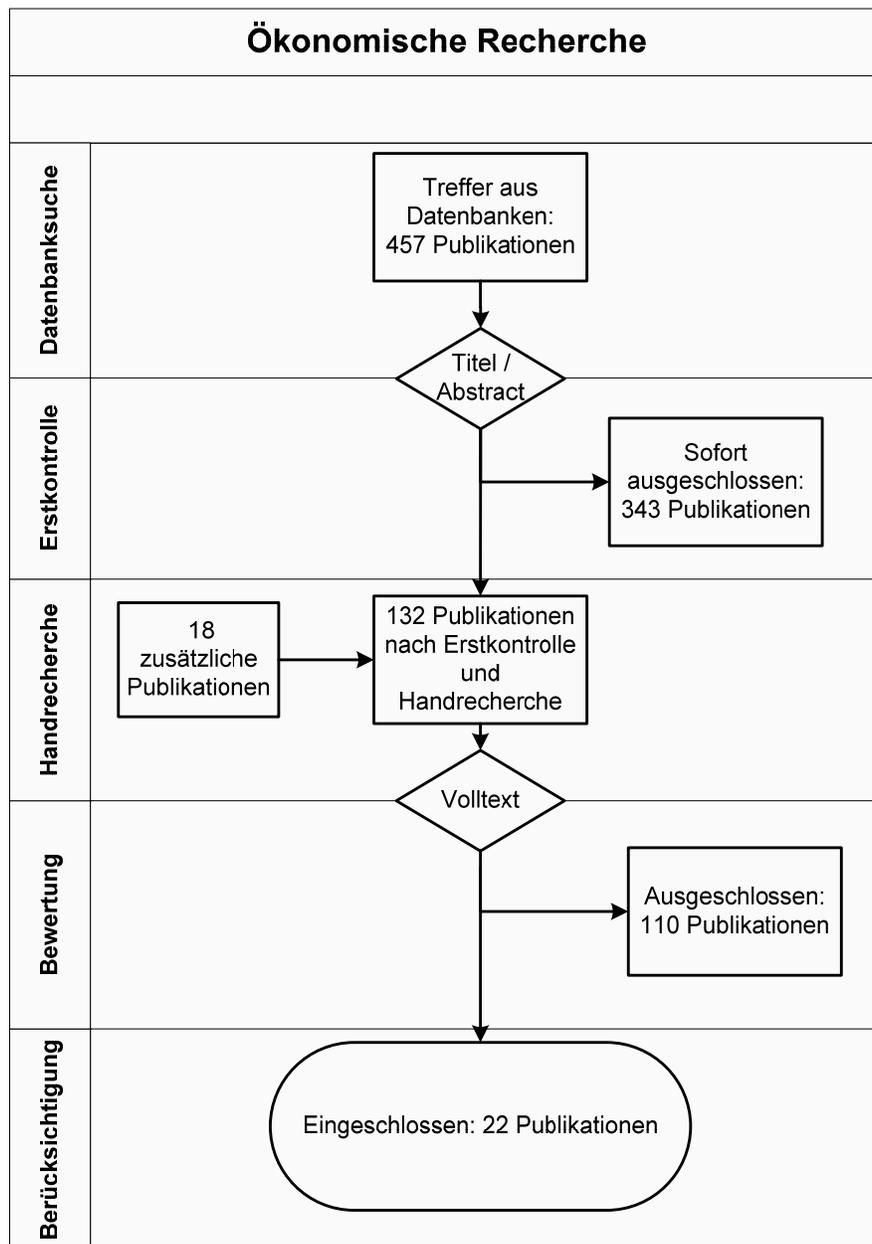
- Ausschluss von Publikationen, die die Kriterien einer Wirtschaftlichkeits-Analyse nicht erfüllen und keine Kosten-Effektivitäts-Analysen, Kosten-Minimierungs-, Kosten-Nutzwert- und Kosten-Nutzen-Analysen darstellen. Neben der Ermittlung einer Kosten-Effektivitäts-Relation verlangen die zu berücksichtigenden Kriterien bei der Beurteilung der gesundheitsökonomischen Publikationen umfassende Angaben.
- Darstellung methodischer Kernelemente der gesundheitsökonomischen Evaluation (Fragestellung, Studientyp, Alternativenwahl, Studienpopulation, Versorgungssituation, Basisjahr der Daten, Studienperspektive, Herkunft der Wirksamkeit (entweder klinische Studie, Literaturrecherche oder Expertenschätzungen oder Annahmen) Modellierung sowie Zusammenhang zwischen Wirksamkeit und Kosten.
- Wirksamkeit aus klinischer Einzelstudie (Stichprobenbildung, Selektion, Studiendesign, Poweranalyse, Wirksamkeitsanalyse, Ergebnisdarstellung und klinische Schlussfolgerung).
- Wirksamkeit aus einer Literaturrecherche (eingeschlossene Endpunkte, Ein- und Ausschlusskriterien, durchsuchte Datenbanken, Kriterien zur Bewertung der Studienqualität, Datenpooling, Analyse von Wirksamkeitsunterschieden, Ergebnisdarstellung).
- Wirksamkeit auf Basis von Expertenschätzungen / Annahmen (Schätzmethodik, Ergebnisdarstellung inklusive der Annahmen).
- Ökonomische Analyse (Darstellung der Methodik sowie Ergebnisse der Nutzenmessung, der Berechnung der direkten und indirekten Kosten, statistische Analyse, Sensitivitätsanalyse).
- Schlussfolgerung der Autoren sowie Erörterung der Limitationen bei der Interpretation der Studienergebnisse und Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien.
- Angaben über einen möglichen Interessenskonflikt.

### 10.2 Quantitative Ergebnisse

Die elektronische Literaturrecherche ergab 457 Treffer und die Handrecherche 18 zusätzliche Treffer (siehe Abbildung 3). In der Literaturrecherche fanden sich 22 vollständige gesundheitsökonomische Evaluationen zu PCV7 (siehe Tabelle 7) aus 13 Ländern: Australien<sup>56</sup>, Belgien<sup>25</sup>, Deutschland<sup>73, 260</sup>, Finnland<sup>415</sup>, Italien<sup>46, 278</sup>, Kanada<sup>109, 154, 240, 299</sup>, Niederlande<sup>46</sup>, Norwegen<sup>508</sup>,

Spanien<sup>14, 46, 321</sup>, Schweiz<sup>132</sup>, Vereinigtes Königreich<sup>286, 287, 291</sup> und USA<sup>194, 255, 375, 498</sup> (siehe Tabelle 56). Zwei ausgeschlossene Publikationen (Ruedin 2003<sup>411</sup> und Bos 2006<sup>47</sup>) analysieren einen kombinierten Impfstoff PCV9 / MenC, der noch nicht marktreif ist. Eine Evaluation<sup>451</sup> wurde ausgeschlossen, da diese den Einsatz von PCV7 in Entwicklungsländern zum Gegenstand der Analyse machte. Zudem fanden sich ein deutscher HTA-Bericht<sup>9</sup> und vier weitere umfassende Übersichtsberichte<sup>28, 30, 283, 373</sup>. Ausgeschlossene ökonomische Publikationen sind mit Ausschlussbeurteilung der Tabelle 57 zu entnehmen mit Ausnahme der Publikationen zu irrelevanten Fragestellungen sowie PPV23. Nachfolgend werden die eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Evaluationen in Form von strukturierten Zusammenfassungen dokumentiert.

**Abbildung 3: Quantitative Ergebnisse der ökonomischen Literaturrecherche**



**Tabelle 7: Identifizierte gesundheitsökonomische Evaluationen**

	Erstautor	Jahr	Land	Studientyp		Perspektive	
1	Lloyd	2007	Deutschland	CEA		Kostenträger	
2	Wisloff	2006	Norwegen	CEA	CUA	Kostenträger, Gesellschaft	
3	Ray	2006	USA	CEA	(CUA)	Kostenträger, Gesellschaft	
4	Beutels	2006	Belgien		CUA	Kostenträger	
5	Salo	2005	Finnland	CEA	CUA	CBA	Kostenträger, Gesellschaft
6	Marchetti	2005	Italien	CEA		Kostenträger	
7	Navas	2005	Katalonien (E)	CEA	CUA	Kostenträger	
8	McIntosh	2005	Vereinigtes Königreich	Überarbeitung der Studie 2003		Kostenträger	
9	Asensi	2004	Spanien	CEA		Kostenträger, Gesellschaft	
10	Butler	2004	Australien	CEA	CUA	Kostenträger	
11	Ford	2004	Kanada	Überarbeitung zu Lebel 2003		Kostenträger	
12	Melegaro	2004	England + Wales		CUA	Kostenträger	
13	Bos	2003	Niederlande		CUA	Kostenträger, Gesellschaft	
14	Claes	2003	Deutschland	CEA		CBA	Kostenträger, Gesellschaft
15	de Wals	2003	Kanada	CEA	CUA	Kostenträger, Gesellschaft	
16	Moore	2003	British Columbia (CAN)	CEA		Kostenträger, Gesellschaft	
17	Lebel	2003	Kanada	CEA		Kostenträger, Gesellschaft	
18	Ess	2003	Schweiz		CUA	Kostenträger	
19	McIntosh	2003	Vereinigtes Königreich	CEA		Kostenträger, Gesellschaft	
20	Hueston	2000	USA	CEA		Kostenträger, Gesellschaft	
21	Lieu	2000	USA	CEA		Kostenträger, Gesellschaft	
22	Weycker	2000	USA			CBA	Gesellschaft

CAN = Kanada, CBA = Cost-Benefit-Analysis, CEA = Cost-Effectiveness-Analysis, CUA = Cost-Utility-Analysis, E = Spanien, USA = Vereinigte Staaten von Amerika

## 10.3 Qualitative Ergebnisse

### 10.3.01 Asensi (2004)<sup>14</sup>

#### 1. Fragestellung und Methodik

Die Autoren evaluierten die Kosteneffektivität einer generellen Impfung einer hypothetischen Kohorte spanischer Kinder mit PCV7 im Vergleich zu einer ungeimpften Kohorte. Die Zielpopulation umfasst eine Geburtskohorte mit 360.000 spanischen Kindern. Neben dem 3 + 1 Impfschema gemäß Zulassung werden auch Catch-up-Impfstrategien (Nachholimpfungen) analysiert. Die erste Catch-up-Impfstrategie umfasst 2 + 1 Impfdosen für Kinder im Alter zwischen sieben und zwölf Monaten, die zweite 1+1 Impfdosen für Kinder im Alter zwischen 13 und 24 Monaten und die dritte eine Impfdosis für Kinder im Alter zwischen drei bis fünf Jahren. Die Autoren führten zudem eine Break-even-Analyse durch, mit dem Ziel darzustellen, wann die Impfung kostenneutral ist, und eine Analyse der Auswirkungen einer generellen Impfung auf das Gesundheitsbudget. Die Ergebnisse sind aus drei verschiedenen Perspektiven dargestellt: Kostenträger im Gesundheitswesen, Eltern und gesamte Gesellschaft. Das Risiko Pneumokokken-bedingter Erkrankungen in den ersten zehn Lebensjahren wird in einem Markov-Modell in Halbjahrszyklen modelliert.

#### 2. Epidemiologische und klinische Inputdaten

Der primäre Endpunkt ist gewonnenes Lebensjahr. Die Inzidenzraten und die Serotypenabdeckung des Konjugat-Impfstoffs aus der Literatur sind im Modell altersspezifisch berücksichtigt, jedoch in der Publikation lediglich in Form einer Abbildung angegeben (siehe Tabelle 8). Die Inzidenzen Meningitis und Bakteriämie sind jeweils spanischen Studien entnommen. Die Inzidenzen der Pneumonie und der Otitis media basieren auf Daten aus der Schweiz bzw. Finnland. Die

Letalitätsrate ist bei der Meningitis in Höhe von 9,3 % und bei der Bakteriämie in Höhe von 1 % angenommen. Das Risiko von Folgeschäden betrug bei Meningitis 36,4 %. Die durchschnittliche Lebenserwartung in Höhe von 78,26 Jahren ist der nationalen Statistik entnommen. In Bezug auf die Serotypenabdeckung des Konjugat-Impfstoffs in Spanien wird angenommen, dass diese bei der Pneumokokken-Meningitis 75 % und bei der Pneumokokken-Bakteriämie 67,7 % beträgt. Die klinische Wirksamkeit ist der NCKP-Studie entnommen: 97,4 % bei IPD, 11,4 % bei Pneumonien und 5,8 % bei Otitis media. Die Autoren nehmen eine Impfquote von 95 % an und eine individuelle Compliance von 100 %, d. h. Impfungen erhalten alle vier Dosen. Zudem modellierten die Autoren einen nachlassenden Immunschutz (jährlicher Rückgang um 3 % ab dem fünften Jahr nach Impfung). Ferner wird gemäß der NCKP-Studie angenommen, dass sich die rezidivierende Otitis media um 10,6 %, die Anzahl der Myringotomien um 24,9 % und die Anzahl Episoden schwerer Pneumonien um 33 % reduzieren.

**Tabelle 8: Inzidenzen, Serotypenabdeckung und Efficacy (1998 / 1999) (Asensi 2004)**

	Inzidenz	Serotypenabdeckung	Klinische Wirksamkeit	Impfquote
Pneumokokken-Meningitis (erste zehn Lebensjahre)	0,00034	0,750		
Pneumokokken-Bakteriämie (erste zehn Lebensjahre)	0,00275	0,677	0,974	0,95
Pneumonie	0,01461		0,114	
Otitis media	0,60864		0,058	

### 3. Ökonomische Inputdaten

Die einzelnen Pneumokokken-bedingten Erkrankungen wurden mit den erwarteten direkten und indirekten Kosten bewertet, die ein Panel spanischer Experten berechneten (Tabelle 9). Das Expertenpanel konstruierte das Versorgungsmanagement der einzelnen Pneumokokken-bedingten Erkrankungen mittels Entscheidungsbaummodellen. Die quantitative Inanspruchnahme ist mit Preisen je Einheit aus der nationalen Krankenhausstatistik, der Arzneimittelliste und Annahmen bewertet. Die Behandlung von Folgeschäden nach IPD (z. B. Hörverlust, neurologische Schäden usw.) sind in den direkten Kosten der Meningitis berücksichtigt. Die Angaben über die direkten Kosten, insbesondere über die quantitative Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen sowie deren Preise, sind in der Publikation lediglich teilweise dokumentiert. Die Autoren zeigen die Vorgehensweise anhand des Beispiels Bakteriämie. In der Basisanalyse betragen die Kosten je Impfdosis 48,56 Euro inklusive der Kosten für die Verabreichung der Impfung. Der quantitative Ressourcenverbrauch nicht-medizinischer Kosten (Fahrtkosten der Eltern) basierte auf den Daten einer Studie aus den USA. Die quantitativen Produktivitätsverluste (Arbeitszeitverluste der Eltern sowie Verluste durch vorzeitige Todesfälle) wurden in einem Delphipanel erfragt und mit einem durchschnittlichen Stundenlohn in Höhe von 18,03 Euro bewertet. Alle zukünftigen Kosten wurden mit 3 % diskontiert.

**Tabelle 9: Erwartete Kosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (je Fall) (Asensi 2004)**

	Direkte Kosten	Direkte plus indirekte Kosten in Euro
Meningitis	9.954,89	15.098,59
Bakteriämie	3.637,79	5.267,81
Pneumonie	931,05	1.494,90
Pneumonie (inklusive Impfung)	884,65	1.426,78
Otitis media	191,25	415,68
Otitis media (inklusive Impfung)	185,42	408,36

### 4. Modellergebnisse

Über einen Zehnjahreszeitraum lassen sich mit der Impfung 16 Todesfälle vermeiden. Zusätzlich lassen sich 91 Krankheitsfälle Meningitis, 751 Fälle Bakteriämie, 5.800 Fälle Pneumonie und 125.000 Fälle Otitis media vermeiden. Die direkten Krankheitskosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen lassen sich über einen Zehnjahreszeitraum um 42,5 Mio. Euro reduzieren, die

Kosten der Betroffenen um 4,9 Mio. Euro sowie die indirekten Kosten um 33,6 Mio. Euro. Die erwarteten direkten Kosten je gewonnenes Lebensjahr (LYG) betragen 22.500 Euro aus Kostenträgersicht bzw. 60.300 Euro bei Diskontierung der Lebensjahre mit 3 %. Aus gesamtgesellschaftlicher Sicht ist die generelle Impfung kostensparend. Je vermiedenen Pneumokokkenbedingten Krankheitsfall sind 240 Euro aufzuwenden. Aus Kostenträgersicht (gesamtgesellschaftlicher Sicht) liegt der Break-even-Punkt bei 29,86 Euro (56,87 Euro). Der Break-even-Punkt enthält neben dem Impfstoffpreis je Dosis auch die Kosten der Administration. In der ersten Catch-up-Impfstrategie liegt der Break-even-Punkt aus Kostenträgersicht (gesamtgesellschaftlicher Sicht) bei 36,08 Euro (69,18 Euro), in der zweiten bei 48,55 Euro (92,63 Euro) und in der dritten bei 52,30 Euro (96,53 Euro).

## 5. Sensitivitätsanalyse

In einer multivariaten Sensitivitätsanalyse werden die Wirksamkeiten in der Bandbreite des 95 % CI der Primärstudie, die Inzidenzraten um  $\pm 50$  %, die Letalität bei Meningitis zwischen 5 % und 25 %, die Impfkosten um  $\pm 10$  %, die erwarteten direkten Kosten um  $\pm 20$  % als auch die Diskontrate der Kosten und die gewonnenen Lebensjahre zwischen 0 % und 3 % variiert. Die Autoren zielen mit der Wahl der Unter- und Obergrenzen auf die Berücksichtigung der potentiellen Schwankungen der Variablen ab. Insgesamt zeigt das Modell robuste Ergebnisse. Die Modellergebnisse reagieren am stärksten auf Variation der Inzidenz der Otitis media. Die Kosteneffektivität verschlechtert sich aus Kostenträgersicht von 22.500 Euro / LYG auf 36.100 Euro / LYG. Auch die Serotypenabdeckung des Impfstoffs bei Pneumonie hat einen starken Einfluss auf die Kosteneffektivität. Die Modellergebnisse reagieren hingegen weniger stark auf Variationen der Höhe der Kosten sowie Inzidenz und Letalität der Meningitis. Die Variation der Impfkosten je Dosis zwischen 35 Euro und 55 Euro lässt die Kosteneffektivität aus Kostenträgersicht zwischen 16.572 Euro / LYG und 81.029 Euro / LYG schwanken.

## 6. Schlussfolgerungen der Autoren

Die Autoren folgern aus den Modellergebnissen, dass die generelle Impfung mit dem Konjugat-Impfstoff in Bezug auf die Kosten je vermiedenen Krankheitsfall günstiger ausfällt als andere Impfmaßnahmen, wie beispielsweise die Impfung gegen Hepatitis B und Hepatitis A. Wenn zudem die indirekten Kosten mit in Betracht gezogen werden, ist zu erwarten, dass die generelle Impfung kostensparend ist und zudem Krankheitsfälle vermeidet.

## 7. Kommentar

Die Wahl der Basisstrategie erfolgte entsprechend des zugelassenen Impfschemas und repräsentiert die gängige Praxis. Die von den Autoren analysierten Catch-up-Strategien sind bei Einführung der Impfung zur Immunisierung älterer Kohorten zu überlegen. Die Wirksamkeit ist den Primärstudien entnommen. Die Studienteilnehmer der Primärstudien repräsentierten in Bezug auf die epidemiologischen Parameter (Inzidenz, Mortalität, Risiko Pneumokokken-bedingter Folgeschäden, Serotypenabdeckung und Impfrate) nicht die Zielpopulation (Neugeborene in Spanien). Die epidemiologischen Parameter sind narrativ kombiniert. Die dabei getroffenen Annahmen werden von den Autoren mit der Literatur begründet. Den Ausschluss weiterer Pneumokokkenbedingter Erkrankungen, wie beispielsweise Sinusitis, begründen die Autoren mit dem Fehlen epidemiologischer Daten. Der Ausschluss der Folgen möglicher Impfreaktionen wird von den Autoren nicht diskutiert, der nach weitläufiger Auffassung aber auch vernachlässigbar sein dürfte. Wenngleich nicht vollständig nachvollzogen werden kann, welche Kostenarten und Kostenkategorien in die Analyse eingeschlossen sind, dürften alle relevanten Größen bis auf die Behandlung der Impfreaktionen berücksichtigt worden sein. Der quantitative Ressourcenverbrauch sowie deren Preise je Einheit werden von den Autoren lediglich partiell dokumentiert. Auch fehlen Angaben darüber, wie das Expertenpanel zur Schätzung der erwarteten Krankheitskosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen gebildet wurde. Eine Sensitivitätsanalyse der quantitativen Leistungsanspruchnahme sowie der Einzelpreise wird nicht durchgeführt.

Die Autoren diskutieren eine Reihe von Einschränkungen bei der gesundheitsökonomischen Ergebnisinterpretation. In der Sensitivitätsanalyse reagieren die Ergebnisse stark auf Variationen der Wirksamkeit. Bedenken bestehen bezüglich der Serotypenabdeckung des Impfstoffs unter

spanischen Verhältnissen und den nur eingeschränkt validen Daten der nicht-invasiven Pneumokokken-bedingten Erkrankungen Pneumonie und Otitis media, die zu einer Überschätzung der Kosteneffektivität führen. Auf der anderen Seite lagen zum Zeitpunkt der Publikation bereits Hinweise vor, dass der Konjugat-Impfstoff gerade jene Serotypen einschließt, die in vielen Krankheitsfällen als antibiotika-resistente Serotypen identifiziert werden. Auch lagen schon erste Hinweise vor, dass bei einer generellen Impfung der Effekt Herdenimmunität zu erwarten ist. Beide Effekte werden im Modell nicht berücksichtigt, was zu einer Unterschätzung der Kosteneffektivität führt. Generell bildet ein Markov-Modell eine durchschnittliche Krankheitskarriere ab, so dass individuelle Krankheitsverläufe nur unzureichend abgebildet werden. So könnten Risikokinder von einer Impfung stärker profitieren als die übrigen.

## **8. Interessenskonflikt**

Ein Interessenskonflikt kann aufgrund der finanziellen Unterstützung der Studie durch den Hersteller nicht ausgeschlossen werden.

### **10.3.02 Beutels (2006)<sup>25</sup>**

#### **1. Fragestellung und Methodik**

In der Studie wird der inkrementelle Kosten-Nutzwert einer generellen Impfung mit PCV7 im 3 + 1 als auch 2 + 1 Impfschema verglichen mit keiner Impfung. In einem Markov-Modell wird eine hypothetische Geburtskohorte belgischer Kinder in den ersten sechs Lebensjahren in Monatszyklen und anschließend in Jahreszyklen über 94 Jahre modelliert. Die Größe einer belgischen Geburtskohorte wird von den Autoren nicht angegeben. Die Autoren nehmen die Perspektive eines Kostenträgers ein. Neben den Kosten des kollektiven Systems werden allerdings auch die privaten Zuzahlungen der Patienten eingeschlossen, die eine andere Perspektive darstellen. Die Datenanalyse erfolgte mit der Software MS Excel 2000, MS Access 2000, @Risk 4.5 und S-plus 6.1.

#### **2. Epidemiologische und klinische Inputdaten**

Die epidemiologischen Parameter und die Wirksamkeit PCV7 sind der Literatur entnommen. Die Inzidenz IPD basiert auf der Datenbank des Nationalen Referenzlabors (18. März 2002 bis 17. März 2003) (siehe Tabelle 10). Die Serotypenabdeckung bei Kindern (< 5 Jahre) extrapolieren die Autoren mittels der vorliegenden Serogruppen auf ältere Jahrgänge. Die Letalitäten IPD und Pneumonie sowie die Inzidenz stationär behandelter Pneumonien basieren auf einer Auswertung nationaler Krankenhausdaten. Bei letzteren nehmen die Autoren an, dass stationäre Pneumonien vorab nicht bei einem niedergelassenen Arzt vorgestellt werden. Die Inzidenz ambulant behandelter CAP sowie Otitis media ist mit Hilfe der Diagnosen aus der INTEGO-Datenbank 2004 (Panel mit 55 Allgemeinmediziner) geschätzt. Das Risiko von Folgeschäden und Komplikationen nach Meningitis (25 % + 27,3 %) basiert auf Daten des Nationalen Referenzlabors, wobei die Konsequenzen aus den erfassten Komplikationen nicht eindeutig sind und Gegenstand der Sensitivitätsanalyse sind.

Die Wirksamkeit PCV7 ist der Primärstudie der NCKP entnommen (IPD 93,9 %, CAP 6 %). Die Wirksamkeit PCV7 in Bezug auf Otitis media (8,2 %) ist einer Cochrane Übersichtsarbeit entnommen. Es wird angenommen, dass der Immunschutz je nach Anzahl verabreichter Impfdosen gestaffelt nachlässt. Der Immunschutz der ersten drei Dosen geht jährlich um 20 % zurück, d. h. nach fünf Jahren ist der individuelle Immunschutz gleich null. Bei Kindern, die das komplette 3 + 1 Schema erhalten, geht der Immunschutz erst ab dem 20. Lebensjahr jährlich um 3,3 % zurück. In den Altersgruppen <5 Jahre, 5 bis 17 Jahre, 18 bis 39 Jahre, 40 bis 64 Jahre, 65+ Jahre beträgt der Effekt der Herdenimmunität bei IPD -74 %, -33 %, -41 %, -13 % sowie -28 % (Vergleich der Situation in den USA in den Jahren 1997 bis 1999 mit 2003). Offensichtlich übertragen die Autoren die in den USA beobachtete Herdenimmunität ohne Anpassung der Serotypenstruktur auf Belgien. Inwieweit auch eine Herdenimmunität in Bezug auf Pneumonie angenommen wird, kann aus der Publikation nicht eindeutig nachvollzogen werden.

### 3. Ökonomischer Modellinput

Die ökonomischen Endpunkte sind QALY, die mit 1,5 % diskontiert werden. Die Lebenserwartung und Mortalität ist der nationalen Statistik entnommen. Die Bewertung der QALY erfolgt mit Daten der Autoren Melegaro et al.<sup>291</sup> (siehe Tabelle 24).

Zur Ermittlung der Behandlungskosten (ärztliche Leistungen, Heilmittel, Laboruntersuchungen, Arzneimittel, Hilfsmittel, technische Hilfsmittel und häusliche Pflege) analysierten die Autoren Versichertendaten der größten belgischen Krankenkasse, in der 43,7 % der Belgier versichert sind (siehe Tabelle 11). Zur Quantifizierung der privaten Zuzahlungen sowie der direkten nicht-medizinischen Kosten (Fahrkosten, Spezialnahrung, Haushaltshilfen, weitere technische Hilfsmittel) verknüpften die Autoren die Daten des Nationalen Referenzlabors mit denen der Krankenkasse und interviewten die Betroffenen. Die nicht-medizinischen Kosten bleiben in der Basisanalyse unberücksichtigt. Die Behandlungskosten von Folgeschäden werden literaturbasiert auf 35.000 Euro jährlich geschätzt.

Der Impfstoffpreis als Ergebnis eines Verhandlungsprozesses wird von den Autoren auf 45 Euro je Dosis geschätzt zuzüglich 5 Euro für Administration. Die Annahme der Durchimpfungsrate erfolgt analog zum derzeitigen belgischen Impfprogramm (97,8 % bzw. 96,5 % der drei bzw. vier erforderlichen Impfdosen werden verabreicht). Alle Kosten gelten für das Jahr 2005 mit einer Diskontrate von 3 %.

**Tabelle 10: Inzidenz und Letalität Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Beutels 2006)**

Alter	Invasive Pneumokokken-Infektionen	CAP	Otitis media
1	0,001280		
2	0,001040		
3	0,000405	0,015570	0,135630
4	0,000330		
5	0,000150		
5-14	0,000045	0,002080	0,043630
15-24	0,000025	0,001560	0,011940
25-44	0,000050	0,002670	0,007330
45-64	0,000105	0,003610	0,006680
65-74	0,000220	0,006900	0,004680
75 und älter	0,000460	0,010530	0,001350

Letalität	Pneumokokken	Pneumokokken	CAP	Pneumokokken
	Meningitis	Sepsis		Pneumonie
1	6,6 %	1,0 %	0,04 %	0,04 %
1-4	11,3 %	0,0 %	0,00 %	0,01 %
5-9	4,5 %	2,3 %	0,02 %	0,02 %
10-14	0,0 %	0,0 %	0,13 %	0,00 %
15-19	12,5 %	0,0 %	0,00 %	0,00 %
20-24	7,7 %	0,0 %	0,18 %	0,00 %
25-44	6,1 %	12,5 %	0,30 %	0,21 %
45-64	10,3 %	17,9 %	1,38 %	0,45 %
65-74	17,6 %	15,9 %	2,43 %	0,85 %
75 und älter	31,3 %	27,1 %	4,78 %	1,16 %

CAP = ambulant erworbene Pneumonie

**Tabelle 11: Kosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Beutels 2006)**

	Medizinische Kosten				Nicht-medizinische Kosten			
	Krankenkasse		Zuzahlung		Krankenkasse		Zuzahlung	
	5 Jahre	5 Jahre	5 Jahre	5 Jahre	5 Jahre	5 Jahre	5 Jahre	5 Jahre
	<5 Jahre	und älter	<5 Jahre	und älter	<5 Jahre	und älter	<5 J	und älter
Angaben in Euro								
Meningitis	8.085	7.980	1.267	680	6.177	0	725	429
Bakteriämie, Sepsis	2.383	6.903	352	685	0	0	80	175
Pneumonie, stationär	3.712	5.365	879	899	0	97	183	262
Pneumonie, ambulant	713	713	304	304	0	0	15	15
Otitis media, leicht	58	58	22	22	0	0	0	0
Otitis media, schwer	501	79	353	51	0	0	34	0
Otitis media, stationär	3.072	3.426	625	383	0	0	321	185
Übrige Diagnosen	3.204	2.299	256	355	0	0	64	64

#### 4. Modellergebnisse

Mit dem 3 + 1 bzw. 2 + 1 Impfschema ergeben sich Kosten-Nutzwert-Relationen von 16.304 Euro bzw. 9.869 Euro je QALY und ohne Berücksichtigung der Herdenimmunität 55.405 Euro bzw. 44.984 Euro je QALY.

#### 5. Sensitivitätsanalyse

Die Autoren führen umfangreiche univariate und multivariate probabilistische Sensitivitätsanalysen durch. Der Kosten-Nutzwert reagiert robust auf Variationen der Variablen.

#### 6. Schlussfolgerungen

Die Autoren empfehlen eine generelle 2 + 1 Impfung. Diese gilt nicht für Kinder, die aufgrund von Komorbidität einem erhöhten Risiko Pneumokokken-bedingter Erkrankungen unterliegen.

#### 7. Kommentar

Die Wahl der Handlungsalternativen entspricht der Situation vor Einführung einer generellen Impfung mit PCV7, obwohl der Vergleich mit der bereits vorliegenden Situation, der Impfung belgischer Risikokinder sowie Impfung in privater Initiative, fehlt. Die epidemiologischen Parameter sind soweit wie möglich nationalen Quellen entnommen und werden mit literaturbasierten Annahmen ergänzt. Die Wirksamkeit PCV7 ist der Primärstudie als auch einer Cochrane Übersichtsarbeit entnommen. Es werden nicht alle epidemiologischen Daten in der Sensitivitätsanalyse analysiert. Die Autoren ziehen zur Schätzung der Inzidenz CAP und Otitis media die Daten der INTEGEO heran, die den Landesteil Flandern, nicht aber Wallonien abbildet.

Entsprechend der gewählten Studienperspektive sind offensichtlich alle relevanten Kostenkategorien enthaltend. Die quantitative Inanspruchnahme von Leistungen und deren Preise sind weder getrennt dargestellt noch werden diese in der Sensitivitätsanalyse variiert.

Die Autoren vergleichen ihre Ergebnisse nicht mit denen anderer Autoren. In der Diskussion wird als Einschränkung lediglich die fehlende Berücksichtigung der Antibiotikaresistenz erörtert.

#### 8. Interessenskonflikt

Ein Interessenskonflikt kann weitestgehend ausgeschlossen werden.

### 10.3.03 Bos (2003)<sup>46</sup>

#### 1. Fragestellung und Methodik

In der Studie werden die Kosteneffektivität und der Kosten-Nutzwert von PCV7 einer generellen Impfung in den Niederlanden im Vergleich zu keiner Impfung analysiert. Dazu werden in einem entscheidungsanalytischen Modell die individuellen Impfeffekte einer hypothetischen Kohorte niederländischer Neugeborener (n = 202.000) über die ersten zehn Lebensjahre in Jahreszyklen berechnet. Als Studienperspektive wird die der Gesellschaft eingenommen.

## 2. Epidemiologische und klinische Inputdaten

Die Wirksamkeit von PCV7 ist den Primärstudien entnommen. Die Wirksamkeit liegt erst mit der zweiten Impfdosis vor und hält neun Jahre nach der letzten Dosis an, reduziert sich jedoch ab dem fünften Jahr um 3 % jährlich. Die klinische Wirksamkeit von IPD beträgt nach der ersten, zweiten, dritten und vierten Impfdosis 0 %, 86 %, 90 % bzw. 95 %. Die Nachhaltigkeit des Immunschutzes wird mit den Erfahrungen des Hib-Impfstoffs gleich gesetzt. Die Wirksamkeit wird von den Autoren definiert als Efficacy aus den Primärstudien multipliziert mit der nationalen Serotypenabdeckung.

Die Inzidenz IPD sowie die Serotypenabdeckung basieren auf Daten über den Zeitraum 1996 bis 2001 des nationalen Referenzlabors der Niederlande („Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis“). Im Zeitraum 1996 bis 2001 ereigneten sich jährlich durchschnittlich 113 (226) Fälle Pneumokokken-Meningitis (Bakteriämie) in der Altersgruppe null bis zehn Jahre. Die Serotypenabdeckung durch PCV7 beträgt bei Pneumokokken-Meningitis 58 % und bei Pneumokokken-Bakteriämie 52 %. Bei Meningitis und septischer Schock wird literaturbasiert eine Letalität von 17 % und bei Bakteriämie 6 % angenommen. Das Risiko von Folgeschäden nach Meningitis wird auf Basis der Literatur auf 28 % geschätzt.

Die altersspezifischen Inzidenzen der Pneumokokken-Pneumonie und Otitis media werden auf Basis von Paneldaten des Zeitraums 01. Januar 1997 bis 31. Oktober 2000 geschätzt. Dem Panel (Integrated Primary Care Information Project) sind 150 Allgemeinmediziner angeschlossen. Die jährliche Inzidenz Pneumonie beträgt in den ersten zehn Lebensjahren 0,015, wovon gemäß Literatur zirka 25 % bis 30 % Pneumokokken-bedingt sind. Die jährliche Inzidenz von Otitis media beträgt in den ersten zehn Lebensjahren 0,221, wovon gemäß Literatur zirka 25 % Pneumokokken-bedingt sind. Da im Panel nur Allgemeinmediziner vertreten sind, wird die wahre Inzidenz unterschätzt, da bereits gemäß Schätzung nur etwa 30 % der Fälle Otitis media in den Niederlanden von Allgemeinmedizinern behandelt werden.

## 3. Ökonomischer Modellinput

Der primäre gesundheitsökonomische Endpunkt ist QALY, der mit 4 % diskontiert wird. Die Lebenserwartung ist der nationalen Statistik entnommen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf dem EuroQol 5D (EQ-5D). Die Indexwerte sind der Literatur entnommen. Für die Krankheitsbilder Akutphasen Meningitis und septischer Schock fanden sich keine Indexwerte, so dass die Autoren diese unberücksichtigt lassen. Die Lebensqualitätsindexwerte betragen für invasive Pneumonie 0,90, geistige Entwicklungsstörungen 0,75, Spastik 0,83, Anfallsleiden sowie einseitiger Hörverlust 0,89 und beidseitiger Hörverlust 0,77.

Das Behandlungsmanagement und die Inanspruchnahme von Leistungen konstruierte ein Expertenpanel, teilweise ergänzt mit literaturbasierten Daten. Die jeweiligen Krankenhausverweildauern sind der nationalen Krankenhausstatistik entnommen. Die Kosten je Leistungseinheit sind der Literatur sowie einer Gebührentabelle (National Health Tariffs Authority and College of Health Care Insurance) entnommen (siehe Tabelle 12). Gemäß Expertenmeinung verlaufen 60 % der Meningitis Fälle leicht / unkompliziert und 40 % schwer / kompliziert. Sepsis wird als schwere IPD und Bakteriämie als leichte IPD ausgelegt. Bei mittelschwerer Pneumonie ist eine Überweisung zu einem Kinderarzt und bei schwerer ist eine stationäre Behandlung erforderlich. Die langfristigen Behandlungskosten bei Folgeschäden nach Meningitis sind der nationalen Literatur entnommen. Insgesamt 25 % der Überlebenden nach IPD erleiden neurologische Folgeschäden und sind auf eine lebenslange institutionelle Versorgung (941.022 Euro) angewiesen. Zudem benötigen 50 % der Überlebenden nach IPD eine spezielle pädagogische Förderung (165.164 Euro). Ferner sind die Überlebenden mit Hörstörungen lebenslang auf Hörhilfen (4.600 Euro) angewiesen. Die lebenslangen Behandlungskosten von Anfallsleiden werden mit 5.417 Euro beziffert. Unerwünschte Impfreaktionen treten in 0,1 % der Fälle auf, die eine zusätzliche ärztliche Konsultation erfordern.

In den Niederlanden ist es Eltern möglich, unbezahlten Urlaub zur Betreuung ihrer kranken Kinder zu nehmen. Das Basisjahr der Kosten ist 2001. Alle Kosten sind mit 4 % diskontiert.

**Tabelle 12: Behandlungskosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Bos 2003)**

Leistung	Kosten je Einheit	IPD		Inanspruchnahme			Otitis media	
		schwer 100 %	leicht 100 %	leicht 75 %	Pneumonie mittel 12,6 %	schwer 12,4 %	leicht 75 %	schwer 25 %
Allgemeinmediziner	17 Euro	1	1	2	2	1	-	2
Intensivstation	1.116 Euro/Tag	14	2					
Belegarzt, Intensivstation	45 Euro (5 Tage, anschl. 22,50 Euro)	14	2					
Stationäre Behandlung	266 Euro/Tag	7	10			8		
Belegarzt	12 Euro	21	8			8		
Kinderarzt	103 Euro	2	2	-	1	1	-	-
Hals-Nasen-Ohren- Arzt	33 Euro							10 %
Tympanostomie	136 Euro							2 %
Antibiotika	225 Euro	100 %	100 %			100 %		
Antibiotika, oral	10 Euro			100 %	100 %			57 %
Diagnose	203 Euro	1	1			1		
radiologische Untersuchung	41 Euro			1	1			
<b>Ø Behandlungskosten</b>		<b>19.327 Euro</b>	<b>5.734 Euro</b>	<b>81 Euro</b>	<b>184 Euro</b>	<b>2.680 Euro</b>		<b>11 Euro</b>

Anschl. = anschließend, IPD = invasive Pneumokokken-Erkrankungen

#### 4. Modellergebnisse

Mit PCV7 lassen sich jährlich 13 vorzeitige Todesfälle und 31 Folgeschäden vermeiden. Erstere resultieren in 382 diskontierte QALY bzw. 329 diskontierte gewonnene Lebensjahre (undiskontiert ergeben sich 1.138 QALY bzw. 1.010 gewonnene Lebensjahre). Aus Kostenträgersicht bzw. gesellschaftlicher Sicht ergibt sich ein inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis von 79.500 Euro bzw. 71.250 Euro je QALY. Der in den Niederlanden etablierte Schwellenwert in Höhe von 20.000 Euro je QALY wird erst unterschritten, wenn der Impfstoffpreis 15,80 Euro oder weniger beträgt.

#### 5. Sensitivitätsanalyse

Die Autoren führen eine univariate Sensitivitätsanalyse durch, indem sie das Risiko von Folgeschäden nach Meningitis um 50 % und die Wirksamkeit um 25 % reduzieren sowie die Inzidenz um 20 % erhöhen. Das Modellergebnis reagiert sensibel auf Variationen der Inzidenz, Wirksamkeit und des Impfstoffpreises.

#### 6. Schlussfolgerungen

Die Impfung mit PCV7 reduziert die Krankheitslast Pneumokokken-bedingter Erkrankungen. Die Kosteneffektivität PCV7 ist oberhalb des Schwellenwerts von 20.000 Euro je QALY, was jedoch geringer ist als bei der Impfung gegen Meningokokken B oder C oder der Grippeimpfung bei Senioren. Soziale Belange bzw. Prämissen der Bevölkerung könnten jedoch Vorrang haben. So forderte die niederländische Presse die Impfung gegen Meningokokken C, als es vor nicht einiger Zeit zu einem massenhaften Ausbruch kam.

#### 7. Kommentar

Die Wahl der Handlungsalternativen entspricht der Situation vor einer Impfeempfehlung von PCV7. Die epidemiologischen Parameter sind soweit wie möglich nationalen Quellen entnommen und werden mit Annahmen literaturbasiert ergänzt. Die Wirksamkeit von PCV7 ist den beiden Primärstudien entnommen. Die Unsicherheiten der epidemiologischen Daten und der Wirksamkeit werden in der Sensitivitätsanalyse analysiert.

Entsprechend den gewählten Studienperspektiven sind alle relevanten Kostenkategorien enthaltend. Es fehlen jedoch die Produktivitätsverluste vorzeitiger Sterbefälle. Die quantitative Inans-

pruchnahme von Leistungen und die Preise sind getrennt dargestellt, aber in der Sensitivitätsanalyse nicht variiert.

Die Autoren diskutieren eine Reihe von Einschränkungen der gesundheitsökonomischen Ergebnisinterpretation. Die Ergebnisse reagieren sensibel auf die Variation der Wirksamkeit, die durch Replacement beeinflusst wird. Die Relevanz kann nicht sicher abgeschätzt werden und bedarf weiterer Forschung. Die indirekten Kosten werden unterschätzt, da Pflegebedürftigkeit bei Folgeschäden als auch Produktivitätsverlust aufgrund vorzeitiger Todesfälle nicht berücksichtigt werden. Das Expertenpanel setzt sich aus Klinikärzten zusammen, so dass die Behandlungskosten aufgrund deren Erfahrungshorizonts überschätzt sein könnten. Die Berechnung der QALY ist langfristig ausgerichtet und dementsprechend sind Beeinträchtigungen der Lebensqualität aufgrund akuter Pneumokokken-Erkrankungen nicht berücksichtigt. Da es sich bei den Betroffenen um Kinder handelt, sind diese Werte schwierig abzuleiten. Obwohl bereits erste Evidenz vorliegt, lässt das statische Modell den dynamischen Prozess der Herdenimmunität unberücksichtigt. Auch hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

## **8. Interessenskonflikt**

Ein Interessenskonflikt kann ausgeschlossen werden.

### **10.3.04 Butler (2004)<sup>56</sup>**

#### **1. Fragestellung und Methodik**

Zielsetzung der Studie ist eine Kosten-Effektivitäts-Analyse und Kosten-Nutzwert-Analyse einer generellen Impfung australischer Kinder unter zwei Jahren mit PCV7 im Vergleich zu keiner Impfung. Das Impfschema umfasst 3 + 1 Impfungen. Im Jahre 2001 wurde in Australien die Empfehlung PCV7 für Kinder der Ureinwohner und für Risikokinder ausgesprochen. Im vorliegenden entscheidungsanalytischen Modell wird nunmehr geprüft, ob eine generelle Impfempfehlung kosteneffektiv ist. Die Studienpopulation umfasst eine hypothetische Geburtskohorte australischer Kindern ( $n = 250.000$ ). Mit der Software MS Excel 97 werden die ersten fünf Lebensjahre mit einer Zykluslänge von einem Jahr modelliert. Als Studienperspektive wird die der Kostenträger eingenommen.

#### **2. Epidemiologische und klinische Inputdaten**

In einer ad hoc-Recherche (aus dem Stegreif) identifizierten die Autoren die epidemiologischen Modellparameter. Unterschiede zwischen den Primärstudien werden – soweit identifiziert – von den Autoren narrativ diskutiert. Die durchschnittliche Inzidenz der IPD betrug in den Jahren 1997 bis 1999 in der Region Sydney 105,6 je 100.000 Kinder im Alter null bis ein Jahr und 35,2 je 100.000 Kinder im Alter von zwei bis vier Jahre. Davon entfielen 13 % (6 %) auf Meningitis, 64 % (65 %) auf Bakteriämie und 23 % (29 %) auf andere IPD bei Kindern zwischen null und einem (zwei bis vier) Jahren. In den Altersgruppen null bis ein Jahr (zwei bis vier Jahre) betrug die Letalität 11,5 % (7,1 %) bei Meningitis, 0,4 % (1,4 %) bei Bakteriämie und 1,5 % (0,5 %) bei anderen IPD (basierend auf einer Studie über den Zeitraum 1997 bis 1999 bzw. bis 2001 in der Region Sydney). Die Inzidenz Pneumonie (mittleres Niveau) beträgt bei Kindern im ersten Lebensjahr 0,65 %, im zweiten Lebensjahr 0,15 % sowie 0,03 % im Alter von drei bis vier Jahren. Die Inzidenzrate Otitis media ist einer US-amerikanischen Längsschnittstudie entnommen (Anzahl Episoden: 1,25, 1,06, 0,72, 0,80 bzw. 0,75 im ersten, zweiten, dritten, vierten bzw. fünften Lebensjahr).

Als Wirksamkeit wird bei IPD ein Wert von 93,9 %, bei Pneumonie ein durchschnittlicher Wert von 8,9 % aus der US-amerikanischen und 6 % bei Otitis media aus der finnischen Primärstudie angenommen. Im Modell bleibt der Einfluss des Impfstoffs auf die Krankheitsverläufe (weniger schwere Verläufe) unberücksichtigt. Es wird angenommen, dass die Durchimpfungsrate 100 % beträgt und der Immunschutz fünf Jahre anhält.

#### **3. Ökonomische Inputdaten**

Der primäre Endpunkt wird in Form von vermiedenen Todesfällen sowie DALY berechnet. Verlorene Lebensjahre werden mit Hilfe der Lebenserwartung aus der nationalen Sterbetafel errechnet.

net. Die Bewertung vorübergehender und langfristiger Beeinträchtigungen durch Behinderungen (DALY) infolge von Pneumokokken-bedingten Infektionen erfolgt mit publizierten Werten, ergänzt um mit nicht weiter von den Autoren erläuterten Annahmen (siehe Tabelle 13).

Gesundheitsökonomische Evaluationen umfassen gemäß den australischen Leitlinien nur direkte Kosten. Die Autoren unterscheiden dabei nur teilweise quantitative Ressourcenverbräuche und Preise je Einheit. Mit Annahmen vervollständig sind die durchschnittlichen krankheitspezifischen stationären Versorgungskosten der nationalen Krankenhausstatistik und die ambulanten Versorgungskosten publizierten Studien entnommen (siehe Tabelle 13). Leichte Pneumokokken-bedingte Erkrankungen werden demnach ambulant und schwere stationär versorgt. Aufgrund fehlender nationaler Daten ist die Hospitalisierungsrate der Pneumonien einer finnischen Studie entnommen. Nähere Angaben hierzu fehlen. Die Hospitalisierungsrate Otitis media beträgt in Australien 0,75 %, davon 61 % mit Myringotomie. Die Kosten einer lebenslangen Versorgung mit stationärer Pflege bei Langzeitschäden werden von den Autoren geschätzt. Die Kosten je Impfdosis betragen 90 AUD. Die administrativen Kosten je Applikation sind auf 5 AUD festgesetzt. Die Autoren gehen offensichtlich von einer Impfquote in Höhe von 100 % aus.

**Tabelle 13: Krankheitsspezifische Kosten und DALY-Verluste (Butler 2004)**

		Behandlungskosten in AUD	DALY	Dauer DALY-Verlust
Meningitis		8.333	0,913	4 Wochen
			0,226	5.-26. Woche
Hördefizite	leicht	30.333	0,117	Restlebenszeit
	schwer	37.670	0,234	Restlebenszeit
	schwer mit Cochlear-Implantat	30.389	0,373	1. Jahr
			0,117	Restlebenszeit
neurologische Defizite	leicht	8.333	0,100	Restlebenszeit
	mittel	138.973	0,250	Restlebenszeit
	schwer	4.587.009	0,760	Restlebenszeit
Bakteriämie	leicht	113	0,307	1 Woche
	schwer	3.955	0,613	2 Wochen
Pneumonie und andere fokale Infektionen	leicht	113	0,187	1 Woche
	schwer	2.893	0,373	2 Wochen
Otitis media	leicht	75	0,090	5 Tage
	schwer	1.465	0,180	10 Tage
	schwer mit Tympanostomie	2.292	0,180	10 Tage

AUD = Australische Dollar, DALY = Disability adjusted life years

#### 4. Modellergebnisse

Mit einer generellen Impfpfempfehlung sind 12,4 Todesfälle vermeidbar. Die Kosten je gerettetes Lebensjahr betragen 230.130 AUD und 121.100 AUD je vermiedenen DALY.

#### 5. Sensitivitätsanalyse

In einer Sensitivitätsanalyse variieren die Autoren die Diskontrate (3 % bis 8 %), den Preis von PCV7, die Inzidenz der Pneumonie zwischen 18 und 36 Fällen je 1.000 Personen, die Wirksamkeit von PCV7 in Bezug auf IPD (79,6 % bis 98,5 %), in Bezug auf Pneumonie (0,9 % bis 16,3 %) und in Bezug auf Otitis media (3,9 % bis 8,7 %).

Die Kosteneffektivität reagiert sensibel auf eine Erhöhung der Diskontrate und auf eine Senkung der Wirksamkeit PCV7 bei Pneumonie und Otitis media. Ist PCV7 nur in Bezug auf IPD wirksam, erhöhen sich die Kosten je vermiedenen DALY auf 198.080 AUD. In der Basisanalyse beträgt der Break-even-Preis 15,40 AUD. Eine Variation der Inzidenz der Pneumonie oder der Wirksamkeit von PCV7 in Bezug auf IPD haben wenig Einfluss auf die Kosteneffektivität.

## 6. Schlussfolgerungen der Autoren

Bei der derzeitig unsicheren epidemiologischen Datenlage und einem Impfstoffpreis von 90 AUD liegt die Kosteneffektivität einer allgemeinen Impfpflicht gemäß der Australischen Leitlinien am oberen Schwellenwert für die Erstattung von Arzneimitteln.

## 7. Kommentar

Die Wahl der Handlungsalternativen entspricht der Situation vor Markteinführung von PCV7. Es fehlt jedoch die Handlungsalternative Impfung der Risikokinder, die in Australien umgehend nach Zulassung von PCV7 startete. Die epidemiologischen Parameter sind soweit wie möglich nationalen Quellen entnommen und werden mit literaturbasierten Annahmen ergänzt. Die Wirksamkeit von PCV7 ist den beiden Primärstudien entnommen. Die Unsicherheiten der epidemiologischen Daten als auch der Wirksamkeit werden in der Sensitivitätsanalyse analysiert.

Alle entsprechend der Studienperspektive relevanten Kostenkategorien sind offensichtlich berücksichtigt. Von den Autoren werden jedoch die quantitative Leistungsanspruchnahme als auch die Preise je Einheit lediglich unvollständig dokumentiert. Mit Ausnahme des Impfstoffpreises werden die direkten Kosten weder einer statistischen Analyse noch einer Sensitivitätsanalyse unterzogen. Gleiches gilt für die literaturbasierten DALY-Werte.

Die Autoren vergleichen die Modellergebnisse mit denen anderer Autoren. Die direkten Kosten je gerettetes Lebensjahr sind ähnlich hoch, wie jene in zwei anderen Studien<sup>255, 498</sup> aus den USA. Im Vergleich zu anderen Präventivmaßnahmen, wie beispielsweise Screening von Brustkrebs, Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Erwachsenen, Hepatitis A oder Varizellen-Impfung, fällt die Kosteneffektivität PCV7 ungünstiger aus. Nachfolgende Einschränkungen bei der Ergebnisinterpretation werden von den Autoren erörtert: Die Unsicherheit in Bezug auf die Inzidenz der Pneumonie und die Wirksamkeit von PCV7 bei Pneumonie, ist in der vorliegenden Analyse ein kritischer Aspekt. In der Analyse wird weder eine Catch-up-Impfung älterer Kinder noch die Impfung von Hochrisikogruppen berücksichtigt. Letztere jedoch beeinflussen mit einem Anteil von nur 8 % Anteil die Krankheitslast kaum. Die Evaluation einer Catch-up-Impfung könnte hingegen nützliche Informationen darüber liefern, ob ein späterer Impfzeitpunkt sinnvoll ist. Ebenfalls nicht im Modell berücksichtigt sind mögliche Replacement-Effekte, die den Impfeffekt beeinträchtigen, und Herdenimmunität, die den Impfnutzen erhöht. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Publikation ließen erste Erkenntnisse aus den USA vermuten, dass der Effekt der so genannten Herdenimmunität stärker ist als der Replacement-Effekt. Zudem berücksichtigen die Autoren weder die Behandlung unerwünschter Impfreaktionen, eine niedrigere Durchimpfungsrate, einen längeren Immunschutz noch den günstiger Effekt der Impfung auf das Risiko von Antibiotikaresistenzen.

## 8. Interessenskonflikt

Ein Interessenskonflikt kann ausgeschlossen werden, da die Studie nicht durch den Hersteller finanziert wurde und die Autoren dem National Centre for Epidemiology and Population Health bzw. dem National Centre for Immunisation Research and Surveillance of Vaccine Preventable Diseases angehören.

### 10.3.05 Claes (2003)<sup>73</sup>

#### 1. Fragestellung und Methodik

In einer Kosten-Effektivitäts-Analyse wird eine generelle Impfpflicht PCV7 (3 + 1 Schema) in Deutschland evaluiert. Dazu wird einem Markov-Modell über zehn Jahre in Einjahres-Zyklen eine geimpfte hypothetische Geburtskohorte (n = 700.000) mit einer ungeimpften Kohorte verglichen. Die Evaluation nimmt die Perspektive der GKV, der öffentlichen Haushalte sowie der gesamten Gesellschaft ein.

#### 2. Epidemiologische und klinische Inputdaten

Als klinische Endpunkte dienen vermeidbare, vorzeitige Todesfälle bzw. gewonnene Lebensjahre. Die Lebenserwartung ist der nationalen Sterbetafel entnommen. Bei Folgeschäden wird angenommen, dass die Betroffenen eine reduzierte Lebenserwartung von 65 Jahren haben. Zukünftige Lebensjahre werden mit 5 % jährlich diskontiert. Die epidemiologischen Parameter sowie

die Wirksamkeit sind ad hoc der Literatur entnommen. Die Inzidenzen von IPD, Letalität bei IPD und Folgeschäden nach IPD sind der ESPED entnommen (siehe Tabelle 14). Zur näherungsweise Schätzung der Inzidenz ambulant erworbener Pneumonie werden Diagnosestellungen aus dem VIP (Verschreibungsindex für Pharmazeutika) des Unternehmens IMS Health herangezogen. Es wird angenommen, dass 30 % der ambulant erworbenen Pneumonien auf Pneumokokken zurückzuführen sind. Die Letalität der Pneumonie ist aus der Literatur abgeleitet. Mangels valider nationaler Daten ist die Inzidenz der Otitis media der FinOM (Finnische Otitis media-Studie) entnommen. Das Risiko einer Mastoiditis beträgt 0,16 %. Die Wirksamkeit ist den beiden klinischen Studien zu PCV7 entnommen. Die in Tabelle 14 gezeigte Wirksamkeit von PCV7 in Bezug auf IPD ist um die deutsche Serotypenverteilung korrigiert. Ein nachlassender Immunschutz von 10 % jährlich ab dem fünften Lebensjahr wird in der Sensitivitätsanalyse untersucht.

**Tabelle 14: Epidemiologische Parameter und Wirksamkeit (Claes 2003)**

	Pneumokokken				
	Alter	Meningitis	Bakteriämie	Pneumonie	Otitis media
Inzidenz	1	0,000104	0,000366	0,058740	0,954720
	2	0,000104	0,000366	0,058740	1,048560
	3	0,000021	0,000102	0,058740	0,744600
	4	0,000005	0,000102	0,058740	0,589560
	5	0,000005	0,000024	0,058740	0,487560
	6	0,000005	0,000024	0,028710	0,350880
	7	0,000005	0,000024	0,028710	0,248880
	8	0,000005	0,000024	0,028710	0,224400
	9	0,000005	0,000024	0,028710	0,148920
	10	0,000005	0,000024	0,028710	0,113820
Folgeschäden		50,00 %	7,70 %	-	-
Letalität		11,30 %	1,50 %	0,08 %	-
Wirksamkeit PCV7	1	94,10 %	82,40 %	32,20 %	6,00 %
	2	94,10 %	82,40 %	23,40 %	6,00 %
	3-4	100,00 %	76,10 %	9,10 %	6,00 %
	>4	62,50 %	35,20 %	9,10 %	6,00 %

PCV7 = siebenvalenter Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff

### 3. Ökonomische Inputdaten

Im Modell wird angenommen, dass alle IPD stationär behandelt werden. Die Inanspruchnahme stationärer Leistungen bei Pneumonie und Otitis media wird mit Hilfe der Anzahl der Krankheitsfälle sowie der nationalen Krankenhausstatistik geschätzt. Pneumonie (Otitis media bzw. Mastoiditis) wird bei Kindern zu 25 % (0,5 % bzw. 0,44 %) stationär behandelt. Zudem wird gemäß der NCKP-Studie angenommen, dass sich die Anzahl der Parazentese und Adenotomien um 22,5 % und die stationären Aufenthalte bei Otitis media um 20 % reduzieren.

Die stationären Behandlungskosten ergeben sich aus der Multiplikation der Verweildauer mal dem Tagespflegesatz (1998). Die Behandlungskosten multipler Folgeschäden (50.000 Euro) basieren auf einer Annahme. Die Kosten der ambulante Versorgung der Otitis media sind mit Hilfe einer Auswertung von Paneldaten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung und einem Punktwert von 0,051 Euro auf 50 Euro geschätzt worden. Dazu kommen noch Arzneimittelverordnungen in Höhe von 20 Euro. Die Kosten der ambulanten Versorgung einer Pneumonie inklusive Arzneimittelverordnungen betragen 77 Euro. Etwa 8 % der Kinder mit Otitis media werden mit einer Parazentese bzw. 4 % mit einer Adenotomie (jeweils als ambulante Operation) versorgt. Die Kosten einer Parazentese (490 Euro) bzw. einer Adenotomie (460 Euro) basieren auf einer Expertenschätzung. Die Behandlungskosten von Taubheit und Hörstörungen sind einer deutschen Studie entnommen. Die Kosten je Impfdosis betragen 69,02 Euro zuzüglich 3,07 Euro für die Applikation bei einer Durchimpfungsrate von 100 % (Annahme). Bei Kindern, die Folgeschäden erleiden, fallen zusätzlich pädagogische Kosten an (z. B. für den Besuch spezieller Schulen / Internate), die einer deutschen Studie entnommen sind. Je nach Diagnose fallen zusätzliche pädagogische Kosten zwischen 38.347 Euro und 98.679 Euro (1999) an.

Der Arbeitszeitverlust der Eltern beträgt drei Tage je ambulant behandelten Krankheitsfall und bei stationärer Behandlung entsprechend der Verweildauer. Jeder verlorene Arbeitstag ist mit 91,35 Euro bewertet. Es wird angenommen, dass die Erwerbsquote der Mütter 50 % beträgt. Fehltag während der ersten sechs Lebensmonate bleiben unberücksichtigt. Der Produktivitätsverlust aufgrund eines vorzeitigen Sterbefalls ist auf Basis eines 45-jährigen Erwerbslebens berechnet. Alle zukünftigen Kosten werden mit 5 % jährlich diskontiert.

#### **4. Modellergebnisse**

Unter Annahme einer 100%igen Durchimpfungsrate lassen sich in einer Geburtskohorte zirka 453.000 Pneumokokken-bedingten Infektionen, 63,7 vorzeitige Sterbefälle sowie 134,5 evidente Folgeschäden vermeiden. Aus Perspektive der GKV beträgt die Kosteneffektivität 72.866 Euro je gewonnenes Lebensjahr. Aus gesellschaftlicher Perspektive (inklusive öffentlicher Haushalte) ist die Impfung kostensparend.

#### **5. Sensitivitätsanalyse**

Für die Sensitivitätsanalyse werden ein Best-case- und ein Worst-case-Szenario gebildet. Im Worst-case-Szenario wird angenommen, dass die Durchimpfungsrate 95 %, der Immunschutz 80 % sowie die Diskontrate 10 % beträgt, und die Wirksamkeit nach dem fünften Lebensjahr um 10 % zurückgeht. Ferner kosten die ambulante Versorgung je Fall 25,56 Euro und die Behandlung multipler Folgeschäden 50 % weniger und die Arbeitszeitverluste der Eltern betragen nur 50 % des Ausgangswerts. Im Best-case-Szenario wird angenommen, dass die ambulante Versorgung je Fall 25,56 Euro und die Behandlung multipler Folgeschäden 50 % mehr kosten und die Diskontrate 2,5 % beträgt. Aus Perspektive der GKV verschlechtert sich im Worst-case-Szenario die Kosteneffektivität auf 88.946 Euro, im Best-case-Szenario verbessert sich diese auf 17.711 Euro je gewonnenes Lebensjahr.

#### **6. Schlussfolgerungen der Autoren**

Eine generelle Impfung ist aus Perspektive der GKV kosteneffektiv, wenngleich diese jenseits der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft liegen dürfte. Aus gesellschaftlicher Perspektive ist eine generelle Impfpflicht kostensparend.

#### **7. Kommentar**

Die Wahl der Handlungsalternative erfolgt entsprechend der Situation vor Einführung einer generellen Impfpflicht. Die epidemiologischen Parameter sind der Literatur entnommen. Die Autoren geben keine Informationen darüber, ob die Literaturrecherche der epidemiologischen Parameter systematisch erfolgte und wie sie die Ergebnisse synthetisierten. Die Wirksamkeit von PCV7 ist den Primärstudien entnommen. Die Wirksamkeit auf IPD ist entsprechend der nationalen Serotypenverteilung korrigiert. Zusätzlich waren einige ergänzenden Annahmen (z. B. implizite 100%-Impfrate, Serotypenabdeckung in Höhe von 60 % bei Pneumonie und Otitis media) notwendig.

Entsprechend den gewählten Studienperspektiven sind alle relevanten Kostenkategorien berücksichtigt. Die quantitative Inanspruchnahme der Leistungen und deren monetäre Bewertung durch Preise sind getrennt dargestellt, wenngleich das Behandlungsmanagement weitgehend von den Autoren selbst gestaltet ist. In der Sensitivitätsanalyse werden die Kosten variiert, nicht jedoch die Inanspruchnahme von Leistungen und die Kosten je Einheit.

Die Autoren vergleichen die Modellergebnisse nicht mit den Kosteneffektivitäten anderer Publikationen. In der Diskussion werden einige Einschränkungen erörtert: die fehlende Berücksichtigung anderer Pneumokokken-bedingter Infektionen wie z. B. Sinusitis, der zu erwartende Effekt der Herdenimmunität sowie die zunehmende Antibiotikaresistenz und der Mangel an zuverlässigen epidemiologischen Daten in Bezug auf Pneumonie und Otitis media.

#### **8. Interessenskonflikt**

Ein Interessenskonflikt kann nicht ausgeschlossen werden, da der Hersteller die Studie finanziell unterstützte.

### 10.3.06 de Wals (2003)<sup>109</sup>

#### 1. Fragestellung und Methodik

Ziel der Evaluation ist die Bewertung der Kosteneffektivität und Kosten-Nutzen-Relation eines öffentlich finanzierten Impfprogramms mit PCV7 in Kanada. In einem Modell vergleichen die Autoren eine hypothetische Geburtskohorte von 340.000 Kindern mit einer ungeimpften Kohorte. Mit unterschiedlichen Impfstrategien werden vier Szenarien gebildet (3 + 1 Schema, Catch-up: drei Impfdosen im siebten, neunten und zwölften Lebensmonat, zwei Impfdosen im zwölften und 15. bis 18. Lebensmonat oder eine Impfdosis im Alter von zwei bis vier Jahren). Es ist unklar, ob das Modell wie angegeben über 106 Jahreszyklen berechnet wird, zumal die angegebenen epidemiologischen Parameter nur den Zeitraum der ersten zehn Lebensjahre abdecken. Die Evaluation nimmt die Perspektive des Kostenträgers, der Eltern sowie der gesamten Gesellschaft ein.

#### 2. Epidemiologische und klinische Inputdaten

Die klinischen Endpunkte sind vermeidbare Pneumokokken-Erkrankungen und gewonnene Lebensjahre. Die im Modell verwendeten literaturbasierten Inzidenzen, die separat publiziert wurden, sind der Tabelle 15 zu entnehmen. Der Anteil Pneumokokken-bedingter Pneumonien ist mit 22 % angenommen, da sich in der Literatur Anteile zwischen 13 % und 37 % fanden. Der Anteil Pneumokokken-bedingter Otitis media wird von den Autoren auf 19 % geschätzt.

**Tabelle 15: Inzidenzen Pneumokokken-bedingter Infektionen (de Wals 2003)**

Lebensjahr	Pneumokokken		Pneumonie	Otitis media
	Meningitis	Bakteriämie		
0-0,5	-	-	-	-
0,5-1	0,0001937	0,0009481	0,0004495	1,1786000
2	0,0000458	0,0007832	0,0004075	0,9251000
3	0,0000099	0,0003262	0,0003236	0,5605000
4	0,0000073	0,0001853	0,0002727	0,4490000
5	0,0000047	0,0001282	0,0002341	0,3908000
6	0,0000046	0,0000465	0,0002197	0,3564000
7	0,0000046	0,0000465	0,0002091	0,2898000
8	0,0000046	0,0000465	0,0001721	0,2201000
9	0,0000046	0,0000465	0,0001499	0,1700000
10	0,0000046	0,0000465	0,0001255	0,1385000

In einem Delphi-Verfahren legte ein achtköpfiges Expertenpanel den Beginn des Immunschutzes auf den sechsten Lebensmonat und schätzt, dass die Dauer des Immunschutzes bis zum neunten Lebensjahr anhält, aber im Verlauf der Jahre jährlich um jeweils 1 % abnimmt. Bei IPD nehmen die Autoren an, dass der Ausgangswert der „Efficacy“ 95 % beträgt, bei Pneumonie 10,7 % sowie 8,2 % bei Otitis media. Die Durchimpfungsrate beträgt 80 % (Annahme).

#### 3. Ökonomische Inputdaten

Als gesundheitsökonomischer Endpunkt dienen gewonnene QALY. Es wird angenommen, dass der Lebensqualitätsindexwert bei leichten Folgeschäden um 0,2 und bei schweren Folgeschäden um 0,4 niedriger ausfällt als bei gesunden Kindern.

Die durchschnittlichen Behandlungskosten sind der Tabelle 16 zu entnehmen, die auf einer Studie mit Patienten aus Quebec und Manitoba beruhen. Die Behandlungskosten von Folgeschäden nach Meningitis sind darin nicht enthalten. Es ist unklar, welche Kostenkategorien vom öffentlichen Gesundheitssystem, von den Eltern und von der Gesellschaft getragen werden. Die Hospitalisierungsrate bei Pneumonie liegt im Durchschnitt bei 14,2 % und die Notwendigkeit einer Myringotomie bei Otitis media im Durchschnitt bei 2,3 %. Die Inanspruchnahme von Myringotomien geht nach Impfung um 24,9 % zurück.

Im Modell wird je Impfdosis ein Preis von 58 CAD gemäß Expertenmeinung angenommen. Dazu kommen je Impfung noch Kosten für die Administration (siehe Tabelle 16), die bei den Catch-up-Impfvarianten höher ausfallen. Die Behandlung unerwünschter Impfreaktionen wird nicht in die

Analyse eingeschlossen, da in der klinischen Primärstudie keine schweren Nebenwirkungen auftraten.

Die indirekten Kosten sind mit dem geschlechtsspezifischen Einkommen des Jahres 1998 und der geschlechtsspezifischen Erwerbsquote des Jahres 1999 bewertet.

Alle Preise sind in CAD des Jahres 2000 angegeben. Alle Preise sind entsprechend dem kanadischen Preisindex für Gesundheitspflege angepasst. Zukünftige Kosten werden mit 3 % diskontiert.

**Tabelle 16: Behandlungskosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (de Wals 2003)**

		Durchschnittliche Kosten in CAD		
		direkte	private	indirekte
Meningitis *)		10.281	1.424	11.705
Bakteriämie	stationär	2.386	1.424	3.810
	ambulant	122	262	384
Pneumonie	stationär	1.836	1.424	3.260
	ambulant	85	532	617
Otitis media		59	262	321
Myringotomie		527	126	653
Impfstoff je Dosis		58		
Administration (je Dosis)				
3 + 1 Schema		6,58	1,13	7,71
3er-Schema		23,14	8,20	31,34
2er-Schema		8,98	1,82	10,80
1 Impfung		19,65	8,57	28,22

\*) ohne Behandlung von Folgeschäden

CAD = kanadische Dollar

#### 4. Modellergebnisse

Die Kosten je gerettetes Lebensjahr (bzw. je QALY) betragen aus Kostenträgersicht 125.000 CAD (116.000 CAD). Die Kosten-Nutzen-Relation beträgt aus Kostenträgersicht 0,19 und aus gesamtgesellschaftlicher Sicht 0,57, d. h. die Impfkosten werden aus beiden Perspektiven nicht durch Kosteneinsparungen refinanziert. Der Break-even-Preis aus Kostenträgersicht (gesellschaftlicher Sicht) beträgt 6 CAD (30 CAD). Die Ergebnisse der Catch-up-Szenarien fallen ungünstiger als die des 3 + 1 Impfschemas aus.

#### 5. Sensitivitätsanalyse

In der Sensitivitätsanalyse wird die Behandlung unerwünschter Impfreaktionen mit Kosten in Höhe von 5 CAD untersucht. Zur Bestimmung des Break-even-Punktes wird der Impfstoffpreis variiert (29 CAD bis 87 CAD). Ausgehend von den Basiswerten werden in einer multivariaten Sensitivitätsanalyse die Inzidenzen in einer Bandbreite Faktor 50 % bis 150 % vom Ausgangswert, die Wirksamkeit und die administrativen Kosten in einer Bandbreite von 75 % bis 125 % vom Ausgangswert variiert.

Auf Variation der Diskontrate, der Inzidenz der Otitis media als auch auf Veränderung des Impfstoffpreises reagieren die Ergebnisse sehr sensibel. Der Einfluss der übrigen Variablen kann vernachlässigt werden.

#### 6. Schlussfolgerungen der Autoren

Die generelle Einführung des 3 + 1 Impfschemas hat das Potential die Pneumokokken-bedingte Morbidität und Mortalität bei Kindern sowie die gesellschaftlichen Kosten zu senken. Ein Impfstoffpreis von 30 CAD oder niedriger könnte aus gesellschaftlicher Perspektive kostensparend wirken.

#### 7. Kommentar

Die Wahl der Handlungsalternativen erfolgt entsprechend der Zulassung des Impfstoffs und der nationalen Situation vor Einführung des Impfstoffs. Die epidemiologischen Parameter sind der Literatur entnommen. Mit Verweis auf eine separate Publikation geben die Autoren keine Infor-

mationen darüber, ob die Literaturrecherche der epidemiologischen Parameter systematisch erfolgte und wie sie die Ergebnisse synthetisierten. Die Wirksamkeit von PCV7 ist den Primärstudien entnommen. Ob die hypothetische Modellkohorte die Zielpopulation (Neugeborene in Kanada) repräsentiert, wird von den Autoren nicht erörtert. Zusätzlich waren einige ergänzenden Annahmen (z. B. Impfrate, Serotypenabdeckung) notwendig, die die Autoren von Experten erfragten oder aus der Literatur ableiten.

Entsprechend den gewählten Studienperspektiven sind offensichtlich alle relevanten Kostenkategorien enthalten. Die Behandlungskosten von Folgeschäden nach IPD fehlen im Modell, so dass die Kosteneffektivität unterschätzt wird. Auch aus diesem Grund ist es kaum sinnvoll, das Modell über 106 Jahreszyklen zu berechnen. Mit Verweis auf eine separate Publikation werden die quantitative Leistungsanspruchnahme und deren Preise von den Autoren nicht separat dokumentiert. Auch wird der Einfluss der Behandlungskosten auf die Kosteneffektivität nicht in der Sensitivitätsanalyse untersucht.

Die Autoren vergleichen die Modellergebnisse mit der Kosteneffektivität anderer Impfmaßnahmen in Kanada (z. B. Masern und Varizellen) und erörtern einige Einschränkungen bei der Ergebnisinterpretation. Zum einen ist in der Evaluation die Kreuzimmunität des Serotypen 6A nicht berücksichtigt. Zudem bewirken auch unvollständige Impfschemata Immunschutz, die in der Evaluation nicht modelliert sind. Ferner fehlen im Modell die Effekte der zu erwartenden Herdenimmunität und Replacement. Eine Verallgemeinerung der Studienergebnisse wird von den Autoren nicht erörtert.

## 8. Interessenskonflikt

Ein Interessenskonflikt kann nicht ausgeschlossen werden, da die Evaluation vom Hersteller finanziert wurde.

### 10.3.07 Ess (2003)<sup>132</sup>

#### 1. Fragestellung und Methodik

Zielsetzung der Studie ist der Vergleich der Kosten und Nutzwerte einer Routine-Impfung mit PCV7 bei Schweizer Kindern unter fünf Jahren mit der Handlungsalternative Nichtimpfen. Das Impfschema besteht aus 3 + 1 Impfdosen. In der Catch-up-1-Alternative werden nur Kinder unter 24 Monaten geimpft und in der Catch-up-2-Alternative alle Kinder unter 60 Monaten. Analysiert werden fünf hypothetische Alterskohorten von je 80.000 Kindern von der Geburt bis zum Alter von fünf Jahren. Die Zykluslänge beträgt ein Jahr. Als Studienperspektiven wurden die Perspektiven der Krankenkassen (Kostenträger) und die der Gesellschaft eingenommen.

#### 2. Epidemiologische und klinische Inputdaten

Die durchschnittliche Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis im Zeitraum 1984 bis 1994 betrug in der Schweiz 5,6 Fälle je 100.000 Kinder im Alter von null bis 23 Monaten und 3,13 Fälle je 100.000 Kinder im Alter unter 60 Monaten (retrospektive Studie). Die Inzidenz der Pneumokokken-Bakteriämie betrug 31 Fälle je 100.000 Kinder im Alter von null bis 23 Monaten und elf Fälle je 100.000 Kinder im Alter unter 60 Monaten (prospektive Studie). Die Sterblichkeit bei IPD betrug bei diesen Altersgruppen 9 %. Die Inzidenz der Pneumonie basiert auf freiwilligen Angaben im Sentinel-System des Schweizer Gesundheitsamts und beträgt 660 Fälle je 100.000 Kinder im Alter von null bis 23 Monaten sowie 600 Fälle je 100.000 Kinder. Im Alter von 24 bis 59 Monaten. Die korrespondierenden Daten für Otitis media sind 22.500 bzw. 18.000 je 100.000 Kinder der genannten Altersklassen. Zur Prognose des Krankheitsverlaufs bei bakterieller Meningitis wurden in der Publikation nicht spezifizierte Daten von 330 schweizer Kindern verwendet.

Die Lebenserwartung beträgt in der Schweiz 79 Jahre bei Männern und 81 Jahre bei Frauen. Unter der Annahme, dass Kinder in Folge von IPD vorzeitig versterben, wird ein Lebenszeitverlust von 78 Jahren je Todesfall angenommen. Zudem wird angenommen, dass Betroffene mit Folgeschäden lediglich eine verkürzte Lebenserwartung von 65 Jahren haben.

Aus der NCKP-Studie wurde die Effektivitätsrate von 97 % für IPD, 11 % für klinische diagnostizierte Pneumonien und 7 % für Otitis media übernommen. Die Durchimpfungsrate wurde mit 73 % angesetzt. Impfreaktionen in Form von Fieber über 39° C werden bei 5 % (Bandbreite 1,6 % bis 5,9 %) der Impfungen angenommen.

### 3. Ökonomische Inputdaten

Der primäre ökonomische Endpunkt wird in Form von QALY berechnet. Es wird eine reduzierte Lebensqualität bei Folgeschäden mit einem präferenzbasierten Indexwert von 0,6 angenommen. Die Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen basiert auf einer Auswertung von 114 Kindern, die im Universitätskrankenhaus Genf zwischen 1991 und 2000 behandelt wurden. Das Krankheitsmanagement wurde von einem nicht näher bezeichneten Expertenpanel vervollständigt. Die quantitativen Ressourcenverbräuche werden mit aktuellen Preisen bewertet. Die geschätzten direkten medizinischen Fallkosten bei Meningitis betragen aus Kostenträgersicht (gesellschaftliche Perspektive) 4.980 CHF (9.960 CHF) und für Bakteriämie 3.150 CHF (4.725 CHF). Bei unkomplizierten Pneumonien belaufen sich die Kosten auf 780 CHF (1.170 CHF), bei komplizierten Fällen auf 2.580 CHF (4.350 CHF). Die Fallkosten für einfache und rezidivierende Otitis media belaufen sich auf 210 CHF (260 CHF) je Episode, bei komplizierten Fällen auf 580 CHF (698 CHF). Die zukünftigen jährlichen medizinischen Versorgungskosten bei Folgeschäden werden auf 1.000 CHF (1.500 CHF) geschätzt und mit 3 % diskontiert. Die zusätzlichen pädagogischen Kosten und für Betreuung betragen für Kinder mit schweren Folgeschäden 30.000 CHF jährlich und werden mit 3 % diskontiert.

Die Kosten je Impfdosis werden mit 99 CHF veranschlagt zuzüglich 10 CHF für die Applikation. Ein zusätzlicher Arztkontakt bei einer unerwünschten Impfreaktion wird mit 40 CHF veranschlagt. Indirekte Kosten werden im Entscheidungsmodell nicht berücksichtigt.

### 4. Modellergebnisse

In der Basisanalyse lassen sich für die Geburtenjahrgänge 2002 bis 2006 mit einem Nachfolgezeitraum von fünf Jahren insgesamt 41 Meningitiden, 189 Bakteriämien, 23 Todesfälle (letztere drei zusammen 2.382 QALY), 745 Pneumonien und 17.476 Otitiden, davon 20 % rezidivierende Fälle, vermeiden. Fünf Jahre nach Einführung des Impfstoffs sind jährlich acht Todesfälle, acht Meningitiden, 37 Bakteriämien, 150 Pneumonien und zirka 2.700 Otitiden vermeidbar. Mit der Catch-up-1-Strategie ließen sich elf Meningitiden, 45 Bakteriämien, vier Todesfälle, 223 Pneumonie und 3.403 Otitiden vermeiden und 624 QALY gewinnen. In der Catch-up-2-Strategie würden im Vergleich zur Catch-up-1-Strategie 280.000 zusätzliche Kinder geimpft werden mit einem Gewinn von 215 QALY.

Im Fünfjahreszeitraum sparen die Krankenkassen 11,5 Mio. CHF und die Gesellschaft insgesamt 31,7 Mio. CHF. Die Impfkosten betragen in diesem Zeitraum 110,9 Mio. CHF. Dazu kommen Kosten für zusätzliche Arztbesuche auf Grund von Impfreaktionen in Höhe von 5,9 Mio. CHF. Im „steady state“ müssten die Krankenkassen jährlich 22 Mio. CHF für die Schutzimpfung aufwenden. Inkrementell würde die Catch-up-1-Strategie jährlich 21 Mio. CHF zusätzliche Kosten für den Impfstoff gegenüber der Ausgangslage erfordern.

In der Basisanalyse sind je QALY 39.300 CHF aus Sicht der Krankenkassen bzw. 35.700 CHF aus gesellschaftlicher Sicht aufzuwenden. In der Catch-up-1-Strategie sind 44.700 CHF aus Sicht der Krankenkassen bzw. 30.890 CHF aus gesellschaftlicher Sicht für jedes zusätzliche QALY aufzuwenden. In der Catch-up-2-Strategie sind 162.000 CHF für jedes zusätzliche QALY aufzuwenden.

### 5. Sensitivitätsanalyse

In einer bivariaten Sensitivitätsanalyse werden die Inzidenzen für IPD sowie die Kostenschätzungen variiert. In einer multivariaten Sensitivitätsanalyse werden ein Best-case- und ein Worst-case-Szenario konstruiert.

Die Ergebnisse reagieren am stärksten auf Variationen der Inzidenzraten, so dass die Kosten-Nutzwerte zwischen 20.000 CHF und 60.000 CHF variieren. Gleiches gilt für die Sterblichkeitsraten. Auf Kostenvariationen reagiert das Modell weniger stark. Bei Variation der Kosten zwischen 50 % und 200 % bewegen sich die Kosten je QALY zwischen 32.000 CHF und 42.000 CHF. Im Worst-case-Szenario der multivariaten Sensitivitätsanalyse erreichen die Kosten aus Kostenträgerperspektive (gesellschaftliche Perspektive) 39.317 CHF (35.720 CHF) je QALY und im Best-case-Szenario 9.800 CHF (10.190 CHF) je QALY.

## 6. Schlussfolgerungen der Autoren

Die Routine-Impfung von Schweizer Kindern unter zwei Jahren reduziert Krankheitsfälle, Sterblichkeit und Behinderungen infolge von IPD zu einem angemessenen Kosten-Nutzwert-Verhältnis.

## 7. Kommentar

Die Wahl der Handlungsalternativen erfolgte entsprechend der Zulassung des Impfstoffs und der Situation vor Marktzugang von PCV7. Die epidemiologischen Parameter sind nationalen Statistiken entnommen und narrativ synthetisiert. Die Effektivitäten basieren auf den beiden Primärstudien zu PCV7. Ob die hypothetische Modellkohorte die Zielpopulation (Neugeborene in der Schweiz) repräsentiert, wird von den Autoren nicht erörtert. Die Autoren schließen nicht alle entsprechend den gewählten Perspektiven relevanten Kostenkategorien in das Modell ein. Es fehlen bei der Schätzung der indirekten Kosten die Produktivitätsverluste.

Die Autoren vergleichen die vorliegende Studie mit einer Schweizer Studie zum Impfstoff gegen Hepatitis B, die ein günstigeres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis aufweist. Zudem werden die Ergebnisse mit denen aus den USA verglichen.

Folgende Limitationen werden von den Autoren erörtert: Derzeit gibt es eine Impfempfehlung für Risikokinder, die etwa 10 % einer Alterskohorte ausmachen, so dass die Handlungsalternative „Nichts tun“ in der Praxis keine Alternative darstellt. Die epidemiologischen Daten sind aufgrund der freiwilligen Teilnahme und des Studiendesigns insuffizient, da Verzerrungen mehr als wahrscheinlich sind. Die Schätzung der Kostendaten basiert auf nur 114 Patienten. Darüber hinaus lassen sich noch weitere Limitationen ausmachen: Es fehlt die Berücksichtigung eines eventuell nachlassenden Impfschutzes, die Letalität Pneumonie, das Auftreten von Antibiotikaresistenzen, die eine höhere Krankheitsanfälligkeit und Sterblichkeit bewirken, Herdenimmunität, weitere Pneumokokken-bedingte Erkrankungen wie beispielsweise, Arthritis, Sinusitis, Endokarditis und Peritonitis.

Die Studie ist speziell auf das Ziel der Übertragung klinischer Studieneffektivitäten auf ein anderes Land, hier die Schweiz, ausgerichtet. Aufgrund mangelnder empirischer Daten können allerdings serotypenspezifische Anpassungen für die Schweiz nicht vorgenommen werden.

## 8. Interessenskonflikt

Der Erstautor wurde durch den Hersteller unterstützt, so dass sich Interessenskonflikte nicht ausschließen lassen.

### 10.3.08 Ford (2004)<sup>154</sup>

#### 1. Fragestellung und Methodik

Zielsetzung der Studie ist die Schätzung der epidemiologischen und ökonomischen Effekte der Herdenimmunität durch PCV7 in Kanada in Ergänzung zur gesundheitsökonomischen Evaluation der Autoren Lebel et al.<sup>240</sup>. Bei weiter Auslegung der Definition einer gesundheitsökonomischen Evaluation ließe sich die vorliegende Studie unter die Kategorie Kosten-Nutzen-Analyse subsumieren. In einer Ad-hoc-Kostenanalyse aus Perspektive der Kostenträger vergleichen die Autoren den Status quo einer hypothetischen kanadischen Bevölkerungskohorte im Erwachsenenalter mit der Situation nach Einführung einer generellen Impfung durch PCV7 für Kinder unter zwei Jahren.

#### 2. Epidemiologische und klinische Inputdaten

Als klinischen Endpunkt werden in der Analyse die vermiedenen Pneumokokken-bedingten Krankheitsfälle berechnet. In der Annahme, dass die Inzidenzen von IPD zwischen den USA und Kanada ähnlich hoch ausfallen, nehmen die Autoren eine altersspezifische Inzidenz von IPD bei Erwachsenen zwischen 0,00010 und 0,00030 an, die auf die kanadische Bevölkerung des Jahres 2002 angewendet wird. Die Inzidenz der Pneumonie ist der Literatur entnommen, wird aber wie auch für andere epidemiologische Parameter in der Publikation nicht angegeben. Die Herdenimmunität nach Impfung mit PCV7 ist der Publikation der Autoren Whitney et al.<sup>502</sup> entnommen. Die IPD gingen in den USA in den Altersgruppen 20 bis 39 Jahre, 40 bis 64 Jahre und über 65 Jahre

um 32 %, 8 % bzw. 18 % zurück. Den gleichen Herdenimmunitätseffekt wenden die Autoren auch auf die Pneumonie an.

### 3. Ökonomische Inputdaten

Als ökonomischen Endpunkt wählen die Autoren Kostenersparnisse aus Perspektive der Kostenträger. Die durchschnittlichen direkten Behandlungskosten der Krankheitsbilder Meningitis, Bakteriämie und Pneumonie basieren auf einer Kostendatenbank aus den USA. Die durchschnittlichen Behandlungskosten je Meningitisfall betragen 11.852 CAD, je Bakteriämie 6.696 CAD sowie je Pneumonie 4.464 CAD. Die quantitative Inanspruchnahme von Leistungen sowie die Kosten je Leistungseinheit werden nicht separat aufgeführt. Zur Anpassung auf kanadische Verhältnisse sind die Behandlungskosten mit dem Wechselkurs entsprechend 1 USD = 1,36 CAD und dem Verbraucherpreisindex 0,885 von 1995 auf das Jahr 2000 angepasst worden.

### 4. Modellergebnisse

In einer überschlägigen Berechnung kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass sich durch die zu erwartende Herdenimmunität nach Impfung mit PCV7 in der erwachsenen kanadischen Bevölkerung 51 Pneumokokken-Meningitiden, 785 Pneumokokken-Bakteriämien und 7.695 Pneumokokken-bedingte Pneumonien vermeiden lassen und sich dadurch Kostenersparnisse in Höhe von 44,2 Mio. CAD ergeben. Die Autoren Lebel et al.<sup>240</sup> errechneten Kostenersparnisse bei Kindern in Höhe von 66,6 Mio. CAD, so dass sich zusammen Ersparnisse in Höhe von 106,8 Mio. CAD ergeben. Bei einem Preis je Impfdosis in Höhe von 67,50 CAD und Impfung aller kanadischen Neugeborenen (Durchimpfungsrate von 100 %) ergeben sich jährliche Gesamtkosten von 91,8 Mio. CAD, die einer Netto-Kostenersparnis der Impfung resultieren.

### 5. Sensitivitätsanalyse

In einer univariaten Sensitivitätsanalyse werden die Inzidenzen um + / - 50 % und die Kosten um + / - 30 % variiert. Wie erwartet, reagiert die Kostenersparnis sehr sensibel auf Variation beider Parameter.

### 6. Schlussfolgerungen der Autoren

Die zu erwartende Herdenimmunität in der erwachsenen Bevölkerung hat einen substantiellen klinischen als auch ökonomischen Effekt und macht eine generelle Impfeempfehlung kostensparend.

### 7. Kommentar

Die Wahl der Vergleichsalternative folgt den Vorgaben der zu ergänzenden gesundheitsökonomischen Evaluation. Die epidemiologischen Parameter sind der Literatur entnommen und durch Annahmen der Autoren ergänzt. Es fehlen Angaben darüber, ob die Autoren eine systematische Literaturrecherche durchgeführten. Auch sind die Annahmen lediglich schwach begründet. So fehlt beispielsweise eine Begründung dafür, ob der bei IPD beobachtete Herdenimmunitätseffekt auch im gleichen Ausmaß bei Pneumonien zu erwarten ist.

Es ist unklar, ob alle entsprechend der Studienperspektive relevanten Kostenkategorien im Modell berücksichtigt sind. Die quantitative Leistungsanspruchnahme und die zugrunde liegenden Kosten je Leistungseinheiten sind nicht separat dargestellt. Auch ist die Verwendung von Kosten aus den USA in einer kanadischen Modellrechnung fragwürdig. In der Sensitivitätsanalyse werden zwar die wenigen vorhandenen Parameter variiert, aber es fehlt eine Bewertung der Pneumonie. Die Pneumonie macht mit 34,3 Mio. CAD den Hauptteil der gemäß der Modellrechnung zu erwartenden Kostenersparnisse aus. Hier fehlt eine Bewertung der Autoren, ob die eher schwach begründeten Annahmen überhaupt realistisch sind.

Die Autoren vergleichen die Ergebnisse nicht mit denen aus anderen gesundheitsökonomischen Evaluationen zu PCV7. Eine Verallgemeinerung der Modellergebnisse auf kanadische Verhältnisse wird nicht ausreichend erörtert. Es werden von den Autoren einige Einschränkungen bei der Ergebnisinterpretation diskutiert. Der beobachtete Effekt der Herdenimmunität könnte Ergebnis einer höheren Durchimpfungsrate bei Senioren sein. Dem steht entgegen, dass sich die Im-

pfrate in den USA im Studienzeitraum, in dem die Herdenimmunität erfasst wurde, nicht verändert hat. Zudem liegt die Impfquote in Kanada mit 42 % in der älteren Bevölkerung erheblich niedriger als die korrespondierende Impfquote in den USA in Höhe von zirka 60 %. Bei der Berechnung der gesamten Kostenersparnisse bei Kindern und Erwachsenen vermischen die Autoren die Perspektiven. Die Publikation Lebel et al.<sup>240</sup> nimmt eine gesellschaftliche Perspektive ein, während die vorliegende Studie die Kostenträgersicht einnimmt. Durch Einbeziehung der indirekten Kosten würde jedoch die Kostenersparnis höher ausfallen. Zudem wird der Effekt der Antibiotikaresistenz nicht berücksichtigt.

## 8. Interessenskonflikt

Ein Interessenskonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

### 10.3.09 Hueston (2000)<sup>194</sup>

#### 1. Fragestellung und Methodik

Die Autoren vergleichen in einer Kosten-Effektivitäts-Analyse die Wirksamkeit einer 3er-Impfung mit PCV7 mit dem Status Quo (keine Impfung) mittels eines entscheidungsanalytischen Modells über zwei Jahre. Die Zielpopulation umfasst eine hypothetische Kohorte mit einer Million US-amerikanischer Neugeborener. Die Analyse erfolgt aus Perspektive eines Kostenträgers sowie aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive. Angaben über die verwendete Software zur Modellberechnung fehlen.

#### 2. Epidemiologische und klinische Inputdaten

Der primäre Endpunkt ist gewonnenes Lebensjahr. Die Wirksamkeit unter Studienbedingungen wird von den Autoren auf 85 % geschätzt. Die Inzidenz der Pneumokokken-Bakteriämie wird auf 0,00120 und die Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis auf 0,00009 geschätzt. Die Letalität der Bakteriämie wird auf 25,5 % und die Letalität der Meningitis auf 10 % geschätzt. Insgesamt 8 % der Betroffenen mit Meningitis erleiden neurologische Folgeschäden.

#### 3. Ökonomische Inputdaten

Alle Kostenschätzungen basieren auf dem Jahr 1996. Die Kosten für das 3er Impfschema werden auf 100 USD geschätzt. Die durchschnittlichen stationären Behandlungskosten basieren auf einer Datenbankauswertung (Zeitraum: Juli 1995 bis Juni 1996) eines Konsortiums, das aus 78 amerikanischen Kliniken besteht. Die durchschnittlichen Behandlungskosten einer Bakteriämie betragen 8.269 USD und die einer Meningitis 19.310 USD.

Der Verlust an elterlichen Arbeitstagen auf Grund der Erkrankung der Kinder wird auf 14 Tage je Fall und 631 USD geschätzt. Zudem ordnen die Autoren zusätzliche medizinische Behandlungskosten (180 USD für nachfolgende Arztkonsultationen inklusive Bluttest) den indirekten Kosten zu. Die indirekten Kosten bei vorzeitigem Tod werden auf 474.505 USD geschätzt.

#### 4. Modellergebnisse

Die Basisanalyse kommt zum Ergebnis, dass nach der Impfung von einer Million Kindern 916 Fälle von IPD und 222 Todesfälle vermeidbar sind. Je vermiedenen Todesfall müssen aus Kostenträgersicht 410.441 USD aufgewendet werden. Aus gesamtgesellschaftlicher Sicht ist die Impfung hingegen kostensparend.

#### 5. Sensitivitätsanalyse

In der Sensitivitätsanalyse werden die Impfkosten (3er-Schema) um +/- 50 USD variiert, die Inzidenz der Bakteriämie auf 0,00080 bzw. 0,00160, die Inzidenz der Meningitis auf 0,00001 bzw. 0,00017, die Letalität der Bakteriämie auf 11 % bzw. 40 %, die Letalität der Meningitis auf 4 % bzw. 16 % und die Wirksamkeit auf 50 % bzw. 100 % gesetzt. Es werden ein Best-case-Szenario und ein Worst-case-Szenario formuliert.

Auf Variationen der jeweiligen Inzidenz und Letalität reagieren die Ergebnisse sehr sensitiv. Im Best-case-Szenario kostet ein vermiedener Todesfall aus Kostenträgersicht 76.760 USD und im Worst-case-Szenario 2,4 Mio. USD. Aus gesamtgesellschaftlicher Sicht ist die Impfung im Best-

case-Szenario ebenfalls kostensparend. Im Worst-case-Szenario sind für einen vermiedenen Todesfall 1,9 Mio. USD aufzuwenden.

## 6. Schlussfolgerungen der Autoren

Das 3er-Impfprogramm wird die Anzahl der Pneumokokken-bedingten Todesfälle reduzieren. Das Impfprogramm ist aber nicht notwendigerweise kostensparend, wenn nur die IPD berücksichtigt werden können. Dennoch ist die Kosten-Nutzen-Relation von PCV7 vergleichbar mit jenem nicht vor langer Zeit zugelassenen neuen Varizellen-Impfstoff.

## 7. Kommentar

Die Wahl der Handlungsalternative erfolgte entsprechend der Situation vor Zulassung des Impfstoffs PCV7. Die Effektivitäten bezüglich IPD basieren mangels vorliegender Publikationen auf Schätzungen. Die Pneumokokken-bedingten Indikationen Pneumonie und Otitis media sind nicht in die Evaluation einbezogen. Die Autoren begründen dieses Vorgehen mit dem Fehlen von Daten.

Es sind nicht alle Kostenkategorien gemäß der Studienperspektive eingeschlossen. So fehlen die Kosten der ambulanten Versorgung sowie Behandlungskosten der Folgeschäden nach Pneumokokken-Erkrankungen. Zudem ordnen die Autoren zusätzliche medizinische Behandlungskosten fälschlich den indirekten statt den direkten Kosten zu. Die quantitative Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und deren Preise bzw. Kosten je Leistung werden von den Autoren nicht separat dargestellt. Auch basieren die Kostengrößen lediglich auf Durchschnittskosten. Mit Ausnahme der Impfkosten werden die Kostengrößen weder einer statistischen noch einer Sensitivitätsanalyse unterzogen.

Die Autoren vergleichen die Ergebnisse mit denen anderer primärpräventiver Interventionen, die bereits implementiert sind (Impfung gegen Varizellen und Hepatitis B). Zudem diskutieren die Autoren eine Reihe von Einschränkungen der gesundheitsökonomischen Ergebnisinterpretation. Zum einen führt der Ausschluss weiterer Pneumokokken-bedingter Erkrankungen zu einer Unterschätzung der Kosteneffektivität. Zum anderen kann die Primärprävention von eher seltenen Erkrankungen mit hoher Letalität nicht zwangsläufig zu Kostenersparnissen führen.

## 8. Interessenskonflikt

Ein möglicherweise bestehender Interessenskonflikt der Autoren kann weitestgehend ausgeschlossen werden.

### 10.3.10 Lebel (2003)<sup>240</sup>

#### 1. Fragestellung und Methodik

Zielsetzung der Studie ist die Abschätzung der zu erwartenden Kosten, die Kosteneffektivität sowie der Break-even-Preis je Impfdosis eines Impfprogramms mit PCV7. Analysiert wird eine hypothetische Geburtskohorte in Kanada. Das Impfschema umfasst 3 + 1 Impfdosen. Zusätzlich werden drei unterschiedliche Catch-up-Impfprogramme analysiert: Drei Impfdosen im siebten bis elften Lebensmonat, zweitens zwei Impfdosen im zwölften bis 23. Lebensmonat und eine Impfung im Alter von zwei bis fünf Jahren.

Aus gesellschaftlicher Perspektive vergleicht das Modell eine ungeimpfte mit einer geimpften Geburtskohorte mit 340.000 neugeborenen Kindern bis zum zehnten Lebensjahr in einer Zykluslänge von sechs Monaten.

#### 2. Epidemiologische und klinische Inputdaten

Die klinischen Endpunkte sind vermiedene Krankheitsfälle, vermiedene Sterbefälle bzw. gewonnene Lebensjahre. Die durchschnittliche Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis bei Kindern unter zehn Jahren beträgt drei Fälle, die der Pneumokokken-Bakteriämie 25 Fälle je 100.000 Kinder. Die Inzidenz der Pneumonie beträgt durchschnittlich 2.561,7 Fälle je 100.000 Kinder im Alter unter zehn Jahren, die der Otitis media 49.000 Fälle je 100.000 Kinder (siehe Tabelle 17). Diese Inzidenzen wurden altersspezifisch gemäß den finnischen Inzidenzen modifiziert. Die In-

anspruchnahme von Myringotomien beträgt 1.585 je 100.000 Kinder unter zehn Jahren in Calgary, Kanada. Die Kindersterblichkeit beträgt 6,6 % bei Meningitis und 1,26 % bei Bakteriämie.

**Tabelle 17: Inzidenzen Pneumokokken-Erkrankungen\*) in Kanada (Lebel 2003)**

Lebens-jahr	Pneumokokken-Meningitis	Pneumokokken-Bakteriämie	Pneumonie	Otitis media	Myringotomie
1	0,00010	0,00082	0,045000	0,950000	0,00025
2	0,00010	0,00082	0,040000	1,050000	0,00025
3	0,00003	0,00025	0,035000	0,750000	0,00025
4	0,00003	0,00025	0,030000	0,580000	0,00025
5	0,00003	0,00025	0,025000	0,500000	0,00025
6	0	0,00003	0,022000	0,350000	0,00008
7	0	0,00003	0,021000	0,250000	0,00008
8	0	0,00003	0,018000	0,220000	0,00008
9	0	0,00003	0,015000	0,150000	0,00008
10	0	0,00003	0,012000	0,120000	0,00008

\*) (Zirka-Angaben, da nur grafische Darstellung)

Die Effektivität ist der NCKP-Studie entnommen (Reduzierung der IPD um 89,1 %, der Pneumonien um 11,4 %, die Myringotomien um 24,9 % und der röntgenbestätigten Pneumonien um 33 %). Die Reduzierung der Otitis media um 5,8 % ist der NCKP-Studie und der finnischen Otitis-media-Studie entnommen. Die Synthese der Studienergebnisse aus den Primärstudien erfolgt narrativ.

Die Durchimpfungsrate ist auf 90 % festgesetzt. Ein nachlassender Impfschutz von 3 % jährlich wird ab dem sechsten Lebensjahr angenommen. Auch wurde angenommen, dass der Impfstoff im ersten halben Lebensjahr nur 33 % Wirksamkeit hat.

Die Lebenserwartung wird für Kanada mit 78 Jahren angegeben. Gewonnene zukünftige Lebensjahre werden im Modell mit 3 % jährlich diskontiert.

### 3. Ökonomische Inputdaten

Entsprechend der gesellschaftlichen Perspektive werden sowohl die direkten Kosten, die direkten nicht-medizinischen Kosten sowie die indirekten Kosten berücksichtigt. Die nicht-medizinische Kosten umfassen insbesondere die Fahrtkosten der Eltern im Rahmen von Arztbesuchen, Krankenhausaufenthalten und Untersuchungen. Die indirekten Kosten umfassen die ökonomischen Produktivitätsverluste durch Krankheit und vorzeitige Sterbefälle.

Die Kosten je Impfdosis werden mit 67,50 CAD angenommen. Die erwarteten Behandlungskosten der Indikationen Meningitis, Bakteriämie, Pneumonie und Otitis media werden mit Hilfe eines entscheidungsanalytischen Modells geschätzt. Hierzu wird anhand einer Literaturlauswertung ein Behandlungsmanagement konstruiert, welches ein fünfköpfiges kanadisches Expertenpanel an kanadische Verhältnisse anpasste und mit den Erfolgsquoten der einzelnen Therapiemaßnahmen versah. Ein weiteres fünfköpfiges Expertenpanel fixierte dieses Modell endgültig. Bei Folgeschäden gehen nicht die lebenslangen Behandlungskosten, sondern nur die des ersten Jahres ein. Der Ressourcenverbrauch und die Preise der direkten und indirekten Kosten werden ebenfalls vom Expertenpanel identifiziert. Der Besuch einer ambulanten Kindernotfallsprechstunde ist mit 62,24 CAD, ein Folgebesuch mit 69,30 CAD, ein pädiatrischer Krankenhaustag mit 321,86 CAD und ein Tag auf der Intensivstation mit 1.465,34 CAD angegeben. Die Preise für Laboruntersuchungen reichen von Blutzellbestimmung für 8,27 CAD, über Urinkultur für 10,34 CAD und Nierenwerte für 8,27 CAD bis hin zur Bestimmung der Blutkultur für 15,51 CAD. Eine Punktion inklusive Analysen ist mit 334,00 CAD und eine Röntgenaufnahme mit 38,44 CAD veranschlagt. Die Antibiotikapreise variieren zwischen 0,0022 CAD und 0,058 CAD je Milligramm. Im Modell wird angenommen, dass die Pflege von Kindern durch Pflegepersonen erfolgt. Beim Arbeitsausfall nimmt das Expertenteam an, dass vier Stunden je ambulanten Arztkontakt, acht Stunden je ambulanter Operation und acht Stunden je Krankenhaustag entsprechend der Verweildauer anfallen. Der durchschnittliche Stundenlohn in Höhe von 16,89 CAD ist der nationalen Statistik entnommen. Zur Abschätzung des Lebenseinkommens wird der Stundenlohn mit 35 Stunden je Woche, 50 Wochen im Jahr und einer Lebensarbeitszeit von 40 Jahren im Alter von 20 bis 60 Jahren multipliziert und mit 3 % jährlich abgezinst.

Der quantitative Ressourcenverbrauch und die Preise basieren auf dem Konsens eines Expertenpanels. Das Bezugsjahr der Preise ist nicht angegeben. Die indirekten Kosten beziehen sich auf das Jahr 1997 und wurden auf das Jahr 2000 hochgerechnet. Es geht aus der Studie nicht eindeutig hervor, ob die direkten Kosten diskontiert werden.

#### **4. Modellergebnisse**

Mit der Schutzimpfung lassen sich für die betrachtete Geburtskohorte zwölf vorzeitige Todesfälle, 74 Meningitiden und 609 Bakteriämien sowie 8.187 Pneumonien, 80.400 Fälle Otitis media und 10.600 Myringotomien vermeiden. Bei einer Lebenserwartung von 78 Jahren lassen sich 938 Lebensjahre gewinnen, das sind 349 diskontierte Lebensjahre.

Für eine Geburtskohorte von 340.000 Kindern fallen direkte Kosten in Höhe von 483,8 Mio. CAD, indirekte und direkte nichtmedizinische Kosten in Höhe von 414,7 Mio. CAD sowie langfristige, d. h. zukünftige Produktivitätsverluste in Höhe von 5,1 Mio. CAD an.

Mit einem Impfprogramm ließen sich 63 Mio. CAD an direkten Behandlungskosten, indirekten und nicht-medizinischen Kosten einsparen, wenn die zukünftigen Produktivitätsverluste außen vor bleiben. Das Kosteneffektivitäts-Verhältnis beträgt 29.287 CAD je gewonnenes Lebensjahr aus gesellschaftlicher Sicht bzw. 78.778 CAD bei Diskontierung der zukünftigen Jahre. Aus Sicht der Kostenträger von Gesundheitsleistungen ist das Verhältnis 154.591 CAD je gewonnenes Lebensjahr. Je vermiedener Pneumokokken-bedingter Krankheitsepisode sind 275 CAD aufzuwenden. Aus der von den Autoren angegebenen Abbildung lässt sich ein Break-even-Preis je Impfung von zirka 30 CAD aus Kostenträgerperspektive ableiten.

#### **5. Sensitivitätsanalyse**

Die Autoren führen multivariate Sensitivitätsanalysen durch und variieren die Effektivität von PCV7 innerhalb des 95% CI und die Inzidenzraten in einer Bandbreite von + / -50 % vom Ausgangswert. Zudem wird eine univariate Sensitivitätsanalyse mit einer höheren Inzidenzrate für Meningitis durchgeführt.

Die Variation der Effektivität des Impfstoffs ergibt ein Verhältnis zwischen 16.415 CAD und 39.633 CAD je gewonnenes, aber nicht diskontiertes Lebensjahr. Die Variation der Inzidenzen ergibt eine Relation zwischen 1.568 CAD und 71.160 CAD je gewonnenes Lebensjahr. Eine höhere Inzidenz der Meningitis lässt die Kosten je gewonnenes Lebensjahr auf 26.457 CAD sinken.

Beim ersten Catch-up-Programm liegt der Break-even-Preis des Impfstoffs bei 35 CAD (64 CAD) aus Kostenträgersicht (gesellschaftlicher Sicht), beim zweiten bei 47 CAD (87 CAD) und beim dritten bei 54 CAD (94 CAD).

#### **6. Schlussfolgerungen der Autoren**

Die Impfung mit PCV7 reduziert die Krankheitslast der Pneumokokken-bedingten Infektionen bei Kindern unter fünf Jahren. Die Kosten-Effektivitäts-Relation von PCV7 ist ähnlich hoch wie die anderer aktuell in Kanada eingesetzter Maßnahmen. PCV7 ist potentiell kosteneffektiv, wenngleich die Entscheidungsfindung nach Auffassung der Autoren nicht nur auf ökonomische Faktoren allein basieren sollte.

#### **7. Kommentar**

Die Wahl der Handlungsalternativen erfolgte entsprechend dem empfohlenen Impfschema und der Situation vor Marktzugang des Impfstoffs PCV7. Die Effektivitäten bezüglich IPD / Pneumonie als auch Otitis media basieren auf den beiden Primärstudien. Allerdings werden nicht alle klinischen Endpunkte modelliert. Unter anderem fehlt das Folgeschadenrisiko nach IPD. Die Konstruktion eines entscheidungsanalytischen Modells folgt üblicherweise dem Krankheitsverlauf. Das vorliegende Modell unterscheidet aber nicht dezidiert zwischen Krankheitsverläufen und den beiden Interventionen Myringotomie und Paukenröhrchen. Die Studie ist speziell auf die Übertragung klinischer Studieneffektivitäten auf ein anderes Land, hier Kanada, ausgerichtet. Aufgrund von Datenmangel ist eine Serotypen-Anpassung für Kanada nicht vorgenommen worden. Die Impfrate ist angepasst.

Alle relevanten Kostenkategorien sind im Modell eingeschlossen. Es fehlen jedoch die Behandlungskosten von Folgeschäden nach einer IPD. Das Behandlungsmanagement, die Inanspruch-

nahme und die Preise sind getrennt und sehr detailliert dargestellt, wenngleich deren Quantifizierung weitestgehend auf Annahmen (hier Expertenkonsensus) beruht. Eine Sensitivitätsanalyse der Experteneinschätzungen wird von den Autoren nicht durchgeführt, so dass die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert ist.

Die Autoren vergleichen ihre Ergebnisse nicht mit denen anderen Studien. Als Limitationen des Modells führen die Autoren zunächst einige allgemeine Argumente an, wie fehlende Berücksichtigung diverser klinischer, ethischer und ökonomischer Aspekte, Langzeitdaten und intangibler Effekte (Schmerz und Lebensqualität). Zu den speziellen Limitationen erörtern die Autoren die fehlende Berücksichtigung der Antibiotikaresistenz, der Herdenimmunität, weiterer Pneumokokken-bedingter Erkrankungen wie beispielsweise Knochenmyelitis, Arthritis, Sinusitis, Endokarditis und Peritonitis, der Langzeitfolgen und fehlender Einbezug von Risikopatienten.

## **8. Interessenskonflikt**

Es fehlen Angaben zur Finanzierung der Studie, so dass Interessenskonflikte nicht auszuschließen sind.

### **10.3.11 Lieu (2000)<sup>255</sup>**

Die Autoren vergleichen die Kosteneffektivität eines 3 + 1 Impfschema mit PCV7 sowie einer Catch-up-Impfung in der Einführungsphase einer generellen Impfempfehlung bei Kindern zwischen zwei und 4,9 Jahren alt in Abhängigkeit vom Besuch einer Gemeinschaftseinrichtung mit dem Status Quo (keine Impfung). Gleichzeitig wird der Break-even-Preis ermittelt. In einem Semi-Markov-Modell mit einer Zykluslänge von einem Monat wird eine hypothetische Kohorte mit zirka 3,8 Millionen US-amerikanischer Neugeborener evaluiert. Es wird angenommen, dass die Durchimpfungsrate 100 % beträgt. Die Analyse wird aus Perspektive einer Krankenkasse und der gesamten Gesellschaft erstellt.

## **2. Epidemiologische und klinische Inputdaten**

Als klinische Endpunkte dienen gerettete Lebensjahre, die mit 3 % jährlich diskontiert werden, sowie vermiedene Krankheitsepisoden. Die altersspezifischen Inzidenzen von IPD ( $\emptyset = 0,001856$ ) basieren auf Daten des Centers for Disease Control and Prevention's Active Bacterial Core Surveillance / Emerging Infections Program Network. Der Anteil Pneumokokken-Meningitis an IPD beträgt 3 %. Die Letalität der Meningitis (Bakteriämie) ist mit 5 % (0,7 %) angegeben. Das Risiko für Taubheit und Folgeschäden nach Meningitis beträgt 13 % bzw. 7 %. Die Inzidenzen einer Pneumonie ( $\emptyset = 0,028$ ) und Otitis media ( $\emptyset$  pro Kind = 1,18) basieren hauptsächlich auf der Versichertenpopulation der NCKP-Studie. Die übrigen Daten sind der Literatur entnommen. Der Anteil der Otitis media aufgrund von Pneumokokken beträgt 19 %. Insgesamt 50 % aller schwer verlaufenden Otitis media und Tympanostomien sind Pneumokokken-bedingt. Insgesamt 7 % der Otitis media Fälle verlaufen schwer. Die Serotypenabdeckung beträgt bei IPD und Pneumokokken-bedingter Pneumonie 80 %, bei Pneumokokken-bedingter Otitis media 60 %. Die Autoren nehmen an, dass der Impfschutz bei IPD fünf Jahre anhält: in den ersten 23 Monaten zu 100 % und anschließend zu 93 %. Ferner reduziert der Impfstoff das Risiko einer Pneumokokken-Pneumonie um 90 %, der klinisch diagnostizierten Pneumonie um 11 %, der Pneumokokken-bedingten Otitis media um 64 %, der Otitis media um 7 %, der komplexen Otitis media um 19 % und die Notwendigkeit von Tympanostomien um 20 %.

## **3. Ökonomische Inputdaten**

Neben dem klinischen Endpunkt gerettete Lebensjahre wird der Break-even-Preis des Impfstoffs berechnet. Die Behandlungskosten basieren auf dem „Setting“ der Autoren (NCKP). Die direkten Kosten werden entsprechend der jeweiligen Grunderkrankung einbezogen: Meningitis (9.208 USD), Bakteriämie (1.922 USD), Pneumonie (1.167 USD), einfache (134 USD) und komplexe Otitis media (389 USD). Der Anteil der Tympanostomien beträgt 0,0168 und deren Behandlungskosten 1.869 USD. Die Behandlungskosten von Folgeschäden sind der Literatur entnommen und betragen 367.164 USD je Fall. Der Verkaufspreis des Impfstoffs beträgt 58 USD je Dosis. Zusätz-

lich fallen 5 USD Kosten für die Administration und Applikation der Impfung an. Die Autoren nehmen an, dass die Impftrate 100 % beträgt.

Die Schätzung der privaten Kosten (Zuzahlungen, nicht erstattungsfähige Arzneimittel usw.) sowie der indirekten Kosten erfolgt auf Basis einer Elternbefragung (624 betroffene Kinder). Je nach Krankheitsbild entstehen den Eltern Behandlungskosten zwischen 19 USD und 381 USD, die privat getragen werden. Aufgrund von Arbeitszeitverlusten ergeben sich indirekte Kosten je nach Krankheitsbild zwischen 141 USD und 1.492 USD. Die Produktivitätsverluste aufgrund vorzeitiger Todesfälle bzw. Folgeschäden werden auf 869.299 USD bzw. 881.866 USD geschätzt. Zusätzlich fallen bei Folgeschäden erhöhte pädagogische Kosten in Höhe von 201.603 USD an. Die Kosten sind für das Jahr 1997 berechnet und zukünftige Kosten sind mit 3 % diskontiert.

#### **4. Modellergebnisse**

Mit einem generellen Impfprogramm sind in einer Geburtskohorte fast eine Million Episoden Otitis media, 53.000 Fälle Pneumonie, 12.000 Fälle IPD und 116 vorzeitige Todesfälle vermeidbar. Die Kosten je gerettetes Lebensjahr betragen aus gesellschaftlicher Sicht 80.000 USD und aus Kostenträgersicht 176.000 USD. Aus gesellschaftlicher Sicht (Kostenträgersicht) sind je vermiedenen Krankheitsfall Otitis media 160 USD (550 USD), Pneumonie 3.200 USD (11.000 USD), Bakteriämie 280.000 USD und Meningitis 280.000 USD (970.000 USD) aufzuwenden. Aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive bzw. aus Sicht der Kostenträger ist das Impfprogramm kostensparend (Break-even-Preis), wenn der Preis je Impfdosis 46 USD bzw. 18 USD oder weniger beträgt. Die Catch-up-Impfung ist bei einem Impfstoffpreis von 58 USD je Dosis aus gesellschaftlicher Sicht kostensparend.

#### **5. Sensitivitätsanalyse**

In einer univariaten Sensitivitätsanalyse formulieren die Autoren ein Best-case- und ein Worst-case-Szenario, indem sie die Inzidenzen in einer Bandbreite von 50 % bis 200 % variieren und den Anteil der Meningitis an den IPD auf 14 % erhöhen. Die „Efficacy“ des Impfstoffs wird im 95 % Konfidenzintervall der klinischen Studie variiert und die Durchimpfungsrate auf 90 % gesenkt. Zudem variieren die Autoren die durchschnittlichen Behandlungskosten sowie die administrativen Kosten der Impfung und erhöhen die Diskontrate auf 5 %. Zusätzlich wird die Behandlung von unerwünschten Impfreaktionen eingeschlossen. Literaturbasiert wird zudem angenommen, dass Kinder, die in Tageseinrichtungen betreut werden, ein 2,4faches höheres Risiko für Pneumokokken-Erkrankungen haben. In den USA liegt der Anteil von Kindern in Tageseinrichtungen im Alter von zwei bis 4,9 Jahren zwischen 25 % und 30 %. Das Krankheitsbild der Sinusitis ist ausgeschlossen, da keine Daten darüber vorliegen, ob der Impfstoff einen zusätzlichen Immunschutz bietet oder nicht.

Die Modellergebnisse reagieren sensibel auf die unterschiedlichen Variationen. Im Best-case-Szenario wird die Impfung kostensparend, während im Worst-case-Szenario die Kosten je gerettetes Lebensjahr auf 593.000 USD steigen. Der Break-even-Preis des Impfstoffs in der Catch-up-Impfung bei Kindern in Tageseinrichtungen liegt aus Kostenträgersicht zwischen 41 USD und 66 USD. Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass die Kosteneffektivität in der zu erwartenden Bandbreite schwankt. Gleichzeitig wird die Notwendigkeit aufgezeigt, robuste empirische Daten zum Impfstoff nach der Arzneimittelzulassung zu sammeln.

#### **6. Schlussfolgerungen der Autoren**

Im Vergleich zu anderen vor nicht allzu langer Zeit empfohlenen Impfungen ist die Impfung mit PCV7 nicht notwendigerweise kostensparend, aber die Kosteneffektivität fällt günstiger aus als bei vielen anderen Therapien. Bei der Entscheidung über eine allgemeine Impfempfehlung sollten die Entscheidungsträger nach Ansicht der Autoren auf jeden Fall den qualitativen Wert des Impfstoffs in Hinblick auf Morbidität und Mortalität berücksichtigen.

#### **7. Kommentar**

Die Wahl der Handlungsalternativen erfolgte entsprechend der Zulassung und der Situation bei Marktzugang des Impfstoffs PCV7, jedoch ist die Modellierung von sieben Kohorten in Monatszyklen sehr kleinschrittig gewählt. Die epidemiologischen Parameter von IPD basieren auf Daten

des CDC. Während die Inzidenzen der Pneumonie und Otitis media den Versichertendaten der NCKP-Studie entnommen sind, sind deren übrigen epidemiologischen Daten von einem nicht näher beschriebenen neunköpfigen Expertenpanel nach der Delphi-Methode geschätzt worden. Die Autoren machen keine Angaben darüber, ob die Stichprobe die Zielpopulation repräsentiert. Die Wirksamkeit bezüglich IPD, Pneumonie als auch Otitis media basieren auf der NCKP-Studie. Die Variation der epidemiologischen Parameter in der Sensitivitätsanalyse ist umfassend.

Die durchschnittlichen Behandlungskosten basieren auf dem eigenen „Setting“ der Autoren. In der Evaluation sind offensichtlich alle relevanten Kostenkategorien enthalten. Jedoch sind weder die Inanspruchnahme der Leistungen noch die Kosten je Einheit einer statistischen Analyse unterzogen worden. Ferner fehlen detaillierte Angaben über die Elternbefragung zur Schätzung der indirekten Kosten. Die Sensitivitätsanalyse der Kostendaten greift daher zu kurz.

Die Autoren vergleichen ihre Ergebnisse mit denen anderer Publikationen. Die Verallgemeinerung der Modellergebnisse wird nicht ausreichend diskutiert. Die vorliegende Analyse ist konservativ, d. h. sie weist eine vorsichtig geschätzte Kosteneffektivität aus. In der Ergebnisdiskussion führen die Autoren dazu eine Reihe von Argumenten an. Die Impfung mit PCV7 reduziert nicht nur die Mortalität, sondern auch die Morbidität und die Krankheitslast durch Schmerzen und andere körperliche und psychologische Beschwerden. Da die Evaluation nur Kosten je gerettetes Lebensjahr darstellt, wird der Wert des Impfstoffs erheblich unterschätzt. Über die Dauer des Immunschutzes gibt es bislang nur wenige Daten, so dass Langzeiteffekte von PCV7 im Modell mit fünf Jahren unterschätzt sein dürften. Auch ist die Wirksamkeit von PCV7 in Bezug auf die kreuz-reaktiven Serotypen nicht berücksichtigt. Die Autoren konnten die zu erwartende Herdenimmunität als auch das Replacement nicht ins Modell aufnehmen, da zum Zeitpunkt der Publikation nur eine geringe Evidenz sowie noch ungefestigte Expertenmeinungen darüber vorlagen. Das Aufkommen von antibiotikaresistenten Serotypen wirkt sich ungünstig auf die Morbidität als auch Mortalität aus und erhöht die Behandlungskosten. Der Impfstoff PCV7 ist geeignet hier entgegen zu wirken, da vor allem die für die Antibiotikaresistenz verantwortlichen Serotypen abgedeckt werden. Im Modell ist Antibiotikaresistenz nicht berücksichtigt, so dass die Kosteneffektivität unterschätzt ist. Auf der Kostenseite wird vor allem mit dem Impfstoffpreis argumentiert. Dieser dürfte voraussichtlich in den Budgetverhandlungen der Kostenträger niedriger ausgehandelt werden als im Modell angenommen.

## **8. Interessenskonflikt**

Ein Interessenskonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

### **10.3.12 Lloyd (2007)<sup>260</sup>**

#### **1. Fragestellung und Methodik**

Zielsetzung der Studie ist die Schätzung der inkrementellen Kosteneffektivität PCV7 als Impfempfehlung bei Risikokindern oder als generelle Impfempfehlung (ex- und inklusive Herdenimmunität) im Vergleich zu keiner Impfung. Das Impfschema umfasst 3 + 1 Impfungen die Studienpopulation ist eine hypothetische Geburtskohorte deutscher Risikokinder (n ~ 80.300) bzw. eine hypothetische Geburtskohorte deutscher Kinder (n = 707.200). Die Prävalenz der Risikokinder wird auf 11,35 % geschätzt und ist narrativ kombiniert aus den Risiken Frühgeburt 7 % bis 8 %, Herz- oder Lungenerkrankungen 1 % bis 5 %, neurologischen Problemen 0,3 % bis 1,5 % sowie Asplenie < 0,1 %. In einem Modell werden die individuellen Impfeffekte über die ersten zehn Lebensjahre in Jahreszyklen sowie die Herdenimmunität ab dem zehnten Lebensjahr berechnet. Als Studienperspektive wird die der Kostenträger eingenommen.

#### **2. Epidemiologische und klinische Inputdaten**

Der primäre Endpunkt ist gewonnenes Lebensjahr, das nicht diskontiert wird. Die Lebenserwartung ist der nationalen Sterbetafel, die epidemiologischen Parameter sowie die Wirksamkeit sind der Literatur entnommen. Die Inzidenz IPD bei Kindern, deren Letalität und Folgeschäden basieren auf Daten der ESPED (1997 bis 2003, siehe Tabelle 18). Literaturbasiert wird bei den Risikokindern ein erhöhtes Risiko Pneumokokken-bedingter Erkrankungen angenommen (Faktor 1,84). Die Anzahl der Fälle IPD bei Erwachsenen basiert auf Daten eines Melderegisters in Nordrhein-Westfalen. Die näherungsweise Schätzung der Fallzahlen CAP basiert auf Diagnosestellungen

aus dem VIP des Unternehmens IMS Health. Es wird angenommen, dass sich 20,6 % der CAP wie in der NCKP-Studie radiologisch diagnostizieren lassen. Die Sterblichkeit stationärer CAP ist aus der nationalen Krankenhausstatistik abgeleitet, die übrigen Sterblichkeiten beruhen auf literaturbasierten Annahmen.

Bei einer analogen Impfrate („Up-Take“) von 83 % ist die Wirksamkeit PCV7 ist der NCKP-Studie entnommen (IPD 92 %, stationär behandelte CAP 17,7 %, ambulant behandelte CAP 6 % sowie Otitis media 6 %). Die Autoren nehmen einen nachlassenden Immunschutz an (< 5 Jahre: jährlich 1 %, fünf bis zehn Jahre jährlich 3 %). Die Herdenimmunität basiert auf Ergebnissen aus den USA. Mit der nationalen Serotypenstruktur ist die Serotypenabdeckung PCV7 bei IPD als auch im Rahmen der Herdenimmunität angepasst. In den Altersgruppen zehn bis 19 Jahre, 20 bis 39 Jahre, 40 bis 64 Jahre und >64 Jahre beträgt die Herdenimmunität PCV7 bei der Pneumokokken-Bakteriämie -30 %, -24 %, -14 % bzw. -38 % und bei der CAP -30 %, -24 %, -14 % bzw. -21 %.

**Tabelle 18: Inzidenz und Letalität Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Lloyd 2007)**

Alter	Inzidenz				Letalität						
	Pneumokokken		CAP	Otitis media	Pneumokokken		Radiologisch	Ambulante			
Meningitis	Bakteriämie	Meningitis			Bakteriämie	Positive CAP	CAP				
1	0,00099	0,00358	0,000523	1,18			0,1 %	0,02 %			
2	0,00099	0,00358	0,000523	1,30			0,1 %	0,01 %			
3	0,00023	0,00114	0,000722	0,92			0,1 %	0,01 %			
4	0,00023	0,00114	0,000722	0,73			0,1 %	0,01 %			
5	0,00005	0,00025	0,000722	0,60	7,50 %	2,0 %	0,2 %	0,01 %			
6	0,00005	0,00025	0,000356	0,43			0,2 %	0,01 %			
7	0,00005	0,00025	0,000356	0,31			0,2 %	0,01 %			
8	0,00005	0,00025	0,000356	0,28			0,2 %	0,01 %			
9	0,00005	0,00025	0,000356	0,18			0,2 %	0,01 %			
10	0,00005	0,00025	0,000356	0,15			0,2 %	0,01 %			
<b>Anzahl Fälle</b>											
10-19		309	36900						2,0 %	1,0 %	0,00 %
20-39		1.870	43397						20,0 %	1,0 %	0,00 %
40-64		5.692	109527						20,0 %	8,0 %	0,00 %
>64		8.679	154258				30,0 %	19,0 %	0,00 %		

CAP = ambulant erworbene Pneumonie

### 3. Ökonomische Inputdaten

Die Kosten je Impfdosis in Höhe von 62,42 Euro (Zehner-Verkaufseinheit) sind der Roten Liste 2005 entnommen. Das Honorar je Applikation beträgt geschätzt durchschnittlich 6,81 Euro.

Die stationären Behandlungskosten basieren auf den Fallpauschalen der G-DRG 2004: Meningitis 4.915 Euro (G-DRG B72A), Pneumonie 3.818 Euro (G-DRG E62A) und Bakteriämie 9.760 Euro (gewichteter Mittelwert aus 60 % Sepsis mit der Fallpauschale 13.720 Euro (G-DRG T60A) und 40 % bakteriämische Pneumonie mit Fallpauschale 3.818 Euro). Es wird angenommen, dass 25 % Pneumonien stationärer Behandlung bedürfen.

Die übrigen Behandlungskosten (ambulante Versorgung, Behandlung von Folgeschäden usw.) sind einer deutschen Kosten-Effektivitäts-Analyse aus dem Jahr 2003 entnommen. Die ambulanten Behandlungskosten CAP betragen 51 Euro, die Behandlungskosten von Otitis media durchschnittlich 136 Euro je Episode (inklusive ambulante Operationen und stationäre Aufenthalte). Die langfristigen medizinischen Versorgungskosten der Folgeschäden Taubheit, Hörstörungen und multiple Störungen betragen 89.766 Euro, 24.914 Euro bzw. 51.129 Euro. Alle Kosten sind auf das Preisniveau des Jahres 2004 angepasst. Zukünftige Kosten werden mit 5 % diskontiert.

Bei Krankheit der Kinder haben Eltern Anspruch auf Kinderkrankenpflegegeld von der Krankenkasse. Da dem Wissenschaftlichen Institut der allgemeinen Ortskrankenkassen (WIdO) nur etwa 10 % der Anspruchsberechtigten dies auch tatsächlich in Anspruch nehmen, betragen die Kosten je Arbeitsstunde lediglich 3,03 Euro. Die Anzahl elterlicher Arbeitsunfähigkeitstage wird auf 11,6 Tage bei Meningitis, 11,2 Tage bei Bakteriämie, 4 Tage bei Pneumonie und 1,8 Tage bei Otitis media geschätzt.

#### **4. Modellergebnisse**

Mit der Impfpfempfehlung für Risikokinder ergeben sich 249 gewonnene Lebensjahre, aus der generellen Impfpfempfehlung 1.191 gewonnene Lebensjahre und bei Berücksichtigung der Herdenimmunität 45.884 gewonnene Lebensjahre. Die inkrementelle Kosteneffektivität beträgt bei Risikokindern 38.222 Euro je gewonnenes Lebensjahr. Bei der generellen Impfpfempfehlung beträgt die Kosteneffektivität 100.636 Euro je gewonnenes Lebensjahr und bei Berücksichtigung der Herdenimmunität 164 Euro je gewonnenes Lebensjahr.

#### **5. Sensitivitätsanalyse**

Die Autoren führen eine univariate Sensitivitätsanalyse durch. Auf die Variationen der klinischen Wirksamkeit gemäß Konfidenzintervall der Primärstudie, 2 + 1 statt 3 + 1 Impfschema, Veränderung der Parameter der radiologisch positiven Pneumonie (Inzidenz, klinische Wirksamkeit, Behandlungskosten) reagiert die Kosteneffektivität robust. Variationen der Behandlungskosten, der klinische Wirksamkeit von PCV7 auf Otitis media und Einschluss des Kinderkrankenpflegegeldes haben nur geringen Einfluss auf die Kosteneffektivität. Hoch sensibel reagiert die Kosteneffektivität auf Variationen der Herdenimmunität.

#### **6. Schlussfolgerungen der Autoren**

Auf individueller Ebene hat die Impfpfempfehlung für Risikokinder eine bessere Kosteneffektivität als eine generelle Impfpfempfehlung. Bei Berücksichtigung der zu erwartenden Herdenimmunität ist eine generelle Impfpfempfehlung deutlich attraktiver und daher zu empfehlen.

#### **7. Kommentar**

Die Impfpfempfehlung für Risikokinder erfolgte in Deutschland kurz nach der Zulassung, die generelle Impfpfempfehlung wurde im Jahre 2006 ausgesprochen. Entsprechend dieser Strategien wählen die Autoren ihre Vergleichsalternativen.

Die epidemiologischen Parameter als auch die Wirksamkeit sind der Literatur entnommen und mit einigen Annahmen ergänzt. Die Wirksamkeit von PCV7 ist den Primärstudien entnommen und mit der nationalen Serotypenverteilung korrigiert. Die epidemiologischen Parameter werden in der Sensitivitätsanalyse variiert. Es bleibt jedoch die Frage offen, ob Risikokinder mit PCV7 einen mit gesunden Kindern vergleichbaren Immunschutz aufbauen können.

Entsprechend der gewählten Studienperspektive sind alle relevanten Kostenkategorien berücksichtigt worden. Mit Verweis auf eine andere Publikation werden die quantitative Leistungsanspruchnahme und die Preise von den Autoren nur teilweise angegeben. Die Sensitivitätsanalyse ist umfassend und bildet die Unsicherheit der Variablen und deren Einfluss auf das Modellergebnis zufrieden stellend ab.

Die Autoren vergleichen die Modellergebnisse mit der Kosteneffektivität anderer Autoren. Zudem werden einige Einschränkungen in der Diskussion angeführt. So hängt die Kosteneffektivität stark von der Herdenimmunität ab, die definitionsgemäß nicht aus einer randomisierten Studie stammen kann. So besteht weiterhin Unsicherheit darüber, ob dieser Effekt eventuell durch ein Replacement wieder aufgehoben wird. Ferner könnte der Effekt der Herdenimmunität durch andere Komorbiditäten erodieren. Außerdem fehlen Daten über die Nachhaltigkeit des Immunschutzes, die erst im Verlauf der Jahre zu erwarten sind. Abschließend bildet das vorliegende statische Modell nicht die Dynamik der Übertragung des Erregers innerhalb und außerhalb der Altersjahrgänge ab. Somit kann die Entwicklung über die Zeit nicht dargestellt werden.

#### **8. Interessenskonflikt**

Ein Interessenskonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

### **10.3.13 Marchetti (2005)<sup>278</sup>**

#### **1. Fragestellung und Methodik**

Die Autoren bewerten die Kosteneffektivität einer generellen Impfpfempfehlung mit PCV7 in Italien im Vergleich zur Situation vor Einführung. Entgegen der Zulassungsstudie wird jedoch nicht das 3 + 1 Impfschema, sondern ein 3er-Impfschema modelliert. Dazu wird in einer entscheidungsana-

lytischen Markov-Modellierung eine hypothetische Neugeborenenkohorte mit 538.138 Kindern über 14 Jahreszyklen aus Perspektive des National Health Service (NHS) Italien und aus gesellschaftlicher Perspektive verglichen. Für die Modellierung wurde die Software TreeAge Pro (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA) verwendet.

## 2. Epidemiologische und klinische Inputdaten

Als klinische Endpunkte beziehen die Autoren verhinderte Krankheitsfälle sowie verhinderte vorzeitige Todesfälle ein. Die Inzidenzen und Letalitäten sind der Literatur entnommen. In Italien ist die epidemiologische Datenlage bezüglich Pneumokokken-Erkrankungen schwach. Die Autoren synthetisierten die Inzidenzen der IPD narrativ aus einem Melderegister sowie Krankenhausdiagnosen (siehe Tabelle 19). Die Letalität bei IPD ist der Literatur entnommen. Die Inzidenz der Otitis media basiert auf der Beobachtung einer Kohorte mit 15.327 italienischen Kindern. Die Inzidenz der Pneumonie basiert auf Krankenhausdiagnosen des Jahres 2002, so dass die Anzahl ambulant erworbener Pneumonien unterschätzt ist. In Italien sind zirka 30 % der Pneumonien bei Kindern Pneumokokken-bedingt. Die Letalität der Pneumokokken-Meningitis ist in der Altersgruppe von ein bis zwei Jahren (zwei bis vier, älter als vier) mit 14 % (7 % bzw. 1 %) angegeben. Mögliche Folgeschäden einer Meningitis bleiben unberücksichtigt.

Die Autoren nehmen an, dass 82 % aller Kinder einer Neugeborenenkohorte alle Impfdosen erhalten. Unerwünschte Impfreaktionen treten bei 1 % der Kinder in Form von Fieber auf (Annahme). Die Wirksamkeit des Impfstoffs in Bezug auf IPD (Otitis media bzw. Pneumonie) beträgt 89,1 % (6,4 % bzw. 17,7 %) unter der Annahme, dass die Serotypenverteilung in Italien die gleiche wie in den USA ist. Über die ersten fünf Jahre wird im Modell der volle Immunschutz angenommen, der anschließend jährlich um 3 % nachlässt.

**Tabelle 19: Inzidenzen Pneumokokken-bedingter Infektionen (Marchetti 2005)**

Lebensjahr	Pneumokokken-Meningitis	Pneumokokken-Bakteriämie	andere invasive Pneumokokken-Erkrankungen	Pneumonie	Otitis media
< 1	0,0000760	0,0001270	0,0000680	0,0089000	0,3220000
1-4	0,0000210	0,0001360	0,0000520	0,0006300	0,3220000
5-14	0,0000050	0,0000330	0,0000120	0,0001500	0,0744000

## 3. Ökonomische Inputdaten

Die Kosten sind entweder der Literatur entnommen, von einem Expertenpanel geschätzt oder basieren auf Annahmen der Autoren. Der Impfstoffpreis wird mit 88,40 Euro (2004) angegeben. Die Autoren nehmen an, dass die Kostenträger ähnlich wie bei anderen Impfstoffen einen Rabatt von mindestens 50 % aushandeln und setzen im Modell einen Dosispreis von 39 Euro fest. Die Kosten der Administration werden im Modell nicht berücksichtigt, da die Impfung begleitend zur Impfung gegen Tetanus und Diphtherie erfolgt. Die Behandlungskosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen sowie die indirekten Kosten werden von einem sechsköpfigen Expertenpanel geschätzt. Dazu wurde das Behandlungsmanagement in Form eines Entscheidungsbaums konstruiert und mit der Gebühren-Ordnung der italienischen Region Lombardei bewertet (siehe Tabelle 20). Im Fall unerwünschter Impfreaktionen wird eine Arztkonsultation angenommen, bei der die Eltern einen Arbeitsausfall von drei Stunden mit Entgelt in Höhe von 13 Euro / Stunde haben.

Produktivitätsverluste aufgrund vorzeitiger Todesfälle bleiben im Modell unberücksichtigt.

Die quantitative Inanspruchnahme von Leistungen, die Leistungsstruktur sowie deren Preise werden von den Autoren nicht separat angegeben. Im Modell wird eine Diskontrate von 3 % pro Jahr angewendet.

**Tabelle 20: Durchschnittliche Versorgungskosten Pneumokokken-bedingter Infektionen**

	Behandlungskosten	Indirekte Kosten
	in Euro	
Meningitis	7.536,00	12.996,00
Bakteriämie	2.916,00	900,00
Pneumonie	1.440,09	840,79
Otitis media	75,91	160,77

#### 4. Modellergebnisse

Mit einer generellen Impfung in einem 3er-Impfschema lassen sich in Italien jährlich 796 IPD sowie 18 vorzeitige Todesfälle vermeiden bzw. 1.323 Lebensjahre retten. In der Ausgangsanalyse sind je gerettetes Lebensjahr aus NHS-Perspektive 38.286 Euro und aus gesellschaftlicher Perspektive 26.449 Euro aufzuwenden. Die Autoren Lucioni und Mazzi<sup>265</sup> beanstandeten Inkonsistenzen im Ergebnis, die sie auf eine nicht korrekt durchgeführte Diskontierung zurückführen. Eine Neuberechnung ergibt eine Kosteneffektivität von 95.000 Euro.

#### 5. Sensitivitätsanalyse

Die Autoren führen umfangreiche univariate Sensitivitätsanalysen durch sowie eine probabilistische Monte Carlo Simulation zweiter Ordnung zur Berechnung des 95 %-Konfidenzintervalls der Kosteneffektivität. Variiert werden Diskontrate (0 % bis 5 %), Impfstoffpreis (20 Euro bis 60 Euro), Anzahl der Impfdosen (2,7 bis vier), administrative Kosten (5 Euro bis 10 Euro), Inzidenz der IPD (0,000108 bis 0,000589), Inzidenz der Pneumonie (+ 50 %, + 100 %), Inzidenz der Otitis media bei null bis vierjährigen (0,15 bis 0,60), Inzidenz der Otitis media bei Kindern zwischen fünf bis 14 Jahren (0 % bis 2 %), klinische Wirksamkeit bei IPD (57 % bis 96 %), klinische Wirksamkeit bei einer Otitis media (0 % bis 10 %), klinische Wirksamkeit bei einer Pneumonie (10 % bis 30 %), Letalität (5 % bis 17 %), Immunschutz (fünf bis zehn Jahre) sowie durchschnittliche krankheitsspezifische Kosten (ungefähr + / - 30 %).

Aus NHS-Perspektive gehen die Autoren von einem Schwellenwert in Höhe von 50.000 Euro je gerettetes Lebensjahr aus. Der Schwellenwert von 50.000 Euro wird überschritten, wenn der Preis je Impfdosis 60 Euro oder mehr beträgt, ein 3 + 1 Impfschema verfolgt wird, keine Wirksamkeit bei IPD ab dem dritten Lebensjahr vorliegt oder die Letalität bei IPD 5 % beträgt. Andererseits sinken die Kosten je gerettetes Lebensjahr aus NHS-Perspektive auf 16.890 Euro bzw. aus gesellschaftlicher Perspektive auf 10.479 Euro, wenn die Inzidenzen der Hochrisikogebiete wie Veneto oder Sardinien angenommen werden. Das 95 % CI liegt aus NHS Perspektive zwischen 22.164 Euro und 70.801 Euro und aus gesellschaftlicher Sicht zwischen 1.957 Euro und 62.075 Euro.

#### 6. Schlussfolgerungen der Autoren

Die generelle Impfung mit PCV7 ist für italienische Kinder kosteneffektiv, so dass die Autoren auf lokaler Ebene Impfprogramme auf Basis der lokalen Epidemiologie sowie örtlicher Budgets für erforderlich halten. Gemäß der Neuberechnung der Autoren Lucioni und Mazzi<sup>265</sup> ist jedoch die Kosteneffektivität jenseits der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft.

#### 7. Kommentar

Die Wahl der Alternative entspricht der Situation vor Einführung einer allgemeinen Impfempfehlung. Die Autoren gehen jedoch von einem 2+1 Impfschema aus. Die epidemiologischen Parameter sind vorwiegend der nationalen Literatur entnommen. Die Autoren geben keine Informationen darüber, ob eine systematische Literaturrecherche zu den epidemiologischen Parametern erfolgte. Die epidemiologischen Ergebnisse sind narrativ synthetisiert. Die Wirksamkeit von PCV7 ist den Primärstudien entnommen, wenngleich das im Modell verwendete Impfschema von der Primärstudie abweicht. Es ist nicht eindeutig nachvollziehbar, welche Durchimpfungsrate im Basisfall angenommen wird. Die Abweichung der Studienpopulation von der Zielpopulation wird von den Autoren in der Sensitivitätsanalyse nur für IPD mit Hilfe an die Serotypen angepassten Wirk-

samkeit untersucht. Die Auswirkungen einer abweichenden Serotypenverteilung in Italien wird bei den Krankheitsbildern Pneumonie und Otitis media nicht berücksichtigt.

Entsprechend den gewählten Studienperspektiven sind offensichtlich alle relevanten Kostenkategorien enthalten. Die Behandlungskosten von Folgeschäden nach IPD fehlen im Modell, so dass die Kosteneffektivität unterschätzt wird. Die quantitative Leistungsanspruchnahme und deren Preise werden von den Autoren nicht separat angegeben. Die Sensitivitätsanalyse ist umfassend und bildet die Unsicherheit der Variablen und deren Einfluss auf das Modellergebnis gut ab.

Die Autoren vergleichen die Modellergebnisse mit der jeweiligen Kosteneffektivität anderer nationaler Impfmaßnahmen (z. B. Pertussis, Hepatitis B und Hepatitis A) sowie mit den Ergebnissen anderer Autoren. Zudem werden einige Einschränkungen in der Diskussion angeführt, die die von den Autoren vermutete Unterschätzung der Kosteneffektivität unterstützen. Erstens, lässt das vorliegende Modell die in der Primärstudie aufgrund von weniger schwer verlaufenden Krankheitsepisoden beobachtete geringere Inanspruchnahme stationärer Leistungen bei den geimpften Studienteilnehmern unberücksichtigt. Zweitens kann weder die Frage nach der Kosteneffektivität einer Catch-up-Impfung älterer Kinder noch jene von Risikokindern mit dem Modell beantwortet werden. Drittens sind die durchschnittlichen Kosten von einem Expertenpanel geschätzt worden, so dass empirische Evidenz fehlt. Viertens fehlen im Modell die zu erwartenden Effekte einer Herdenimmunität in der Zielpopulation und der erwachsenen Bevölkerung sowie die günstige Effekte des Impfstoffs auf die zunehmende Antibiotikaresistenz. Zu guter Letzt werden noch die nicht berücksichtigten Langzeitkonsequenzen aus Pneumokokken-Meningitis genannt, insbesondere im Hinblick auf deren Behandlungskosten und Lebensqualitätseffekte.

## **8. Interessenskonflikt**

Gemäß den Angaben der Autoren kann ein Interessenskonflikt ausgeschlossen werden.

### **10.3.14 McIntosh (2003)<sup>287</sup>**

#### **1. Fragestellung und Methodik**

Gegenstand der Studie ist die Bewertung der Kosten von Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern sowie der Kosteneffektivität eines Impfprogramms mit PCV7 bei Kindern in UK. Das Ausgangs-Impfschema besteht aus drei Dosen in den ersten Lebensmonaten und einer Booster-Impfung im zweiten Lebensjahr. Mit Hilfe eines Modells wird eine hypothetische Geburtskohorte ( $n = 628.180$ ) bis zu zehn Jahren in UK mit MS Excel analysiert. Die Zykluslänge beträgt sechs Monate, wobei das erste halbe Lebensjahr in die Lebensmonate eins, zwei sowie drei bis sechs aufgeteilt ist. Die Analyse wird aus Sicht des NHS (Kostenträger der Gesundheitsversorgung) und aus gesamtgesellschaftlicher Sicht vorgenommen.

#### **2. Epidemiologische und klinische Inputdaten**

Der Nutzen wird in gewonnenen Lebensjahren gemessen. Die Wirksamkeit von PCV7 im Rahmen von IPD und bakteriämischer Pneumonie sind der NCKP-Studie entnommen, der Immunschutz bei Otitis media der FinOM.

Die Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis ist aus diagnostizierten Fallzahlen der nationalen Krankenhausstatistik (1999) abgeleitet zuzüglich angenommenen 36 % aus unspezifischen stationären Meningitiden. Dort, wo sich altersspezifische Aggregationen vom Modell unterscheiden, sind konstante Werte innerhalb einer Altersbandbreite angenommen. Die Inzidenz der Pneumokokken-Bakteriämie ist als durchschnittlicher Wert der Jahre 1996 bis 1998 einer Studie entnommen. Zur Schätzung der Inzidenz der ambulant erworbenen Pneumonien werden ebenfalls Krankenhausfälle (1999) herangezogen. Die altersspezifische Inzidenz der Otitis media ist einer Datenbank allgemeinmedizinischer Praxen entnommen. Weitere Angaben über diese Datenbank fehlen, so dass eine Beurteilung der Repräsentativität nicht möglich ist.

**Tabelle 21: Inzidenzen Pneumokokken-Erkrankungen in UK (McIntosh 2003) \***

Lebens-jahr	Alter (Monate)	Pneumokokken-Meningitis	Pneumokokken-Bakteriämie	Pneumonie	Otitis media
1	00-02	0,00050	0,00080	0,03000	0,18000
	02-06	0,00040	0,00140	0,06000	0,30000
	06-12	0,00080	0,00150	0,11000	0,50000
2	12-18	0,00100	0,00040	0,09000	0,85000
	18-24	0,00040	0,00040	0,09000	0,85000
3	24-36	0,00025	0,00025	0,14000	0,58000
4	36-48	0,00010	0,00010	0,09000	0,62000
5	48-06	0,00008	0,00008	0,06000	0,45000
6	60-72				0,25000
7	72-84				0,20000
8	84-96	0,00007	0,00005	0,03000	0,18000
9	96-108				0,15000
10	108-120				0,10000

Anmerkung: Alle Angaben sind Zirkaangaben, da diese in der Publikation nur grafisch dargestellt sind.

Die Letalität der Pneumokokken-Erkrankungen (ohne Otitis media) ist einer aktuellen Publikation entnommen. Die einzelnen Werte sind nicht angegeben. Bei der Pneumokokken-Meningitis wird zusätzlich eine Spätsterblichkeit von 0,9 % angenommen. Die Anteile von Langzeitschäden in Folge von Meningitis sind mit 15,5 % Taubheit, 9,7 % Hirnschäden, 6,0 % neurologische Schäden und 7,0 % chronische Anfälle angegeben. Die allgemeine Lebenserwartung beträgt 78 Jahre. Im Modell wird bei vorzeitigem Tod eine Restlebenserwartung von 75 Jahren angenommen. Die Lebenserwartung wird nicht diskontiert.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs bei IPD ist der NCKP-Studie für das erste Lebensjahr entnommen (siehe Tabelle 22). Die Serotypenabdeckung ist Daten aus England und Wales (1999) entnommen (siehe Tabelle 22). Im Modell sind die Krankheitsbilder Pneumonie und Otitis media hinsichtlich der Wirksamkeit und Serotypenabdeckung nicht auf UK adjustiert.

Offensichtlich wird von den Autoren eine Impfungsrate von 100 % angenommen. Im Modell wird angenommen, dass der Immunschutz ab der ersten Impfung voll wirksam ist. Analog zu den HIB-Daten wird ein nachlassender Immunschutz von 1 % in den ersten fünf Lebensjahren und 3 % im Alter zwischen sechs bis zehn angenommen. Unerwünschte Impfreaktionen bleiben im Modell unberücksichtigt.

**Tabelle 22: Wirksamkeit von PCV7 (McIntosh 2003)**

Lebens-jahr	Alter (Monate)	Serotypen Abdeckung IPD	Wirksamkeit		
			IPD	Pneumonie	Otitis media
1	00-02	56,7 %	0,00	0,00	0,00
	02-06	66,7 %	0,65		
	06-12	92,0 %	0,89		
2	12-24		0,89		
3	24-36	92,3 %	0,88		
4	36-48		0,65	0,06	0,07
5	48-54	69,2 %	0,65		
	54-60		0,64		
6	60-66		0,39		
	66-72		0,38		
7	72-84		0,37		
8	84-96		0,36		
9	96-102	42,3 %	0,35		
	102-108		0,34	0,05	0,06
10	108-114		0,34		
	114-120		0,33		

IPD = invasive Pneumokokken-Erkrankungen

### 3. Ökonomische Inputdaten

In der Studie wird die Relation aus zusätzlichen Kosten je gewonnenes Lebensjahr ermittelt. Die direkten Kosten sind mit 6 % diskontiert. Pro Impfdosis sind 39,35 GBP zuzüglich 10 GBP Applikation angegeben. Die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen sind mit Hilfe eines Expertenpanel (n = 5) geschätzt und mit NHS-Preisen bewertet. Die Hospitalisierungsrate ist mit Werten aus einer UK-Studie der Jahre 1992 und 1993 validiert. Die Behandlungskosten sind vom Panel mit 4.767,61 GBP je Pneumokokken-Meningitis, mit 2.658,33 GBP je Pneumokokken-Sepsis, 309,14 GBP je Pneumonie und 73,57 GBP je Otitis media beziffert. Die Behandlungskosten geimpfter Kinder weichen marginal davon ab. Die Behandlungskosten von Folgeschäden sind mit 60.602 GBP (Taubheit), 811.290 GBP (Gehirnschaden) und 11.000 GBP bei vorzeitigem Tod angegeben. Weitere Angaben fehlen.

Das Expertenpanel schätzt den Arbeitsausfall der Eltern je Arztkontakt auf vier Stunden und je Krankenhausaufenthalt auf acht Stunden mit einem Stundenlohn von 11,12 GBP. Der Arbeitsausfall der Eltern beträgt durchschnittlich 729,71 GBP je Meningitis, mit 1.310,61 GBP je Bakteriämie, 209,93 GBP je Pneumonie und 98,83 GBP je Otitis media. Die indirekten Kosten je geimpftes Kind weichen marginal ab. Alle zukünftigen Kosten sind mit 6 % diskontiert.

### 4. Modellergebnisse

Mit der Impfung sind in UK jährlich 54.384 Krankheitsfälle und 29 vorzeitige Todesfälle vermeidbar. Die Anzahl vermeidbarer Folgeschäden wurde nicht angegeben. Die direkten Kosten je gewonnenes Lebensjahr betragen 31.512 GBP. Bei Einbezug der indirekten Kosten ergeben sich 28.156 GBP je gewonnenes Lebensjahr.

### 5. Sensitivitätsanalyse

Die Autoren führen eine univariate Sensitivitätsanalyse durch. Neben dem Ausgangs-Impfschema (3 + 1) werden drei weitere Impfschemata untersucht: Drei Impfdosen im siebten bis zwölften Lebensmonat, zwei Impfdosen in den Lebensmonaten zwölf bis 18 bzw. zwei Impfdosen in den Lebensmonaten 18 bis 24. Variiert werden zudem die Serotypenabdeckung um + / - 5 % und die Diskontrate. Zudem werden die Inzidenzen halbiert bzw. verdoppelt als auch die Kosten der Spätfolgen gemäß der Bandbreite in der Publikation und die Effektivität der Impfung im 95 % CI der Primärstudie variiert.

Die Kosten je gewonnenes Lebensjahr fallen beim Impfschema ab dem siebten Lebensmonat aufgrund der drei statt vier Impfdosen etwas günstiger aus. Ein später Impfstart im zweiten Lebensjahr ist nicht kosteneffektiv. Insgesamt reagieren die Ergebnisse sehr sensibel auf Änderungen der Inzidenz und Sterblichkeit der Meningitis bzw. Pneumonie, auf Änderung der Behandlungskosten für Hirnschäden und Höhe der Impfkosten.

### 6. Schlussfolgerungen der Autoren

Die Impfung PCV7 liegt noch innerhalb der akzeptablen Grenzen der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft.

### 7. Kommentar

Die Wahl der Handlungsalternativen erfolgte entsprechend des zugelassenen Impfschemas und repräsentiert die gängige Praxis. Die epidemiologischen Parameter sind nationalen Statistiken entnommen. Die klinische Wirksamkeit von PCV7 basiert auf den Primärstudien. Eine Serotypen-anpassung wird lediglich bei IPD vorgenommen. Die Auswirkungen einer abweichenden Serotypenverteilung in UK werden bei übrigen Indikationen nicht berücksichtigt.

Alle relevanten Kostenkategorien werden in das Modell eingeschlossen. Die quantitative Inanspruchnahme von Leistungen und deren Preise sind nicht getrennt dargestellt. Eine Sensitivitätsanalyse der Expertenschätzungen und der ausgewählten Werte aus einzelnen Publikationen wird nicht durchgeführt, so dass die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert ist. Eine Sensitivitätsanalyse der NHS-Kosten je Einheit wird ebenfalls nicht durchgeführt.

Die Autoren vergleichen ihre Ergebnisse nicht mit denen anderer Studien. Die Limitationen des Modells führen die Autoren wie folgt aus: Für Pneumonie und Otitis media konnte die Wirksamkeit mangels Daten nicht Serotypen-spezifisch auf UK übertragen werden. Gleiches gilt für den

Anteil der Pneumokokken an den nicht näher spezifizierten Meningitiden. Im Modell fehlen die Krankheitsbilder Sinusitis, Peritonitis, Endokarditis, Cellulitis und Arthritis. Die Übertragung von Werten aus England und Wales auf ganz UK kann ebenfalls zu Verzerrungen führen, wenngleich Schottland höhere Fallzahlen aufweisen. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die Behandlungskosten für Hirnschäden weit höher ausfallen. Aufgrund der Schätzmethode sind die Inzidenz als auch die Behandlungskosten für Pneumokokken-Erkrankungen weniger robust. Wesentliche Komponenten der Langzeiteffektivität sind im Modell nicht berücksichtigt, d. h. die Dauer des Impfschutzes, Replacement, Herdenimmunität und Antibiotikaresistenz. Zudem bleiben im Modell unerwünschte Impfreaktionen, niedrigere Impfraten (<100 %) sowie Lebensqualität unberücksichtigt. Insgesamt sind die Ergebnisse des Modells konservativ und unterschätzen die Kosteneffektivität.

## **8. Interessenskonflikt**

Ein Interessenskonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

### **10.3.15 McIntosh (2005)<sup>286</sup>**

#### **1. Fragestellung und Methodik**

Die gesundheitsökonomische Evaluation ist eine Ergänzung zur Publikation aus dem Jahr 2003<sup>287</sup> und konzentriert sich auf die epidemiologischen und ökonomischen Effekte der Herdenimmunität bei Erwachsenen ab dem 20. Lebensjahr. Die Autoren vergleichen in einer ad hoc-Berechnung die Kosteneffektivität der Impfung (3 + 1 Schema) mit der Situation vor Einführung einer generellen Impfung. Im Gegensatz zur der ergänzenden Publikation wird die Analyse nur aus Perspektive des NHS (Kostenträger der Gesundheitsversorgung) erstellt.

#### **2. Epidemiologische und klinische Inputdaten**

Als klinische Endpunkte werden von den Autoren verhinderte vorzeitige Todesfälle sowie gewonnene Lebensjahre ermittelt. Die Lebenserwartung basiert auf der nationalen Sterbetafel. Die zukünftigen Lebensjahre werden nicht diskontiert. Die epidemiologischen Parameter sowie die Herdenimmunität sind der Literatur entnommen. Die Fallzahlen schwerer Pneumokokken-Erkrankungen basieren auf Daten der Hospital Episode Statistic (1999) für die Bevölkerung UK und die Letalität auf Daten des Office for National Statistic (1999) für England und Wales. In die Berechnung gehen nur die stationär behandelten Pneumonien ein, wobei angenommen wird, dass 32 % der Fälle Pneumokokken-bedingt sind und offensichtlich bakteriämisch verlaufen. Im Umkehrschluss heißt dies, dass die ambulant erworbenen Pneumonien, die auch ambulant versorgt werden, hier ausgeschlossen sind. Die Fallzahlen werden von den Autoren nicht in Inzidenzen umgerechnet.

In Bezug auf Pneumonie bei Kindern (alle Ursachen) wird eine Wirksamkeit PCV7 von 4,3 % angenommen. Der Immunschutz nimmt jährlich um 1 % ab und um 3 % ab dem sechsten Lebensjahr. Die Herdenimmunität IPD für die Altersgruppen 20 bis 39 Jahre 23 %, 40 bis 64 Jahre 1 % und 65+ Jahre 11 % ist der Literatur entnommen. Die Autoren nehmen an, dass diese Herdenimmunität analog auf bakteriämische Pneumonie angewendet werden kann und begründen es mit der Kolonisierung und dem im Vergleich zu Pneumokokken-Meningitis zehnfachem Risiko einer Pneumokokken-Bakteriämie. Eine Anpassung der Herdenimmunität an die nationale Serotypenverteilung wird nicht vorgenommen.

#### **3. Ökonomische Inputdaten**

In der Studie wird der Quotient aus zusätzlichen Kosten je gewonnenes Lebensjahr ermittelt. Die direkten Kosten sind mit 6 % diskontiert. Es wird angenommen, dass alle schweren Pneumokokken-Erkrankungen stationär behandelt werden. Die Behandlungskosten (nur Erwachsene) sind den NHS-Referenzkosten 2002 entnommen und betragen für Meningitis 1.416 GBP, Bakteriämie 1.547 GBP und Pneumonie 903 GBP (unter 70 Jahre) bzw. 1.490 GBP (über 70 Jahre). Indirekte Kosten sind nicht berücksichtigt.

#### **4. Modellergebnisse**

In UK lassen sich mit einer generellen Impfung und mit der zu erwartenden Herdenimmunität 1.168 vorzeitige Todesfälle und 7.147 schwere Pneumokokken-Erkrankungen vermeiden. Die Kosteneffektivität beträgt aus Perspektive des NHS 4.360 GBP je gerettetes Lebensjahr.

#### **5. Sensitivitätsanalyse**

In der Sensitivitätsanalyse wird primär die Herdenimmunität variiert. Die Variation der Wirksamkeit PCV7 bei IPD bei Kindern und die Diskontierung der Lebensjahre haben nur geringen Einfluss auf die Kosteneffektivität. Eine höhere Herdenimmunität (Altersgruppen 20 bis 39 Jahre 32 %, 40 bis 64 Jahre 8 % und 65+ Jahre 18 %) bewirkt eine Kosteneffektivität von 2.628 GBP je gerettetes Lebensjahr. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Serotypenabdeckung durch PCV7 in UK aufgrund einer anderen Serotypenverteilung niedriger ausfällt als jene in den USA. Eine um 50 % (75 %) niedrigere Abdeckung lässt die Kosteneffektivität auf 7.768 GBP (12.545 GBP) je gerettetes Lebensjahr steigen. Bleiben die Pneumonien unbekannter Ursache unberücksichtigt, steigt die Kosteneffektivität auf 7.768 GBP je gerettetes Lebensjahr. Ohne Herdenimmunität beträgt die Kosteneffektivität 33.687 GBP je gerettetes Lebensjahr.

#### **6. Schlussfolgerungen der Autoren**

Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass unter Berücksichtigung der Herdenimmunität PCV7 eine sehr gute Kosteneffektivität aufweist.

#### **7. Kommentar**

Die Wahl der Vergleichsalternative erfolgt entsprechend der zu ergänzenden gesundheitsökonomischen Evaluation von McIntosh<sup>287</sup>. Die epidemiologischen Parameter sind der Literatur entnommen und mit Annahmen der Autoren ergänzt. Es fehlen Angaben darüber, ob die Autoren eine systematische Literaturrecherche durchführten. Mangels Umrechnung der Fallzahlen der Pneumonie in Inzidenzen ist eine Plausibilitätsprüfung nicht möglich. Auch die Begründung für die Übertragbarkeit der Herdenimmunität von IPD auf Pneumonie ist wissenschaftlich wenig fundiert. Ferner fehlen Angaben darüber, wie es sich mit der Durchimpfung der UK-Senioren mit PPV23 verhält.

Es ist unklar, ob alle entsprechend der Studienperspektive relevanten Kostenkategorien im Modell berücksichtigt sind. Über die Berücksichtigung der ambulanten gesundheitlichen Versorgung machen die Autoren keine Angaben. Die quantitative Leistungsanspruchnahme und die zugrunde liegenden Kosten je Leistungseinheit werden nicht dargestellt. Auch werden die Behandlungskosten in der Sensitivitätsanalyse nicht untersucht.

Die Autoren vergleichen ihre Ergebnisse nicht mit denen anderer Autoren, erörtern aber einige Einschränkungen der gesundheitsökonomischen Ergebnisinterpretation. Bedenken bestehen bezüglich der Serotypenverschiebung, der eventuell nicht stattfindenden Übertragung von Pneumokokken von Kindern auf Angehörige sowie die fehlende Evaluation der alternativen Handlungsstrategie (eine höhere Impfquote des PPV23 bei Senioren). Andererseits sind ambulant erworbene Pneumonien und die Effekte auf die Antibiotikaresistenz ausgeschlossen.

#### **8. Interessenskonflikt**

Ein Interessenskonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

### **10.3.16 Melegaro (2004)<sup>291</sup>**

#### **1. Fragestellung und Methodik**

Die Studie analysiert, ob aus Perspektive des NHS in England und Wales eine generelle Impfung von Kleinkindern mit PCV7 kosteneffektiv ist. Entgegen der Zulassungsstudie wird jedoch nicht das 3 + 1 Impfschema, sondern ein 3er-Impfschema (drei Impfungen in den ersten Lebensmonaten in einem ambulanten „Setting“ ohne Booster-Impfung im zweiten Lebensjahr) mit vollem Immunschutz ab dem vierten Lebensmonat gewählt. In einem entscheidungsanalytischen Modell werden von der Geburt bis zum Lebensende in Jahreszyklen die Kosten und Endpunkte in zwei

hypothetischen Geburtskohorten in England und Wales, ungeimpfte versus geimpfte Kinder, verglichen. Die Autoren geben in der Publikation die Größe der Kohorte nicht an.

## 2. Epidemiologischer und klinischer Modellinput

Die primären klinischen Endpunkte sind vermiedene Todesfälle bzw. gewonnene Lebensjahre. Die klinischen Endpunkte werden mit 1,5 % jährlich diskontiert. Die Inzidenz Pneumokokken-bedingter Bakteriämien und Meningitiden der Periode 1998 bis 2000 sowie die Letalität sind der Labordatenbank Communicable Disease Surveillance Center's / Respiratory and Systemic Infection Laboratory entnommen (siehe Tabelle 23). Das Risiko von Folgeschäden nach IPD ist einer aktuellen nationalen Studie entnommen (Tabelle 24). Die Inzidenzraten ambulant erworbener Pneumonie und Otitis media basieren auf wöchentlichen Diagnosemeldungen eines für England und Wales repräsentativen Ärztepannels bestehend aus zirka 70 Allgemeinmedizinern. Der Erhebungszeitraum wurde von den Autoren nicht angegeben. Die Autoren nehmen an, dass der Anteil Pneumokokken-bedingter CAP (Otitiden) 48 % (30 %) beträgt. Bezüglich der Diagnose der CAP treffen die Autoren auf Basis einer Literaturstelle die Annahme, dass 79 % der Fälle lobäre und fokale Veränderungen der Lungen aufweisen. Diese Diagnosestellung kommt der in der NCKP-Studie am nächsten, auf deren Basis die Wirksamkeit des Impfstoffs berechnet ist. Die Letalität CAP basiert auf der nationalen Krankenhausstatistik (nur Hauptdiagnosen). Die durchschnittliche Lebenserwartung ist der nationalen Statistik entnommen.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs in Bezug auf IPD (63 % bis 87 % in den ersten fünf Lebensjahren auf Basis Intention-to-Treat als auch in Bezug auf Pneumonien (17,7 % auf Basis Intention-to-Treat) basiert auf der NCKP-Studie, die Wirksamkeit von PCV7 bei Otitis media jeglicher Ursache (7 %) auf der finnischen Primärstudie. Die Autoren nehmen an, dass der Impfschutz ab dem vierten Lebensmonat voll wirksam ist und für einen Zeitraum von zehn Jahren andauert. Obwohl sich die Serotypenverteilung in der Zielpopulation deutlich von jener in den klinischen Studien unterscheiden dürfte, nehmen die Autoren keine Korrektur vor. In der Publikation fehlen Angaben darüber, ob unterschiedliche Durchimpfungsraten evaluiert wurden. Die Autoren nehmen offensichtlich eine 100%-Impfrate an.

**Tabelle 23: Inzidenz und Letalität Pneumokokken-bedingter Infektionen (Melegaro 2004)**

Altersgruppe	Pneumokokken	Pneumokokken	Ambulant erworbene	Otitis media
	Meningitis	Bakteriämie	Pneumonie	
	Inzidenz		Ambulante Diagnosen	
< 1	0,000146	0,000273	0,00467	0,23636
1-4	0,000016	0,000106	0,00272	0,24856
5-9	0,000002	0,000019	0,00062	0,07698
10-14	0,000002	0,000007	0,00062	0,07698
15-19	0,000001	0,000012	0,00051	0,02250
20-24	0,000002	0,000018	0,00051	0,02250
25-44	0,000003	0,000031	0,00152	0,01741
45-64	0,000005	0,000065	0,00268	0,01175
65-74	0,000009	0,000187	0,00508	0,00994
75+	0,000006	0,000425	0,01161	0,00520
<b>Gesamt</b>	<b>0,000006</b>	<b>0,000084</b>	<b>0,00266</b>	<b>0,03612</b>
	<b>Letalität</b>			
< 1	0,04	0,04	0,01	
1-4	0,04	0,01	0,00	
5-9	0,03	0,00	0,01	
10-14	0,00	0,00	0,02	
15-19	0,11	0,00	0,02	
20-24	0,00	0,08	0,03	
25-44	0,11	0,20	0,03	
45-64	0,18	0,26	0,14	
65-74	0,29	0,27	0,29	
75+	0,43	0,40	0,46	
<b>Gesamt</b>	<b>0,12</b>	<b>0,22</b>	<b>0,29</b>	<b>0</b>

### 3. Ökonomische Inputdaten

Der Verlust an Lebensqualität durch Pneumokokken-bedingte Erkrankungen sowie im Rahmen von Folgeschäden nach IPD ist der Literatur entnommen (siehe Tabelle 24). Die ökonomischen Endpunkte sind mit 1,5 % diskontierte gewonnene QALY.

Gemäß Studienperspektive werden private Kosten, wie beispielsweise Fahrtkosten, als auch indirekte Kosten (Produktivitätsverluste) nicht berücksichtigt. Die Hospitalisierungsrate und die Länge der Krankenhausaufenthalte sind der nationalen Krankenhausstatistik entnommen. Die Inanspruchnahme von Leistungen im Krankenhaus ist literaturbasiert. Die durchschnittlichen Kosten je Leistungseinheit entsprechen den nationalen Standardkosten. Unter Berücksichtigung eines Mengenrabattes betragen im Jahre 2002 die Kosten je Impfdosis 46,20 Euro. Für die Verabreichung aller Impfungen wurden Kosten in Höhe von 15,40 Euro angenommen. Im Modell werden die Kosten mit 3,5 % diskontiert.

**Tabelle 24: QALY-Verlust Pneumokokken-bedingter Krankheitsepisoden (Melegaro 2004)**

	QALY-Verlust per Episode	Risiko	QALY-Verlust pro Jahr
Meningitis	0,0232		
Beidseitiger Hörverlust (erstes Jahr)		14 %	0,46
Beidseitiger Hörverlust (Folgejahre)			0,20
Sonstige Hörstörungen		35 %	0,10
Neurologische Folgeschäden		16 %	
Bakteriämie	0,0079		
Pneumonie			
Ambulant	0,000		
Stationär	0,006		
Otitis media	0,005		

QALY = Quality Adjusted Life Year

### 4. Modellergebnisse

Im Basisszenario sind 14 Todesfälle vermeidbar (= 1.087 gewonnene Lebensjahre bzw. 1.824 QALY). Mit dem Impfprogramm lassen sich zirka 109 Mio. Euro Krankheitskosten vermeiden, wofür jedoch 115,5 Mio. Euro Impfkosten aufgewendet werden müssen. Die erwartete Kosteneffektivität des Impfstoffs beträgt 92.315 Euro / QALY.

### 5. Sensitivitätsanalyse

Die Autoren führen eine univariate als auch eine multivariate Sensitivitätsanalyse durch. Es besteht eine hohe Unsicherheit bezüglich der Krankheitslast Pneumokokken-bedingter Erkrankungen. Die Autoren bilden ein Szenario mit hohen Inzidenzraten. Gemäß dem Ergebnis einer „Capture-Recapture“-Studie beträgt die Sensitivität einer Diagnose Pneumonie nur 40 %. So wird in der Sensitivitätsanalyse die Inzidenz Pneumonie erhöht und zudem die Berechnung der Inzidenz Pneumonie auf alle ICD-Codes (International Classification of Diseases Klassifikation) mit Pneumonie sowie Nebendiagnosen Pneumonie ausgeweitet. Auch die Berechnung der Inanspruchnahme stationärer Leistungen bei Otitis media wird auf alle ICD-Codes zum Krankheitsbild ausgeweitet.

In einem zweiten Szenario bilden die Autoren die zu erwartende Herdenimmunität ab. Nach Einführung der generellen Impfung zeigte sich in den USA in den Altersgruppen 20 bis 39 Jahre, 40 bis 64 Jahre und älter als 65 Jahre eine Reduzierung der IPD um 32 %, 8 % und 18 %. Die Autoren nehmen an, dass der gleiche Effekt auch bei Pneumokokken-bedingten Pneumonien (Annahme: 48 % aller Pneumonien) als auch bei Pneumokokken-bedingten Otitis media (Annahme: 30 % aller Otitiden) eintritt.

In einem dritten Szenario berücksichtigen die Autoren das Phänomen Serotypenverschiebung, indem an die Stelle von Serotypen gegen die der Impfstoff Immunschutz bietet, zu 100 % andere Serotypen treten. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die invasiven Infektionsverläufe dann weniger schwer verlaufen (Odds Ratio = 0,16). In Folge dessen werden weniger stationäre Gesundheitsleistungen in Anspruch genommen. Bei den nicht-invasiven Pneumokokken-bedingten Infektionsverläufen stellt sich gemäß Annahme keine Änderung der Schweregrade ein.

Weitere Szenarien bilden die Autoren, indem sie eine Immunschutzdauer von fünf bzw. 15 Jahren unterstellen, die Kosten des Impfstoff je Dosis auf 30,80 Euro senken bzw. 61,60 Euro erhöhen, verschiedene Impfstrategien abbilden (drei oder Dosen mit Immunschutz ab sechs Monaten nach Impfung bzw. 1 Impfdosis mit Immunschutz ab zwölf Monaten). Ferner variieren die Autoren den Anteil Pneumokokken bei Pneumonien und Otitiden im Konfidenzintervall aus den Originalstudien, die Serotypenverschiebung zwischen 0 und 100 %, die Wirksamkeit zwischen null und 16 %, die Letalität um + / -25 %, die Verweildauer im Krankenhaus um + / -25 % und die Kosten um + / -25 %.

Am stärksten reagiert die Kosteneffektivität auf das Hochinzidenz-Szenario (36.652 Euro / QALY) sowie auf die Herdenimmunität (7.720 Euro / QALY). Die Berücksichtigung der Herdenimmunität mit Serotypen-Replacement ergibt eine Kosteneffektivität in Höhe von 41.092 Euro / QALY. Je höher die Diskontrate angesetzt wird, je mehr verschlechtert sich die Kosteneffektivität. Die Variation Letalität, Dauer des Immunschutzes, Senkung der Kosten je Impfdosis und andere Impfstrategien beeinflussen die Kosteneffektivität gemäß den Autoren weniger stark.

## **6. Schlussfolgerungen der Autoren**

Ohne Berücksichtigung der potentiellen Effekte der Herdenimmunität ist eine generelle Impfung aus Sicht der Autoren beim gegenwärtigen Preisniveau PCV7 aus Perspektive des NHS nicht kosteneffektiv. Auch wenn die Kosteneffektivität eines Schemas mit zwei Impfdosen etwas besser ausfällt, liegt diese ebenfalls über der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft. Erst die Effekte der Herdenimmunität bringen die Kosteneffektivität deutlich unter einen Schwellenwert von zirka 45.000 Euro / QALY. Das gilt auch, wenn die Herdenimmunität teilweise durch Serotypenverschiebung wieder aufgehoben wird.

## **7. Kommentar**

Die Wahl der Basisstrategie mit drei Impfungen erfolgte nicht entsprechend des Impfschemas der Primärstudie. Auch die übrigen, von den Autoren analysierten Impfstrategien, waren nicht Gegenstand der Primärstudien. Der Vergleich der generellen Impfung mit einer ungeimpften Kohorte erlaubt es den Autoren, den Wert der Intervention zu quantifizieren. Die Wirksamkeit ist den Primärstudien entnommen. Die Studienpopulationen repräsentieren in Bezug auf die epidemiologischen Parameter (Inzidenz, Mortalität, Risiko Pneumokokken-bedingter Folgeschäden, Serotypenabdeckung und Herdenimmunität) nicht die Zielpopulation, deren Größe zudem von den Autoren nicht angegeben wird. Es fehlen Angaben darüber, ob die Literaturrecherche der epidemiologischen Parameter systematisch erfolgte. Die epidemiologischen Parameter werden narrativ kombiniert. Die dabei getroffenen Annahmen werden von den Autoren mit der Literatur begründet. Die Annahme einer 100%-Impfrate und die Nichtberücksichtigung der nationalen Serotypenabdeckung als auch der Ausschluss Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (z. B. Sinusitis) und möglicher Nebenwirkungen werden von den Autoren nicht begründet.

Alle entsprechend der Studienperspektive relevanten Kostenkategorien werden in der Analyse berücksichtigt. Die Leistungsanspruchnahme und deren Kosten je Einheit werden den Autoren separat aufgeführt, wenngleich Angaben darüber fehlen, welche Wirkstoffe bei der Behandlung Pneumokokken-bedingter Erkrankungen in die Analyse eingehen, zumal die Inanspruchnahme hierbei sehr gering erscheint. Die erwarteten indikationsspezifischen Behandlungskosten werden von den Autoren nicht angegeben. Eine Sensitivitätsanalyse der quantitativen Leistungsanspruchnahme sowie der Einzelpreise wird durchgeführt.

Die Autoren diskutieren eine Reihe von Einschränkungen der gesundheitsökonomischen Ergebnisinterpretation. In der Sensitivitätsanalyse reagieren die Ergebnisse stark auf Variationen der Wirksamkeit. Bedenken bestehen bezüglich der Serotypenabdeckung des Impfstoffs und den nur eingeschränkt validen Daten zu nicht-invasiven Pneumokokken-bedingten Pneumonien und Otitis media, die zu einer Überschätzung der Kosteneffektivität führen.

## **8. Interessenskonflikt**

Mögliche Interessenskonflikte der Autoren können weitestgehend ausgeschlossen werden.

### 10.3.17 Moore (2003)<sup>299</sup>

#### 1. Fragestellung und Methodik

In einer Kosten-Effektivitäts-Analyse wird die 3 + 1 Impfung mit PCV7 einer hypothetischen Kohorte Kinder im Alter von null bis fünf Jahren der kanadischen Provinz British Columbia (n = 210.000) mit der Situation vor Einführung einer generellen Impfung verglichen. Die Autoren gehen von einem „steady-state“ aus, so dass eine Catch-up-Impfung unberücksichtigt bleibt. Die Berechnung der Kosteneffektivität erfolgt aus Perspektive eines öffentlichen Impfprogramms.

#### 2. Epidemiologische und klinische Inputdaten

Als klinische Endpunkte werden von den Autoren verhinderte vorzeitige Todesfälle sowie gewonnene Lebensjahre ermittelt. Annahmegemäß werden mit jedem vermiedenen vorzeitigen Todesfall 75 Lebensjahre gewonnen. Die epidemiologischen Parameter basieren auf einer Übersichtsarbeit des British Columbia Centre of Disease Control, die im Jahre 2001 durchgeführt wurde (siehe Tabelle 26). Die Wirksamkeit PCV7 ist der Primärstudie der NCKP entnommen (IPD 89 %, ambulant erworbene Pneumonie 11 % und Otitis media 7 %). Eine Serotypenanpassung wird nicht vorgenommen. Die Autoren nehmen an, dass die Durchimpfungsrate 90 % beträgt und der Immunschutz fünf Jahre anhält.

#### 3. Ökonomischer Modellinput

Der Preis je Impfdosis beträgt 67,50 CAD (2002) zuzüglich 5 % Impfstoffverluste (Überalterung, Reste usw.). Es wird angenommen, dass 60 % der Impfungen durch Mitarbeiter der öffentlichen Gesundheitspflege und 40 % durch niedergelassene Ärzte verabreicht werden. Für die Verabreichung durch die öffentliche Gesundheitspflege fallen zusätzlich Kosten je Dosis in Höhe von 12,99 CAD (Krankenschwestern, Einwegmaterial, Programm Evaluation und Werbung) an. Bei niedergelassenen Ärzten wird PCV7 zusammen mit anderen Impfungen verabreicht. Da die ärztliche Honorierung bis zu drei Impfdosen einschließt, sind keine zusätzlichen Applikationskosten zu berücksichtigen.

Die Pneumokokken-bedingten Behandlungskosten schätzen die Autoren eigens mit Hilfe von Sekundärdaten. Zur Schätzung der stationären Gesamtkosten werten die Autoren Krankenhausdaten der Provinz British Columbia (1992 bis 2000) aus und selektieren die Diagnosen Pneumokokken-Meningitis, Sepsis, Pneumonie, unspezifische Pneumokokken-Erkrankungen, ambulant erworbene Pneumonien sowie Otitis media. Die Schätzung der ambulanten Gesamtkosten basiert auf Daten des Medical Services Plan. Bei letzteren nehmen die Autoren an, dass 22,5 % der ambulant erworbenen Pneumonien und 36,5 % der Otitis media Pneumokokken-bedingt sind. Die Kosten werden weder inflationsbereinigt noch diskontiert. Die Kosten stationärer und ambulanter Arzneimittelverordnungen sowie ambulanter Operationen (z. B. Tympanostomien usw.) sind nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse sind der Tabelle 25 zu entnehmen.

**Tabelle 25: Jährliche Gesamtkosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Moore 2003)**

	Ambulant	Stationär	Summe
	in CAD		
Invasive Pneumokokken-Erkrankungen	27.872	348.754	376.626
Ambulant erworbene Pneumonie	91.192	694.156	785.348
Otitis media	1.597.880	89.648	1.687.528
<b>Summe</b>	<b>1.716.944</b>	<b>1.132.558</b>	<b>2.849.503</b>

CAD = kanadische Dollar

#### 4. Modellergebnisse

Im Niedrig- bzw. Hochinzidenz-Szenario können jährlich 71 (151) IPD, 457 (877) ambulant erworbene Pneumonien und 5.662 (13.865) Otitis media und durchschnittlich 1,6 (3,4) Todesfälle vermieden werden (siehe Tabelle 26). Die Kosten je gewonnenes Lebensjahr betragen 42.000 CAD bzw. 91.000 CAD, abhängig davon, ob hohe oder niedrige Inzidenzen vorliegen.

**Tabelle 26: Epidemiologische Parameter und Wirksamkeit (Moore 2003)**

		Invasive Pneumokokken Infektionen		Ambulant erworbene Pneumonie		Otitis media	
		Niedrig	Hoch	Niedrig	Hoch	Niedrig	Hoch
Inzidenz	< 2 Jahre	0,0009	0,0015	0,010	0,035	0,470	1,420
	2-4 Jahre	0,0001	0,0005	0,030	0,047	0,400	0,800
Letalität		2,00 %	2,00 %	0,05 %	0,05 %	-	-
Anzahl	< 2 Jahre			84.000			
	2-4 Jahre			126.000			
Wirksamkeit		0,89		0,11		0,07	
Durchimpfungsrate				0,9			
Vermiedene Fälle		71	151	457	877	5.662	13.865
Vermiedene Todesfälle		1,4	3,0	0,2	0,4	-	-

#### 5. Sensitivitätsanalyse

Eine vollständige Sensitivitätsanalyse wird von den Autoren nicht durchgeführt. Lediglich die Inzidenzen werden variiert, indem ein Niedrig- und ein Hochinzidenz-Szenario formuliert wird.

#### 6. Schlussfolgerungen der Autoren

Der Impfstoff PCV7 ist ein Vertreter einer neuen Impfstoffgeneration, die aufgrund ihres Preises nicht mehr zwangsläufig zu Kostenersparnissen führen. Dennoch stellt PCV7 eine kosteneffektive Intervention dar.

#### 7. Kommentar

Die Wahl der Handlungsalternative erfolgte entsprechend der Situation vor Einführung einer generellen Impfung mit PCV7. Die epidemiologischen Parameter basieren auf nationalen Daten und Studien. Die klinische Wirksamkeit PCV7 ist der NCKP-Studie entnommen. Die Studienteilnehmer der NCKP-Studie repräsentieren nicht die Zielkohorte (Neugeborene in British Columbia). Dennoch wurde von den Autoren keine Serotypenanpassung vorgenommen.

Es sind nicht alle entsprechend der Studienperspektive relevanten Kostenkategorien berücksichtigt. So fehlen die Arzneimittelverordnungen sowie ambulante Operationen. Beide Kostenkategorien sind im Rahmen der Bewertung Pneumokokken-bedingter Erkrankungen wichtig, da es hierbei zu Einsparungen kommt. Die angenommene Durchimpfungsrate von 90 % wird von den Autoren nicht begründet. Die Autoren stellen die quantitative Inanspruchnahme als auch deren Preise nicht separat dar. Die Sensitivitätsanalyse greift zu kurz, zumal sie keine statistische Analyse der Krankheitskosten, d. h. nicht einmal eine deskriptive Analyse zur Angabe von Mittelwerten und Varianzen, durchführen.

Die Autoren vergleichen ihre Ergebnisse mit jenen anderer Autoren und mit anderen Indikationen. So bewegt sich die hier ermittelte Kosteneffektivität in der gleichen Bandbreite wie bei den Indikationen Bypass-Operationen, Bluthochdruck-Screening bei Männer usw. Die Evaluation von PCV7 aus den USA geht zwar von einem höheren Impfstoffpreis aus, schließt aber andererseits auch höhere Kostenersparnisse ein, so dass sich im Endeffekt eine ähnlich hohe Kosten-Effektivitäts-Relation ergibt.

Nachfolgende Einschränkungen bei der Ergebnisinterpretation werden von den Autoren angeführt: Erstens werden die Behandlungskosten unterschätzt. Die Gründe liegen einerseits im Mangel der diagnostischen Spezifizierung, andererseits bleiben Arzneimittelverordnungen als auch ambulante Operationen unberücksichtigt. Zweitens ist zu vermuten, dass der Immunschutz länger als fünf Jahre anhält und dass es durch die zu erwartende Herdenimmunität auch bei ungeimpften Personen zu weniger Pneumokokken-bedingten Erkrankungen und damit zu Kosten-

ersparnissen führt. Außerdem bleibt der Langzeiteffekt im Rahmen der Antibiotikaresistenz unberücksichtigt. Alle genannten Faktoren führen zu einer Unterschätzung der Kosteneffektivität.

## 8. Interessenskonflikt

Interessenskonflikte können entsprechend der Angaben der Autoren ausgeschlossen werden.

### 10.3.18 Navas (2005)<sup>321</sup>

#### 1. Fragestellung und Methodik

Studienziel ist die Schätzung der Kosten und Nutzen des Einbezugs von PCV7 in den katalonischen Impfplan aus Perspektive des Kostenträgers sowie aus gesamtgesellschaftlicher Sicht. In einem Entscheidungsbaum wird eine Kosten-Effektivitäts-Analyse als auch eine Kosten-Nutzen-Analyse (nur aus gesellschaftlicher Perspektive) des 3 + 1 Impfschemas einer hypothetischen Kohorte mit 60.000 katalonischen Neugeborenen im Vergleich zu keiner Impfung erstellt. Eine Abbildung des Entscheidungsbaumes fehlt in der Publikation. Der Zeitrahmen umfasst zehn Jahre bei IPD, zwei Jahre bei Pneumonien und Otitiden und 3,5 Jahre beim Einsatz von Paukenröhrchen. Die Autoren machten keine Angaben über die verwendete Software.

#### 2. Epidemiologische und klinische Inputdaten

Die primären klinischen Endpunkte sind vermiedene Todesfälle, gewonnene Lebensjahre und vermeidbare Krankheitsepisoden. Die Inputdaten sind entweder der Literatur entnommen oder basieren auf Annahmen. Die epidemiologischen Parameter sowie die Wirksamkeit sind verbal synthetisiert. Während die Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis einer katalonischen Studie entnommen ist, basieren die Inzidenzen Pneumokokken-bedingter Sepsen sowie Pneumonien (0,0106 bei Kindern unter zwei Jahren) und Otitis media (1,18 bei Kindern unter zwei Jahren) auf Daten aus den USA. Die Letalität beträgt 0,4 % (Annahme). Die Folgeschäden gehen in den Entscheidungsbaum mit 30 % Taubheit nach Pneumokokken-bedingten Meningitiden und 16 % neurologischen Schäden nach Pneumokokken-bedingten Sepsen ein. Die Wirksamkeit des Konjugat-Impfstoffs ist der Primärstudie der NCKP entnommen: 89,1 % bei IPD (zehn Jahre Immunschutz), 22,7 % bei Pneumokokken-bedingten Pneumonien und 6,4 % bei Otitis media (zwei Jahre Immunschutz) sowie 23,2 % Reduzierung bei Paukenröhrchen (3,5 Jahre Immunschutz). Die Durchimpfungsrate wird mit 95 % und unerwünschte Impfreaktionen mit 5 % der Impfungen angenommen.

#### 3. Ökonomische Inputdaten

Die primären gesundheitsökonomischen Endpunkte sind gewonnene DALY und der monetäre Nutzen. Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist literaturbasiert. Für Taubheit wurde ein Behinderungsfaktor in Höhe von 0,333 und für geistige Behinderungen 0,361 angenommen. Ob die Autoren alle gemäß den gewählten Perspektiven relevanten Kostenkategorien einschließen, kann nicht beurteilt werden. Der Ressourcenverbrauch Pneumokokken-bedingter Erkrankungen ist der SOIKOS-Datenbank entnommen, ergänzt mit Schätzungen eines Expertenpanels. Die Kostendaten werden mit dem Diskontsatz 5 % aktualisiert. Die Autoren machen weder Angaben über die quantitative Leistungsanspruchnahme sowie die verwendeten Preise noch über die Zusammensetzung und Größe des Expertenpanels. Die Kosten des Impfprogramms setzen sich aus 50 Euro je Impfdosis, 3,99 Euro für die Applikation und 3 Euro für die Beratung zusammen. Die Behandlungskosten unerwünschter Impfreaktionen setzen sich aus 30 Euro für eine ärztliche Konsultation und 1,80 Euro für Verordnungen zusammen. Die Kosten des Einsatzes eines Paukenröhrchens wird auf 1.089,85 Euro und die Kosten des Einsatzes eines Cochlear-Implantats auf 30.050,61 Euro geschätzt. Die zusätzlichen pädagogischen Kosten für einen Zeitraum von zehn Jahren werden von den Autoren auf 9.425,07 Euro geschätzt. Die Autoren schließen private Fahrtkosten in Höhe von 6 Euro für jede ärztliche Konsultation ein. Die Schätzung der indirekten Kosten erfolgt auf Basis der Humankapitalmethode. Bei den Eltern fallen Arbeitszeitverluste an, je ärztlicher Konsultation ihrer Kinder vier Stunden und je Krankenhaustag 8 Stunden. Jeder Arbeitstag wird mit 17 Euro (46 Euro \* 0,3672 Erwerbsquote) bewertet.

#### 4. Modellergebnisse

Im Studienzeitraum sind in Katalonien zehn Episoden Pneumokokken-bedingter Meningitis, 43 Episoden Pneumokokken-bedingter bakteriämische Pneumonie, 167 Episoden Pneumokokken-bedingter Sepsis und andere IPD, 306 Episoden Pneumonie, 8.625 Episoden Otitis media, 553 Tympanostomien und zirka vier Todesfälle vermeidbar. Aus Kostenträgersicht refinanzieren sich lediglich 26 % der Impfkosten und aus gesellschaftlicher Perspektive 59 %. Die Kosten je gerettetes Lebensjahr betragen 111.899 Euro aus Kostenträgerperspektive bzw. 61.749 Euro aus gesellschaftlicher Perspektive. Die Kosten je DALY betragen 44.307 Euro aus gesellschaftlicher Sicht und 80.291 Euro aus Kostenträgersicht. Ferner berechnen die Autoren die Kosten je vermiedener Krankheitsperiode (hier nicht aufgelistet).

#### 5. Sensitivitätsanalyse

In der Sensitivitätsanalyse variieren die Autoren den Preis je Impfdosis, vervielfachen die indirekten Kosten um das 2,5fache und reduzieren die Inzidenz der Otitis media. Erwartungsgemäß verbessern sich die Kosten-Effektivitäts-Relationen bei Reduzierung des Impfstoffpreises und Erhöhung der indirekten Kosten. Der Break-even-Preis wird bei einem Impfstoffpreis von 26,90 Euro je Dosis erreicht. Eine Reduzierung der Inzidenz Otitis media um 50 % (87,5 %) verschlechtert das Kosten-Nutzen-Verhältnis um 15 % bzw. 27 %.

#### 6. Schlussfolgerungen der Autoren

Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass die Kosteneffektivität einer generellen Impfempfehlung für Neugeborene in Katalonien angemessen ist.

#### 7. Kommentar

Die Begründung der Auswahl der Vergleichsalternative keine Impfung ist implizit gegeben und stellt die gegenwärtige Vorgehensweise bei Pneumokokken-bedingten Erkrankungen dar. Es fehlen Angaben darüber, ob die Autoren eine systematische Literaturrecherche durchführten. Die Inzidenzen als auch die Wirksamkeit des Impfstoffs sind narrativ synthetisiert und selektiv verwendet. Die Auswahl epidemiologischer Parameter aus anderen Ländern wird von den Autoren vor allem mit dem Fehlen nationaler Daten begründet. Der Einfluss von Differenzen in den Primärstudien wird nicht quantifiziert. So ist die geringere Effektivität des Impfstoffs bei Otitis media gemäß der finnischen Studie nicht berücksichtigt. Auch wird die gleiche Serotypenabdeckung wie in den USA angenommen, obgleich zu vermuten ist, dass die Serotypenabdeckung des Impfstoffs in Europa niedriger ausfällt. Lediglich die gegebenenfalls geringere Inzidenz der Otitis media in Katalonien ist Gegenstand der Sensitivitätsanalyse; nicht jedoch die übrigen Inzidenzen, die Wirksamkeit des Impfstoffs bei IPD, Pneumokokken-bedingten Pneumonien und Tympanostomien, die Letalität als auch das Risiko von Folgeschäden nach Pneumokokken-bedingten Erkrankungen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Berechnung der DALY ist der Literatur entnommen, wird aber in der Sensitivitätsanalyse nicht untersucht. Gemäß den Perspektiven werden alle relevanten Kostenkategorien im Modell berücksichtigt. Die Dokumentation der verwendeten quantitativen Inanspruchnahme von Leistungen zur Behandlung Pneumokokken-bedingter Erkrankungen sowie deren Preise bzw. Honorierung ist innerhalb der Publikation sehr lückenhaft und wird nicht getrennt nach Quantitäten und Preisen dargestellt. Auch gibt es keinerlei Informationen über das Expertenpanel zur Quantifizierung der im Modell verwendeten Kostengrößen. Bis auf den Impfstoffpreis und die indirekten Kosten werden keine weiteren Kostengrößen der Sensitivitätsanalyse oder einer anderen statistischen Analyse unterzogen. Die Variation der Kostengrößen ist in der Sensitivitätsanalyse zudem so gewählt, dass sich die Effektivitätsrelation nur verbessern kann. Das Risiko einer ungünstigen Entwicklung der Variablen und deren Einfluss auf die Effektivitätsrelation wird von den Autoren nicht quantifiziert.

Die Autoren vergleichen ihre Ergebnisse mit denen ausgewählter anderer Publikationen. Der Transfer klinischer Ergebnisse aus anderen Ländern auf Katalonien ist lediglich partiell gelungen. Auch wird die Verallgemeinerung der Modellergebnisse von den Autoren nur ansatzweise diskutiert, indem einige Einschränkungen der Ergebnisinterpretation diskutiert werden. In der Diskussion greifen die Autoren den kurzen Zeithorizonts des Modells, die fehlende Berücksichtigung der

Effekte aus Herdenimmunität, die zunehmende Antibiotikaresistenz, die Serotypenverschiebung sowie die sozialen Unterschiede auf.

## **8. Interessenskonflikt**

Ein möglicherweise bestehender Interessenskonflikt der Autoren kann weitestgehend ausgeschlossen werden.

### **10.3.19 Ray (2006)<sup>375</sup>**

#### **1. Fragestellung und Methodik**

Die vorliegende Kosten-Effektivitäts-Analyse ist eine ex post Re-Evaluation der Evaluation aus dem Jahre 2000<sup>255</sup>. Ziel der Studie ist die Berechnung der Ist-Kosteneffektivität der ersten fünf Jahre nach Einführung der Impfung PCV7 (3 + 1) in den USA unter Berücksichtigung der Herdenimmunität aus gesellschaftlicher Perspektive. Während in der ursprünglichen Publikation eine hypothetische Geburtskohorte analysiert wurde, beschreiten die Autoren nun den Weg eines bevölkerungsbasierten Ansatzes, in dem die Effekte von PCV7 auf die gesamte Bevölkerung der USA in den Jahren 2000 bis 2004 untersucht werden.

#### **2. Epidemiologische und klinische Inputdaten**

Der klinische Endpunkt sind gerettete Lebensjahre, die mit 3 % jährlich diskontiert werden. Die Inzidenz IPD und Otitis media bei Kindern unter fünf Jahren sind der Primärstudie entnommen (siehe Tabelle 27). Die Inzidenz IPD bei Personen über fünf Jahre basiert auf Daten des ABCS-Programms der Jahre 1997 bis 1999. Die Letalität IPD entspricht der Primärstudie (Letalität Meningitis und Sepsis, Altersgruppe < 5: 5,1 % bzw. 0,8 %) oder den Daten der ABCS 1997 bis 1999. Die Letalität IPD der >65jährigen stieg zwischen 2000 und 2004 von 18 % auf 21 %, so dass angenommen wird, dass die Herdenimmunität vermehrt leichtere Krankheitsfälle verhindert. Im Modell geht die Letalität IPD bei den Altersgruppen fünf bis 15, 15 bis 45, 45 bis 65 und 65+ Jahre mit den Werten 0,2 %, 6,6 %, 3,4 % und 10,8 % ein. Nach Meningitis sind 13,0 % sowie 6,7 % der Kinder altersunabhängig von Taubheit bzw. Langzeit-Folgeschäden betroffen.

Die Inzidenz Pneumonie bei Kindern basiert auf Diagnosen der Versicherten der NCKP, da die Autoren der Auffassung sind, dass diese im Vergleich zu den nationalen Daten eher der Diagnostikstellung in der Primärstudie entspricht. Die Inzidenz Pneumonie bei Personen > 15 Jahre alt basiert auf Daten des CDC National Hospital Discharge Survey der Jahre 1997 bis 1999.

Zirka 70 % der Neugeborenen des Zeitraums 2000 bis 2004 erhielten drei oder mehr Impfdosen PCV7. Die Autoren nehmen an, dass die verbleibenden 30 % der Kinder, die keine oder nur ein bis zwei Impfdosen erhielten, auch keinen individuellen Immunschutz aufbauen. Die klinische Wirksamkeit von PCV7 ist mit Ausnahme Pneumonie der Primärstudie entnommen. Die klinische Wirksamkeit zu Pneumonie ist einer Folgestudie entnommen. Die Herdenimmunität wird mit Hilfe der Daten des ABCS-Programms auf Basis des Vergleichs der Jahre 1997 bis 1999 mit dem Studienzeitraum 2000 bis 2004 geschätzt (siehe Tabelle 27). Es wird angenommen, dass der Effekt der Herdenimmunität gänzlich auf dem PCV7 beruht. Im Zeitverlauf 2000 bis 2004 steigt die Herdenimmunität als Ergebnis der zunehmenden Impfrate an. Die Herdenimmunität bezüglich Pneumonie bleibt zunächst außen vor und wird nur in der Sensitivitätsanalyse analysiert.

**Tabelle 27: Inzidenz, klinische Wirksamkeit und Herdenimmunität (Ray 2006)**

Im Alter von ... bis unter ... Jahre	0-0,5	0,5-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-15	15-45	45-65	>65
<b>Inzidenz</b>										
Otitis media, leicht	48.000	137.000	107.000	67.000	54.000	42.000				
Otitis media, schwer	4.300	16.900	10.600	3.900	3.200	2.500				
CAP, ambulant	4.415	4.415	4.415	4.415	4.415	4.415				
CAP, stationär	165	165	165	165	165	165	41	107	372	2.309
Invasive Pneumokokken- Erkrankungen							5	11	21	60
Meningitis	13,8	13,8	5,0	1,7	0,7	0,4				
Sepsis	141,2	141,2	181,0	60,3	25,3	12,6				
<b>Klinische Wirksamkeit</b>										
Otitis media, leicht	2,7 %	4,3 %	8,0 %	3,2 %	3,2 %	3,2 %				
Otitis media, schwer	14,4 %	5,1 %	15,6 %	16,7 %	16,8 %	16,9 %				
CAP, ambulant						6 %				
CAP, stationär						6 %				
Invasive Pneumokokken- Erkrankungen	72 %	72 %	75 %	73 %	69 %	59 %				
<b>Herdenimmunität invasive Pneumokokken-Erkrankungen (ungeimpfte Personen)</b>										
Jahr 2000			5 %				12 %	20 %	4 %	4 %
Jahr 2001			38 %				15 %	27 %	12 %	16 %
Jahr 2002			65 %				28 %	37 %	20 %	29 %
Jahr 2003			65 %				34 %	39 %	21 %	30 %
Jahr 2004			65 %				38 %	47 %	20 %	36 %
<b>Herdenimmunität Pneumonie (ungeimpfte Personen)</b>										
Jahr 2000			0,4 %				2 %	3 %	1 %	1 %
Jahr 2001			3,2 %				2 %	4 %	2 %	2 %
Jahr 2002			5,6 %				4 %	5 %	3 %	4 %
Jahr 2003			5,6 %				4 %	5 %	3 %	4 %
Jahr 2004			5,8 %				5 %	6 %	3 %	5 %

CAP = ambulant erworbene Pneumonie, IPD = Invasive Pneumokokken-Erkrankungen

### 3. Ökonomische Inputdaten

Der ökonomische Endpunkt ist QALY (Verwendung nur in Sensitivitätsanalyse). Die QALY-Werte bei Kindern sind der eigens dafür erstellten Studie von Prossner et al.<sup>367</sup> entnommen (siehe Tabelle 28). Die übrigen QALY-Werte sind literaturbasierte Annahmen. Die QALY werden mit 3 % diskontiert.

**Tabelle 28: QALY je verhinderte Krankheitsepisode (Ray 2006)**

Im Alter von ... bis unter ... Jahre	0-5	5-15	15-45	45-65	>65
Otitis media, leicht	0,01				
Otitis media, schwer	0,36				
ambulant erworbene Pneumonie	0,19				
Bakteriämie	0,21				
Meningitis	0,76				
ambulant erworbene Pneumonie, stationär versorgt	0,007	0,009	0,010	0,010	
Invasive Pneumokokken-Erkrankungen		0,007	0,009	0,012	0,010

QALY = Quality Adjusted Life Year

Die Behandlungskosten als auch die nicht-medizinischen Kosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen sind aus der ursprünglichen Studie von Lieu et al.<sup>367</sup> entnommen und mittels des Konsumentenpreisindex auf das Jahr 2004 angepasst (siehe Tabelle 29). Der durchschnittliche Impfstoffpreis beträgt gemäß Auskunft des Herstellers 52 USD. Dazu kommen 9,15 USD für Ad-

ministration sowie 0,56 USD je Dosis zur Behandlung unerwünschter Impfreaktionen. Alle Kosten werden mit 3 % diskontiert.

**Tabelle 29: Kosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Ray 2006)**

Im Alter von ... bis unter ... Jahre	0-5	5-15	15-45	45-65	>65
<b>Behandlungskosten in USD</b>					
Otitis media, leicht	87				
Otitis media, schwer	727				
ambulant erworbene Pneumonie	413				
Bakteriämie	2.744				
Meningitis	14.369				
Taubheit	81.577				
Folgeschaden	420.923				
ambulant erworbene Pneumonie, stationär versorgt		5.370	8.081	9.177	8.746
Invasive Pneumokokken-Erkrankungen		6.686	9.764	12.416	9.466
<b>nicht medizinische Kosten in USD</b>					
Otitis media, leicht	159				
Otitis media, schwer	577				
ambulant erworbene Pneumonie	293				
Bakteriämie	392				
Meningitis	2.055				
Folgeschaden	231.121				

USD = amerikanische Dollar

#### 4. Modellergebnisse

Ohne Herdenimmunität sind je gerettetes Lebensjahr 112.000 USD aufzuwenden. Bei Berücksichtigung der Herdenimmunität sind es 7.500 USD je gerettetes Lebensjahr.

#### 5. Sensitivitätsanalyse

Eine univariate Sensitivitätsanalyse zeigt, dass die Kosteneffektivität robust in Bezug auf Variation der Variablen reagiert. Eine Halbierung des Effektes der Herdenimmunität IPD oder der Ausschluss der Otitis media verschlechtert die Kosteneffektivität auf 18.400 USD bzw. 24.200 USD je gerettetes Lebensjahr. Die Berücksichtigung des Effektes der Herdenimmunität Pneumonie macht die Impfung kostensparend. Werden nur die Behandlungskosten berücksichtigt, ergibt sich eine Kosten-Effektivitäts-Relation von 17.600 USD je gerettetes Lebensjahr. Bei Berücksichtigung des „worst-case“-Szenarios (nur Behandlungskosten, -50 % bei Herdenimmunität und ohne Otitis media) ergibt eine Kosteneffektivität von 48.600 USD je gerettetes Lebensjahr.

#### 6. Schlussfolgerungen der Autoren

Die Ergebnisse zeigen, dass sich nun fünf Jahre nach Einführung des Impfstoffs die Kosteneffektivität aus gesellschaftlicher Sicht günstiger darstellt als vor der Zulassung angenommen wurde.

#### 7. Kommentar

Die Begründung der Auswahl der Vergleichsalternative keine Impfung ist implizit gegeben und bildet die Situation vor Einführung des Impfstoffs ab. Die Inzidenzen als auch die Wirksamkeit des Impfstoffs sind der Primärstudie bzw. nationalen Datenquellen entnommen. Eine Serotypen-anpassung ist nicht notwendig, da die Primärstudie im gleichen Land durchgeführt wurde.

Die Behandlungskosten basieren auf dem eigenen „Setting“ der Autoren. In der Evaluation sind alle relevanten Kostenkategorien enthalten. Die Sensitivitätsanalyse der Kostendaten greift zu kurz.

Die Autoren vergleichen ihre Ergebnisse nicht mit denen anderer Autoren. Bedenken äußern sie in Bezug auf die Möglichkeit einer Serotypenverschiebung, wozu es bereits erste Evidenz gibt.

#### 8. Interessenskonflikt

Ein Interessenskonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

### 10.3.20 Salo (2005)<sup>415</sup>

#### 1. Fragestellung und Methodik

Die Studie analysiert die Kosteneffektivität, die Kosten-Nutzwert-Relation und die Break-even-Kosten einer generellen Impfung von Kindern mit dem 3 + 1 Impfschema PCV7 in Finnland. Die Zielpopulation umfasst eine hypothetische Neugeborenenkohorte mit 57.500 Kindern. Mit Hilfe der TreeAge-Pro-Software erstellen die Autoren ein Markov-Modell in Jahreszyklen und vergleichen die Kosten und die Endpunkte ungeimpfte versus geimpfte Kinder über die ersten fünf Lebensjahre aus Kostenträger und gesellschaftlicher Perspektive.

#### 2. Epidemiologische und klinische Inputdaten

Die medizinischen Endpunkte sind vermiedene vorzeitige Todesfälle bzw. gewonnene Lebensjahre. Vorzeitige Todesfälle sind mit einer Restlebenserwartung von 76 Jahren bewertet. Zukünftige Lebensjahre werden mit 3 % diskontiert. Die Inzidenz IPD basiert auf Daten des finnischen Labormelderegisters (1995 bis 2000) (siehe Tabelle 30). Die Letalität basiert auf Daten der mikrobiologischen Labore (1995 bis 2002). Die Folgeschäden nach Meningitis sind einer Metaanalyse entnommen (publiziert in 1982), die der Pneumonie einer finnischen Studie (publiziert in 1991). Da die Letalität Pneumonie bei Kindern sehr niedrig ist, wird im Modell angenommen, dass diese null beträgt. Die Inzidenz von Otitis media der Altersgruppe null bis zwei Jahre basiert auf der FinOM und die Altersgruppe null bis fünf Jahre auf einer Extrapolation aus Daten der FinOM sowie einer früheren finnischen Studie (publiziert 1982). Die Wirksamkeit PCV7 ist den beiden klinischen Studien entnommen (siehe Tabelle 30).

**Tabelle 30: Epidemiologische Parameter und Wirksamkeit PCV7 (Salo 2005)**

Variable	Basiswert
<b>Inzidenzen</b>	
Pneumokokken-Meningitis	0,0005250
Pneumokokken-Bakteriämie	0,0000240
Pneumokokken-Pneumonie	0,0002850
Otitis media	1,2200000
<b>Letalität Invasiver Pneumokokken-Erkrankungen</b>	
Letalität Invasiver Pneumokokken-Erkrankungen	1,40 %
Taubheit nach Meningitis	32,00 %
Folgeschaden nach Meningitis	4,00 %
<b>Wirksamkeit PCV7</b>	
Invasive Pneumokokken-Erkrankungen	89,10 %
Pneumonie	17,70 %
Otitis media	6,00 %
Tympanostomie / Adenotomie	20,30 %

#### 3. Ökonomische Inputdaten

Der gesundheitsökonomische Endpunkt ist QALY. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aus der Literatur abgeleitet (siehe Tabelle 31).

**Tabelle 31: Verlorene Pneumokokken-bedingte QALY (Salo 2005)**

	Quality Adjusted Life Year Verlust
Invasive Pneumokokken-Erkrankungen	0,006 Je Fall
Taubheit (erstes Jahr)	0,216 Je Jahr
Taubheit (Folgejahre)	0,054 Je Jahr r
Hörstörungen	0,054 Je Jahr
Pneumonie (ambulant)	0,004 Je Fall
Pneumonie (stationär)	0,006 Je Fall
Otitis media	0,005 Je Fall
Tympanostomie und / oder Adenotomie	0,005 Je Fall

Die Kosten je Impfdosis betragen im Modell 50,50 Euro (ohne Mehrwertsteuer) zuzüglich 1,60 Euro für Administration. Der Verkaufspreis beträgt ungefähr 84,00 Euro. Mit Verweis auf die

Erfahrungen innerhalb der FinOM wird angenommen, dass die Behandlung von Impfreaktionen vernachlässigbar ist.

Die Hospitalisierungsrate bei Pneumonie (51 %) ist einer finnischen Studie (im Jahre 1991 publiziert) entnommen. Die Inanspruchnahme ambulanter Operationen (Tympanostomien usw.) ist auf Basis sekundärer Daten (Finnish Care Register, 1996 bis 1999 sowie der Statistik der Social Insurance Institution) geschätzt. Die Inanspruchnahme von ärztlichen Leistungen bei Otitis media basiert auf der Analyse eines einzelnen Behandlungszentrums. Die übrige quantitative Inanspruchnahme von Leistungen wurde von zwei Experten geschätzt. Die Kosten je Leistungseinheit sowie die Fahrt- und Zeitkosten der Eltern (5,90 Euro) sind hauptsächlich den Unit costs of health care in Finland in 2000 entnommen.

Die Produktivitätsverluste umfassen Arbeitszeitverluste der Eltern aufgrund Krankheit ihrer Kinder sowie Verlust zukünftiger Erwerbsjahre aufgrund vorzeitigem Tod oder Hörverlust. Es wird angenommen, dass die übrigen Folgeschäden keine Produktivitätsverluste verursachen. Je Episode Otitis media verlieren die Eltern 1,3 Arbeitstage, je ambulanter Operation einen Arbeitstag und bei stationärer Behandlung Arbeitstage entsprechend der Verweildauer. Alle Preise sind auf das Jahr 2004 angepasst. Alle zukünftigen Kosten werden mit 3 % diskontiert.

**Tabelle 32: Behandlungskosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Salo 2005)**

<b>Krankheitsbild</b>	<b>durchschnittliche Kosten in Euro</b>
Meningitis	7.584
Bakteriämie	2.371
Pneumonie, stationär	2.127
Pneumonie, ambulant	537
Otitis media	99
Tympanostomie	855
Adenotomie	1.227
Tympanostomie / Adenotomie	1.267

#### 4. Modellergebnisse

Durch die Impfung mit PCV7 sind jährlich 60 IPD, 1.400 Pneumonien, 15.000 Episoden Otitis media sowie durchschnittlich 0,9 vorzeitige Todesfälle (= 26,9 gewonnene Lebensjahre) vermeidbar. Die Kosten-Nutzen-Relation beträgt aus Kostenträgersicht 0,53 und aus gesellschaftlicher Sicht 0,70. Je gewonnenes Lebensjahr müssen aus Kostenträger (gesellschaftlicher) Perspektive 210.792 Euro (134.986 Euro), je gewonnenes QALY 45.038 Euro (28.841 Euro) aufgewendet werden. Die Break-even-Kosten der Impfung (3 + 1 Impfdosen) betragen aus Kostenträgersicht 103 Euro und aus gesellschaftlicher Perspektive 138 Euro.

#### 5. Sensitivitätsanalyse

Die Autoren führen eine univariate Sensitivitätsanalyse durch. Die Kosteneffektivität reagiert sensibel auf Variation der Dauer des Immunschutzes, des Impfstoffpreises bzw. Anzahl Impfdosen, der Inzidenz, der Wirksamkeit und des Diskontsatzes. In einem Best-case-Szenario (drei Impfdosen, Immunschutz über zehn Jahre und dreifache Inzidenz Bakteriämie) ergibt sich die Kosten-Nutzen-Relation aus Kostenträger (gesellschaftlicher) Perspektive von 0,92 (1,38). Der Break-even-Preis liegt aus Kostenträger (gesellschaftlicher) Perspektive bei 50 % (70 %) vom Ausgangswert.

#### 6. Schlussfolgerungen der Autoren

Nach Auffassung der Autoren liegt die Kosteneffektivität in Finnland ohne Berücksichtigung der Herdenimmunität jenseits der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft.

#### 7. Kommentar

Die Wahl der Handlungsalternative erfolgte entsprechend der Situation vor Einführung einer generellen Impfung von PCV7. Die epidemiologischen und klinischen Daten basieren soweit wie möglich auf nationalen Daten. Eine Serotypenanpassung ist nach Ansicht der Autoren nicht not-

wendig unter der Annahme, dass die Serotypenverteilung der Länder (USA und Finnland) sehr ähnlich sind.

Alle entsprechend der Studienperspektive relevanten Kostenkategorien sind berücksichtigt, jedoch fehlen offensichtlich die Behandlungskosten von Folgeschäden. Die implizit angenommene Durchimpfungsrate von 100 % wird von den Autoren nicht begründet. Die Autoren stellen zwar nicht die quantitative Inanspruchnahme, wohl aber deren Preise dar. Die Sensitivitätsanalyse ist umfassend und bildet die Datenunsicherheit angemessen ab.

Die Autoren vergleichen ihre Ergebnisse mit allen zu PCV7 veröffentlichten gesundheitsökonomischen Evaluationen. Sie heben dabei hervor, dass die Inzidenzen Pneumokokken-bedingter Erkrankungen in Europa niedriger ausfallen als in den USA, und dass auch große Differenzen bezüglich der Letalität bestehen.

Ferner diskutieren die Autoren eine Reihe von Einschränkungen bei der Ergebnisinterpretation. In der Evaluation fehlt der zu erwartende Effekt der Herdenimmunität, aber auch der gegenteilige Effekt der Serotypenverschiebung. Nach Ansicht der Autoren ist die Evidenz beider Effekte noch zu schwach, um sie bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen.

## **8. Interessenskonflikt**

Ein Interessenskonflikt kann nahezu ausgeschlossen werden.

### **10.3.21 Weycker (2000)<sup>498</sup>**

#### **1. Fragestellung und Methodik**

Die Autoren evaluieren das Kosten-Nutzen-Verhältnis sieben verschiedener Impfstrategien in hypothetischen Kohorten von jeweils 1.000 Kindern über zehn Jahre in einem US-amerikanischen Setting. Die Szenarien werden gebildet, indem nicht zum frühest möglichen Zeitpunkt, sondern später geimpft wird (Impfstart im ersten, zweiten, dritten und vierten Lebenshalbjahr, dritten, vierten, fünften oder sechsten Lebensjahr). Das Impfschema umfasst 3 + 1 bei Kindern jünger als sieben Monate, zwei Impfdosen und einem Booster im zwölften bis 15. Lebensmonat für Kinder zwischen sieben und elf Monate alt, zwei Impfdosen für Kinder zwischen zwölf und 23 Monaten alt und eine Impfdosis für Kinder ab dem dritten Lebensjahr. Die Autoren begründen dieses Vorgehen mit der besseren Handhabbarkeit. In der Evaluation wird die gesamtgesellschaftliche Perspektive eingenommen. Das verwendete Modell wird nicht weiter spezifiziert.

#### **2. Epidemiologischer und klinischer Modellinput**

Als klinische Endpunkte sind vermiedene Krankheitsepisoden gewählt. Die Anzahl Krankheitsfälle Pneumonie und Otitis media ist einer von den Autoren durchgeführten retrospektiven Auswertung von Diagnosen in Abrechnungsdaten einer großen Krankenkasse in den USA entnommen. Zirka 1,2 Millionen Versicherte hatten einen Vertrag ohne Selbstbeteiligung. Eingeschlossen wurden alle Kinder unter zehn Jahre, die im Auswertungszeitraum vom 01.07.1997 bis 30.06.1998 durchgängig eingeschrieben waren. Die Altersgruppen in der Stichprobe mit 125.362 Kindern waren zahlenmäßig gleichförmig belegt.

In den ersten 23 Lebensmonaten reduziert der Impfstoff die Anzahl Episoden Otitis media und ambulant erworbener Pneumonie um 7 % bzw. 11 %. Die Anzahl notwendiger Tympanostomien (inklusive ähnlicher Maßnahmen, wie beispielsweise Adenotomie) geht um 20,3 % zurück. Es wird angenommen, dass der Immunschutz in den ersten fünf Lebensjahren zu 100 % anhält und sich zwischen dem fünften und elften Lebensjahr halbiert.

#### **3. Ökonomische Inputdaten**

Als ökonomischen Endpunkt bewerten die Autoren die Refinanzierung der Impfkosten. Die altersspezifischen Behandlungskosten der Pneumonie und Otitis media sowie die Inanspruchnahme von Tympanostomien sind der gleichen Stichprobe zur Auswertung der Anzahl Otitis media und Pneumonien entnommen. Es werden alle Kosten eingeschlossen, die im Zusammenhang mit den Diagnosen Otitis media oder Pneumonie und in der Nachfolgezeit von 15 Tagen nach ärztlicher Erstkonsultation entstehen. Die retrospektive Auswertung der Sekundärdaten ergibt, dass Kinder in den ersten zehn Lebensjahren kumuliert durchschnittlich 0,123 Tympanostomien und ähnliche

Maßnahmen in Anspruch nehmen. Die altersspezifischen Kosten fallen bei Otitis media in einer Bandbreite von 86 USD bis 100 USD, bei Tympanostomie zwischen 1.641 USD und 2.259 USD und bei ambulant erworbenen Pneumonien zwischen 146 USD und 503 USD an.

Der Arbeitszeitverlust der Eltern mit Kindern, die an Otitis media oder Pneumonie erkranken, ist der Literatur entnommen. Die Arbeitszeitverluste fallen in Höhe von 182 USD (Otitis media), 461 USD (Tympanostomie) und 274 USD (ambulant erworbene Pneumonie) an. Die Kosten je Impfdosis sind 52 USD zuzüglich 5 USD für Administration und Applikation.

Die quantitative Leistungsanspruchnahme und die Preise je Leistung werden von den Autoren nicht getrennt dokumentiert. Alle Kosten beziehen sich auf das Jahr 1999. Die Kosten werden mit 3 % diskontiert.

#### **4. Modellergebnisse**

In den ersten zehn Lebensjahren hatten die Kindern kumuliert durchschnittlich 5,066 Episoden Otitis media und 0,333 Episoden ambulant erworbener Pneumonien. Je früher die Kinder geimpft werden, je mehr Krankheitsepisoden sind vermeidbar. Mit zunehmendem Alter bei Impfbeginn sinken die vermeidbaren Episoden Otitis media von durchschnittlich 0,301 auf 0,139, Tympanostomie von 0,021 auf 0,008 und ambulant erworbene Pneumonie von 0,03 auf 0,015.

Bei Impfung in den ersten zwei Lebensjahren übersteigen die Impfkosten die Einsparungen bei den Behandlungskosten vermiedener Krankheitsepisoden, da im jüngeren Alter mehr Impfdosen zu verabreichen sind. Bei Kindern, bei denen bereits in den ersten sieben Lebensmonaten (zwischen dem siebten bis elften, zwölften bis 17. bzw. 18. bis 23. Lebensmonat) geimpft wird, übersteigen die Impfkosten die Einsparungen um 38,9 % (20,1 %, 13,2 % bzw. 4,3 %). Liegt der Impfbeginn zwischen dem 24. und 59. Lebensmonat, dann ist die Impfung kostensparend bzw. nahezu kostenneutral.

#### **5. Sensitivitätsanalyse**

In einer univariaten Sensitivitätsanalyse werden jeweils die Wirksamkeit des Impfstoffs, nachlassender Immunschutz, Anzahl der Krankheitsfälle, Behandlungskosten und indirekten Kosten um + / -50 % variiert sowie die administrativen Kosten der Impfung auf 13 USD erhöht. Erwartungsgemäß verschlechtern die ungünstigen Parameter die Kosten-Nutzen-Relation. Bei günstigen Parametern sind fast alle Impfstrategien kostensparend mit Ausnahme jener der Altersgruppen null bis elf Lebensmonate.

#### **6. Schlussfolgerungen der Autoren**

Die Impfung mit PCV7 reduziert die Anzahl Krankheitsepisoden substantiell. Der erwartete Nutzen ist altersabhängig in einer Bandbreite von -88 USD bis 31 USD je Impfling, d. h. Ersparnis je investierte USD in einer Bandbreite von 0,61 USD bis 1,54 USD.

#### **7. Kommentar**

Die Wahl der Handlungsalternative keine Impfung erfolgt entsprechend der Situation zur Zeit der Zulassung des Impfstoffs PCV7. IPD und weitere Pneumokokken-bedingte Erkrankungen sind ohne Begründung der Autoren aus der Evaluation ausgeschlossen. Die Quantifizierung der epidemiologischen Parameter erfolgt anhand von Sekundärdaten. Es fehlen statistische Analysen, die Informationen über die Qualität der Diagnosestellung in den Abrechnungsdaten geben. Die Autoren zeigen zudem nicht, ob die Studienteilnehmer der Primärstudie die Zielpopulation (Neugeborene in den USA) repräsentieren. Die Wirksamkeit ist einer Primärstudie entnommen. Die Annahme über die Dauer des Immunschutzes wird von den Autoren mit Verweis auf die Literatur über Impfstoffe ähnlichen Typs begründet. Die epidemiologischen und klinischen Parameter werden in der Sensitivitätsanalyse untersucht.

Offensichtlich sind alle für die Studienperspektive relevanten Kostenkategorien eingeschlossen, jedoch werden lediglich aggregierte Durchschnittskosten angegeben. Mit Ausnahme der Tympanostomie werden weder die quantitative Leistungsanspruchnahme noch die Kosten je Leistungseinheit angegeben. Die direkten Kosten sind einer eigens von den Autoren durchgeführten Analyse mit Sekundärdaten entnommen. Die indirekten Kosten sind literaturbasiert. Zur Bewer-

tung der Datenunsicherheit werden die Kosten in einer Sensitivitätsanalyse untersucht. Eine statistische Analyse der Kosten fehlt.

Die Autoren vergleichen ihre Ergebnisse mit denen anderer Autoren. Die Verallgemeinerung der Modellergebnisse hingegen wird von den Autoren nicht diskutiert. Die Autoren diskutieren eine Reihe von Einschränkungen bei der Ergebnisinterpretation. Im Vergleich zu einer anderen Studie, weist die vorliegende höhere Fallzahlen Otitis media und Pneumonie aus, jedoch niedrigere Behandlungskosten und geringere Impfkosten. Diese Unterschiede könnten aus einer breiteren Indikationsstellung und regionalen Unterschieden resultieren. Die Impfkosten hingegen implizieren bereits das Ergebnis von Preisverhandlungen. Zusätzlich fehlen in der Evaluation die Effekte des Impfstoffs bezüglich Herdenimmunität, schwer verlaufender und rezidivierender Krankheitsfälle, weiterer Pneumokokken-bedingter Erkrankungen, wie beispielsweise Sinusitis, die hier ausgeschlossen sind, und die zunehmende Verbreitung der Antibiotikaresistenz.

## **8. Interessenskonflikt**

Ein Interessenskonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

### **10.3.22 Wisloff (2006)<sup>508</sup>**

#### **1. Fragestellung und Methodik**

In der gesundheitsökonomischen Evaluation wird die Kosteneffektivität, die Kosten-Nutzwert-Relation und der Break-even-Preis einer generellen Impfpfehlung PCV7 im Vergleich zur Situation vor einer generellen Impfung in Norwegen untersucht. Die Impfung erfolgt im 3 + 1 Schema, Impfung im dritten, fünften, zwölften und 15. Lebensmonat. In einem Markov-Modell wird eine hypothetische norwegische Geburtskohorte (n = 55.000 Kinder) in Jahreszyklen über das ganze Leben hinweg (100 Jahre) analysiert. Angaben über die verwendete Software fehlen. Die Autoren nehmen die gesellschaftliche Perspektive ein.

#### **2. Epidemiologische und klinische Inputdaten**

Die epidemiologischen Parameter und die Wirksamkeit PCV7 sind der Literatur entnommen und mit Annahmen ergänzt. Alle zukünftigen Effekte werden mit 3 % diskontiert. Die Inzidenz von IPD basiert auf nationale Meldedaten Norwegian Surveillance System for Communicable Diseases. Die Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis (Bakteriämie) beträgt 0,00015 (0,00009) im ersten Lebensjahr und fällt im vierten Lebensjahr auf 0,00002. Die Letalität beträgt für Pneumokokken-Meningitis (Bakteriämie) in den ersten drei Lebensjahren 2,3 %, 6,7 % bzw. 12,5 % (4,2 %, 11,1 % bzw. 2,4 %). Als mögliche Folgeschäden nach Meningitis sind Hörverlust, neurologische Folgeschäden, Epilepsie und Hydrocephalus berücksichtigt. Die Autoren machen jedoch keine Angaben zur Risikorate.

Die Inzidenz konsolidierter Pneumonien beträgt 0,0016. Die Inzidenz Otitis media ist einer dänischen Studie entnommen und beträgt in den ersten vier Lebensjahren 0,22, 0,23, 0,22 bzw. 0,25. Das Risiko einer Mastoiditis beträgt in den ersten vier Lebensjahren 0,042 %. Die von eitriger Otitis media betroffenen Kinder leiden vorübergehend an Hörstörungen, wovon 5 % persistieren. Letztere erhalten ein Paukenröhrchen, davon 20 % mindestens ein Jahr, 25 % mindestens zwei Jahre und 2 % acht Jahre. Diese 2 % der Kinder mit Otitis media erleiden einen bleibenden Hörschaden.

Die Wirksamkeit PCV7 ist der NCKP-Studie entnommen (IPD 93,9 %, Pneumonie 17,7 %), die die Autoren mit Hilfe der Serotypenverteilung an norwegische Verhältnisse anpassen. Die Serotypenabdeckung IPD beträgt in den ersten vier Lebensjahren 80 % (beobachtet 51 %, 75 %, 70 % und 56 %). Die Wirksamkeit Otitis media ist der finnischen Primärstudie (6 %) entnommen. Eine Serotypenanpassung erübrigt sich, da die Verhältnisse in Finnland und Norwegen sehr ähnlich sind. Die Autoren nehmen an, dass die Geburtskohorte zu 100 % geimpft wird und dass der Immunschutz nur die ersten vier Lebensjahre anhält.

Im Modell ist der zu erwartende Effekt der Herdenimmunität (IPD der Altersgruppen 20 bis 39 Jahre: -32 %, 40 bis 64 Jahre: -8 % und 65+ Jahre: -18 %) berücksichtigt. Die Serotypenanpassung erfolgt mit norwegischen Daten (-8,9 %, -12,9 % bzw. -22,9 %).

### 3. Ökonomische Inputdaten

Da kaum Daten über die Kosten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen vorliegen, ist die Inanspruchnahme von Leistungen von zwei Expertengruppen (IPD und CAP: sechs Experten, Otitis media: drei Experten) geschätzt worden. Die Preise sind den Gebührenordnungen der ambulanten Versorgung sowie den DRG-Fallpauschalen der Norwegischen Krankenhäuser entnommen. Die sich daraus ergebenden Kosten sind aus der Tabelle 33 ersichtlich. Die Autoren stellen die quantitative Inanspruchnahme als auch deren Preise nicht separat dar. Der Impfstoffpreis ist der nationalen Preisliste der Apotheken entnommen und um die Mehrwertsteuer (24 %) reduziert.

Bei jeder pädiatrischen Krankheitsepisode bleiben die Eltern durchschnittlich drei Tage der Arbeit fern, so dass indirekte Kosten in Höhe von 522 Euro anfallen. Die indirekten Kosten betragen bei vorzeitigen Todesfällen sowie bei Betroffenen mit Epilepsie und neurologischen Folgeschäden jährlich 40.000 Euro (jeweils im Alter von 22 bis 60 Jahren). Alle Kosten sind mit dem durchschnittlichen Wechselkurs des Jahres 2004 (1 Euro = 8,37 NOK = Norwegische Kronen) umgerechnet und mit 3 % diskontiert.

**Tabelle 33: Kosten (direkte + indirekte) Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Wisloff 2006)**

Kosten in Euro	Kinder	Erwachsene
Meningitis	105.599	60.675
Bakteriämie	95.983	60.675
Pneumonie	40.804	
Otitis media	651	
Impfung, 3 + 1 Schema	455	
<b>jährliche Kosten in Euro</b>		
Epilepsie	15.595	
Hydrocephalus	7.708	
Mittelschwerer neurologischer Folgeschaden	277.581	
Schwerer neurologischer Folgeschaden	2.000.000	
Hörschaden	109.596	
Folgeschaden nach Otitis media (erste 5 Jahre)	14.860	
Folgeschaden nach Otitis media (nach 10 Jahren)	1.459	

Die gesundheitsbezogenen Lebensqualitätswerte zur Berechnung der QALY sind einer Datenbank aus den USA entnommen. Die Werte werden von den Autoren nicht angegeben.

### 4. Modellergebnisse

Mit einer generellen Impfpfempfehlung ergeben sich 69 gerettete Lebensjahre und 142 gewonnene QALY. Mit Herdenimmunität sind es 101 gerettete Lebensjahre und 175 QALY. Für jedes gerettete Lebensjahr sind 58.000 Euro und für jedes QALY 37.000 Euro aufzuwenden.

### 5. Sensitivitätsanalyse

Der Break-even-Preis von etwa 20 Euro je Dosis deckt auf, dass die Kosteneffektivität PCV7 stark vom Preis je Impfstoffdosis abhängt. Werden weder die indirekten Kosten noch die Herdenimmunität berücksichtigt, sind 311.000 Euro je gerettetes Lebensjahr bzw. 140.000 Euro je QALY aufzuwenden. Ein 3er-Impfschema, welches die indirekten Kosten einbezieht, ist dominant, d. h. die Impfung ist kostensparend.

In einer probabilistischen Sensitivitätsanalyse variieren die Autoren gleichzeitig 150 Parameter. Diese ergibt eine 19 % Wahrscheinlichkeit, dass die Kosteneffektivität unter dem Schwellenwert in Höhe von 51.000 Euro (425.000 NOK, gemäß den norwegischen Leitlinien für sozioökonomische Analysen) liegt.

### 6. Schlussfolgerungen der Autoren

Der Impfstoff ist kosteneffektiv unter der Voraussetzung, dass sich der Effekt der Herdenimmunität einstellt und ein Schwellenwert von 42.000 Euro je gerettetes Lebensjahr, wie es beispielsweise gemäß World Bank. Anderenfalls ist das Ergebnis ambivalent.

## 7. Kommentar

Die Wahl der Handlungsalternative keine Impfung erfolgt entsprechend der Situation vor Einführung einer generellen Impfung PCV7. Das 3er-Impfschema entspricht nicht dem der Primärstudie. Die epidemiologischen Parameter als auch die Wirksamkeit des Impfstoffs sind narrativ synthetisiert. Eine Serotypenanpassung wurde bei IPD und CAP nicht aber bei Otitis media vorgenommen. Die Autoren nehmen an, dass die Serotypenstruktur in Norwegen der in Finnland entspricht. Die Inzidenz Pneumonie könnte unterschätzt sein, da diese auf Basis Diagnosedaten eines einzelnen Krankenhauses berechnet wird. Zudem ist im Modell der Effekt der Herdenimmunität in Bezug auf Pneumonie nicht berücksichtigt. Diese beiden Effekte führen zu einer Unterschätzung der Kosteneffektivität.

Alle entsprechend der Studienperspektive relevanten Kostenkategorien sind offensichtlich berücksichtigt. Die implizit angenommene Durchimpfungsrate von 100 % wird von den Autoren nicht begründet. Die Autoren stellen die quantitative Inanspruchnahme als auch deren Preise nicht separat dar. Die Sensitivitätsanalyse ist umfassend und bildet die Datenunsicherheit angemessen ab.

Die Autoren vergleichen ihre Ergebnisse mit denen anderer Autoren. Die Inzidenz IPD ist in Norwegen ähnlich hoch wie in den übrigen europäischen Staaten, aber niedriger als in den USA. In vorliegendem Modell ist die Inzidenz Otitis media deutlich niedriger angesetzt als in anderen Studien. Auf der anderen Seite sind die Kosten der Gesundheitsversorgung deutlich höher als in anderen Ländern, so dass das Potential der Kostenersparnisse höher ist. Die Modellergebnisse lassen sich für Norwegen generalisieren, zumal die Autoren alle Modellvariablen sehr sorgfältig an die Verhältnisse in Norwegen anpassen.

Die Autoren diskutieren eine Reihe von Einschränkungen bei der Ergebnisinterpretation. Die epidemiologischen Daten aus dem norwegischen Melderegister unterschätzen die Krankheitslast in Bezug auf die Fallzahlen als auch Letalität. Weiterhin fehlen zuverlässige Daten über den Krankheitsverlauf Pneumokokken-bedingter Erkrankungen. Wenig ist bisher bekannt über den Effekt der Herdenimmunität bei Heranwachsenden. Auf der anderen Seite könnte eine Serotypenverschiebung den Impfeffekt insbesondere im Zeitverlauf mindern. Zuletzt führen die Autoren an, dass das Modell lediglich ein vereinfachtes Abbild der Realität ist.

## 8. Interessenskonflikt

Ein Interessenskonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

## 10.4 Zusammenfassende Diskussion

### 10.4.1 Studiendesign

In insgesamt 22 Studien wird die Strategie einer generellen Impfung mit PCV7 in einem ambulanten „Setting“ analysiert. In Abhängigkeit vom jeweiligen nationalen Gesundheitssystem wird die Impfung PCV7 durch das öffentliche Gesundheitssystem oder durch niedergelassene Ärzte verabreicht. Die Publikation von Lloyd<sup>260</sup> widmet sich zusätzlich der Evaluation der Impfung von Risikokindern. Die gesundheitsökonomische Evaluation der Autoren Sinha et al.<sup>451</sup> wurde ausgeschlossen, da diese sich auf Entwicklungsländer bezieht und daher für Deutschland nicht relevant ist.

Zehn Studien sind als Kosten-Nutzwert-Analyse (Kosten je gewonnenes QALY bzw. DALY), acht ausschließlich als Kosten-Effektivitäts-Analyse (Kosten je gerettetes Lebensjahr) und eine ausschließlich als Kosten-Nutzen-Analyse konzipiert. Zwei weitere Publikationen<sup>154, 286</sup> überarbeiten eine bereits publizierte Studie, indem diese mit der Herdenimmunität ergänzt wird. Einige Studien berechnen zudem einen Break-even-Preis bzw. die Break-even-Kosten (Impfstoffpreis inklusive Administration). Zwölf Studien richten sich ausschließlich auf die Perspektive eines Kostenträgers aus, eine ausschließlich auf die gesellschaftliche Perspektive und alle übrigen bilden beide Perspektiven ab.

Die Auswertung der Literatur zeigt, dass sich zwei Studien<sup>73, 260</sup> der gesundheitsökonomischen Evaluation der Impfpflicht in Deutschland widmen. Alle übrigen eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Evaluationen sind für andere Länder konzipiert. In der ersten deutschen Evaluation<sup>73</sup>, die im Jahre 2003 publiziert wurde, fehlt der Effekt der Herdenimmunität. Bedingt durch den Erkenntnisfortschritt über die Epidemiologie Pneumokokken-bedingter Erkrankungen sowie über PCV7 ist diese Evaluation zwischenzeitlich überholt. Die zweite Evaluation<sup>260</sup> aus dem Jahre 2007 berücksichtigt diese Aspekte, wenngleich erneut neue Evidenz zur Herdenimmunität<sup>375</sup> vorliegt.

Das Impfschema ist überwiegend entsprechend der Primärstudien als 3 + 1 gestaltet (siehe Tabelle 43). Ausnahmen bilden hier die Publikationen von Beutels<sup>25</sup>, de Wals<sup>109</sup>, Hueston<sup>194</sup>, Marchetti<sup>278</sup> und Melegaro<sup>291</sup>, die zumeist davon ausgehen, dass ein 2 + 1 Impfschema eine ähnlich hohe Effektivität aufweist wie das 3 + 1 Impfschema. Zwei Studien (Salo<sup>415</sup> und Wisloff<sup>508</sup>) gehen dieser Fragestellung in der Sensitivitätsanalyse nach.

Die Wirtschaftlichkeit unterschiedlicher Catch-up-Impfstrategien untersuchen die Autoren der Publikationen Asensi<sup>14</sup>, de Wals<sup>109</sup>, Ess<sup>132</sup>, Lebel<sup>240</sup> und Lieu<sup>255</sup>. Die Motivation ist differenziert zu betrachten. Zum einen stellt sich die Frage, ob bei Einführung die Impfung bei älteren Kindern nachgeholt werden sollte. Zum anderen könnte es gesundheitsökonomisch sinnvoll sein, nicht wie in der Primärstudie zum frühest möglichen Impfzeitpunkt (im zweiten Lebensmonat) zu starten. Einerseits benötigen ältere Kinder weniger Impfdosen, d. h. die Impfkosten sind niedriger. Andererseits setzt der Immunschutz später ein, aber im Verhältnis könnten die Kosteneinsparungen durch vermiedene Behandlungen größer sein. Die schon früh geäußerten Zweifel an der Kosten-Effektivität von Catch-up-Impfungen<sup>239</sup> werden von den Ergebnissen der relevanten gesundheitsökonomischen Evaluationen bestätigt. Die Kosteneffektivitäten der Catch-up-Varianten fallen bei Asensi<sup>14</sup>, de Wals<sup>109</sup>, Lebel<sup>240</sup> ungünstiger aus als das 3 + 1 Impfschema. In den Publikationen von Ess<sup>132</sup> und Lieu<sup>255</sup> sind die Ergebnisse nicht eindeutig.

Die Durchimpfungsrate ergibt sich aus dem Anteil geimpfter Kinder und wie viele Impfdosen entsprechend dem Impfschema verabreicht werden. In der Primärstudie der NCKP erhielten die Studienteilnehmer 83 % der vier gemäß Studienprotokoll notwendigen Impfdosen (Ø 3,32 Impfdosen je Kind). Der Umfang des „Up-Take“ hat Einfluss auf die Kosten-Effektivitäts-Relation, wenn unter unverändert angenommener Effektivität, weniger Impfdosen zu verausgaben sind. Auch stellte sich die Herdenimmunität in den USA bei einem „Up-Take“ von erheblich weniger als den theoretisch erforderlichen 100 % ein. Die von den Autoren gewählten bzw. angenommenen Durchimpfungsraten unterscheiden sich sehr stark. In keiner der identifizierten Publikationen wird der Einfluss unterschiedlicher Impfraten auf die Herdenimmunität in der Basisanalyse berücksichtigt oder in der Sensitivitätsanalyse untersucht.

## 10.4.2 Epidemiologisches Modell

Alle Studien arbeiten mit einem entscheidungsanalytischen Modell; meist mit einem Markov-Modell, einem etablierten Verfahren zur Modellierung von Krankheitsverläufen. Über die verwendete Software geben nur wenige Autoren Auskunft. Das herkömmliche Markov-Modell ist jedoch nur bedingt für die Modellierung der Herdenimmunität geeignet. Alle Altersjahrgänge gehen mit der gleichen Personenstärke in die Bewertung ein. In alternden Gesellschaften sind aber die älteren Jahrgänge erheblich stärker belegt als die aktuellen Geburtsjahrgänge. Im Ergebnis ergeben sich konservative Schätzungen der Kosteneffektivität. In den Publikationen Ford<sup>154</sup> und McIntosh 2005<sup>286</sup> wird die Herdenimmunität auf die aktuelle Stärke der höheren Altersjahrgänge angewendet, wengleich der Einfluss unterschiedlicher Jahrgangsstärke nicht Gegenstand der Sensitivitätsanalyse oder Diskussion ist.

Als Basis wird meist mit nationalen epidemiologischen Parametern ein epidemiologisches Ausgangsmodell konstruiert. Zur Geburt sind alle Kinder gesund. Jährlich (oder unterjährig) realisiert sich das Risiko Pneumokokken-bedingter Erkrankungen (Inzidenz). Mit Ausnahme der Arbeiten von Hueston<sup>194</sup> und Weycker<sup>498</sup> schließen alle Autoren Pneumokokken-Meningitis, Pneumokokken-Bakteriämie, ambulant erworbene Pneumonie und Otitis media ein. Weitere pneumokokken-bedingte Erkrankungen (z. B. Arthritis, Sinusitis, Endokarditis und Peritonitis) bleiben unberücksichtigt. Der Grund könnte in den fehlenden epidemiologischen Daten liegen. Über weitere Ausschlussgründe kann hier nur spekuliert werden.

Zu unterscheiden ist die Modellierung der direkten, individuellen Wirksamkeit von PCV7 bei den geimpften Kindern von der indirekten, kollektiven Wirkung, der Herdenimmunität, die sich bei ungeimpften Kindern als auch bei Erwachsenen zeigt. In den Modellen mit Herdenimmunität wird dementsprechend die komplette Lebenszeit abgebildet. Während ein Teil der Autoren einen Studienzeitraum des individuellen Immunschutzes von zehn Jahren (eine Studie mit 14 Jahren) wählt, beschränken sich acht Studien auf die Modellierung von fünf Jahren oder weniger und drei weitere wählen andere Zeiträume. Einige Autoren<sup>14, 46, 240, 255, 287</sup> konstruieren ihr Modell komplett unterjährig (z. B. eine Zykluslänge von einem Monat) oder zumindest das erste Lebensjahr (de Wals<sup>109</sup>). Die Unsicherheit bezüglich der Nachhaltigkeit führte zu unterschiedlichen Annahmen über einen nachlassenden Immunschutz (so genannter „waning effect“).

Insgesamt sechs Publikationen berücksichtigen in der Basisanalyse die Herdenimmunität und eine weitere in der Sensitivitätsanalyse. Davon modellieren zwei Studien die Herdenimmunität auch innerhalb der Altersjahrgänge der ungeimpften Kinder (Beutels<sup>25</sup> und Ray<sup>375</sup>).

## 10.4.3 Epidemiologische Parameter

Alle hypothetischen Zielkohorten unterscheiden sich von den Studienpopulationen der beiden Primärstudien, da diese einer anderen Grundgesamtheit angehören und die Studienteilnehmer durch das Studienprotokoll selektiert sind. Der Bias beim Transfer der Wirksamkeit aus der NCKP-Studie auf die gesamte USA oder auf Kanada mag noch vernachlässigbar sein, aber bei allen anderen, überwiegend europäischen Modellierungen ist es notwendig, neben nationalen Inzidenzen auch die nationalen Serotypenverteilung zu berücksichtigen. Analog gilt diese Aussage zur FinOM.

Die Inzidenzen der IPD, die Letalität der IPD sowie Folgeschäden nach IPD weichen zwischen den Publikationen stark voneinander ab (siehe Tabelle 34 und Tabelle 35). Zudem behindert die Verwendung unterschiedlicher Altersgruppen den Datenvergleich. In Tabelle 34 und Tabelle 35 finden sich gegebenenfalls Durchschnittswerte, die als einfache Mittelwerte errechnet sind. In den Publikationen wird der Begriff Bakteriämie – wie auch hier – synonym für Sepsis verwendet.

Bei der Pneumokokken-Meningitis weichen die Inzidenzen insbesondere in der Publikation von McIntosh<sup>287</sup> im Vergleich zu den übrigen Publikationen stark nach oben ab. Bei der Pneumokokken-Bakteriämie weichen jene Länder nach oben ab, in denen risikobehaftete ethnische Bevölkerungsgruppen leben (Ray<sup>375</sup>, Butler<sup>56</sup>, de Wals<sup>109</sup> und Hueston<sup>194</sup>). Ausnahmen bilden hier die Publikationen von Beutels<sup>25</sup> und McIntosh<sup>287</sup>. Eine Bewertung der Publikation von Navas<sup>321</sup> ist nicht möglich, da die verwendeten Inzidenzen unvollständig angegeben sind. Nur den wenigsten Autoren standen demnach epidemiologische Primärdaten für die Inzidenz der IPD, Letalität der IPD und Folgeschäden nach IPD als auch für die Serotypenverteilung IPD zur Verfügung. Die

Publikationen von Beutels<sup>25</sup>, Butler<sup>56</sup>, Claes<sup>73</sup>, Lieu<sup>255</sup>, Melegaro<sup>291</sup>, Salo<sup>415</sup> und Wisloff<sup>508</sup> können bezüglich der Inzidenz IPD auf Daten aus nationalen Melderegistern zurückgreifen. Bei der Serotypenverteilung der IPD sind es die Publikationen von Bos<sup>46</sup>, Claes<sup>73</sup>, Lieu<sup>255</sup>, Lloyd<sup>260</sup>, McIntosh<sup>287</sup> und Wisloff<sup>508</sup>. Das faktische Ausmaß der Serotypenanpassung ist lediglich der Publikation von McIntosh<sup>287</sup> zu entnehmen. Die Autoren Asensi et al.<sup>14</sup> und Marchetti<sup>278</sup> nehmen eine reduzierte Serotypenabdeckung an, letztere nur in der Sensitivitätsanalyse.

Das Risiko von langfristigen Folgeschäden nach Meningitis und die sich daraus ergebenden Behandlungskosten wird von einigen Autoren nicht modelliert (Marchetti<sup>278</sup>, de<sup>109</sup>, Lebel<sup>240</sup>, Ess<sup>132</sup> und Weyker<sup>498</sup>). Dieses Vorgehen führt zur Unterschätzung der Kosteneffektivität, d. h. dass sich die Kosteneffektivität schlechter darstellt, als sie in Wirklichkeit ist. Nach Pneumokokken-Bakteriämie sind Folgeschäden nur in den Publikationen von Claes<sup>73</sup>, Lloyd<sup>260</sup>, Navas<sup>321</sup> und Wisloff<sup>508</sup> berücksichtigt.

Höhere Unsicherheiten bestehen vor allem bezüglich der Zuverlässigkeit der Inzidenzen der ambulant erworbenen Pneumonien und von Otitis media, da für diese Krankheitsbilder epidemiologische Parameter in den meisten Ländern nur sehr eingeschränkt verfügbar sind. Die in den Publikationen verwendeten Parameter zu Pneumonie und Otitis media sind aus Tabelle 36 ersichtlich. Zum einen bestehen Probleme bei der Diagnosestellung, insbesondere bei der Pneumonie. Zum anderen standen den Autoren bestenfalls Sekundärdaten (meist Krankenhausdiagnosen oder Abrechnungsdaten) zur Verfügung oder sie übernahmen Inzidenzen aus anderen Ländern bzw. trafen Annahmen. Wenn Krankenhausdiagnosen zur Schätzung der Inzidenz der Pneumonie herangezogen werden, kommt es regelmäßig zu einer Unterschätzung der ambulant erworbenen Pneumonien, die häufig nur primärärztlich behandelt werden. Dieser Umstand erklärt zum Teil auch die großen Unterschiede in den Inzidenzen der Pneumonie. Die Inzidenzen der Pneumonie liegen im Vergleich in den Publikationen von Ray<sup>375</sup>, Beutels<sup>25</sup>, Butler<sup>56</sup>, Claes<sup>73</sup>, Asensi<sup>14</sup>, Lebel<sup>240</sup>, McIntosh<sup>287</sup> und Lieu<sup>255</sup> deutlich über der Marke 1.000 jährlichen Neuerkrankungen je 100.000 Personen.

Große Unsicherheit herrscht auch bezüglich der Inzidenz der Otitis media. Unabhängig vom Vorhandensein ethnischer Risikogruppen variieren die verwendeten Inzidenzen der Otitis media stark. Die Publikationen von Wisloff<sup>508</sup>, Beutels<sup>25</sup>, Marchetti<sup>278</sup> und Ess<sup>132</sup> gehen von sehr niedrigen Inzidenzen der Otitis media aus. Mastoiditis in Folge von Otitis media ist in den Publikationen von Claes<sup>73</sup> und Wisloff<sup>508</sup> berücksichtigt.

In einigen Modellen machen die Autoren zudem noch Annahmen über den Anteil von Pneumokokken am Erregerspektrum (Claes<sup>73</sup>, de Wals<sup>109</sup>, McIntosh<sup>287</sup>, Melegaro<sup>291</sup>). Alle epidemiologischen Parameter werden narrativ synthetisiert. Differenzen in den Datenquellen werden von den Autoren kaum erörtert und auch nicht in der Sensitivitätsanalyse analysiert.

Die Bewertung der Inzidenzen Pneumokokken-bedingter Erkrankungen im Erwachsenenalter gestaltet sich schwierig, da in drei Publikationen<sup>154, 260, 286</sup> statt Inzidenzen nur die Anzahl Fälle angegeben werden. In einer Publikation<sup>508</sup> werden diese epidemiologischen Werte gar nicht angegeben. Bei den verbleibenden drei Publikationen<sup>25, 291, 375</sup> unterscheiden sich die Inzidenzen nur wenig. Die in den Modellierungen eingesetzten Letalitäten Pneumokokken-bedingter Erkrankungen im Erwachsenenalter weichen stark voneinander ab. Eine Überschätzung der Letalität in Folge von CAP lässt sich bei der Publikation von McIntosh<sup>286</sup> nicht ausschließen, die zu einer Überschätzung der Kosteneffektivität führt, d. h. dass die Kosteneffektivität sich besser darstellt als sie in Wirklichkeit ist.

#### 10.4.4 Individualimmunschutz

Obgleich alle Publikationen die klinische Wirksamkeit von PCV7 aus den beiden Primärstudien ableiten, variiert die in den Modellen verwendete individuelle Wirksamkeit stark (siehe Tabelle 34, Tabelle 35 und Tabelle 36). Das gilt insbesondere in Bezug auf die ambulant erworbenen Pneumonien. Die klinische Wirksamkeit von PCV7 in Höhe von 17,7 % bezieht sich in der Primärstudie der NCKP nur auf mit bildgebenden Verfahren bestätigte Pneumonien. Bei klinisch diagnostizierten Pneumonien beträgt die Wirksamkeit von PCV7 lediglich 6 %. Einige Autoren<sup>46, 56, 109, 132, 260, 278, 291, 299, 415, 498, 508</sup> legen hospitalisierte Pneumonien als radiologisch bestätigte Pneumonien aus und unterscheiden zwischen primär- und sekundärärztlich versorgten Pneumonien, um darauf die höhere Wirksamkeit anzuwenden. Die Wirksamkeit von PCV7 in Bezug auf klinisch diagnostizier-

te Pneumonien liegt mit 6 % im Rahmen der Wirksamkeit von PCV7, die sich auch bei der Otitis media zeigt. In drei Publikationen<sup>25, 287, 375</sup> werden alle ambulant erworbenen Pneumonien als klinisch diagnostiziert ausgelegt, um darauf die Wirksamkeit von 6 % anzuwenden. Eine Überschätzung lässt sich bei den Publikationen von Asensi<sup>14</sup>, Claes<sup>73</sup>, Lebel<sup>240</sup>, Lieu<sup>255</sup> und Navas<sup>321</sup> nicht ausschließen. Andererseits zeigen die Autoren Grijalva et al.<sup>171</sup>, dass die Hospitalisierung bei CAP in allen Altersgruppen erheblich stärker zurück als auf Basis der klinischen Studien zu erwarten war.

Die meisten Publikationen berücksichtigen nicht, dass die Effektivität von PCV7 stark von der nationalen Serotypenstruktur abhängt, was zu einer Überschätzung der Kosteneffektivität führt.

Die Nachhaltigkeit des Immunschutzes verbleibt unsicher. Einigermaßen sichere Erkenntnisse sind erst in Zukunft zu erwarten. In einigen Publikationen ist ein nachlassender Immunschutz berücksichtigt. Dazu gehören die Publikationen von Asensi<sup>14</sup>, Beutels<sup>25</sup>, Bos<sup>46</sup>, Claes (nur die Sensitivitätsanalyse)<sup>73</sup>, de Wals<sup>109</sup>, Lebel<sup>240</sup>, Lloyd<sup>260</sup>, Marchetti<sup>278</sup>, McIntosh<sup>287</sup>, Melegaro<sup>291</sup> und Weyker<sup>498</sup>.

### 10.4.5 Herdenimmunität

In den Publikationen vor Mitte 2003 konnte die Herdenimmunität mangels Evidenz nicht berücksichtigt werden. Eine Übersicht der relevanten Publikationen ist der Tabelle 37 zu entnehmen. Alle Publikationen verwenden ein statisches Modell anstelle eines dynamischen, so dass die Übertragung von Pneumokokken und die Kolonisierung nicht modelliert sind. Die Berücksichtigung der Herdenimmunität erfolgt in Bezug auf die Epidemiologie und Methodik sehr unterschiedlich, so dass ein Vergleich der Publikationen schwierig ist. In der Publikation von Wisloff<sup>508</sup> bleibt der Effekt der Herdenimmunität auf die ambulant erworbenen Pneumonien außen vor. In der Publikation von Ray<sup>375</sup> wird angenommen, dass keine nennenswerte Letalität im Rahmen der ambulant erworbenen Pneumonien auftritt. Die nationale Serotypenstruktur ist außer bei Ray<sup>375</sup> explizit nur in den Publikationen von Lloyd<sup>260</sup> und Wisloff<sup>508</sup> berücksichtigt. Auch werden sehr unterschiedliche Raten der Herdenimmunität in den Publikationen verwendet.

### 10.4.6 Inanspruchnahme

Markov-Modelle definieren einen Krankheitsverlauf als eine Abfolge von Übergängen zwischen diskreten Gesundheitszuständen, Gesundheitsstadien bzw. Schweregraden. In den vorliegenden Publikationen werden die Gesundheitszustände nach Lokalisation der Infektion (Hirnhäute, Blut, Lunge und Mittelohr), mit wenigen Ausnahmen aber nicht nach Krankheitsschweregraden differenziert. In einigen Publikationen übernimmt stellvertretend die Inanspruchnahme von Leistungen (Anteile ambulanter und stationärer Versorgung der CAP, Inzidenz Tympanostomie usw.) diese Funktion. So vermischt sich bei den meisten Autoren das epidemiologische Basismodell mit der Inanspruchnahme von Leistungen<sup>14, 109, 240, 321, 375, 415, 498</sup>.

Die Krankheitskosten der Pneumokokken-bedingten Erkrankungen sind stark vom Erkrankungsrisiko und von der jeweiligen Krankheitsschwere abhängig. Die Behandlungskosten invasiver Pneumokokken-Erkrankungen, wie beispielsweise Meningitis oder Bakteriämie, sind bedingt durch die erforderliche stationäre Versorgung hoch, aber die Erkrankung an sich ist selten. Andererseits sind die Behandlungskosten bei nicht-invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, wie beispielsweise Otitis media, eher niedrig, da diese überwiegend primärärztlich behandelt werden können. Otitis media tritt aber derart häufig auf, dass so gut wie kein Kind in seinen ersten Lebensjahren davon verschont bleibt. Die ambulant erworbenen Pneumonien bilden das Mittelfeld zwischen den nicht invasiven und invasiven Pneumokokken-Erkrankungen. Leichte Lungenentzündungen können primärärztlich versorgt werden, schwere und bakteriämisch verlaufende Pneumonien müssen hingegen stationär versorgt werden. Das Versorgungsmanagement Pneumokokken-bedingter Erkrankungen und damit die quantitative Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen werden von den meisten Autoren ad hoc mittels Annahmen oder mit Hilfe von einem Expertenpanel konstruiert. Die nur ansatzweise vorhandene Dokumentation der Leistungsanspruchnahme in den Publikationen, erschwert durch die oben erläuterte Vermischung von Epidemiologie und Inanspruchnahme, führt dazu, dass hier nicht untersucht werden kann, ob sich beispielsweise das Versorgungsmanagement bei Pneumonie, insbesondere der Anteil der Hospi-

alisierung, zwischen den Ländern unterscheidet. Auch ist die Variation der Inanspruchnahme von Leistung in keiner Publikation Gegenstand der Sensitivitätsanalyse.

Die Ergebnisse aus der NCKP zeigen, dass der Schweregrad der Pneumokokken-bedingten Erkrankungen in der geimpften Studiengruppe zurückgeht. Der Anteil rezidivierender Otitis media Fälle und die Anzahl der Episoden schwerer Pneumonien gehen zurück und damit die stationären Aufenthalte sowie die Anzahl der erforderlichen Parazentesen und Myringotomien. In einigen Publikationen ist der mögliche Krankheitsverlauf der Pneumonie und Otitis media und das Versorgungsmanagement umfassender modelliert und die reduzierte Inanspruchnahme wird in den Publikationen von Asensi<sup>14</sup>, Claes<sup>73</sup>, de Wals<sup>109</sup>, Lebel<sup>240</sup>, Lieu<sup>255</sup>, Navas<sup>321</sup>, Salo<sup>415</sup> und Weycker<sup>498</sup> zumindest ansatzweise modelliert (siehe Tabelle 40). Bei allen übrigen Publikationen resultiert die Vernachlässigung in einer Unterschätzung der Kosteneffektivität. Diese Vorgehensweise ist offensichtlich auch ein Indiz dafür, dass die Otitis media in einigen Ländern als weniger schwerwiegend und damit als nicht entscheidungsrelevant eingestuft wird.

### 10.4.7 Gesundheitsökonomisches Modell

In insgesamt zehn Publikationen wird die Methodik der Kosten-Nutzwert-Analyse gewählt. Die QALY bzw. DALY-Bewertungen werden mit Ausnahme der Publikation von Ray<sup>375</sup> von allen Autoren literaturbasiert vorgenommen. Bei Ray<sup>375</sup> steht eine spezielle Studie<sup>367</sup> zur Bewertung Pneumokokken-bedingter Erkrankungen zur Verfügung. Eine Diskontierung zukünftiger Kosten nahmen alle Autoren und eine Diskontierung gewonnener Lebensjahre als auch QALY nahmen bis auf wenige Ausnahmen auch fast alle Autoren vor. Die eingesetzten Diskontraten für die Kosten liegen zwischen 3 % und 6 %. Für die Effekte setzen die Autoren meist geringere Raten ein (zwischen 0 % und 6 %). Die sehr unterschiedlichen Raten (siehe Tabelle 38) erschweren einen Vergleich der Ergebnisse.

Die nachfolgende Diskussion fokussiert die Methodik der Kostenschätzung und weniger den Vergleich der Kosten je Indikation. Die relevanten, direkten, medizinischen Kosten aus Perspektive der Kostenträger werden in allen Studien berücksichtigt mit Ausnahme der Behandlung von Folgeschäden (wie oben bereits erläutert). Methodisch gehen die Autoren sehr unterschiedlich vor. Ziel ist immer, die Behandlungskosten möglichst so zu schätzen, dass diese die nationalen Gegebenheiten repräsentieren. Am häufigsten werden daher die Kostenschätzungen durch Expertenpanel vorgenommen (Asensi<sup>14</sup>, Bos<sup>46</sup>, Ess<sup>132</sup>, Lebel<sup>240</sup>, Marchetti<sup>278</sup>, McIntosh<sup>287</sup>, Navas<sup>321</sup>, Salo<sup>415</sup> und Wisloff<sup>508</sup>). Die Expertenpanels konstruieren das Versorgungsmanagement Pneumokokken-bedingter Erkrankungen, dass anschließend mit Preisen je Einheit aus der nationalen Statistik, Gebührentabellen und ähnlichen Quellen vervollständigt wird. Sehr häufig verwenden die Autoren auch Auswertungen von Sekundärdaten in Form von Abrechnungsdaten, Krankenkassendaten und Krankenhausdaten (Beutels<sup>25</sup>, Claes<sup>73</sup>, Hueston<sup>194</sup>, Lieu<sup>255</sup>, Lloyd<sup>260</sup>, Moore<sup>299</sup>, Ray<sup>375</sup> und Weycker<sup>498</sup>). Die Autoren Wals et al.<sup>109</sup> können auf eine nationale Kostenstudie zurückgreifen, die Autoren McIntosh<sup>287</sup> und Melegaro<sup>291</sup> auf Referenz- bzw. Standardkosten, die Autoren Butler et al.<sup>56</sup> erstellten eine literaturbasierte ad hoc Kostenschätzung und die Autoren Ford et al.<sup>154</sup> adaptierten Kostendaten eines anderen Landes. Die Autoren ergänzen die Preise bzw. Kosten je Einheit mehr oder weniger mit Annahmen oder kombinieren Schätzmethode, die hier nicht näher erörtert werden. Die Übersicht zeigt, dass die Autoren größtenteils auf umfangreiche empirische Kostenstudien verzichteten. Offen bleibt die Frage, ob diese Vorgehensweisen zeitlichen oder finanziellen Restriktionen geschuldet sind.

Die Entscheidungsrelevanz von privaten Zuzahlungen, nicht-medizinischen Kosten und auch indirekten Kosten wird in einigen Ländern offensichtlich erheblich geringer eingeschätzt als jene der direkten medizinischen Behandlungskosten. Private Zuzahlungen werden nur in drei (Beutels<sup>25</sup>, Lieu<sup>255</sup> und Ray<sup>375</sup>), private Fahrtkosten in vier (Asensi<sup>14</sup>, Navas<sup>321</sup>, Ray<sup>375</sup> und Salo<sup>415</sup>), Kinderkrankenpflege in zwei (Bos<sup>46</sup> und Lloyd<sup>260</sup>) und zusätzliche pädagogische Kosten in zwei (Bos<sup>46</sup>, Ess<sup>132</sup>, Lieu<sup>255</sup> und Navas<sup>321</sup>) Publikationen berücksichtigt. Indirekte Kosten finden nur in elf Publikationen<sup>14, 46, 73, 194, 240, 255, 287, 321, 375, 415, 498</sup> Eingang in Form von Arbeitszeitverlusten der Eltern kranker Kinder entsprechend dem Friktionskostenansatzes und in sechs<sup>14, 73, 194, 240, 255, 375, 415</sup> in Form von Produktivitätsverlusten aufgrund vorzeitiger Sterbefälle entsprechend der Humankapitalmethode.

In der Literatur herrscht Uneinigkeit darüber, ob die Berücksichtigung von Produktivitätsverlusten aufgrund vorzeitiger Sterbefälle im Koeffizienten Kosten je gewonnenes Lebensjahr oder Kosten je QALY / DALY eine Doppelzählung bewirkt. So wird diese Ansicht in der Übersichtsarbeit von Beutels et al.<sup>28</sup> vertreten.

### 10.4.8 Impfkosten

Der Impfstoff PCV7 ist hochpreisig, wengleich durchaus auf ähnlichem Preisniveau neuerer Impfstoffe, wie beispielsweise HIB (konjugiert) oder der Varizellen-Impfstoff. In den Publikationen werden teilweise Apotheken-Verkaufspreise und teilweise Verhandlungspreise genutzt. Eine Übersicht gibt die Tabelle 39. Zur besseren Vergleichbarkeit sind die Impfstoffpreise mit dem PPP\$ 2006 (Purchasing Power Price, Kaufpreisparitäten in USD) vereinheitlicht<sup>134</sup>. Die Impfstoffpreise variieren im Vergleich weiterhin stark (bedingt durch die Annahmen der Autoren aber auch durch die nationalen Gegebenheiten).

In den meisten Ländern wird auf Arzneimittel häufig in Abhängigkeit von Verschreibungspflicht oder Erstattungsfähigkeit keine (Australien, Kanada, UK und USA) oder eine reduzierte Mehrwertsteuer (Belgien, Finnland, Italien, Niederlande, Spanien und Schweiz) erhoben. Ausnahmen sind in Europa die Länder Deutschland, Norwegen, Österreich und die Slowakische Republik<sup>54</sup>. Zur Vermeidung von Verzerrung reduzieren die Publikationen von Wisloff<sup>508</sup> und Salo<sup>415</sup> den Impfstoffpreis um die Mehrwertsteuer. Im Ergebnis weisen die Publikationen Asensi<sup>14</sup>, Bos<sup>46</sup>, Beutels<sup>25</sup>, Claes<sup>73</sup>, Ess<sup>132</sup>, Lloyd<sup>260</sup>, Marchetti<sup>278</sup> und Navas<sup>321</sup> im Vergleich aufgrund der schlechteren Ausgangsbedingungen zu den übrigen Publikationen zum Teil erheblich ungünstigere Kosten-Effektivitäts-Relationen aus.

Die Kosten der Administration schwanken sehr stark. Vier Publikationen<sup>194, 240, 278, 508</sup> lassen diese Kosten unberücksichtigt und in den übrigen variieren diese zwischen 1,60 Euro in Finnland<sup>415</sup> und 10 GBP in UK<sup>287</sup> in Abhängigkeit davon, wie gut sich PCV7 in das bestehende Impfprogramm einbinden lässt und ob die Impfung durch das öffentliche Gesundheitssystem oder durch niedergelassene Ärzte verabreicht und inwieweit die Applikation zusätzlich honoriert wird.

Die Möglichkeit unerwünschter Impfreaktionen wird nur in wenigen Publikationen berücksichtigt (Bos<sup>46</sup>, de Wals<sup>109</sup>, Ess<sup>132</sup>, Lieu<sup>255</sup>, Marchetti<sup>278</sup>, Navas<sup>321</sup> und Ray<sup>375</sup>). Daher kommt es in den anderen Publikationen zu einer Überschätzung der Kosteneffektivität, die insgesamt nach Meinung der übrigen Autoren eher von nachrangiger Entscheidungsrelevanz ist. Zu einem anderen Ergebnis kommen die Autoren Lieu et al.<sup>252</sup>. In 2,8 % der Impfungen in den ersten achten Lebensmonaten kommt es zu Nebenwirkungen, die zusätzliche ärztliche Besuche erfordern. Je Impfung ergaben sich direkte medizinische Kosten von 2,91 USD, direkten, nicht-medizinischen Kosten von 0,74 USD sowie Arbeitszeitverluste in Höhe von 4,05 USD.

### 10.4.9 Kosteneffektivität

Die Tabelle 43 gibt eine Übersicht über die Kosteneffektivitäten aus Perspektive der Kostenträger, die in den jeweiligen Publikationen ermittelt werden. Die Publikationen bestätigen allesamt – auch ohne Berücksichtigung der Herdenimmunität –, dass mit PCV7 die Morbidität zurückgeht. Die Kosten-Effektivitäts-Relation liegt jeweils an der Grenze oder jenseits der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft. Erst der Effekt der Herdenimmunität bringt die Kosten-Effektivitäts-Relation unterhalb eines virtuell vorhandenen Schwellenwerts für die Zahlungsbereitschaft bzw. nahe an die Kostenneutralität.

Zur besseren Vergleichbarkeit sind in Tabelle 43 auch die Budgetwirkungen aufgeführt. Die Ersparnis ist von den Impfkosten abgezogen, so dass die Rate „ungedeckt“ wiedergibt, wie viel Prozent von jeder investierten Geldeinheit beim Kostenträger verbleiben. Die Behandlungskosten je IPD-Fall sind zwar hoch, aber die Fallzahlen niedrig. Das schlägt sich auch in der Budgetwirkung nieder. Im Durchschnitt werden bei IPD 5,7 % (Bandbreite: 1,7 % bis 12,4 %) der Impfkosten durch die Vermeidung zukünftiger Behandlungskosten refinanziert. Bei den ambulant erworbenen Pneumonien beträgt dieser Durchschnitt hingegen 9,6 % und bei Otitis media 14,1 %. Die individuelle Wirksamkeit führt im Durchschnitt zu einer Refinanzierung der Impfkosten in Höhe von 25,2 %. Da die Autoren die Evaluation der individuellen Wirksamkeit methodisch sehr ähnlich durchführten, ist diese – wengleich vorsichtige – Durchschnittsbetrachtung möglich.

Wie bereits erläutert, divergieren die Epidemiologie und Methodik im Rahmen der Herdenimmunität zwischen den Publikationen stark. Im Durchschnitt refinanziert die Herdenimmunität 47,3 % (Bandbreite: 2,2 % bis 88,4 %) der Impfkosten. In keiner Publikation werden die Effekte der Herdenimmunität in der Sensitivitätsanalyse untersucht.

#### 10.4.10 Limitationen

Die Autoren erörtern einige Limitationen der Evaluationen. Nach Ausschluss der länder- bzw. autorenspezifischen, bleiben drei länderübergreifende Limitationen übrig. Der Ausschluss weiterer Pneumokokken-bedingter Erkrankungen, wie beispielsweise Arthritis, Sinusitis, Endokarditis und Peritonitis, führt zu einer Unterschätzung der Kosteneffektivität. In Bezug auf die individuelle und kollektive Wirksamkeit diskutieren viele Autoren die Möglichkeit einer Serotypenverschiebung, die den Impfeffekten entgegenwirken. Der günstige Einfluss der Impfung mit PCV7 auf die drohende Ausbreitung der Antibiotikaresistenz bildet hingegen nach Meinung der Autoren einen Gegenpol. Leider fand sich keine Publikation, die wenigstens ansatzweise die Auswirkungen der Antibiotikaresistenz quantifiziert.

#### 10.4.11 Interessenskonflikte

Ein potenzieller Interessenskonflikt besteht immer dann, wenn ein Autor finanzielle oder persönliche Beziehungen zu Dritten hat, deren Interessen von der Publikation positiv und negativ betroffen sein könnten. Unter finanziellen Verbindungen sind beispielsweise Beschäftigungsverhältnisse, Mitarbeit in Primärstudien, Beratungstätigkeiten, Aktienbesitz, Honorare für Vorträge oder Konferenzbeiträge, Mitgliedschaft in Fachgesellschaften, Autor / Mitautor von Leitlinien, Studienunterstützungen oder andere Drittmittel zu verstehen. Zur Einschätzung ist daher einerseits in den Publikationen die Offenlegung von Seiten der Autoren und andererseits ist eine möglichst detaillierte Dokumentation der Methodik der Evaluation und der verwendeten Daten in der Publikation gefordert, so dass diese durch Dritte transparent nachvollzogen werden können. Die Publikation der Evaluation in Fachzeitschriften mit einem Refereeverfahren, die die Qualität der publizierten Beiträge sichert, erhöht die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse.

Interessenskonflikte lassen sich nicht bei allen hier vorliegenden Publikationen vollständig ausschließen. Bei einer Publikation<sup>240</sup> fehlen Angaben über einen möglicherweise bestehenden Interessenskonflikt. Bei sechs Publikationen<sup>255, 260, 286, 287, 375, 415</sup> steht mindestens ein Autor in direkter Verbindung zum Hersteller, als Mitglied des Projektteams der Primärstudien oder als Mitarbeiter des Unternehmens. Die Autoren von sieben Publikationen<sup>14, 73, 109, 132, 154, 498, 508</sup> geben an, dass sie vom Hersteller Unterstützung finanzieller Art erhielten. Bei acht Publikationen<sup>25, 46, 56, 194, 278, 291, 299, 321</sup> lassen sich mögliche Interessenskonflikte weitestgehend ausschließen, da sie öffentlichen Institutionen angehören oder die finanziellen Mittel für die Erstellung der Evaluationen von öffentlicher Seite erhielten. Der Stellenwert von Interessenskonflikten ist jedoch auch vor dem Hintergrund zu bewerten, dass außer bei öffentlichen, aus Steuermitteln finanzierten Studien Interessenskonflikte regelmäßig nicht auszuschließen sind. Hinsichtlich der Methodik und Verwendung von Primär- und Sekundärdaten geben die eingeschlossenen Studien eher ein einheitliches Bild.

**Tabelle 34: Übersicht Inzidenz der Meningitis, Letalität und Folgeschäden bei Kindern**

	Erstautor	Inzidenz je 100.000				experimentelle Wirksamkeit	Serotypen- anpassung	Letalität	Folge- schäden	Nachlassender Immunschutz	
		1. LJ	2. LJ	3.-5. LJ	6.-10.LJ					% pro Jahr	Zeitraum
1	Lloyd	10	10	2	5	92,0 %	Ja	7,5 %	20,7 %	1 %, 5 %	0-5, 6-10
2	Wisloff	16	2	2		93,0 %	80%	9,3 %	N. a.		
3	Ray	14	5	1		84,0 %		5,1 %	19,6 %		
4	Beutels	17	13	4	1	93,9 %	~59,1%	7,4 %	52,3 %	20 %, 3,3 %	0-4, 20-50
5	Salo	N. a.	2,4	N. a.		89,1%		1,4 %	36,0 %		
6	Marchetti	8	2	2	2	89,1 %	N. a.	4,0 %		3 %	6-10
7	Navas	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.	89,1 %	N. a.	0,4 %	30,0 %		
8	McIntosh										
9	Asensi		Ø 3,4			97,4 %	75,0%	9,3 %	36,4 %	3 %	6-10
10	Butler	14	2	2		93,9 %	N. a.	8,9 %	46,0 %		
11	Ford										
12	Melegaro	15	2	2	0	63%-87 %	Ja	3,5 %	75,0 %	N. a.	N. a.
13	Bos		Ø 11,3			Max. 95 % <sup>1)</sup>	58,0 %	17,0 %	28,0 %	3 %	6-10
14	Claes	24	24	2	1	100,0 %	52,8 %	11,3 %	50,0 %	10 % <sup>#)</sup>	6-10 <sup>#)</sup>
15	de Wals	(19,4)	5	1	1	97,0 %	N. a.	N. a.		3 %	6-10
16	Moore										
17	Lebel	10	10	3		89,1 %	N. a.	6,6 %		3 %	6-10
18	Ess	6	6	3		97,0 %	73,0%	9,0 %			
20	McIntosh	48	70	14	7	97,4 %	58,7%	N. a.	38,2 %	1%, 3 %	0-5, 6-10
21	Hueston	9	9			85,0 %		10,0 %	8,0 %		
22	Lieu		Ø 5,6			95,8 %		5,0 %	20,0 %		
23	Weycker					100,0 %				50 % einmalig	6-10

Anmerkung: Bei altersspezifischen Angaben sind einfache Durchschnittswerte errechnet.

\*) Nur Kinder im Alter von 12-24 Monaten

<sup>1)</sup> Entsprechend verabreichter Impfdosen gestaffelt

<sup>#)</sup> Nur in Sensitivitätsanalyse

LJ = Lebensjahr, N. a. = nicht angegeben

**Tabelle 35: Übersicht Inzidenz der Bakteriämie, Letalität und Folgeschäden bei Kindern**

	Erstautor	Inzidenz je 100.000				Bakteriämie		Letalität	Folgeschäden
		1. LJ	2. LJ	3.-5. LJ	6.-10.LJ	Experimentelle Wirksamkeit	Serotypen-anpassung		
1	Lloyd	39	39	11	3	92,0 %	Ja	2,0 %	7,7 %
2	Wisloff	9	2	2		93,0 %	80 %	4,5 %	N. a.
3	Ray	141	181	33		84,0 %		0,8 %	
4	Beutels	111	91	26	4	93,9 %	~59,1 %	1,3 %	
5	Salo	N. a.	53	N. a.		89,1 %	N. a.	1,4 %	
6	Marchetti	13	14	14	14	89,1 %	N. a.	0,9 %	
7	Navas	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.	89,1 %	N. a.	0,4 %	16,0 %
8	McIntosh								
9	Asensi		Ø 27,5			97,4 %	67,7 %	1,0 %	
10	Butler	92	33	33		93,9 %	N. a.	1,0 %	
11	Ford								
12	Melegaro	27	2	2	2	63 %-87 %	Ja	0,8 %	
13	Bos		Ø 22,6			Maximal 95 % ')	52,0%	6,0 %	
14	Claes	37	37	8	2	100,0 %	76,3 %	1,5 %	7,7 %
15	de Wals	(94,8)	78	12,8-32,6	5	97,0 %	N. a.	N. a.	
16	Moore	90	90	10		89,0 %	N. a.	2,0 %	
17	Lebel	82	82	25		89,1 %	N. a.	1,3 %	
18	Ess	31	31	11		97,0 %	73,0 %	9,0 %	
20	McIntosh	110	40	14	5	97,4 %	58,7 %	N. a.	
21	Hueston	120	120			85,0%		25,5 %	
22	Lieu		Ø 180			95,8 %		0,7 %	
23	Weycker					100,0 %			

Anmerkung: Bei altersspezifischen Angaben sind einfache Durchschnittswerte errechnet.  
 LJ = Lebensjahr, N. a. = nicht angegeben, Ø = durchschnittlich

**Tabelle 36: Übersicht Inzidenz Pneumonie und Otitis media**

	Erstautor	Pneumonie				Otitis media						
		Inzidenz je 100.000		Letalität		Wirksamkeit		Wirksamkeit				
		0-5	5-10	0-5	5-10	stationär	ambulant	0-5	5-10	stationär	ambulant	
2	Lloyd	64	36	0,10 %	0,20 %	N. a.	17,7 %	6,0%	94.600	27.000	N. a.	6,0 %
3	Wisloff *)	160		N. a.		N. a.	17,7 %		23.000			6,0 %
4	Ray	4.580		N. a.			6,0 %		72.500			~4,2 %
5	Beutels	1.557	208	0,01 %	0,02 %	N. a.	6,0 %		13.563	4.363	N. a.	8,2 %
6	Salo	86		0,0 %		N. a.	17,7 %		122.000			6,0 %
7	Marchetti	228	15	N. a.	N. a.	N. a.	17,7 %	N. a.	32.200	7.440		6,4 %
8	Navas	N. a.	N. a.	0,4 %	0,4 %	N. a.	22,7 %		118.000			6,4 %
9	McIntosh											
10	Asensi	1.461		0,0 %	0,0 %	N. a.	17,7 %		60.864		N. a.	5,8 %
11	Butler	2.445		0,2 %		N. a.	8,9 %	6,0 %	91.580		N. a.	6,4 %
12	Ford											
13	Melegaro	311	62	0,2 %	1,0 %	N. a.	17,7 %		29.583	7.698	N. a.	7,0 %
14	Bos	150		0,0 %	0,0 %	N. a.	11,4 %		73.666		N. a.	5,8 %
15	Claes	5.874	2.871	0,08 % #)	0,08 % #)	Nein	17,7 %		76.500	21.738	N. a.	11,9 %
16	de Wals	337	175	N. a.	N. a.	N. a.	10,7 %		70.080	23.496	N. a.	8,2 %
17	Moore	200		N. a.		N. a.	11,0 %		43.500			7,0 %
18	Lebel	3.500	1.760	N. a.	N. a.	N. a.	11,4 %		76.600	21.800	N. a.	5,8 %
20	Ess	625				73,0%	11,0 %		20.250		73,0 %	7,0 %
21	McIntosh	8.933	3.000	N. a.	N. a.	N. a.	6,0 %		56.533	17.600	N. a.	7,0 %
22	Hueston											
23	Lieu	2.800		0,0 %			~0,3*72 %	11,0 %	118.000			7,0 %
24	Weycker	683		N. a.	N. a.		11,0 %		38.700			7,0 %

\*) Nur erste vier Lebensjahre

#) Nur bei Hospitalisierung

N. a. = nicht angegeben

**Tabelle 37: Inzidenz IPD und Pneumonie älterer Jahrgänge und Herdenimmunität**

Erstautor		Invasive Pneumokokken-Erkrankungen				Pneumonie			
		10-19	20-39	40-64	65+	10-19	20-39	40-64	65+
2 Lloyd	Anzahl Fälle	309	1.870	5.692	8.679	36.900	43.397	109.527	154.258
	Letalität **)	2 %	20 %	20 %	30 %	1 %	1 %	8 %	19 %
	Herdenimmunität *)	-30 %	-24 %	-14 %	-38 %				-21 %
3 Wisloff	Inzidenz		N. a.	N. a.	N. a.				
	Letalität	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.				
	Herdenimmunität *)		-8,9%	-12,9%	-22,9%				
		<b>5-15</b>	<b>15-45</b>	<b>45-65</b>	<b>65+</b>	<b>5-15</b>	<b>15-45</b>	<b>45-65</b>	<b>65+</b>
4 Ray	Inzidenz	5	11	21	60	45	118	393	2.369
	Letalität	0,2 %	6,6 %	3,4 %	10,8 %				
	Herdenimmunität	-25,4 %	-34,0 %	-15,4 %	-23,0 %	-3,4 %	-4,6 %	-2,4 %	-3,2 %
5 Beutels	Inzidenz	5	4	11	~38	173	230	361	~950
	Letalität #)	1,7 %	7,2 %	14,1 %	~25 %	0,01 %	0,1 %	0,5 %	1,0 %
	Herdenimmunität	-33 %	-41 %	-13 %	-28 %	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
		<b>10-19</b>	<b>20-39</b>	<b>40-64</b>	<b>65+</b>	<b>10-19</b>	<b>20-39</b>	<b>40-64</b>	<b>65+</b>
9 McIntosh	Anzahl Fälle		118	312	352		1258 +)	3182 +)	12735 +)
	Letalität		5 %	10 %	9 %		6 %	21 %	66 %
	Herdenimmunität		-23 %	-1 %	-11 %		-23 %	-1 %	-11 %
12 Ford	Anzahl Fälle		657	1.411	2.845		4.816	13.920	28.000
	Letalität		N. a.	N. a.	N. a.		N. a.	N. a.	N. a.
	Herdenimmunität		-32 %	-8 %	-18 %		-32 %	-8 %	-18 %
		<b>10-19</b>	<b>20-45</b>	<b>45-64</b>	<b>65+</b>	<b>10-19</b>	<b>20-45</b>	<b>45-64</b>	<b>65+</b>
13 Melegaro	Inzidenz	1,1	2,7	7,0	31,4	73	99	323	~1.473
	Letalität	3 %	10 %	22 %	~37 %	2 %	3 %	14 %	~40 %
	Herdenimmunität §)		-32 %	-8 %	-18 %		24 % +)		

\*) Inklusive Serotypenanpassung

\*\*) Nur hospitalisierte Fälle

#) Einfache Mittelwerte

+) Nur Pneumokokke-Pneumonie

§) Nur in Sensitivitätsanalyse

N. a. = nicht angegeben

IPD = Invasive Pneumokokken-Erkrankungen

**Tabelle 38: Methodik und Umfang der Kostenschätzungen sowie Diskontierung**

	Erstautor	Behandlungskosten		Private und nicht-med. Kosten		Indirekte Kosten		Diskontrate		Basisjahr	
								Kosten	Effekte	Kosten	
1	Lloyd	Abrechnungsdaten	Expertenmeinung	Nationale Preise	Pflegegeld	-	-	5 %	0 %	2004	
2	Wisloff	Expertenpanel	Nationale Preise		-	-	-	3 %	3 %	2004	
3	Ray	Krankenkassendaten			Zuzahlungen		AU-Tage	Vorzeitiger Tod	3 %	3 %	2004
4	Beutels	Krankenkassendaten			Zuzahlungen	Fahrtkosten + div.	-	-	3 %	1,5 %	2005
5	Salo	Expertenpanel	Abrechnungsdaten	Nationale Preise	Fahrtkosten	Zeitkosten	AU-Tage	Vorzeitiger Tod	3 %	3 %	2004
6	Marchetti	Expertenpanel	Nationale Preise		-	-	-	-	3 %	N. a.	n. a.
7	Navas	Expertenpanel	Abrechnungsdaten		Fahrtkosten		AU-Tage		5 %	5 %	2000
8	McIntosh	Referenzkosten	ad hoc		-	-	-	-	6 %	0%, 6 %	2002
9	Asensi	Expertenpanel	Nationale Preise		Fahrtkosten		AU-Tage	Vorzeitiger Tod	3 %	0%, 3 %	1998-1999
10	Butler	Literaturbasiert ad hoc	Nationale Preise	Literatur	Stationäre Pflege		-	-	5 %	5 %	1997-1998
11	Ford	Adaption von US-Daten			-	-	-	-	N. a.	N. a.	2000
12	Melegaro	Standardkosten	ad hoc		-	-	-	-	3%, 5 %	1,5%, 0 %	2002
13	Bos	Expertenpanel	Nationale Preise		Pädagogische Kosten		AU-Tage	-	4 %	4 %	1996-1999
14	Claes	Abrechnungsdaten	Expertenmeinung	Nationale Preise	-	-	AU-Tage	Vorzeitiger Tod	5 %	5 %	1988-2000
15	de Wals	Kostenstudie			N. a.		N. a.		3 %	3 %	2000
16	Moore	Abrechnungsdaten			-	-	-	-	N. a.	N. a.	1992-2000
17	Lebel	Expertenpanel	Nationale Preise		-	-	AU-Tage	Vorzeitiger Tod	3 %	3 %	2000
18	Ess	Expertenpanel	Krankenhausdaten	Nationale Preise	Pädagogische Kosten		-	-	3 %	0 %	2000?
20	McIntosh	Expertenpanel	Nationale Preise		-	-	AU-Tage	-	6 %	0 %	2001
21	Hueston	Abrechnungsdaten			-	-	AU-Tage	Vorzeitiger Tod	N. a.	N. a.	1996
22	Lieu	Krankenkassendaten			Zuzahlungen		AU-Tage	Vorzeitiger Tod	3 %	3 %	1997
23	Weycker	Krankenkassendaten			-	-	AU-Tage		3 %	3 %	1999

AU-Tage = Arbeitsunfähigkeitstage, N. a. = nicht angegeben, US = United States

**Tabelle 39: Impfstoffkosten**

	Erstautor	Land	PCV7			Preis je Dosis PPP\$ 2006
			Kosten je Dosis	Preis je Dosis	MwSt. + Administration	
1	Lloyd	Deutschland	69,23 Euro	62,42 Euro	16 % + 6,81 Euro	71,34
2	Wisloff	Norwegen	54,40 Euro	54,40 Euro a)	25 % + 0	52,46
3	Ray	USA	61,15 USD	52 USD	0 % + 9,15 USD	52,00
4	Beutels	Belgien	50,00 Euro	45,00 Euro	6 % + 5,00 Euro	51,78
5	Salo	Finnland	52,10 Euro	50,50 Euro a)	8 % + 1,60 Euro	50,94
6	Marchetti	Italien	39,00 Euro	39,00 Euro	10 % + 0	45,03
7	Navas	Katalonien (E)	56,99 Euro	50,00 Euro	4 % + 6,99 Euro	69,84
8	McIntosh	Vereinigtes Königreich				
9	Asensi	Spanien	48,56 Euro	48,56 Euro	4 % Inklusiv	N. a.
10	Butler	Australien	95 AUD	90 AUD	0 % + 5 AUD	67,64
11	Ford	Kanada				
12	Melegaro	England und Wales	61,60 Euro	46,20 Euro	0 % + 15,40 Euro	49,83
13	Bos	Niederlande	45,20 Euro	40,00 Euro	6 % + 5,20 Euro	40,71
14	Claes	Deutschland	72,09 Euro	69,02 Euro	16 % + 3,07 Euro	65,67
15	de Wals	Kanada	64,58 CAD	58 CAD	0 % + 6,58 CAD	47,15
16	Moore	British Columbia (CAN)	75,30 CAD	67,50 CAD	0 % + 7,80 CAD	54,88
17	Lebel	Kanada	67,50 CAD	67,50 CAD	0 % + 0	54,88
18	Ess	Schweiz	99 CHF	89 CHF	2,4% + 10 CHF	52,98
20	McIntosh	Vereinigtes Königreich	49,35 GBP	39,35 GBP	0 % + 10,00 GBP	63,67
21	Hueston	USA	50 USD	50 USD	0 % + 0	50,00
22	Lieu	USA	63 USD	58,00 USD	0 % + 5 USD	58,00
23	Weycker	USA	57 USD	52 USD	0 % + 5 USD	52,00

a) ohne MwSt.

AUD = australische Dollar, CAD = kanadische Dollar, CAN = Kanada, CHF = schweizer Franken, E = Spanien, GBP = britisches Pfund, N. a. = nicht angegeben, PCV7 = heptavalenter Pneumokokken Konjugat Impfstoff, PPP\$ = US-Dollar Kaufkraftparität, USA = Vereinigte Staaten von Amerika, USD = US Dollar

**Tabelle 40: Reduzierte Inanspruchnahme von Leistungen in der geimpften Kohorte**

	<b>Schwere Erstautor Pneumonie</b>	<b>Tympanostomie, Myringotomie, Adenotomie</b>	<b>stationäre Behandlung Otitis media</b>	<b>Rezidiv Otitis media</b>
1 Lloyd	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
2 Wisloff	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
3 Ray	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
4 Beutels	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
5 Salo	N. a.	-20,3 %	N. a.	N. a.
6 Marchetti	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
7 Navas	N. a.	-23,9 %	N. a.	N. a.
8 McIntosh				
9 Asensi	-33 %	-24,9 %	N. a.	-10,6 %
10 Butler	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
11 Ford				
12 Melegaro	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
13 Bos	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
14 Claes	N. a.	-22,5 %	-20 %	N. a.
15 de Wals	N. a.	-24,9 %	N. a.	N. a.
16 Moore	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
17 Lebel	-33 %	-24,9 %	N. a.	-10,6 %
18 Ess	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
20 McIntosh	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
21 Hueston	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
22 Lieu	N. a.	-20,0 %	N. a.	-19,0 %
23 Weycker	N. a.	-20,3 %	N. a.	N. a.

N. a. = nicht angegeben

**Tabelle 41: Behandlungskosten je Fall**

Erstautor	Pädiatrie								Ältere Jahrgänge				
	Ambulant erworbene Pneumonie				Otitis media				Meningitis	Bakteriämie	Ambulant erworbene Pneumonie		
	Meningitis	Bakteriämie	Stationär	ambulant	Stationär	Ambulant	Stationär	Ambulant	Stationär	Stationär	Stationär	Ambulant	
1 Lloyd	N. a.	N. a.	20,6 %	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.	4.915 Euro	9.760 Euro	25 %	3.818 Euro	51 Euro
2 Wisloff	12.616 Euro	11.468 Euro	N. a.	4.875 Euro			78 Euro		7.249 Euro				
3 Ray	14.369 USD	2.744 USD	N. a.	413 USD		(727 USD)	87 USD		~7.703 USD		N. a.	~6.275 USD	N. a.
4 Beutels	8.085 Euro	2.383 Euro	N. a.	3.712 Euro	713 Euro	3.072 Euro	58 Euro		7.980 Euro	6.903 Euro	N. a.	5.365 Euro	713 Euro
5 Salo	7.584 Euro	2.371 Euro	51,0 %	2.127 Euro	537 Euro		N. a.	99 Euro					
6 Marchetti	7.336 Euro	2.916 Euro	N. a.	1.440 Euro	N. a.		N. a.	76 Euro					
7 Navas	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.		N. a.	N. a.					
8 McIntosh									1.416 GBP	1.547 GBP	N. a.	1.286 GBP	N. a.
9 Asensi	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.		N. a.	N. a.					
10 Butler	8.333 AUD	3.955 AUD	N. a.	2.893 AUD	113 AUD		1.465 AUD	75 AUD					
11 Ford									11.852 CAD	6.696 CAD	N. a.	4.464 CAD	N. a.
12 Melegaro	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.		N. a.	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
13 Bos	19.327 Euro	5.734 Euro	12,4%	2.680 Euro	~ 96 Euro		N. a.	11 Euro					
14 Claes	7.166 Euro	7.340 Euro	25,0%	2.424 Euro	77 Euro		2.720 Euro	70 Euro					
15 de Wals	10.281 CAD	2.386 CAD	N. a.	1.836 CAD	85 CAD		N. a.	59 CAD					
16 Moore	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.		N. a.	N. a.					
17 Lebel	15.541 CAD	2.778 CAD	20,6%	2.944 CAD	566 CAD			504 CAD					
18 Ess	4.980 CHF	3.150 CHF	N. a.	2.850 CHF	780 CHF		N. a.	210 CHF					
20 McIntosh	4.762 GBP	2.659 GBP	N. a.	357 GBP	N. a.		N. a.	78 GBP					
21 Hueston	19.310 USD	8.269 USD											
22 Lieu	9.208 USD	1.922 USD	N. a.	1.167 USD	N. a.		N. a.	134 USD					
23 Weycker			N. a.	~1.900 USD				~ 92 USD					

AUD = australische Dollar, CAD = kanadische Dollar, CHF = schweizer Franken, GBP = britisches Pfund, N. a. = nicht angegeben, USD = US Dollar

**Tabelle 42: Private und indirekte Kosten**

Erstautor	Kinder- kranken- Pflegegeld	Fahrzeiten	private Kosten	Arbeitszeitverlust		Verlust zukünftiger	
				der Eltern		Erwerbsjahre vorzeitiger Tod	Folgeschäden
1	Lloyd	3,03 Euro / Tag	-	-	-	-	-
2	Wisloff	-	-	3 Tage je Fall	Ø 174 Euro / Tag	40.000 Euro / Jahr	40.000 Euro / Jahr
3	Ray	- N. a.	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
4	Beutels	-	-	-	-	-	-
5	Salo	- 5,90 Euro / Kontakt	- 35 %	-	Ø 165 Euro / Tag	N. a.	N. a.
6	Marchetti	-	-	-	Ø 104 Euro / Tag	-	-
7	Navas	-	-	4 Stunden je Fall	17 Euro / Tag	-	-
8	McIntosh	-	-	-	-	-	-
9	Asensi	- 8,41 Euro / Kontakt	Ja	Ambulant 4 Stunden je Fall	Ø 152,66 Euro / Tag	Ja	-
10	Butler	-	-	-	-	-	-
11	Ford	-	-	-	-	-	-
12	Melegaro	-	-	-	-	-	-
13	Bos	-	-	5,9 Stunden je Fall	Ø 100,80 Euro / Tag	Nein	Nein
14	Claes	-	-	3 Tage je Fall	Ø 91,35 Euro / Tag	232.638 Euro / Fall	232.638 Euro / Fall
15	de Wals	-	Eingeschlossen, jedoch nur aggregiert angegeben				
16	Moore	-	Eingeschlossen, jedoch nur aggregiert angegeben				
17	Lebel	-	-	Ambulant 4 Stunden je Fall	Ø 135,12 CAD / Tag	Ja	N. a.
18	Ess	- N. a.	50 % Eigenanteil	-	-	-	-
20	McIntosh	-	-	Ambulant 4 Stunden je Fall	88,96 GBP / Tag	-	-
21	Hueston	180 USD / Fall	-	-	631 USD / Fall	474.505 USD	-
22	Lieu	-	Ja	Ja	Ja	Ja	689.299 USD / Fall 881.866 USD / Fall
23	Weycker	-	-	Mindestens 184 USD je Fall	-	-	-

AUD = australische Dollar, CAD = kanadische Dollar, CHF = schweizer Franken, GBP =ritisches Pfund, N. a. = nicht angegeben, USD = US Dollar

**Tabelle 43: Kosteneffektivität aus Perspektive Kostenträger und Budgetwirkung**

	Kosteneffektivität				Budgetwirkung								
	Erstautor	HI	Per LYG	Per QALY	Per DALY	Ersparnis als Anteil der Impfkosten				Ungedeckt			
						IPD	CAP	OM	Ungedeckt				
1	Lloyd	3 + 1 ja	164 Euro			24,2 %				75,8 %	69,4 %	6,3 %	
2	Wisloff	3 + 1 ja	58.000 Euro	37.000 Euro		18,2 %				81,8 %	41,5 %	40,3 %	
3	Ray	3 + 1 ja	7.500 USD			2,8 %				97,2 %	18,9 %	78,3 %	
4	Beutels	3 + 1		16.304 Euro		12,4 %	6,4 %	6,2 %		75,0 %	58,5 %	N. a.	16,5 %
		2 + 1		9.869 Euro		9,9 %	5,7 %	5,6 %		78,8 %	55,6 %	N. a.	23,2 %
5	Salo	3 + 1		45.038 Euro		1,7 %	14,5 %	36,4 %		47,3 %			
6	Marchetti	3er	38.286 Euro			2,6 %	9,6 %	7,5 %		80,3 %			
7	Navas	3 + 1		80.291 Euro		22,8 %				77,2 %			
8	McIntosh	3 + 1 ja	4.360 GBP								0,1 %	2,1 %	59,3 %
9	Asensi	3 + 1	22.500 Euro			7,4 %	25,1 %	3,2 %		64,3 %			
10	Butler	3 + 1		121.100 AUD		9,0 %	4,8 %	7,6 %		78,5 %			
11	Ford	3 + 1 ja	Kostensparend								6,4 %	37,4 %	0,5 %
12	Melegaro	3er ja		(7.720 Euro)		4,3 %				95,7 %	76,4 %	12,0 %	19,3 %
13	Bos	3 + 1		79.500 Euro		23,1 %				76,9 %			
14	Claes	3 + 1	72.866 Euro			5,8 %	13,3 %	32,0 %		49,0 %			
15	de Wals	3er	125.000 CAD	116.000 CAD		18,9 %				81,1 %			
16	Moore	3 + 1	42.000 CAD			2,9 %	3,3 %	2,8 %		91,0 %			
17	Lebel	3 + 1	29.287 CAD			2,4 %	13,6 %	39,7 %		44,3 %			
18	Ess	3 + 1		39.300 CHF		9,8 %				90,2 %			
20	McIntosh	3 + 1	31.512 GBP			38,5 %				61,5 %			
21	Hueston	3er				3,1 %				96,9 %			
22	Lieu	3 + 1	176.000 USD			40,0 %				60,0 %			
23	Weycker	3 + 1					31,4 %			68,6 %			

Anmerkung: Schätzungen bzw. Ableitungen aus den Angaben der Autoren

AUD = australische Dollar, CAD = kanadische Dollar, CAP = ambulant erworbene Pneumonie, CHF = schweizer Franken, DALY = Disability adjusted life years, GBP = britische Pfund, HI = Herdenimmunität, IPD = Invasive Pneumokokken-Erkrankungen, LYG = gewonnenes Lebensjahr (life year gained), N. a. = nicht angegeben, OM = Otitis media, USD = US Dollar

# 11. Überarbeitetes deutsches Modell

## 11.1 Motivation

Als Zwischenfazit kann festgehalten werden, dass die gesundheitsökonomische Bewertung der vorhandenen Literatur kein abschließendes Urteil über die Kosteneffektivität einer allgemeinen Impfpflicht von PCV7 in Deutschland erlaubt, da wesentliche neue Erkenntnisse in der Mehrzahl der Modellberechnungen noch nicht berücksichtigt werden konnten. Es ist daher eine Revision der Evaluation erforderlich, die folgende Aspekte neu bewerten sollte:

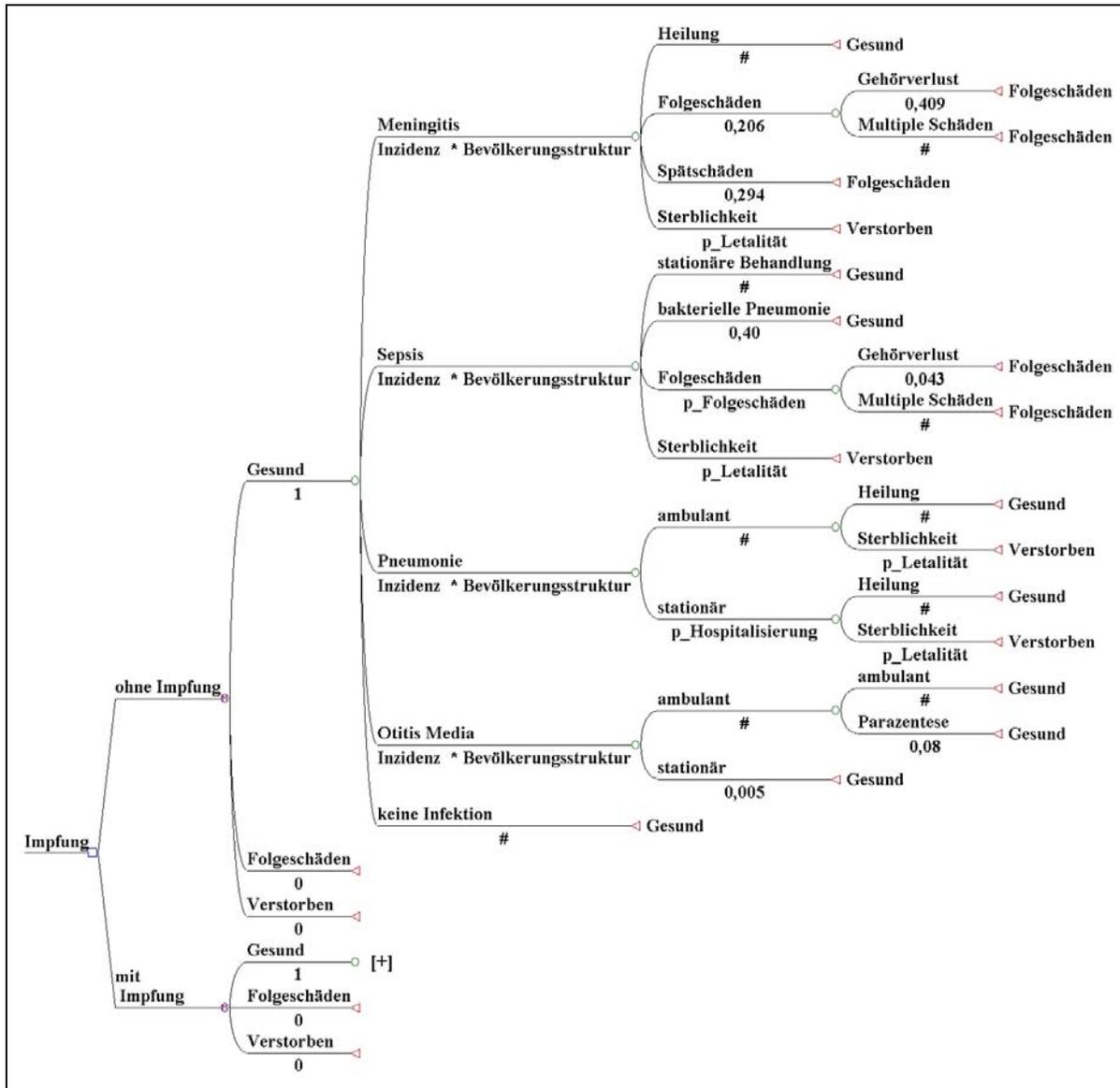
- Simultane Berücksichtigung des individuellen und kollektiven Impfschutzes (Wirksamkeit von PCV7 und zu erwartende Herdenimmunität).
- Anwendung eines Bevölkerungsmodells in einem „steady state“, da ältere Jahrgänge zahlenmäßig stärker belegt sind als jüngere. In einem herkömmlichen Markov-Modell gehen alle Jahrgänge mit dem gleichen Gewicht ein.
- Anpassung der Wirksamkeit von PCV7 und der zu erwartenden Herdenimmunität an die deutsche Serotypenstruktur.
- Berücksichtigung der zu erwarteten Impfquote.
- Berücksichtigung qualitätsbereinigter Lebensjahre.

## 11.2 Fragestellung und Methodik

In einer Kosten-Nutzwert-Analyse wird eine generelle deutsche Impfpflicht von PCV7 in einem 3 + 1 Impfschema evaluiert. Dazu wird in einem Markov-Modell eine hypothetische Kohorte der deutschen Bevölkerung (2005) in einem „steady-state“ über 99 Jahre in Ein-Jahres-Zyklen mit einer ungeimpften Kohorte verglichen, um Aussagen über die zu erwartenden epidemiologischen Auswirkungen und gesundheitsökonomischen Effekte einer generellen Impfpflicht zu eruiieren. Gemäß der Forderung des Hannoveraner Konsens<sup>433</sup> nimmt die Evaluation neben der Perspektive der GKV auch die gesamtgesellschaftliche Perspektive ein.

Die einzelnen Modellzyklen bilden nicht, wie sonst üblich, eine Zeitabfolge ab, beispielsweise von Geburt bis zum Tod eines Menschen, sondern einen Querschnitt durch die gesamte Bevölkerung. Das Markov-Modell bildet damit genau ein Jahr ab, indem eine Gewichtung der einzelnen Zyklen mit der zahlenmäßigen Belegung der jeweiligen Altersjahrgänge erfolgt. In Deutschland umfasste die Geburtskohorte im Jahre 2005 insgesamt 685.795 Neugeborene<sup>464</sup>. Das verwendete Modell untersucht einen so genannten „steady-state“, d. h. jedes Jahr werden Kinder im ersten und zweiten Lebensjahr gemäß dem 3 + 1 Impfschema geimpft, während ältere Kinder bereits immunisiert sind. Erfahrungen aus den USA zeigen, dass ein „steady-state“ mittelfristig nach Einführung einer allgemeinen Impfung erreicht werden kann<sup>375</sup>. Der Modellaufbau befindet sich in der Abbildung 4. Eine Immunisierung durch die seit dem Jahre 1998 in Deutschland empfohlene Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff für Senioren findet im Modell keine Berücksichtigung, zumal die Impfquote mit 5 % bis 7 %<sup>402</sup> erheblich hinter den sonst üblichen Impfquoten zurückbleibt. Außen vor bleiben zudem spezielle Impfpflichten für Kinder mit erhöhtem Krankheitsrisiko, Catch-up-Impfprogramme als auch die Einführungsphase einer generellen Impfpflicht. Eine Impfpflicht für Risikokinder erwies sich in Deutschland als nicht effektiv, da diese die Zielpopulation nicht hinreichend erreichte<sup>446</sup>. Die Nachholimpfungen bei älteren Kindern zeigten in bereits publizierten gesundheitsökonomischen Evaluationen keine eindeutige Kosteneffektivität. Zudem besitzen Catch-up-Impfprogramme einen temporären Charakter und sind in der Regel für eine generelle Impfpflicht nicht entscheidungsrelevant.

Abbildung 4: Überarbeitetes deutsches Markow-Modell



Zeichenerklärungen:  $\square$  = Entscheidungsknoten,  $\circ$  = Markov Knoten,  $\circ$  = Wahrscheinlichkeitsknoten,  $\triangleleft$  = Endpunkt,  $[+]$  = nachfolgende Äste sind ausgeblendet, \* = Multiplikation, # = Restwahrscheinlichkeit zu eins, p = Wahrscheinlichkeit

## 11.3 Epidemiologie

### 11.3.1 Inzidenzen

Als epidemiologischer Endpunkt für eine Bewertung dient die Anzahl der Krankheits- und Todesfälle. Die Inzidenzen inklusive Underreporting, Letalität und Folgeschäden von IPD bei Kindern basieren auf Daten (1997 bis 2003) der gemeinsamen Studie von ESPED, RKI und NRZS die IPD bei Kindern unter 16 Jahren erfasst (siehe Tabelle 44)<sup>489</sup>. Den Inzidenzen der IPD bei Erwachsenen liegen nordrhein-westfälische Surveillancedaten an das NRZS zu Grunde<sup>380</sup>. Zusätzlich gilt es als gesichert, dass aufgrund mangelnder Akzeptanz von Blutkulturen – speziell in Deutschland<sup>412</sup> – eine Unterschätzung der Inzidenz in Höhe eines Faktors von mindestens 2,7 vorliegt<sup>380</sup>. Es wird angenommen, dass 40 % der Fälle von Sepsis bei Kindern sowie der IPD bei Erwachsenen als bakteriämische Pneumonie verlaufen, so dass diese als stationär zu behandelnde Pneumonien zu klassifizieren sind.

Im Gegensatz zu den Inzidenzen der IPD erstrecken sich die Inzidenzen CAP und Otitis media im Modell nicht nur auf Pneumokokken, sondern umfassen alle Infektionserreger (all causes, da die exakte mikrobiologisch-infektiologische Diagnosestellung nicht regelhaft durchgeführt wird). Zur näherungsweise Schätzung der Inzidenz CAP wurden Diagnosestellungen (2005) aus einem repräsentativen Verschreibungsindex für Pharmazeutika<sup>198</sup> herangezogen. Mangels verlässlicher nationaler Daten ist die Inzidenz der Otitis media bis zum zehnten Lebensjahr der FinOM entnommen<sup>130</sup>.

**Tabelle 44: Inzidenzen Pneumokokken-bedingter Infektionen**

Inzidenz	Pneumokokken-		CAP <sup>198</sup> (2005) (Alle Erreger)	Otitis media <sup>130</sup>
	Meningitis	Bakteriämie		
0-<1 Jahr	0,0000975 <sup>489</sup>	0,0003360 <sup>489</sup>	0,072644	1,181915
1-<2 Jahre				1,298086
2-<3 Jahre				0,921793
3-<4 Jahre	0,0000221 <sup>489</sup>	0,0000970 <sup>489</sup>	0,114401	0,729858
4-<5 Jahre				0,603447
5-<6 Jahre				0,434379
6-<7 Jahre				0,308106
7-<8 Jahre	0,0000078 <sup>489</sup>	0,0000240 <sup>489</sup>	0,059746	0,277800
8-<9 Jahre				0,184359
9-<10 Jahre				0,146677
10-<15 Jahre			0,025848	
15-<45 Jahre	0,000067500 <sup>380*</sup> )		0,008886	
45-<65 Jahre	0,000229500 <sup>380*</sup> )		0,014044	
65-<75 Jahre	0,000650700 <sup>380*</sup> )		0,022095	
75-<85 Jahre	0,000278100 <sup>380*</sup> )			
85+ Jahre	0,000677700 <sup>380*</sup> )		0,036347	

\*) inklusive Unterschätzungs-Faktor 2,7 (Akzeptanz von Blutkulturen)

### 11.3.2 Klinische Endpunkte

Als klinische Endpunkte dienen vermeidbare vorzeitige Todesfälle bzw. gewonnene Lebensjahre. Die Lebenserwartung ist auf Basis der deutschen Sterbetafel 2001 / 2003<sup>461</sup> berechnet. Die Bevölkerungsstruktur des Jahres 2005 basiert auf Daten des Statistischen Bundesamts<sup>464</sup>.

Eine IPD ist trotz moderner diagnostischer Möglichkeiten und verbesserter therapeutischer Maßnahmen auch heute noch ein lebensbedrohlicher Zustand. Die Kindersterblichkeit infolge von Pneumokokken-Meningitis bzw. Pneumokokken-Sepsis in Höhe von 7,5 % bzw. 2,0 % ist den ESPED-Daten<sup>489</sup> entnommen. Schätzungen zufolge sterben in Deutschland jedes Jahr 12.000 bis 16.000 Menschen an Pneumokokken-Erkrankungen<sup>195</sup>. Die Sterblichkeit bei einer Pneumo-

kokken-Sepsis liegt bei 30 % bis 50 % bei Personen über 65 Jahren (zum Vergleich: 16 % bis 36 % über alle Altersgruppen)<sup>142</sup>. US-amerikanische epidemiologische Daten zeigen für jüngere Altersgruppen niedrigere Sterblichkeitsraten<sup>143</sup>. Im Markov-Modell wird für jüngere Altersjahrgänge (bis 65 Jahre) daher eine Letalitätsrate von 20 % und für Personen (65 Jahre und älter) eine Letalitätsrate von 30 % angenommen<sup>144</sup>.

Der Anteil an Folgeschäden nach einer Pneumokokken-Meningitis bzw. Pneumokokken-Sepsis beträgt bei Kindern gemäß der Analyse der ESPED-Daten<sup>489</sup> in Deutschland in den Jahren 1997 bis 2003 durchschnittlich 20,6 % bzw. 3,8 %, wovon 40,5 % bzw. 7,7 % auf Schwerhörigkeit und Ertaubung entfallen. Während die ESPED-Daten akute Folgeschäden fokussieren, können Spätschäden nicht erfasst werden, da die Beobachtung der Kinder mit der Entlassung aus dem Krankenhaus endet. In der Literatur findet sich ein Anteil an Folgeschäden nach Pneumokokken-Meningitis von insgesamt 50 %. Die Differenz zu den ESPED-Daten geht als Spätschäden in das Markov-Modell ein.

Während die Letalität der CAP im ambulanten Bereich mit knapp 1 % gering ist, fällt diese im stationären Bereich deutlich höher aus<sup>147</sup>. Im Modell wird für die primärärztliche Versorgung der CAP eine konservative Annahme getroffen: keine Sterblichkeit bei Personen unter 55 Jahre und ab 55 Jahre eine Letalität von 0,5 %. Die Letalität der stationär behandelten CAP berechnet sich altersspezifisch aus den amtlich erfassten Todesfällen und den Krankenhausfällen des Jahres 2005<sup>465</sup> (siehe Tabelle 45).

**Tabelle 45: Letalität Pneumokokken-bedingter Erkrankungen**

Altersgruppe	Pneumokokken-		Ambulant erworbene Pneumonie	
	Meningitis	Sepsis	Ambulant	Stationär
<15 Jahre	7,5 % <sup>489</sup>	2,0 % <sup>489</sup>	0,0 %	0,1 %
15-<45 Jahre			0,0 %	1,5 %
45->55 Jahre	20,0 % (Annahme)		0,0 %	5,0 %
55-<65 Jahre			0,5 %	7,8 %
65-<75 Jahre			0,5 %	10,7 %
75+ Jahre	30,0 % (Annahme)		0,5 %	18,0 %

### 11.3.3 Individuelle Wirksamkeit von PCV7 sowie Herdenimmunität

Als Schätzung der individuellen Wirksamkeit von PCV7 bei IPD von Kindern liegt dem Modell die Serotypenabdeckung des Impfstoffs in Deutschland (siehe Tabelle 46) zugrunde. Die Serotypenabdeckung bei IPD von Kindern inklusive des kreuzprotektiven Serotyps 6A basieren auf der Serotypenbestimmung des NRZS der Jahre 1997 bis 1998 (siehe Tabelle 46)<sup>489</sup>. In der NCKP-Studie wurden den jungen Studienteilnehmern 83 % der erforderlichen Impfdosen verabreicht<sup>36</sup>. Nach Impfstart in den USA im Jahre 2000 erreichte die Impfquote binnen drei Jahren bereits 68 % (2003) und eine Wirksamkeit von 92 %<sup>502</sup>. In der jüngsten Analyse zur Durchimpfung in Deutschland bezeugen die hohen Quoten der Grundimmunisierung eine allgemein hohe Akzeptanz. Deutliche Defizite bestehen jedoch bei den Auffrischungsimpfungen im zweiten Lebensjahr<sup>365</sup>. Diese Tendenz ist aufgrund des Impfschemas voraussichtlich auch bei PCV7 absehbar. Im Modell wird daher im Basisfall eine Impfquote in Höhe von 70 % bei einer klinischen Wirksamkeit von 92 % angenommen (korrigiert um die Serotypenabdeckung in Deutschland).

In den ersten 16 Lebensjahren reduzieren sich nach Impfung mit PCV7 alle klinisch diagnostizierten Pneumonien um 6 %<sup>40</sup>. Da die Inzidenzen der CAP im Modell am ehesten der Basis klinischer Diagnosestellungen entsprechen, wird dieser Wert in das Modell eingestellt. In der finnischen Otitis-media-Wirksamkeitsstudie wurde eine Reduzierung von 57 % der Otitis-media-Episoden durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen erreicht<sup>130</sup>. Daneben wurde jedoch auch beobachtet, dass die Wirksamkeit durch eine erhöhte Anzahl an Infektionen durch nicht im Impfstoff enthaltene Pneumokokken-Serotypen gemindert wurde. Auf die Gesamtzahl aller Otitiden (bakteriell und viral verursacht) bezogen, ergab sich ein Impfeffekt von 6 %<sup>130</sup>. Ein nachlassender Impfschutz wird nicht modelliert, da sich durch die zu erwartenden Herdenimmunität die Lücke des nachlassenden individuellen Immunschutzes zumindest teilweise schließt.

Durch den Einfluss von PCV7 auf den Schweregrad der Pneumokokken-Erkrankungen, zeigen sich auch im Bereich der Inanspruchnahme von Leistungen Effekte. In der NCKP-Studie ging die

Anzahl der Parazentese um 23,2 % („Intention-to-treat“)<sup>148</sup>. Der Rückgang der Inanspruchnahme wird im Modell um den Rückgang der Inzidenz durch PCV7 korrigiert.

In den USA werden seit dem Jahre 2000 Kleinkinder unter zwei Jahren mit PCV7 geimpft, so dass zwischenzeitlich die Evidenz der Herdenimmunität in Publikationen<sup>250, 375, 502</sup> sowie Konferenzbeiträgen<sup>21, 501</sup> belegt werden konnte. Dem Modell liegen die Werte der jüngsten Publikation zu Grunde (siehe Tabelle 46)<sup>375</sup>. Bei Übertragung der Herdenimmunität auf Deutschland ist berücksichtigt, dass die Serotypenabdeckung von PCV7 eine andere ist als in den USA und dementsprechend auch der Wirkungsgrad von PCV7 im Rahmen der Herdenimmunität schwächer ausfällt. Der Wirkungsgrad der Herdenimmunität bei IPD im Erwachsenenalter ist abgeleitet aus dem Verhältnis der Serotypenabdeckung durch PCV7 in den USA (1998 / 1999)<sup>502</sup> zur Serotypenabdeckung durch PCV7 in Deutschland (Juli 2001 bis Juni 2003)<sup>380</sup>. Zur Korrektur der Herdenimmunität bei IPD bei Kindern sowie bei CAP wird angenommen, dass in Deutschland die Herdenimmunität im Vergleich zu den USA einen Wirkungsgrad von 60 % erreicht.

**Tabelle 46: Wirksamkeit von PCV7 und Herdenimmunität**

	Pneumokokken-Meningitis	Pneumokokken-Sepsis	Pneumonie (alle Erreger)	Otitis media (alle Erreger)
<b>Impfrate</b>	70 % (Annahme)			
<b>Individuelle Wirksamkeit</b>	92 % (klinische Wirksamkeit) <sup>502</sup>		6 % <sup>40</sup>	6 % <sup>130</sup>
	(0-15 Jahre)		(0-18 Jahre)	(0-10 Jahre)
<b>Serotypenabdeckung</b> <sup>489</sup> (inklusive kreuzprotektivem Serotyp 6A )				
0 Jahre	63,7 %	61,4 %		
1 Jahr	83,0 %	75,0 %		
2-4 Jahre	72,0 %	76,2 %		
5-15 Jahre	40,7 %	28,6 %		
<b>Herdenimmunität</b> <sup>375</sup>				
0-< 5 Jahre	68 %		5,8 %	
5 -<15 Jahre	38 %		5,0 %	
15-<45 Jahre	47 %		6,0 %	
45-<65 Jahre	20 %		3,0 %	
65+ Jahre	36 %		5,0 %	
<b>geschätzter Wirkungsgrad der Herdenimmunität in Deutschland</b>				
0-19 Jahre	60 % (Annahme)			
20-39 Jahre	60 % (gerundet)		60 % )*	
40-59 Jahre	70 % (gerundet)		(Annahme)	
über 60 Jahre	80 % (gerundet)			

\*) Aufgrund der geringeren Serotypenabdeckung in Deutschland wurden die von Ray<sup>375</sup> berichteten Herdenimmunitätswerte der verschiedenen Altersgruppen je mit 0,6 multipliziert. So wurde im Modell beispielsweise für die Altersgruppe der über 65jährigen ein Wert von 5,0 % \* 0,6 = 3,0 % angenommen.

## 11.4 Ökonomischer Modellinput

Ein möglicher gesundheitsökonomischer Endpunkt sind gewonnene QALY, die hier aus der Publikation Prossner<sup>367</sup> (siehe Tabelle 47) abgeleitet sind. Die quantitative Inanspruchnahme von Leistungen bei Pneumokokken-bedingten Erkrankungen sowie die Preise bzw. Kosten je Einheit werden separat modelliert. Im Modell wird angenommen, dass alle IPD stationär behandelt werden. Es wird angenommen, dass Kinder in den ersten beiden Lebensjahr bei Pneumokokken-bedingter Pneumonie in jedem Fall stationär behandelt werden. In den übrigen Altersgruppen wird die Inanspruchnahme stationärer Leistungen bei Pneumonie und Otitis media (inklusive Mastoiditis) mit Hilfe der Anzahl der Krankheitsfälle in Verbindung mit der deutschen Krankenhausstatistik<sup>465</sup> geschätzt. Ferner werden ambulant bei zirka 8 % der Otitis media Fälle Parazentese vorgenommen (Einschätzung eines Expertenpanels).

Die Fallkosten der stationären Versorgung sind als gewichtete Mittelwerte aus dem Fallpauschalensystem G-DRG 2007 (Rechnungsjahr 2005) berechnet. Die G-DRG 2007 grenzen Beat-

mungsfälle ab, welche daher bei der Berechnung des gewichteten Mittelwerts zusätzlich berücksichtigt werden müssen. Gemäß Literatur bedürfen Erwachsene zu 13 % (IPD)<sup>197</sup> bzw. 11 % (CAP)<sup>210</sup> einer Beatmung (siehe Tabelle 47).

Die Kosten der ambulanten Versorgung der Otitis media sind mit Hilfe einer Auswertung der Panneldaten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung geschätzt<sup>523</sup> zuzüglich Arzneimittelverordnungen<sup>198</sup>. Die Höhe der Kosten der ambulanten Versorgung einer Pneumonie ist analog zu den Behandlungskosten Otitis media angenommen. Die Kosten einer Parazentese wurden von einem Expertenpanel geschätzt. Die stationären Behandlungskosten sind dem G-DRG 2007 mit dem Rechnungsjahr 2005<sup>199</sup> entnommen und gehen je Diagnose als gewichtete Mittelwerte in das Modell ein. Die Behandlungskosten von Taubheit und Hörstörungen sind einer deutschen Studie entnommen<sup>434</sup>. Die Behandlungskosten multipler Folgeschäden basieren auf einer Annahme. Alle Preise gelten für das Jahr 2005 bzw. wurden mittels der Preisniveaumentwicklung angepasst.

Das empfohlene Impfschema für Neugeborene erfordert drei Gaben im ersten Lebensjahr zur Grundimmunisierung im Abstand von mindestens vier Wochen mit einer Auffrischungsimpfung Anfang des zweiten Lebensjahres. Die Applikationskosten in Höhe von 6,86 Euro je Impfung ergeben sich als Durchschnitt der deutschen Honorarvereinbarungen<sup>175</sup>. Der Apothekenabgabepreis (2005) beträgt 62,42 Euro je Dosis in einer Verkaufseinheit mit Packungsgröße zehn<sup>410</sup>. Bei einem 3 + 1 Impfschema fallen je Kind 277,12 Euro inklusive Applikation an. Insgesamt ist der Impfstoff gut verträglich, so dass auf eine Berücksichtigung möglicher Impfnebenwirkungen, wie beispielsweise Schmerz an der Injektionsstelle, Fieber, Schläfrigkeit, Unleidlichkeit und verminderter Appetit, verzichtet wurde.

Indirekte Kosten quantifizieren den volkswirtschaftlichen Produktivitätsverlust aufgrund krankheitsbedingter Abwesenheit vom Arbeitsplatz, verminderter Leistungsfähigkeit oder vorzeitigem Tod. In der gesundheitsökonomischen Evaluation von PCV7 entstehen indirekte Kosten zum einem dadurch, dass ein Elternteil aufgrund Krankheit der Kinder zu Hause bleibt und dass Personen, die normalerweise bis zum Rentenalter gearbeitet hätten, die eine Erwerbsminderung erleiden oder vorzeitig sterben. Bei der gesundheitsökonomischen Bewertung der Herdenimmunität sind vor allem Arbeitsunfähigkeitstage und der Verlust an zukünftigen Erwerbssjahren im Erwerbsalter von 20 bis 60 Jahre zu berücksichtigen.

Üblicherweise ist es in Markov-Modellen notwendig, zukünftige Werte zu diskontieren, da Kosten (hier Impfkosten) und Erträge (vermiedene Behandlungskosten) zu verschiedenen Zeitpunkten anfallen. Aufgrund der speziellen Konstruktion des vorliegenden Markov-Modells in Form eines „steady state“ ist die Diskontierung zukünftiger Kosten und Effekte bei den akuten Pneumokokken-Erkrankungen nicht erforderlich - mit Ausnahme zukünftiger Lebenseinkommen, die im Modell berücksichtigt wurden.

Zur Schätzung der indirekten Kosten wird im Allgemeinen nach der Humankapitalmethode vorgegangen. In Anlehnung an den Hannoveraner Konsens<sup>433</sup> ergibt sich der Gegenwartswert des zukünftig zu erwartenden Erwerbseinkommens als Durchschnitt der Arbeitnehmerentgelte in Höhe von 32.894 Euro / Jahr (2005) und 90,12 Euro / Tag (2005)<sup>463</sup>.

Gemäß Mikrozensus des statistischen Bundesamts waren in Deutschland 74,7 % der Mütter mit minderjährigen Kindern im Jahre 2005 erwerbstätig<sup>462</sup>. Für das erste halbe Lebensjahr wird im Modell keine Erwerbstätigkeit der Mütter angenommen. Bei Kindern im Alter von bis zu zwölf Jahren mit ambulant versorgten Pneumokokken-Erkrankungen werden drei Tage, für stationär versorgte, eine Woche Arbeitsausfall (Annahme) für ein Elternteil angesetzt. Bei Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 61 Jahren wird eine Arbeitsunfähigkeit von einer bzw. drei Wochen je ambulant bzw. stationär versorgter Pneumokokken-Infektion angenommen. Der Verlust an zukünftigen Erwerbssjahren bei vorzeitigem Tod ermittelt sich aus Rentenzugangsalter abzüglich Sterbealter. Das durchschnittliche Rentenzugangsalter lag in Deutschland im Jahre 2005 bei 60,7 / 61,0 Jahren (Männer / Frauen)<sup>112</sup>. Im Markov-Modell werden dementsprechend die indirekten Kosten in den Altersjahrgängen 20 bis 61 Jahre berücksichtigt. Das mit 5 % abgezinste Lebenseinkommen eines 20-Jährigen beträgt mit der Erwerbstätigenquote gewichtet beispielsweise 422.131 Euro.

**Tabelle 47: Inanspruchnahme von Leistungen, Kosten je Einheit (2005) sowie QALY-Verluste**

Direkte Kosten		Inanspruchnahme		Kosten je Fall (2005)		QALY Verlust <sup>367</sup>
				in Euro	Referenz	
Meningitis	Kinder	Stationär	100 %	10.015	72 % Ø G-DRG B72A-B + 28 % Ø G-DRG A06A-C, A07A-D, A09A-F, A11A-F, A13A-F <sup>199</sup>	0,76
Sepsis	Kinder	Stationär	100 %	7.197	87 % Ø G-DRG T60B, T60D + 13 % Ø G-DRG A06A-C, A07A-D, A09A-F, A11A-F, A13A-F <sup>199</sup>	0,21
IPD	Erwachsene	Stationär	100 %	6.954	87 % Ø G-DRG T60A-C und T60E + 13 % Ø G-DRG A06A-C, A07A-D, A09A-F, A11A-F, A13A-F <sup>199</sup>	0,01*)
	Erwachsene, letal	Stationär		1.433	G-DRG T60F <sup>199</sup>	0,01*)
Hörverlust				90.000	Schulze-Gattermann <sup>434</sup>	1. Jahr: 0,46
Multiple Folgeschäden				50.000	Annahme	je Jahr: 0,10
Pneumonie	0-<2 Jahre 2-<5 Jahre 5-<55 Jahre 55-<64 Jahre 65+ Jahre	Stationär	100,0 %	4.980	89 % Ø G-DRG E77A-D + 11 % Ø G-DRG A06A-C, A07A-D, A09A-F, A11A-F, A13A-F, E40A-B <sup>199</sup>	0,19
			11,3 %			0,19
			7,8 %			0,01*)
			16,6 %			0,01*)
			34,5 %			0,01*)
	Ambulant	übrige	74	Annahme	0,01*)	
Otitis media	Kinder (0-10 Jahre)	Stationär	5 %	1.270	Ø G-DRG D62Z, D63Z, D13Z, D06A-B <sup>199</sup>	0,36
		Ambulant	83 %	70	<sup>198, 523</sup>	0,01*)
Parazentese		Ambulant	8 %	500	Expertenschätzung	0,01*)
<b>indirekte Kosten</b>						
Kinder (0-12 Jahre)		Stationär	1 Woche	Ø 345	Gemäß	
Erwachsene (20-61 Jahre)		Stationär	3 Wochen	Ø 1.333	Hannoveraner Konsens <sup>433</sup>	
Kinder (0-12 Jahre)		Ambulant	3 Tage	Ø 148		
Erwachsene (20-61 Jahre)		Ambulant	1 Woche	Ø 444		

\*) Gerundet,

CAP = ambulant erworbene Pneumonie, G-DRG = German-Diagnosis Related Groups, IPD = invasive Pneumokokken-Erkrankungen, QALY = quality adjusted life years

## 11.5 Sensitivitätsanalyse

Wie in jedem Modell finden auch hier Daten unterschiedlicher Validität, Herkunft und Sicherheit Eingang in das Markov-Modell. Der Modellinput ist vorsichtig, d. h. konservativ geschätzt und ein Teil basiert aufgrund der Datenlage auf Prognosen. Im Rahmen einer deterministischen Sensitivitätsanalyse wird daher durch Variation einzelner Inputwerte untersucht, welchen Einfluss veränderte Variablen auf das Ergebnis des Markov-Modells haben bzw. wie robust die Ergebnisse bezüglich einer Variablenvariation unter sonst gleichen Bedingungen reagieren.

In Deutschlands alternder Gesellschaft stehen zukünftig schrumpfenden Altersjahrgängen der Neugeborenen zahlenmäßig erheblich stärker belegte Erwachsenen- und Seniorenkohorten gegenüber. Gemäß der elften koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes<sup>121</sup> wird die deutsche Bevölkerung ab dem Jahre 2030 zwar absolut abnehmen, aber die höheren Altersjahrgänge werden zahlenmäßig weiter zunehmen. Im Folgenden werden daher die Bevölkerungsvorausberechnungen des Jahres 2030 und 2050 analysiert.

Während die Pneumokokken-bedingte Meningitis bei Kindern in Deutschland in ähnlicher Häufigkeit auftritt wie in anderen europäischen Staaten, fällt die Inzidenz Pneumokokken-bedingter Sepsis erheblich niedriger aus. Die Autoren Rüggeberg et al.<sup>412</sup> zeigen, dass die Ursache Pneumonie bei Pneumokokken-bedingter Sepsis in einer Krankenhausstichprobe deutlich unterrepräsentiert war. Ein verstärkter Erregernachweis über Blutkulturen in deutschen Krankenhäusern beim Krankheitsbild Pneumonie würde die gefundene Inzidenz Pneumokokken-bedingter Sepsen erhöhen. So berichtete eine Studie aus den USA, dass die 2,2fache Erhöhung der Inzidenz von Pneumokokken-bedingter Sepsen auf einer verbesserten Diagnostik durch eine 2,3fach höhere Zahl angesetzter und ausgewerteter Blutkulturen beruhte<sup>50</sup>. In der Sensitivitätsanalyse wird daher die Inzidenz von IPD bei Erwachsenen um den Faktor 4 erhöht an Stelle von 2,7 (Basisfall).

Eine aktuelle Publikation der Autoren Schnoor et al.<sup>428</sup> aus der Studiengruppe CAPNETZ (Netzwerk zur Untersuchung ambulant erworbener Pneumonien) schätzen eine jährliche Fallzahl von 680.000 ambulant erworbenen Pneumonien bei Erwachsenen in Deutschland. Bei diesem Wert ist jedoch von einer Unterschätzung auszugehen. In der Sensitivitätsanalyse werden die alterspezifischen Inzidenzen entsprechend der Datenauswertung adjustiert. Mit der Veränderung der Fallzahlen ändert sich auch die Rate der Hospitalisierung.

In den meisten Industrieländern werden auf Arzneimittel bei Verschreibungspflicht oder Erstattungsfähigkeit keine oder nur eine reduzierte Mehrwertsteuer erhoben. Ausnahmen sind in Europa die Länder Deutschland, Norwegen, Österreich und die Slowakische Republik<sup>54</sup>. Zur Vermeidung von Ergebnisverzerrungen reduzierten daher die Autoren Wisloff et al.<sup>508</sup> und Salo et al.<sup>415</sup> den Impfstoffpreis um die Mehrwertsteuer. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit wird hier in der Sensitivitätsanalyse analog vorgegangen, indem ein Impfstoffpreis in Höhe von 53,81 Euro je Dosis (2005 ohne Mehrwertsteuer) in einer 10er-Verkaufseinheit angesetzt wird<sup>410</sup>. In der Basisanalyse geht der Impfstoffpreis 2005 im Basisfall mit 16 % Mehrwertsteuer ein, so dass nunmehr die Kosteneffektivität des Impfstoffpreises 2007 inklusive der 19 % Mehrwertsteuer (64,63 Euro) berechnet wird.

Wie aus der Auswertung der gesundheitsökonomischen Evaluationen ersichtlich, ist das Impfschema von PCV7 in jüngster Zeit auf europäischer Ebene Gegenstand der Diskussion. Das 2 + 1 Impfschema ist von der EMEA noch nicht als Dosierungsschema zugelassen worden. Bislang liegen keine Ergebnisse aus klinischen Studien zur Effektivität vor. In der Sensitivitätsanalyse wird daher das 2 + 1 Impfschema modelliert bei unveränderter Durchimpfungsrate, Wirksamkeit und Herdenimmunität.

Die erreichbare Durchimpfungsrate ist Ergebnis nationaler Gegebenheiten und dem Bemühen aller Beteiligten um die Förderung von Präventionsmaßnahmen. Die Durchimpfungsrate wird im Basismodellfall mit 70 % angenommen. Unter günstigen Bedingungen wäre in Deutschland das Erreichen einer höheren Durchimpfungsrate denkbar, so dass in der Sensitivitätsanalyse die Raten 80 % sowie 90 % mit einer klinischen Wirksamkeit von PCV7 von 92 % bzw. 94 % untersucht werden.

Die Evidenz der Herdenimmunität von PCV7 ist aus zwei unterschiedlichen Stichproben belegt. Zum einen wurde dieser Effekt in der NCKP-Studie und zum anderen in den Daten des ABCS beobachtet. Letztere wird in der Sensitivitätsanalyse analysiert.

Im Modell ist die Wirksamkeit von PCV7 gemäß den klinischen Studien auf Basis der Inzidenzen modelliert. Die Impfung mit PCV7 hat neben dem nachgewiesenen Einfluss auf die Anzahl der Infektionen auch Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Als quasi kombinierten Endpunkt eruierten die Autoren Grijalva et al.<sup>171</sup> zum einen die Hospitalisierung bei CAP in den USA durch Vergleich der Krankenhauseinweisungen mit Erstdiagnose CAP aus der nationalen Krankenhausstichprobe (Nationwide Inpatient Sample) der Jahre 1997 bis 1998 versus der Jahre 2001 bis 2004. Zum anderen analysierten Grijalva et al.<sup>172</sup> aus gleicher Quelle die Diagnosedaten zu Otitis media (alle Ursachen) der Klinikambulanzen sowie der ambulanten Notfalleinrichtungen der Kliniken ergänzt mit Diagnosedaten niedergelassener Ärzte (National Ambulatory Medical Care Survey). Bei den Pneumokokken-bedingten CAP ging die Hospitalisierung in allen Altersgruppen erheblich stärker zurück als erwartet und zwar um 65 % in der Altersgruppe null bis zwei Jahre sowie um 73 %, 46 %, 30 %, 11 % und 20 % in den höheren Altergruppen zwei bis vier, fünf bis 17, 18 bis 39, 40 bis 64 und 65+ Jahren. Statistisch signifikant ist der Rückgang nur in der Altersgruppe null bis zwei Jahre. Vor dem Hintergrund der Unsicherheiten der Diagnosstellung Pneumokokken-bedingter Erkrankungen festigten die Autoren diese Ergebnisse mit einer Analyse der Daten mit

CAP jeglicher Ursache. Hier zeigte sich in den Altersgruppen null bis zwei, zwei bis vier, fünf bis 17, 18 bis 39, 40 bis 64 und 65+ Jahren ein Rückgang der hospitalisierten CAP von 39 %, 17 %, 18 %, 26 %, 19 % bzw. 15 %. Die Ergebnisse müssen jedoch vor dem Hintergrund gesehen werden, dass die Durchimpfungsrate des PPV23 bei den Senioren in den USA im Zeitraum 1997 bis 2004 von 45 % auf 65 %<sup>172</sup> gestiegen ist. In der Sensitivitätsanalyse wird nunmehr die Wirksamkeit von PCV7 bei hospitalisierten CAP (alle Ursachen) unter Berücksichtigung der geringeren Serotypenabdeckung in Deutschland (60 % der USA-Werte) modelliert. Es wird zusätzlich angenommen, dass durch PCV7 keine Änderungen bei ambulant behandelten CAP eintreten. Diese Annahme stützt sich ebenfalls auf Ergebnisse der Autoren Grijalva et al.<sup>172</sup>, die zwar einen Rückgang der Inanspruchnahme ambulanten Versorgung bei Otitis media bei Kindern bis zu zwei Jahren, nicht aber bei CAP fanden.

Seit Beginn der deutschen G-DRG-Berechnung fielen mit Ausweitung der Grundgesamtheit tendenziell die Kosten des durchschnittlichen Krankenhausfalles. Ein Vergleich der DRG-Fallpauschalen für Pneumokokken-bedingte Erkrankungen deckt zudem starke Schwankungen auf, da sich die Fallzuweisung auf die einzelnen G-DRG von einem Jahr auf das andere verändert. Zur Quantifizierung des Effekts werden die DRG-Fallpauschalen für IPD als auch CAP in der Sensitivitätsanalyse auf den durchschnittlichen Fallwert ohne Beatmung abgesenkt. Zudem wird in der Sensitivitätsanalyse die Break-even-DRG für CAP bestimmt.

## 11.6 Modellergebnisse

Als Ausgangsbasis werden im Markov-Modell aus den Inzidenzen und der Bevölkerungsstruktur die Anzahl der Krankheitsepisoden in Deutschland für das Basisjahr 2005 ermittelt (siehe Tabelle 48). Zu beachten ist jeweils, dass die Indikationen von CAP und Otitis media alle Ursachen umfassen. Die invasiven Pneumokokken-Erkrankungen betreffen zu zirka 95 % die Erwachsenen-Population in Deutschland. Bei CAP (alle Ursachen) sind es zirka 65 %. Schon anhand dieser Anteile lässt sich das Potential der Herdenimmunität erkennen. Die Folgeschäden nach invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, insbesondere nach Meningitis, treffen deutschlandweit jährlich zirka 160 Kinder. Die Anzahl der Krankheitsfälle wird durch die hohe Anzahl von CAP und Otitis media bei Kindern bestimmt. Die Sterblichkeit in Höhe von 33.500 Fällen, wovon zirka 12.850 Todesfälle Pneumokokken-bedingt sind, hingegen trifft vor allem die Altersgruppe der Erwachsenen.

Jährlich sind mittels einer generellen Impfung mit PCV7 zirka 232.000 Pneumokokken-bedingte Krankheitsfälle vermeidbar (siehe Tabelle 49). Bei der Interpretation des Anteils vermeidbarer Krankheitsepisoden in Höhe von 4 % ist zu beachten, dass die Grundgesamtheit der CAP und der Otitis media alle Krankheitsursachen umfasst. Bei Kindern können jährlich 35 vorzeitige Todesfälle aufgrund von Pneumokokken-Erkrankungen und bei Erwachsenen jährlich 1.834 vorzeitige Todesfälle vermieden werden. Darüber hinaus sind noch 83 Fälle mit dauerhaften Folgeschäden bei Kindern nach IPD vermeidbar.

**Tabelle 48: Häufigkeit der Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland (Modell 2005)**

Anzahl	Pneumokokken-Meningitis	Pneumokokken-Sepsis / IPD	Pneumonie (alle Ursachen)	Otitis media*) (alle Ursachen)
Jährliche Krankheitsfälle	255	16.363	1.604.038	4.426.784
Davon Kinder < 16 Jahre	255	897	567.706	4.426.784
Erwachsene	0	15.466	1.036.332	0
Vorzeitige Todesfälle	19	3.954	29.590	0
Davon Kinder < 16 Jahre	19	18	317	0
Erwachsene	0	3.936	29.273	0
Folgeschäden	128	34		
Davon Taubheit	21	3		
multiple	106	31		

\*) nur Kinder bis 10 Jahre

IPD = invasive Pneumokokken-Erkrankungen

**Tabelle 49: Vermeidbare Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland (Modell 2005)**

Anzahl	Pneumokokken- Meningitis	Pneumokokken- Sepsis / IPD	Pneumonie (alle Ursachen)	Otitis media*) (alle Ursachen)	Summe
<b>vermeidbare Krankheitsfälle</b>	<b>133</b>	<b>4.188</b>	<b>57.008</b>	<b>171.051</b>	<b>232.380</b>
Davon Kinder < 16 Jahre	133	448	27.565	171.051	199.196
+ / - % Erwachsene	-52,1 %	-49,9 %	-4,9 %	-3,9 %	-4,0 %
+ / - %		3.741	29.443	0	33.184
		-24,2 %	-2,8 %		-3,2 %
<b>Vermeidbare Todesfälle</b>	<b>10</b>	<b>1.000</b>	<b>859</b>	<b>0</b>	<b>1.869</b>
Davon Kinder < 16 Jahre	10	9	16	0	35
Erwachsene	0	991	843	0	1.834
<b>Vermeidbare Folgeschäden</b>	<b>66</b>	<b>17</b>			<b>83</b>
Davon Taubheit	11	1			12
multiple	55	16			71

\*) nur Kinder bis 10 Jahre

IPD = invasive Pneumokokken-Erkrankungen

Um diesen Rückgang in der Morbidität als auch Mortalität zu erreichen, sind von der GKV jährlich insgesamt 133 Millionen Euro für PCV7 bei einem 3 + 1 Impfschema und einer Durchimpfungsrate von 70 % aufzubringen. Dieser Wert bezieht sich auf das Jahr 2005. Von den anfallenden Impfkosten für das 3 + 1 Impfschema werden 116 % durch eingesparte Behandlungskosten vermeidbarer Pneumokokken-bedingter Erkrankungen refinanziert. Insgesamt 0,77 Euro Ersparnis eines jeden verausgabten Impf-Euro ergeben sich aus vermeidbaren Behandlungen bei Kindern und 0,39 Euro aus der Herdenimmunität bei Erwachsenen (Tabelle 50). Je gerettetes Lebensjahr sind -640 Euro bzw. je QALY -567 Euro aufzuwenden. Diese Werte sind negativ, da die eingesparten Kosten höher sind als die aufgewendeten Impfkosten. Zusätzlich werden noch indirekte Kosten vermieden. Jeder Euro, der für die Impfung mit PCV7 ausgegeben wird, refinanziert sich mit weiteren 1,13 Euro durch verringerte Produktivitätsverluste. Aus gesellschaftlicher Perspektive ergeben sich je gerettetes Lebensjahr -5.189 Euro und je QALY -4.594 Euro.

**Tabelle 50: Refinanzierung der Impfung mit PCV7 durch zu erwartende Kostenersparnisse**

	Invasive Pneumokokken Infektionen	Pneumonie	Otitis media	Gesamt
Kinder	0,07 Euro	0,51 Euro	0,20 Euro	0,77 Euro
Erwachsene	0,09 Euro	0,29 Euro	0,00 Euro	0,39 Euro
Gesamt	0,16 Euro	0,80 Euro	0,20 Euro	1,16 Euro

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind der Tabelle 51 zu entnehmen. Die alternde Bevölkerung in Deutschland hat einen günstigen Effekt auf die Wirtschaftlichkeit von PCV7, da sich die Kosteneffektivität verbessert. Die Unterschätzung der Inzidenz von IPD als auch die mögliche Überschätzung der Inzidenz der CAP haben lediglich einen moderaten Effekt auf die Kosteneffektivität. Letzteres lässt sich aus der Hospitalisierung erklären, die auf Krankenhausfälle der Bundesberichtserstattung basiert. Die unterschiedlichen Impfschemata wirken sich – wie erwartet – stark auf die Kosteneffektivität aus, da sich diese unmittelbar in den Impfkosten niederschlagen, was analog für den Impfstoffpreis als auch für die Durchimpfungsrate gilt. Die Herdenimmunität – wie durch die ABCS-Daten belegt – führt zu einer ähnlichen Kosteneffektivität wie deren Evidenz aus der NCKP-Studie.

Die Analyse des Effekts von PCV7 auf die Inanspruchnahme von Leistungen im stationären Sektor übertrifft die Ergebnisse der klinischen Studien. Die Publikation von Grijalva et al.<sup>171</sup> überzeugt zwar nicht durch das klinische Evidenzniveau, sondern vielmehr durch die große Grundgesamtheit der Sekundärdaten sowie die realitätsnahe Abbildung der Versorgung. Wenn auch Zweifel bestehen, dass eine geringe Anzahl von Arztkontakten in der ambulanten Versorgung nicht notwendigerweise zu Kosteneinsparungen führen, können diese Bedenken bei der stationären Versorgung ausgeschlossen werden. Jeder vermiedene Krankenhausfall führt unmittelbar zu Kosteneinsparungen. Gleichzeitig zeigen die Ergebnisse von Grijalva et al.<sup>172</sup> auch, dass der Rück-

gang in der stationären Versorgung nicht mit verstärkter Inanspruchnahme ambulanter Leistungen erkaufte werden muss.

Auch die Kosten der stationären Versorgung wirken sich stark auf die Kosteneffektivität von PCV7 aus. Dies gilt vor allem für die CAP. Die durchschnittliche Fallpauschale ohne Beatmungsfälle lässt die Nutzen-Kosten-Relation unter den Wert 1 sinken. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass diese Fallpauschale nur 89 % der durchschnittlichen Krankenhaus-Fallkosten in 2005 ausmacht und damit die tatsächlichen Kosten bei Behandlung einer CAP unterschätzen dürfte. Der Break-even liegt bei einer G-DRG-Fallpauschale für CAP in Höhe von 3.900 Euro, was dem 1,42fachen des durchschnittlichen G-DRG-Falles in 2005 entspricht.

**Tabelle 51: Sensitivitätsanalyse aus Perspektive der GKV**

	Kosten je LYG in Euro	Kosten je QALY in Euro	Nutzen-Kosten- Quotient
<b>Basisfall</b>	<b>-640</b>	<b>-567</b>	<b>1,16</b>
Bevölkerung 2030	-1.076	-945	1,36
Bevölkerung 2050	-1.394	-1.282	1,51
Underreporting-Faktor = 4 bei IPD bei Erwachsenen	-704	-639	1,22
Jährliche Fallzahl CAP bei Erwachsenen gemäß Schnoor et al. <sup>428</sup> (680.000)	-390	-318	1,09
Impfkosten ohne MwSt. (Impfkosten: 242,68 Euro)	-1.140	-1.010	1,32
Preis PCV7 wie in 2007 (Impfkosten: 285,96 Euro)	-512	-453	1,12
Impfschema 2 + 1 (Impfkosten: 207,84 Euro)	-1.646	-1.458	1,55
Durchimpfungsrate: 80 % (92 % Efficacy)	-188	-165	1,04
Durchimpfungsrate: 90 % (94 % Efficacy)	220	192	0,96
Herdenimmunität IPD gemäß CDC 2004	-536	-481	1,13
Effekt von PCV7 auf die Hospitalisierung bei Pneumonie gemäß Grijalva et al. 2007 <sup>171</sup>	-4.225	-3.739	2,05
Ø DRG-Fallpauschale CAP: 2.430 Euro	869	769	0,78
Ø DRG-Fallpauschale CAP: 3.900 Euro (das 1,43fache eines durchschnittlichen Krankenhausfalles in 2005)	0	0	1,00
Ø DRG-Fallpauschale IPD Erwachsene: 3.991 Euro (Durchschnitt ohne Beatmung)	-525	-465	1,13

CAP = ambulant erworbene Pneumonie, G-DRG = German-Diagnosis Related Groups, GKV = Gesetzliche Krankenkversicherung, IPD = invasive Pneumokokken-Erkrankungen, LYG = gewonnenes Lebensjahr (life year gained), MwSt. = Mehrwertsteuer, PCV7 = heptavalenter Pneumokokken Konjugat Impfstoff, QALY = quality adjusted life years

## 11.7 Diskussion

Die gesundheitsökonomische Evaluation zeigt, dass eine generelle Impfpflicht bis zum zweiten Lebensjahr von PCV7 kostensparend ist, obgleich die Serotypenabdeckung von PCV7 für die deutsche epidemiologische Situation im Vergleich zu jener in den USA weniger umfassend ist. Die Ersparungen aufgrund der zu erwartenden Effekte der Herdenimmunität und vermeidbarer stationärer Behandlung im Rahmen Pneumokokken-bedingter Pneumonien leisten einen wesentlichen Beitrag zu diesem Ergebnis. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass nicht nur die individuelle und kollektive Wirksamkeit von PCV7 bei CAP mit einer stärkeren Unsicherheit behaftet sind als bei den Variablen der übrigen Pneumokokken-bedingten Erkrankungen, sondern dass dieses auch für die Inzidenzen der Pneumokokken-bedingten Pneumonien gilt. Zur Unterstützung und Absicherung der Modellergebnisse lassen sich jedoch die Ergebnisse von Grijalva et al.<sup>171</sup> aus der Versorgungsforschung heranziehen. Die Hospitalisierung beim Krankheitsbild Pneumonie geht stärker zurück als es aus den Ergebnissen der klinischen Primärstudien zu PCV7 zu erwarten ist, da diese durch die Anzahl der Fälle als auch durch den Krankheitschweregrad bestimmt wird.

Die Unsicherheiten der gesundheitsökonomischen Modellierung ergeben sich zum einen aus den unterschiedlichen Evidenzniveaus der Inputvariablen und zum anderen aus der zeitlichen Veränderung der Variablen. Gerade neue Therapieoptionen wecken allein aufgrund ihrer Neuheit das wissenschaftliche Interesse und führen zu vermehrter Forschungsaktivität in einem weiten Spek-

rum von Forschungsfragen, so dass – wie es auch bei PCV7 zu beobachten ist – sich die Wissensbasis ständig ausweitet. In der Sensitivitätsanalyse konnte nachgewiesen werden, dass die zu erwartende Kosten-Effektivitäts-Relation auf einer robusten als auch konservativen Schätzung basiert. Letzteres liegt begründet in der alternden deutschen Bevölkerung und der gegenwärtigen Unterschätzung der Inzidenzen Pneumokokken-bedingter Erkrankungen.

Das hier verwendete Modell reduziert die im klinischen Alltag vorzufindende Komplexität, woraus sich eine Reihe von Einschränkungen ergeben. Pneumokokken sind Ursache einer ganzen Bandbreite von Infektionen unterschiedlicher Lokalisation, die im Modell nicht berücksichtigt sind. Zu nennen sind beispielsweise Arthritis, Sinusitis, Endokarditis und Peritonitis<sup>414</sup>. Eine Berücksichtigung dieser Krankheitsbilder in der gesundheitsökonomischen Evaluation ist aufgrund des Mangels an zuverlässigen epidemiologischen Daten nicht möglich.

Wie alle übrigen bereits publizierten gesundheitsökonomischen Evaluationen zu PCV7, verwendet auch das vorliegende Modell eine statische an Stelle einer dynamischen Vorgehensweise, so dass die Übertragung von Pneumokokken von Mensch zu Mensch und die Kolonisierung des Nasen-Rachen-Raums nicht modelliert sind. Zudem sind im Modell die zusätzlichen Behandlungskosten der derzeitig bereits vorhandenen sowie der zukünftig zu erwartenden Antibiotikaresistenzen bei Pneumokokken-Erkrankungen nicht berücksichtigt. Der Impfstoff PCV7 hat einen günstigen Einfluss auf den Verlauf der zukünftigen Entwicklung der Antibiotikaresistenz, da mit PCV7 weniger Personen asymptomatische Träger von Pneumokokken sind und damit die Zirkulation in der Bevölkerung verringert wird. Die fehlende Berücksichtigung der aufgeführten Größen in der Modellierung bewirkt tendenziell eine Unterschätzung der Kosteneffektivität. Andererseits könnte der in der Literatur viel diskutierte Serotypenverschiebung zu einer Überschätzung der Kosteneffektivität führen. Die Analysen der US-Daten zur Effektivität von PCV7 unter Alltagsbedingungen hingegen zeigen, dass dieser Effekt zwar vorhanden ist, aber gemessen in absoluten Zahlen derzeit von nachrangiger Relevanz ist. Bei einer das Impfprogramm begleitenden Evaluation oder einer späteren Re-Evaluation ist der Serotypenverschiebung ein wichtiger Aspekt, der nicht außen vor bleiben sollte.

## 12. Ethische und juristische Aspekte

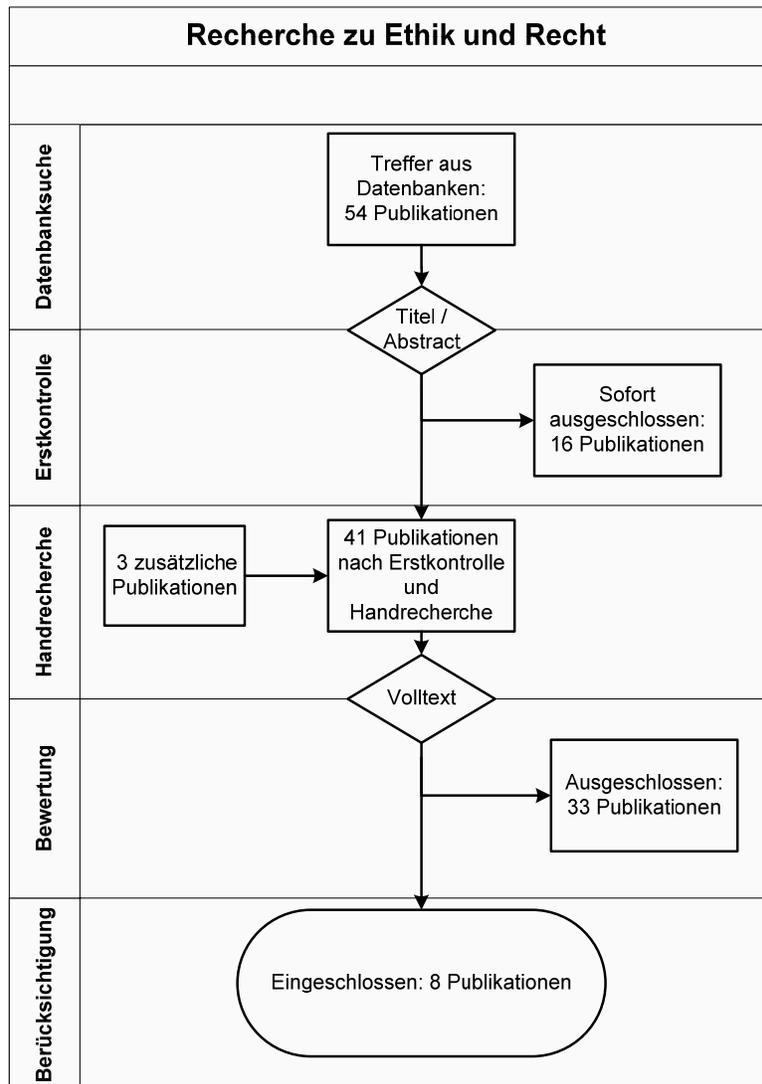
### 12.1 Quantitative Ergebnisse

Zur Identifikation relevanter Literatur zu ethischen und juristischen Aspekten wurden die Schlagwortgruppe zu Pneumokokken mit ethischen und juristischen Suchbegriffen (siehe Tabelle 60) verknüpft. Eine Handrecherche nach zusätzlichen Beiträgen in den Referenzen der Literaturtreffer ergänzte das Rechercheergebnis.

Die systematische Suche ergab 54 Treffer, von denen 16 Publikationen nicht themenrelevant waren, 24 sich auf Erwachsene und drei auf Entwicklungsländer bezogen. Weitere drei Publikationen widmeten sich methodischen sowie zwei epidemiologischen Fragestellungen. Von den verbleibenden Treffern befassten sich drei Publikationen mit der zeitweiligen Knappheit von PCV7 und fünf mit dem Zugang zu Impfungen.

Im Folgenden wird der Fragestellung nachgegangen, ob bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine generelle Impfpflicht von PCV7 spezielle ethische und juristische Aspekte zu berücksichtigen sind. Aspekte, die sich während der Erprobung neuer Impfstoffe ergeben, bleiben hier außen vor.

**Abbildung 5: Quantitative Ergebnisse der Literaturrecherche zu Recht und Ethik**



## 12.1 Qualitative Ergebnisse

Es stellt sich zunächst allgemein die Frage, welchen Zielsetzungen die generelle Handhabung von Impfungen folgt und deren Implementierung als Impfpflicht, empfohlene oder freiwillige Impfung. Der Autor Dahl<sup>98</sup> führt drei primäre Ziele an:

1. Die Ausrottung derjenigen Infektionserreger, die ausschließlich Menschen befallen, wie beispielsweise Pocken und Polio.
2. Die Schaffung einer ausreichend hohen Herdenimmunität.
3. Individualschutz.

Die Ordnung der Ziele ist nicht als Rangfolge zu interpretieren. Vielmehr ist der Individualschutz Voraussetzung für die Entstehung von Herdenimmunität, welche unter günstigen Bedingungen gegebenenfalls eine Eliminierung des Erregers bewirken könnte. Unbeantwortet bleibt jedoch die Frage, an welchen Kriterien sich die Nutzen-Risiko-Abschätzung orientieren sollte. Offen bleibt zudem, wie Individualwohl und Gemeinwohl gewichtet werden sollen.

Die Autoren Feudtner und Marcuse<sup>146</sup> benennen hingegen nachfolgende sieben Ziele:

1. Verminderung der schädigenden Auswirkungen einer Krankheit.
2. Verringerung der negativen Auswirkungen durch die Impfung.
3. Verbesserung der persönlichen Freiheit mit der Wahl, sich für oder gegen eine Impfung zu entscheiden.
4. Gerechte Verteilung auf die Gesellschaft.
5. Förderung der Verpflichtung der Familien, ihr Kind zu beschützen.
6. Intensivierung der langfristigen gesellschaftlichen Verpflichtung, alle Kinder in Gegenwart und Zukunft zu schützen.
7. Umsichtiger Umgang mit den begrenzten Ressourcen der Gesundheitsvorsorge.

Das Zielsystem der Autoren Feudtner und Marcuse<sup>146</sup> fasst somit erheblich weiter. Das erste Ziel deckt die drei primären Ziele des Autors Dahl<sup>98</sup> ab. Wenn auch die Ausrottung der im Impfstoff PCV7 enthaltenden Serotypen nicht unbedingt zu erwarten ist, so liegt Evidenz für eine Einschränkung der Zirkulation des Erregers vor, dessen Erfolg sich am Ausmaß der Herdenimmunität messen lässt. Im Rahmen der Impfung mit PCV7 lässt sich noch ein weiteres wichtiges Ziel identifizieren und zwar die Verminderung des zunehmenden Problems der Antibiotikaresistenz.

Das zweite Ziel, die Verringerung negativer Auswirkungen der Impfung, wird von Seiten der STIKO bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt. Ein Vergleich mit der jeweiligen Krankheit hat aufzuzeigen, dass die Impfung sehr viele geringere Komplikationsraten (lokale Impfreaktionen bzw. temporäre allgemeines Krankheitsgefühl oder leichtes Fieber, Impfkrankheiten, Impfkomplicationen und bleibende Impfschäden) aufweist als die Erkrankung selbst<sup>397</sup>.

Die unter Punkt drei erhobenen Forderungen nach einer Verbesserung der freien Impfentscheidung kann mit den unter Punkt vier, fünf oder sechs genannten Zielen in Konflikt geraten. Diese Forderung erklärt sich aus der bestehenden Impfpflicht in den USA zum Zeitpunkt der Einschulung und hat für Deutschland wenig Relevanz. Da in Deutschland keine Impfpflicht besteht, können gesetzlich Krankenversicherte frei entscheiden, ob sie sich gemäß Impfeempfehlung impfen lassen oder nicht. Finanzielle Restriktionen entstehen jedoch immer dann, wenn ein neuer Impfstoff nicht in die Impfeempfehlung aufgenommen wird und damit nicht von der GKV erstattet wird.

Die unter Punkt vier aufgeführte Forderung nach der gerechten Verteilung von Vor- und Nachteilen auf die Gesellschaft steht unter dem Schlagwort Zugang im Fokus von fünf Publikationen. Die Autoren Lieu<sup>253</sup> und Levenson<sup>246</sup> sehen – wie bereits oben erläutert – finanzielle Zugangsbarrieren, wenn der Impfstoff privat bezahlt werden muss. In den übrigen drei Publikationen stellen die Autoren Burnett<sup>55</sup>, Davis<sup>103</sup> und Farris<sup>140</sup> fest, dass ethnische Gruppen einen schlechteren Zugang zu Impfleistungen haben, obwohl deren Erkrankungsrisiko höher ist. Sie fordern daher, spezielle Impfeempfehlungen für ethnische Gruppen sowie weitere speziell auf diese Bevölkerungsgruppen zugeschnittene Fördermaßnahmen. Es liegen keine epidemiologischen Daten darüber vor, ob auch in Deutschland Kinder bestimmter ethnischer Herkunft ein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben. Die Impfeempfehlung für Risikokinder (Frühgeborene usw.) ist von der ständi-

gen Impfkommission in Deutschland umgehend nach Zulassung von PCV7 ausgesprochen worden.

Die Zielsetzung unter Punkt fünf steht im Konflikt mit dem Schutz der Familie, welches in Deutschland als Grundrecht in Artikel sechs im Grundgesetz festgeschrieben ist. Das Sorgerecht bedeutet für die Eltern dabei nicht gänzliche Entscheidungsfreiheit. Vielmehr erwächst daraus eine Verpflichtung, für ihre Kinder zu sorgen. Kommen Eltern dieser Verpflichtung nicht nach, greift der deutsche Staat aber erst nach grober Missachtung des Kindeswohls ein. Die Entscheidung über eine Schutzimpfung liegt im elterlichen Entscheidungsrahmen, außer es besteht eine unmittelbare Gefährdung, wie z. B. nach Biss eines tollwütigen Tieres oder bei Zuziehung einer stark verschmutzten Wunde bei unzureichenden Tetanus-Immunschutz.

Die Forderung unter Punkt sechs nach Intensivierung der langfristigen gesellschaftlichen Verpflichtung, alle Kinder in Gegenwart und Zukunft zu schützen, ist in Deutschland vor allem auch unter dem Aspekt unserer alternden Gesellschaft zu werten. Angewendet auf das Ziel unter Punkt sieben, umsichtiger Umgang mit den begrenzten Ressourcen der Gesundheitsvorsorge, würde eine Impfeempfehlung für die jüngste Generation unter sonst gleichen Bedingungen Vorrang vor Impfeempfehlungen für ältere Jahrgänge erhalten.

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass eine fehlende Kostenerstattung aufgrund einer nicht ausgesprochenen Impfeempfehlung auch in Deutschland zur Benachteiligung von Kindern aus sozialschwachen Bevölkerungsgruppen führt. Zudem ist zu erwarten, dass gerade diese Kinder einem höheren Risiko Pneumokokken-bedingter Erkrankungen ausgesetzt sind. Sprechen zudem keine klinischen Gründe gegen eine Impfeempfehlung so ist aus ethischer Sicht der gesellschaftlichen Verpflichtung gegenüber Kindern Vorrang vor anderen Entscheidungskriterien einzuräumen.

## 13. Gemeinsame Schlussfolgerungen

Basierend auf den dargestellten und erörterten Ergebnissen der gesundheitsökonomischen Evaluation sowie der Sensitivitätsanalyse empfehlen die Autoren die Beibehaltung der allgemeinen Impfpflicht nach dem Impfschema mit drei primären Impfdosen und einer Boosterimpfung im 2. Lebensjahr (3 + 1 Impfschema) als Pflichtleistung der Gesetzlichen Krankenversicherung für Kinder unter zwei Jahren. Primäres Impfziel ist es, die Morbidität invasiver Pneumokokken-Erkrankungen (Sepsis, Meningitis) und die daraus entstehenden Folgen wie Hospitalisierung, Behinderung und Tod in Deutschland zu reduzieren. Die Empfehlung zur generellen Impfung aller Kinder bis zum 2. Lebensjahr wurde von der STIKO im August 2006 getroffen und mit betroffenen Entscheidungsträgern und Fachgesellschaften abgestimmt. Inzwischen liegen längerfristige Erfahrungen mit der Einführung dieses Impfstoffs in nationale Impfprogramme überwiegend aus den USA vor. Wegen der auch für viele Länder in Europa als relevant eingeschätzten Krankheitslast und einer positiven epidemiologischen Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgte die Einführung dieses Impfstoffs in die Standard-Impfprogramme in vielen Ländern Westeuropas. Die Daten verschiedener Studien zur Immunogenität, verschiedener klinischer Studien, und der Surveillance in den USA gemeinsam mit Daten zur Serotypenverteilung in Deutschland können gut zur Begründung dieser Impfung als Pflichtleistung der Gesetzlichen Krankenversicherung herangezogen werden. Mit aussagekräftigen Daten, basierend auf der bundesweiten Surveillance aus Deutschland zum Rückgang der Infektionen dürften etwa Ende 2008 zu rechnen sein. Diese Daten werden auch erste Abschätzungen der Herdenimmunität (indirekter Effekt) erlauben. Daten zu invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern aus Deutschland liegen durch das Erfassungssystem zu Pneumokokken der ESPED, das RKI-Laborsentinel für ausgewählte bakterielle Erreger im Kindes- und Jugendalter sowie aus dem Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken vor. Diese Daten sind in den letzten Jahren bezüglich Qualität und Validität verbessert worden und zeigen eine stabile epidemiologische Situation der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen. Bei nicht-invasiven Infektionen bleiben die Daten oft uneinheitlich, doch es kann von einem Rückgang der Otitis media Fälle (alle Ursachen) um etwa 6 % und auch in Deutschland von einem signifikanten Rückgang der Pneumonien (10 % bis 30 %, je nach Definition der Indikation und Studiendesign) ausgegangen werden. Auch hier ist in den nächsten beiden Jahren mit aussagekräftigen europäischen Daten zu rechnen. Für Deutschland sind entsprechende Studien anzuraten.

Die Empfehlung zur ausschließlichen Impfung von Risikogruppen, die in Deutschland zwischen den Jahren 2001 und 2006 bestand, führte weder zu einer Verringerung der Inzidenz der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Säuglingen und Kindern noch zu einem Rückgang der Erkrankungsraten in den die Indikation erfüllenden Risikogruppen, mit Ausnahme der Frühgeborenen. Mit dieser Impfstrategie konnte kein Effekt auf Bevölkerungsniveau erreicht werden und diese Strategie ist weder medizinisch noch gesundheitsökonomisch als Alternative anzusehen.

Das günstige Ergebnis der gesundheitsökonomischen Modellierung wird nachhaltig durch die indirekten Effekte der Impfung (Herdenimmunität) hervorgerufen. Daher muss an dieser Stelle die besondere Bedeutung von hohen Impfraten bei der Boosterimpfung im 2. Lebensjahr für den Erfolg des Pneumokokken-Impfprogramms in Deutschland unterstrichen werden. Es fehlen derzeit aussagekräftige Daten zur Akzeptanz des Pneumokokkenkonjugat-Impfstoffs in Deutschland. Untersuchungen ähnlich denen des Kinder und Jugendgesundheits surveys des Robert Koch-Instituts zu Durchimpfungsraten in Deutschland unter Einbeziehung der Impfung mit PCV7 sind dringend erforderlich.

Eine Beibehaltung der Surveillance durch ESPED, RKI und NRZS ist auch nach Etablierung des Impfprogramms erforderlich. Das Serotypenreplacement und die weitere Resistenzentwicklung bei Pneumokokken erfordern hierbei besondere Aufmerksamkeit. Eine Reduzierung der Impfdosen, wie in der Sensitivitätsanalyse gezeigt, hat möglicherweise einen günstigen Effekt auf die Wirtschaftlichkeit von PCV7 - vorausgesetzt, dass keine nachteiligen Auswirkungen auf die Herdenimmunitätseffekte erfolgen. Hier gilt es daher, das Vorliegen von aussagekräftigen Daten (effectiveness) aus den europäischen Nachbarländern, die ein solches Impfschema etabliert haben, vorzugsweise aus dem Vereinigten Königreich, abzuwarten. Auch muss bei der Übertragung der Ergebnisse auf landesspezifische Besonderheiten (z. B. Compliance bei Impfungen) geachtet werden.

## 14. Anhang

### 14.1 Eingeschlossene epidemiologische Studien

**Tabelle 52: Eingeschlossene epidemiologische Publikationen**

Titel	systematische Suche	Handsuche
Abb J (2005). <sup>1</sup>	x	
Arri SJ, Fluegge K, Mueller U, Berner R (2006). <sup>13</sup>	x	
Bogaert D, De GR, Hermans PW (2004). <sup>43</sup>		x
Ghaffar F, Friedland IR, McCracken GH, Jr (1999). <sup>161</sup>		x
Gray BM, Converse GM, III, Dillon HC, Jr (1980). <sup>168</sup>		x
Gray BM, Converse GM, III, Huhta N, Johnston RB, Jr., Pichichero ME, Schiffman G, Dillon HC, Jr (1981). <sup>169</sup>		x
Klein JO (2000). <sup>222</sup>		x
Kresken M, Henrichfreise B, Bagel S, Brauers J, Wiedemann B (2004). <sup>228</sup>	x	
Marrie TJ (1994). <sup>280</sup>		x
Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP (1999). <sup>282</sup>		x
Mross-Adam C, Klemm E (2005). <sup>303</sup>	x	
Musher DM (1992). <sup>304</sup>		x
Obaro S, Adegbola R (2002). <sup>339</sup>		x
Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, Greenwood BM (1996). <sup>341</sup>		x
Pastor P, Medley F, Murphy TV (1998). <sup>357</sup>		x
Reinert RR (2005). <sup>378</sup>		x
Reinert RR, Al-Lahham A, Lemperle M, Tenholte C, Briefs C, Haupts S, Gerards HH, Lutticken R (2002). <sup>384</sup>	x	
Reinert RR, Appelbaum PC, Group PS (2002). <sup>379</sup>		x
Reinert RR, Haupts S, van der Linden M, Heeg C, Cil MY, Al-Lahham A, Fedson DS (2005). <sup>386</sup>		x
Reinert RR, Kaufhold A, Lütticken R (1995). <sup>381</sup>		x
Reinert RR, Kaufhold A, Schlaeger JJ, Meschery V, Lütticken R (1997). <sup>382</sup>		x
Reinert RR, Lutticken R, Bryskier A, Al-Lahham A (2003). <sup>387</sup>		x
Reinert RR, Lutticken R, Reinert S, Al-Lahham A, Lemmen S (2004). <sup>388</sup>	x	
Reinert RR, Queck A, Kaufhold A, Kresken M, Lutticken R (1994). <sup>389</sup>	x	
Reinert RR, Rodloff AC, Halle E, Baer W, Beyreiss B, Seifert H, Wichelhaus TA, Maass M, Mehl M (2004). <sup>390</sup>	x	
Reinert RR, Simic S, Al-Lahham A, Reinert S, Lemperle M, Lutticken R (2001). <sup>391</sup>	x	
Reinert RR, van der Linden M, Seegmuller I, Al-Lahham A, Siedler A, Weissmann B, Toschke AM, von Kries R (2007). <sup>393</sup>		x
Rueggeberg JU, Ketteler K, MacKenzie CR, von KR, Reinert RR, Schrotten H (2004). <sup>412</sup>	x	
Schnoor M, Hedicke J, Dalhoff K, Raspe H, Schafer T (2007). <sup>428</sup>		x
Siber GR, Chang I, Baker S, Fernsten P, O'Brien KL, Santosham M, Klugman KP, Madhi SA, Paradiso P, Kohberger R (2007). <sup>444</sup>		x
Siedler A, Leitmeyer K (2004). <sup>445</sup>	x	
Siedler A, Reinert RR, Toschke M, Al-Lahham A, von Kries R (2005). <sup>446</sup>	x	
Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut (STIKO) (2001). <sup>459</sup>		x
Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut (STIKO) (2001). <sup>458</sup>		x
Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut (STIKO) (2006). <sup>457</sup>		x
Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut (STIKO) (2006). <sup>460</sup>		x
van der Linden M, Al-Lahham A, Haupts S, Reinert RR (2007). <sup>481</sup>		x
Vergison A, Reinert RR (2007). <sup>485</sup>		x
von Kries R, Hermann M, Al-Lahham A, Siedler A, Reinert RR (2002). <sup>490</sup>	x	
von Kries R, Hermann M, Hachmeister A, Siedler A, Schmitt HJ, Al-Lahham A, Reinert RR (2002). <sup>491</sup>	x	

von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR (2000). <sup>492</sup>	x
Weigl JA, Puppe W, Belke O, Neuss J, Bagci F, Schmitt HJ (2005). <sup>494</sup>	x
Welte T (2003). <sup>495</sup>	x
Ziebold C, von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ (2000). <sup>524</sup>	x

## 14.2 Ausgeschlossene epidemiologische Studien

**Tabelle 53: Ausgeschlossene epidemiologische Publikationen**

Titel	Grund
Claes C, Graf von der Schulenburg JM (2003). <sup>73</sup>	Ökonomie
Dorken H, Vollmer I (1968). <sup>115</sup>	Anderer Schwerpunkt
Fock R, Bergmann H, Bussmann H, Fell G, Finke EJ, Koch U, Niedrig M, Peters M, Scholz D, Wirtz A (2002). <sup>153</sup>	Influenza
Haack HP (1972). <sup>174</sup>	Anderer Schwerpunkt
Huelsse C, Littmann M, Fiedler K, Kaltofen U, Hundt C (1999). <sup>193</sup>	Anderer Impfstoff
Kindler U (1975). <sup>219</sup>	Es liegen neuere Daten vor.
Kuhn H, Haack HP, Jahnichen T (1971). <sup>230</sup>	Daten nicht aktuell
Kuhn H, Haack HP, Jahnichen T (1971). <sup>229</sup>	Daten nicht aktuell
Loeschke A (1970). <sup>261</sup>	Daten nicht aktuell
Marre R, Trautmann M (1999). <sup>279</sup>	Daten nicht aktuell
Metze H, Ebert S (1975). <sup>294</sup>	Daten nicht aktuell
N. N (2001). <sup>309</sup>	Nicht relevant
Randerath O, König D, Saalman M, Jansen B, Pulverer G (2000). <sup>372</sup>	Daten nicht aktuell
Reichmann P, König A, Linares J, Alcaide F, Tenover FC, McDougal L, Swidsinski S, Hakenbeck R (1997). <sup>377</sup>	Genetische Grundlagenarbeit
Reinert RR, Al-Lahham A, Lutticken R, Boos M, Schmitz FJ (2002). <sup>385</sup>	Fluoroquinolone nur bei Erwachsenen
Reinert RR, van der Linden M, Al-Lahham A (2005). <sup>392</sup>	Arbeit zu Resistenzmechanismen
Rieske K, Handrick W, Spencker FB, Braun W, Lietz R, Springer W (1988). <sup>399</sup>	nicht aktuell
Rosenthal EJ (2000). <sup>408</sup>	Nicht aktuell
Schmitt HJ (2001). <sup>426</sup>	Nicht aktuell
Simon C, Engfer M (1978). <sup>449</sup>	Nicht aktuell
Zbinden R (2006). <sup>522</sup>	Daten aus Frankreich
Ziegler HK (1979). <sup>525, 525</sup>	Nicht aktuell

## 14.3 Eingeschlossene klinische Studien

**Tabelle 54: Eingeschlossene klinische Publikationen**

Titel	systematische Suche	Handsuche
Antin JH, Guinan EC, Avigan D, Soiffer RJ, Joyce RM, Martin VJ, Molrine DC (2005). <sup>8</sup>	x	
Antony Y, Pichlbauer E, Stuerzlinger H (2005). <sup>9</sup>	x	
Anttila M, Eskola J, Ahman H, Käyhty H (1999). <sup>10</sup>	x	
Arguedas A, Soley C (2006). <sup>11</sup>	x	
Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, Zecca M, Pignatti P, Marconi M, Comoli P, Bonetti F, De SP, Locatelli F (1995). <sup>15</sup>		x
Babl FE, Pelton SI, Theodore S, Klein JO (2001). <sup>16</sup>		x
Barzilay EJ, O'Brien KL, Kwok YS, Hoekstra RM, Zell ER, Reid R, Santosham M, Whitney CG, Feikin DR (2006). <sup>19</sup>	x	
Bergsaker MA, Feiring B (2006). <sup>23</sup>		x
Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, Lewis E, Fireman B (2004). <sup>33</sup>	x	
Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Elvin L, Hansen J, Lewis E, Fireman B	x	

(2006). <sup>34</sup>		
Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K (2000). <sup>36</sup>	x	
Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Fireman B, Austrian R, Siber G, Hackell J, Kohberger R, Chang I (1999). <sup>37</sup>	x	
Black S, Shinefield H (2002). <sup>31</sup>	x	
Black SB, Cimino CO, Hansen J, Lewis E, Ray P, Corsaro B, Graepel J, Laufer D (2006). <sup>38</sup>	x	
Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F (2001). <sup>39</sup>	x	
Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, Noyes J, Lewis E, Ray P, Lee J, Hackell J (2002). <sup>40</sup>	x	
Black, Shinefield H, Elvin L, Ray GT, Lewis E, Fireman B (2003). <sup>35</sup>		x
Black (2004). <sup>33</sup>		x
Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, Keegan E (2004). <sup>41</sup>	x	
Bogaert D, Hermans PW, Adrian PV, Rumke HC, De GR (2004). <sup>44</sup>		x
Bogaert D, Veenhoven RH, Ramdin R, Luijendijk IH, Rijkers GT, Sanders EA, de GR, Hermans PW (2005). <sup>45</sup>	x	
Cameron C, Pebody R (2006). <sup>58</sup>		x
Capeding MZR, Puumalainen T, Gepanayao CP, Käyhty H, Lucero MG, Nohynek H (2003). <sup>59</sup>	x	
Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, Kailes SB, Riffenburgh RH (2007). <sup>60</sup>		x
Center for Disease Control and Prevention (ed.) (2003). <sup>64</sup>		x
Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Björkholm M (2006). <sup>67</sup>	x	
Choo S, Seymour L, Morris R, Quataert S, Lockhart S, Cartwright K, Finn A (2000). <sup>68</sup>	x	
Choo S, Zhang Q, Seymour L, Akhtar S, Finn A (2000). <sup>69</sup>	x	
Choo SLRZ, Akhtar S, Cartwright K, Finn A (2000). <sup>70</sup>	x	
Clutterbuck EA, Salt P, Oh S, Marchant A, Beverley P, Pollard AJ (2006). <sup>76</sup>	x	
Concepcion NF, Frasc CE (2001). <sup>78</sup>		x
Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, Oluwalana C, Vaughan A, Obaro SK, Leach A, McAdam KP, Biney E, Saaka M, Onwuchekwa U, Yallop F, Pierce NF, Greenwood BM, Adegbola RA, Gambian Pneumococcal Vaccine Trial Group (2005). <sup>82</sup>	x	
Dagan R, Fraser D (2000). <sup>87</sup>		x
Dagan R, Givon-Lavi N, Abu-Abed J, Rosenblum H, Greenberg D (2007). <sup>85</sup>		x
Dagan R, Givon-Lavi N, Abu-Abed J, Rosenblum H, Greenberg D (2007). <sup>84</sup>		x
Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber GR, Kohberger R (2005). <sup>86</sup>		x
Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D (2003). <sup>89</sup>	x	
Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, Yagupsky P, Fraser D (2002). <sup>90</sup>	x	
Dagan R, Gradstein S, Belmaker I, Porat N, Siton Y, Weber G, Janco J, Yagupsky P (2000). <sup>92</sup>		x
Dagan R, Melamed R, Zamir O, Leroy O (1997). <sup>94</sup>		x
Dagan R, Muallem M, Melamed R, Leroy O, Yagupsky P (1997). <sup>95</sup>		x
Dagan R, Sikuler-Cohen M, Givon-Lavi N, Janco J, Chang I, Siber GR, Fraser D (2000). <sup>96</sup>	x	
Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D (2001). <sup>97</sup>	x	
Eldan M, Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Press J, Yagupsky P, Leiberman A, Dagan R (2000). <sup>123</sup>		x
Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R, Dekker AW, Prentice HG, Gustavsson A, Nurnberger W, Ljungman P (2002). <sup>125</sup>		x
Enright MC, Spratt BG (1998). <sup>126</sup>		x
Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Käyhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Mäkelä PH, Finnish Otitis Media Study Group (2001). <sup>130</sup>	x	
Eskola J (2000). <sup>127</sup>	x	
Esposito S, Pugini L, Bosis S, Proto A, Cesati L, Bianchi C, Cimino C, Mosca F, Principi N (2005). <sup>131</sup>	x	
European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) (2001). <sup>133</sup>		x

FDA Public Health Web Notification (2003). <sup>141</sup>		x
Feikin DR, Elie CM, Goetz MB, Lennox JL, Carlone GM, Romero-Steiner S, Holder PF, O'Brien WA, Whitney CG, Butler JC, Breiman RF (2001). <sup>145</sup>	x	
Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P (2003). <sup>148</sup>	x	
Fireman B, Shinefield H, Black S, Lewis E, Lee J (2001). <sup>150</sup>	x	
Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, Ray SM, Reingold AL, Hadler J, Schaffner W, Lynfield R, Thomas AR, Li J, Campsmith M, Whitney CG, Schuchat A (2006). <sup>151</sup>		x
Fletcher MA, Fritzell B (2007). <sup>152</sup>		x
France E, Black S, Shinefield H, Ray P, Watson W, Chang I (2000). <sup>155</sup>	x	
Goldblatt D, Akoto OY, Ashton L, Asafo-Adjei E, Brainsby K, Twumasi P, Baffo-Bonnie B (2000). <sup>162</sup>		x
Goldblatt D, Southern J, Ashton L, Richmond P, Burbidge P, Tasevska J, Crowley-Luke A, Andrews N, Morris R, Borrow R, Cartwright K, Miller E (2006). <sup>163</sup>	x	
Government of Western Australia (2007). <sup>165</sup>		x
Gratten M, Morey F, Dixon J, Manning K, Torzillo P, Matters R, Erlich J, Hanna J, Asche V, Riley I (1993). <sup>167</sup>		x
Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR (2007). <sup>171</sup>		x
Hansman D., Bullen M.M (1967). <sup>177</sup>		x
Harris M, Carrol K, Carrol C (1991). <sup>179</sup>		x
Harrison CJ (2003). <sup>180</sup>	x	
Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR (2000). <sup>181</sup>	x	
Hausdorff WP, Byrant J, Paradiso PR, Siber GR (2000). <sup>182</sup>		x
Heerbeek Nv, Straetemans M, Wiertsema SP, Ingels KJAO, Rijkers GT, Schilder AGM, Sanders EAM, Zielhuis GA (2006). <sup>184</sup>	x	
Imran MN, Leng PH, Yang S, Kurup A, Eng P (2005). <sup>197</sup>		x
Isaacman DJ, Fletcher MA, Fritzell B, Ciuryla V, Schranz J (2007). <sup>201</sup>		x
Jokinen JT, Ahman H, Kilpi TM, Mäkelä PH, Käyhty MH (2004). <sup>208</sup>	x	
Kalies H, Hermann M, Schmidt H, von Kries R (2001). <sup>209</sup>		x
Kalin M, Ortqvist A, Almela M, Aufwerber E, Dwyer R, Henriques B, Jorup C, Julander I, Marrie TJ, Mufson MA, Riquelme R, Thalme A, Torres A, Woodhead MA (2000). <sup>210</sup>		x
Kamboj KK, Kirchner HL, Kimmel R, Greenspan NS, Schreiber JR (2003). <sup>211</sup>	x	
Kaplan SL, Mason EO, Jr., Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, Hoffman JA, Givner LB, Yogev R, Barson WJ (2004). <sup>212</sup>	x	
Käyhty H, Ahman H, Eriksson K, Sörberg M, Nilsson L (2005). <sup>213</sup>	x	
King JC, Jr., Vink PE, Farley JJ, Parks M, Smilie M, Madore D, Lichenstein R, Malinoski F (1996). <sup>220</sup>		x
Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N (2003). <sup>225</sup>	x	
Klugman KP, Madhi SA (2007). <sup>224</sup>		x
Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G, Schmitt HJ (2006). <sup>226</sup>	x	
Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, Riley U, Singhal S, Horton C, Sirohi B, Bhagwati N, Meller S, Saso R, Mehta J (2000). <sup>231</sup>		x
Kumar D, Welsh B, Wong G, Levy G, Girgrah N, Lilly L, McGeer A (2006). <sup>232</sup>	x	
Kyaw MH, Christie P, Clarke SC, Mooney JD, Ahmed S, Jones IG, Campbell H (2003). <sup>233</sup>	x	
Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, Thomas AR, Harrison LH, Bennett NM, Farley MM, Facklam RR, Jorgensen JH, Besser J, Zell ER, Schuchat A, Whitney CG (2006). <sup>234</sup>		x
Lee LH, Frasci CE, Falk LA, Klein DL, Deal CD (2003). <sup>244</sup>	x	
Lin PL, Michaels MG, Green M, Mazariegos GV, Webber SA, Lawrence KS, Iurlano K, Greenberg DP (2005). <sup>257</sup>	x	
Ljungman P, Cordonnier C, de BR, Einsele H, Engelhard D, Grundy J, Link H, Locasciulli A, Prentice G, Reusser P (1995). <sup>259</sup>		x
Ljungman P (1999). <sup>258</sup>		x
Lucero MG, Dulalia VE, Parreno RN, Lim-Quianzon DM, Nohynek H, Makela H, Williams G (2004). <sup>262</sup>		x
Lucero MG, Puumalainen T, Ugpo JM, Williams G, Käyhty H, Nohynek H (2004). <sup>263</sup>	x	
Madhi SA, Klugman KP, Vaccine Trialist Group (2004). <sup>269</sup>	x	
Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Holm A, Käyhty H, Klugman KP (2005). <sup>271</sup>	x	

Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Klugman KP (2005). <sup>272</sup>	x
Madhi SA, Ludewick H, Kuwanda L, Niekerk N, Cutland C, Little T, Klugman KP (2006). <sup>273</sup>	x
Mahon BE, Hsu K, Karumuri S, Kaplan SL, Mason EO, Jr., Pelton SI (2006). <sup>275</sup>	x
Mao C, Harper M, McIntosh K, Reddington C, Cohen J, Bachur R, Caldwell B, Hsu HW (1996). <sup>277</sup>	x
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (ed.) (2003). <sup>288</sup>	x
Meisel R, Laws HJ, Dilloo D (2002). <sup>290</sup>	x
Meisel R (2007). <sup>289</sup>	x
Metlay JP, Fishman NO, Joffe M, Edelstein PH (2006). <sup>293</sup>	x
Miernyk KM, Parkinson AJ, Rudolph KM, Petersen KM, Bulkow LR, Greenberg DP, Ward JI, Brenneman G, Reid R, Santosham M (2000). <sup>296</sup>	x
Miuro G, Kayhty H, Watera C, Tolmie H, Whitworth JA, Gilks CF, French N (2005). <sup>297</sup>	x
Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, MacDonald K, Malley R, Malinoski F, Trocciola S, Wilson M, Ambrosino DM (2003). <sup>298</sup>	x
Moulton LH, O'Brien KL, Reid R, Weatherholtz R, Santosham M, Siber GR (2006). <sup>302</sup>	x
Nachman S, Kim S, King J, Abrams EJ, Margolis D, Petru A, Shearer W, Smith E, Moyer J, Blanchard S, Hawkins E, Bouquin P, Vink P, Benson M, Estep S, Malinoski F, Pediatric AIDS Clinical Trials Group (2003). <sup>319</sup>	x
Negredo E, Domingo P, Sambeat MA, Rabella N, Vázquez G (2001). <sup>322</sup>	x
Nowak-Wegrzyn A, Winkelstein JA, Swift AJ, Lederman HM (2000). <sup>327</sup>	x
Nurkka A, Ahman H, Korkeila M, Jääntti V, Käyhty H, Eskola J (2001). <sup>328</sup>	x
Nurkka A, Lahdenkari M, Palmu A, Käyhty H, FinOM Study Group (2004). <sup>330</sup>	x
Obaro SK, Adegbola RA, Chang I, Banya WA, Jaffar S, Mcadam KW, Greenwood BM (2000). <sup>342</sup>	x
Obaro SK, Adegbola RA, Chang I, Banya WA, Jaffar S, Mcadam KW, Greenwood BM (2000). <sup>342</sup>	x
O'Brien KL, Dagan R (2003). <sup>333</sup>	x
O'Brien KL, Moulton L, Reid R, Kumar G, Oski J, Brown L, Weatherholtz R, Santosham M (2000). <sup>335</sup>	x
O'Brien KL, Moulton L, Reid RR, Kumar G, Oski J, Brown L, Weatherholtz R, Santosham M (2001). <sup>336</sup>	x
O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, Kumar G, Parkinson A, Hu D, Hackell J, Chang I, Kohberger R, Siber G, Santosham M (2003). <sup>337</sup>	x
O'Brien KL, Swift AJ, Winkelstein JA, Santosham M, Stover B, Luddy R, Gootenberg JE, Nold JT, Eskenazi A, Snader SJ, Lederman HM (2000). <sup>338</sup>	x
Ocampo AF, Biltoft C, Lucero M, Olander RM, Ugpo J, Auranen K, Soininen A, Nohynek H, Käyhty H (2007). <sup>343</sup>	x
N. N (2005). <sup>314</sup>	x
Ort S, Ryan JL, Barden G, D'Esopo N (1983). <sup>345</sup>	x
Ostergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S (2005). <sup>346</sup>	x
Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B (2005). <sup>348</sup>	x
Palmu AA, Jokinen JT, Kajjalainen T, Leinonen M, Karma P, Kilpi TM (2005). <sup>350</sup>	x
Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM (2004). <sup>352</sup>	x
Pelton SI, Klein JO (2002). <sup>359</sup>	x
Plikaytis BD, Goldblatt D, Frasch CE, Blondeau C, Bybel MJ, Giebink GS, Jonsdottir I, Kayhty H, Konradsen HB, Madore DV, Nahm MH, Schulman CA, Holder PF, Lezhava T, Elie CM, Carlone GM (2000). <sup>363</sup>	x
Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, Martin SW, LaFleur B, Mitchel E, Barth RD, Nuorti JP, Griffin MR (2007). <sup>364</sup>	x
Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L (2006). <sup>368</sup>	x
Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG, Chamany S, Mann EA, Biernath KR, Broder K, Manning S, Avashia S, Victor M, Costa P, Devine O, Graham A, Boyle C (2003). <sup>376</sup>	x
Reingold A, Hadler J, Farley MM, Harrison L, Lynfield R, Besser J, Bennett N, Thomas A, Schaffner W, Beall B, Pilishvili T, Whitney CG, Moore M, Burton DC	x

(2005). <sup>394</sup>		
Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV, Chang I, Paradiso PR, Malinoski FJ, Kimura A (1998). <sup>398</sup>		x
Robbins JB, Lee CJ, Rastogi SC, Schiffman G, Henrichsen J (1979). <sup>400</sup>		x
Robert Koch Institut (Hrsg.) (2007). <sup>401</sup>		x
Rose M, Hey C, Kujumdshiev S, Gall V, Schubert R, Zielen S (2004). <sup>406</sup>	x	
Rose MA, Schubert R, Strnad N, Zielen S (2005). <sup>407</sup>	x	
Sanal O, Ersoy F, Tezcan I, Metin A, Turul T, Gariboglu S, Yel L (2004). <sup>416</sup>	x	
Sanders E, Veenhoven R, Bogaert D, Schilder A, Hermans P (2003). <sup>417</sup>		x
Scheifele DW, Halperin SA, Ochnio JJ, Mozel M, Duarte-Monteiro D, Wortzman D (2007). <sup>424</sup>		x
Scheifele DW, Halperin SA, Smith B, Ochnio J, Meloff K, Duarte-Monteiro D (2006). <sup>425</sup>	x	
Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmöle-Thoma B, Ahlers N (2003). <sup>427</sup>	x	
Schubert R, Reichenbach J, Rose M, Zielen S (2004). <sup>431</sup>	x	
Scott DA, Komjathy SF, Hu BT, et al (2007). <sup>435</sup>		x
Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E (2002). <sup>440</sup>	x	
Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang I, Lewis N, Fireman B, Hackell J, Paradiso PR, Siber G, Kohberger R, Madore DV, Malinowski FJ, Kimura A, Le C, Landaw I, Aguilar J, Hansen J (1999). <sup>442</sup>	x	
Shinefield HR, Black S (2000). <sup>441</sup>	x	
Shinefield HR, Black SB, Lewis E, Hackell J, Malinoski F (2001). <sup>443</sup>	x	
Silfverdal SA, Ekholm L, Bodin L (2007). <sup>448</sup>	x	
Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, Butler JC, Rudolph K, Parkinson A (2007). <sup>450</sup>		x
Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA, Butler B, Javier FC, III, Sacerdote DM, Bradford N, Moore C (1998). <sup>455</sup>		x
Spoulou VI, Tsoumas DL, Papaevangelou VG, Mostrou GI, Theodoridou MC (2005). <sup>467</sup>	x	
Stoehr GA, Rose MA, Eber SW, Heidemann K, Schubert R, Zielen S (2006). <sup>467</sup>	x	
Tichmann I, Preidel H, Grunert D, Habash S, Schult R, Maier R, Goldberg PK, Sengespeik HC, Meurice F, Sanger R (2005). <sup>475</sup>		x
Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Maechler G, Sänger R, Jacquet JM, Schuerman L (2005). <sup>476</sup>	x	
Uddin S, Borrow R, Haeney MR, Moran A, Warrington R, Balmer P, Arkwright PD (2006). <sup>480</sup>	x	
U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2006). <sup>479</sup>		x
van Heerbeek, Straetemans M, Wiertsema SP, Ingels KJ, Rijkers GT, Schilder AG, Sanders EA, Zielhuis GA (2006). <sup>482</sup>	x	
Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, IJzerman E, Hermans P, de GR, Zegers B, Kuis W, Rijkers G, Schilder A, Sanders E (2003). <sup>483</sup>	x	
Wernette CM, Frasc CE, Madore D, Carlone G, Goldblatt D, Plikaytis B, Benjamin W, Quataert SA, Hildreth S, Sikkema DJ, Kayhty H, Jonsdottir I, Nahm MH (2003). <sup>496</sup>		x
Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A (2003). <sup>502</sup>	x	
Whitney CG, Pickering LK (2002). <sup>499</sup>	x	
Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, Nyquist AC, Gershman KA, Vazquez M, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Glode MP, Zell ER, Jorgensen JH, Beall B, Schuchat A (2006). <sup>503</sup>	x	
Whitney CG (2005). <sup>500</sup>		x
Wiertsema SP, Baynam G, Khoo SK, Veenhoven RH, van HN, Zhang G, Laing IA, Rijkers GT, Goldblatt J, Sanders EA, Le Souëf PN (2007). <sup>504</sup>	x	
Wiertsema SP, Khoo SK, Baynam G, Veenhoven RH, Laing IA, Zielhuis GA, Rijkers GT, Goldblatt J, Lesouëf PN, Sanders EA (2006). <sup>505</sup>	x	
Wise RP, Iskander J, Pratt RD, Campbell S, Ball R, Pless RP, Braun MM (2004). <sup>507</sup>	x	
World Health Organisation (WHO) (1999). <sup>511</sup>		x
World Health Organisation (2005). <sup>510</sup>		x

Wuorimaa T, Käyhty H (2002). <sup>515</sup>	x
Yu X, Gray B, Chang S, Ward JI, Edwards KM, Nahm MH (1999). <sup>519</sup>	x
Zangwill KM, Greenberg DP, Chiu CY, Mendelman P, Wong VK, Chang SJ, Partridge S, Ward JI (2003). <sup>520</sup>	x
Zarkowsky HS, Gallagher D, Gill FM, Wang WC, Falletta JM, Lande WM, Levy PS, Verter JI, Wethers D (1986). <sup>521</sup>	x
Zielen S, Buhning I, Strnad N, Reichenbach J, Hofmann D (2000). <sup>526</sup>	x

## 14.4 Ausgeschlossene klinische Studien

**Tabelle 55: Ausgeschlossene klinische Publikationen**

Titel	Ausschlussgrund
Ahman H, Käyhty H, Vuorela A, Leroy O, Eskola J (1999). <sup>3</sup>	Anderer Impfstoff
Akikusa JD, Kemp AS (2001). <sup>4</sup>	Impfstoff (PPV23)
Anderson P, Treanor J, Porcelli S, Pichichero M (2003). <sup>6</sup>	Anderer Impfstoff
Arkwright PD, Patel L, Moran A, Haeney MR, Ewing CI, David TJ (2000). <sup>12</sup>	Anderer Impfstoff
Barnett ED, Pelton SI, Cabral HJ, Eavey RD, Allen C, Cunningham MJ, McNamara ER, Klein JO (1999). <sup>17</sup>	Anderer Impfstoff (4-valent)
Black S, Shinefield H (2000). <sup>32</sup>	Übersichtsarbeit
Black S (2001). <sup>29</sup>	Übersichtsarbeit
Blum MD, Dagan R, Mendelman PM, Pinsk V, Giordani M, Li S, Bohidar N, McNeely TB (2000). <sup>42</sup>	Anderer Impfstoff
Brandt CT, Maciel DT, Caneca OA, Castro CM, Araújo LB (2001). <sup>49</sup>	Anderer Impfstoff
Buttery JP, Riddell A, McVernon J, Chantler T, Lane L, Bowen-Morris J, Diggle L, Morris R, Harnden A, Lockhart S, Pollard AJ, Cartwright K, Moxon ER (2005). <sup>57</sup>	Anderer Impfstoff (11-valent MOMP conjugate)
Carvalho BTC, Nagao AT, Arslanian C, Sampaio MMSC, Naspitz CK, Sorensen RU, Leiva L, Solé D (2005). <sup>62</sup>	Nicht PCV7
Dagan R, Fraser D, Givon N, Yagupsky P (1999). <sup>88</sup>	Nicht relevant
Dagan R, Goldblatt D, Maleckar JR, Yaich M, Eskola J (2004). <sup>91</sup>	Anderer Impfstoff
Dagan R, Käyhty H, Wuorimaa T, Yaich M, Bailleux F, Zamir O, Eskola J (2004). <sup>93</sup>	Anderer Impfstoff
de Aristegui Fernández Jd, Cos AB, Zurimendi CA, day Esteban MV, Alzua RJ, Fuente Jausoro E de la, San P, I, López Michelena MJ, Mourelo CC, Quintanilla Sánchez MI, Abad T, I, Cimino CO, Fletcher MA, Pérez DA (2005). <sup>107</sup>	Spanische Daten
Deepali K, Rotstein C, Miyata G, Arlen D, Atul H (2003). <sup>110</sup>	Anderer Impfstoff
Deloria-Knoll M, Steinhoff M, Semba RD, Nelson K, Vlahov D, Meinert CL (2006). <sup>111</sup>	Nicht relevant
Dhooge IJ, van Kempen MJ, Sanders LA, Rijkers GT (2002). <sup>113</sup>	anderer Impfstoff (PPV23)
Eick A, Croll J, Weatherholtz R, Croll L, Santosham M (2004). <sup>120</sup>	Anderer Impfstoff
Ekström N, Ahman H, Verho J, Jokinen J, Väkeväinen M, Kilpi T, Käyhty H (2005). <sup>122</sup>	Anderer Impfstoff
Eskola J, Anttila M (1999). <sup>128</sup>	Übersichtsarbeit
Eskola J, Kilpi T (1999). <sup>129</sup>	Kurzzusammenfassung
Evans JT, Cluff CW, Johnson DA, Lacy MJ, Persing DH, Baldrige JR (2003). <sup>135</sup>	Übersichtsarbeit
Falcó V, Jordano Q, Cruz MJ, Len O, Ribera E, Campins M, Crespo M, Ocaña I, Rodrigo MJ, Pahissa A (2006). <sup>138</sup>	Anderer Impfstoff (PPV23)
Güven AG, Akman S, Bahat E, Senyurt M, Yüzbey S, Uguz A, Yegin O (2004). <sup>173</sup>	Anderer Impfstoff (PPV23)
Hilal K, Carey R, Challapalli M (2001). <sup>185</sup>	Nicht relevant
Holdiness MR (2003). <sup>188</sup>	anderer Impfstoff (PPV23)
Hotomi M, Yamanaka N, Saito T, Shimada J, Suzumoto M, Suetake M, Faden H (1999). <sup>190</sup>	Anderer Impfstoff
Huebner RE, Mbelle N, Forrest B, Madore DV, Klugman KP (2004). <sup>191</sup>	Anderer Impfstoff und afrikanische Daten
Huebner RE, Mbelle N, Forrest B, Madore DV, Klugman KP (2002). <sup>192</sup>	Anderer Impfstoff
Jackson LA, Neuzil KM, Whitney CG, Starkovich P, Dunstan M, Yu O, Nelson JC, Feikin DR, Shay DK, Baggs J, Carste B, Nahm MH, Carlone G (2005). <sup>202</sup>	Erwachsene

Jagger MP, Huo Z, Riches PG (2002). <sup>205</sup> Jero J, Virolainen A, Karma P (2000). <sup>207</sup>	Nicht relevant Keine Daten zu PCV7
Keller M, Deveikis A, Cutillar-Garcia M, Gagajena A, Elkins K, Plaeger S, Bryson Y, Kaplan A, Zangwill K, Chang SJ (2000). <sup>214</sup>	Nicht relevant
Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, Palmu A, Savolainen H, Grönholm M, Leinonen M, Hovi T, Eskola J, Käyhty H, Bohidar N, Sadoff JC, Mäkelä PH, Finnish Otitis Media Study Group (2003). <sup>216</sup>	Anderer Impfstoff PncOMPC
Kilpi T, Herva E, Kaijalainen T, Syrjänen R, Takala AK (2001). <sup>217</sup>	Durch andere Publikation <sup>130</sup> abgedeckt
Kilpi T, Palmu A, Leinonen M, Eskola J, Finom S (2000). <sup>218</sup>	Kurzzusammenfassung
Lahiri T, Waltz DA (2001). <sup>236</sup>	Nicht relevant
Lawrence G, Boyd I, McIntyre P, Isaacs D (2006). <sup>238</sup>	Australische Daten
Lawrence G, Boyd I (2005). <sup>237</sup>	Australische Daten
Lee A, Goyal R, Shan HY (2006). <sup>241</sup>	Anderer Impfstoff (PPV23)
Levesque PM, de AU (2005). <sup>247</sup>	Nicht relevant
Li CK, Leung TF, Chan PK, Chick KW, Lee V, Cheung AY (2003). <sup>251</sup>	Nicht relevant
Lucero MG, Williams G (2005). <sup>264</sup>	Leserbrief
Lukkarinen M, Parto K, Ruuskanen O, Vainio O, Käyhty H, Olander RM, Simell O (1999). <sup>266</sup>	Nicht relevant
Madhi SA, Kohler M, Kuwanda L, Cutland C, Klugman KP (2006). <sup>270</sup>	Nicht relevant
Magree HC, Russell FM, Sa'aga R, Greenwood P, Tikoduadua L, Pryor J, Waqatakirewa L, Carapetis JR, Mulholland EK (2005). <sup>274</sup>	Nicht relevant
Mattila PS, Joki-Erkkilä VP, Kilpi T, Jokinen J, Herva E, Puhakka H (2003). <sup>281</sup>	Übersichtsarbeit
Moore SE, Goldblatt D, Bates CJ, Prentice AM (2003). <sup>300</sup>	Nicht für Deutschland relevant
Moriguti JC, Ferrioli E, Donadi EA, Marchini JS (2005). <sup>301</sup>	Nicht für Deutschland relevant
Nieminen T, Käyhty H, Leroy O, Eskola J (1999). <sup>325</sup>	Methodische Arbeit
Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE (2005). <sup>326</sup>	Anderer Impfstoff
Nurkka A, Joensuu J, Henckaerts I, Peeters P, Poolman J, Kilpi T, Käyhty H (2004). <sup>329</sup>	Anderer Impfstoff
Nurkka A, Lahdenkari M, Palmu AAI, Käyhty H (2005). <sup>331</sup>	Anderer Impfstoff
O'Brien KL, Levine OS (2006). <sup>334</sup>	Leserbrief
Palmu A, Puhakka H, Huhtala H, Takala AK, Kilpi T (2001). <sup>351</sup>	Nicht relevant
Pantosti A, D'Ambrosio F, Tarasi A, Recchia S, Orefici G, Mastrantonio P (2000). <sup>353</sup>	Keine deutschen Daten
Parkkali T, Väkeväinen M, Käyhty H, Ruutu T, Ruutu P (2001). <sup>355</sup>	Nicht relevant
Ponvert C, Scheinmann P (2003). <sup>366</sup>	Nicht relevant
Puumalainen T, Dagan R, Wuorimaa T, Zeta-Capeding R, Lucero M, Ollgren J, Käyhty H, Nohynek H (2003). <sup>369</sup>	Anderer Impfstoff
Puumalainen T, Ekström N, Zeta-Capeding R, Ollgren J, Jousimies K, Lucero M, Nohynek H, Käyhty H (2003). <sup>370</sup>	Anderer Impfstoff
Puumalainen T, Zeta-Capeding MR, Käyhty H, Lucero MG, Auranen K, Leroy O, Nohynek H (2002). <sup>371</sup>	Anderer Impfstoff
Reis EC, Roth EK, Syphan JL, Tarbell SE, Holubkov R (2003). <sup>395</sup>	Anderer Themenschwerpunkt
Rodríguez JA, Salgado DG, Saiz A (2004). <sup>405</sup>	Nicht auf Deutschland übertragbar
Rossi GA, Peri C, Raynal ME, Defilippi AC, Risso FM, Schenone G, Pallestrini E, Melioli G (2003). <sup>409</sup>	Nicht relevant
Scheifele D, Halperin S, Pelletier L, Talbot J, Lovgren M, Vaudry W, Taj J, Law B, MacDonald N, Gold R, Wang E, Mills E, Lebel M, Déry P, Morris R (2001). <sup>423</sup>	Für Deutschland nicht relevant
Shao PL, Lu CY, Chang LY, Huang FY, Lee CY, Hsueh PR, Huang LM (2006). <sup>437</sup>	Für Deutschland nicht relevant

Shao PL, Lu CY, Chang LY, Huang FY, Wang CY, Yang CY, Wu TZ, Lee CY, Huang LM (2004). <sup>438</sup>	Für Deutschland nicht relevant
Shinefield H (2001). <sup>439</sup>	Übersichtsarbeit
Sigurdardottir ST, Ingolfssdottir G, Davidsdottir K, Gudnason T, Kjartansson S, Kristinsson KG, Bailleux F, Leroy O, Jonsdottir I (2002). <sup>447</sup>	Anderer Impfstoff
Slatter MA, Bhattacharya A, Flood TJ, Spickett GP, Cant AJ, Abinun M, Gennery AR (2003). <sup>452</sup>	Anderer Impfstoff
Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P (2004). <sup>453</sup>	Anderer Schwerpunkt
Smithson SL, Srivastava N, Westerink MA (2002). <sup>454</sup>	Anderer Impfstoff
Tarján P, Sipka S, Maródi L, Nemes E, Lakos G, Gyimesi E, Kiss E, Ujj G, Szegedi G (2002). <sup>472</sup>	Anderer Impfstoff
Tarragó D, Casal J, Ruiz-Contreras J, Ramos JT, Rojo P, Snippe H, Jansen WT (2005). <sup>473</sup>	Nicht relevant
Thayyil S, Murthy VN, Thompson F (2003). <sup>474</sup>	Fallbericht
Tseng JF, Willett CG, Fernandez-del CC, Ryan DP, Clark JW, Zhu AX, Rattner DW, Winkelmann JL, Warshaw AL (2005). <sup>478</sup>	Anderer Impfstoff
Veenhoven RH, Bogaert D, Schilder AGM, Uiterwaal CSPM, Rijkers GT, Hermans PWM, Sanders EAM (2003). <sup>484</sup>	International publiziert Veenhoven <sup>483</sup>
Vernacchio L, Bernstein H, Pelton S, Allen C, MacDonald K, Dunn J, Duncan DD, Tsao G, LaPosta V, Eldridge J, Laussucq S, Ambrosino DM, Molrine DC (2002). <sup>486</sup>	Nicht relevant
Virolainen A, Russell W, Crain MJ, Rapola S, Käyhty H, Briles DE (2000). <sup>487</sup>	Anderer Impfstoff
Wuorimaa T, Dagan R, Eskola J, Janco J, Ahman H, Leroy O, Käyhty H (2001). <sup>513</sup>	Anderer Impfstoff
Wuorimaa T, Dagan R, Väkeväinen M, Bailleux F, Haikala R, Yaich M, Eskola J, Käyhty H (2001). <sup>514</sup>	Anderer Impfstoff
Wuorimaa T, Käyhty H, Leroy O, Eskola J (2001). <sup>516</sup>	Anderer Impfstoff
Wuorimaa TK, Dagan R, Bailleux F, Haikala R, Ekström N, Eskola J, Yaich M, Käyhty H (2005). <sup>517</sup>	Anderer Impfstoff
Yan S, Park MK, Kim J, Diamond B, Solomon A, Nahm MH (1999). <sup>518</sup>	Grundlagenarbeit

## 14.5 Eingeschlossene ökonomische Studien

**Tabelle 56: Eingeschlossene ökonomische Studien**

Publikation	Studientyp
Lloyd A, Patel N, Scott DA, Runge C, Claes C, Rose M (2007). <sup>260</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F (2006). <sup>25</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse, Kosten-Nutzwert-Analyse
Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB (2006). <sup>375</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Wisloff T, Abrahamsen TG, Bergsaker MA, Lovoll O, Moller P, Pedersen MK, Kristiansen IS (2006). <sup>508</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse, Kosten-Nutzwert-Analyse
Marchetti M, Colombo GL (2005). <sup>278</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse
McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Hollingsworth R, Lloyd A (2005). <sup>286</sup>	Ergänzung Herdenimmunität zur Kosten-Effektivitäts-Analyse McIntosh 2003
Navas E, Salleras L, Gisbert R, Dominguez A, Timoner E, Ibanez D, Prat A (2005). <sup>321</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse, Kosten-Nutzen-Analyse
Salo H, Sintonen H, Pekka Nuorti J, Linna M, Nohynek H, Verho J, Kilpi T (2005). <sup>415</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse, Kosten-Nutzen-Relation, Kosten- Nutzwert-Analyse
Asensi F, De Jose M, Morente M, Morata F, Ciurla V, Arikian S, Casciano R, Vento M (2004). <sup>14</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse, Break-Even-Analyse
Butler JR, McIntyre P, MacIntyre CR, Gilmour R, Howarth AL, Sander B (2004). <sup>56</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse, Kosten-Nutzwert-Analyse, Break-

Ford MW, Grace E, Wand EC (2004). <sup>154</sup>	Even-Analyse Ergänzung Herdenimmunität zur Kosten-Effektivitäts-Analyse Lebel et al.
Melegaro A, Edmunds WJ (2004). <sup>291</sup>	Kosten-Nutzwert-Analyse
Bos JM, Rümke H, Welte R, Postma MJ (2003). <sup>46</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse, Kosten-Nutzwert-Analyse
Claes C, Schulenburg JM Graf von der (2003). <sup>73</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse, Kosten-Nutzen-Relation
De Wals P, Petit G, Erickson LJ, Guay M, Tam T, Law B, Framarin A (2003). <sup>109</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse, Kosten-Nutzen-Relation
Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, Pinosch S, Szucs TD (2003). <sup>132</sup>	Kosten-Nutzwert-Analyse
Lebel MH, Kellner JD, Ford-Jones EL, Hvidsten K, Wang EC, Ciuryla V, Arikian S, Casciano R (2003). <sup>240</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse
McIntosh EDG, Conway P, Willingham J, Lloyd A (2003). <sup>287</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Moore D, Bigham M, Patrick D (2003). <sup>299</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Hueston WJ, Mainous AG, III, Brauer N (2000). <sup>194</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Lieu TA, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breiman RF, Miller MA, Shinefield HR (2000). <sup>255</sup>	Kosten-Effektivitäts-Analyse, Break-Even-Analyse
Weycker D, Richardson E, Oster G (2000). <sup>498</sup>	Kosten-Nutzen-Analyse

## 14.6 Ausgeschlossene ökonomische Studien

**Tabelle 57: Ausgeschlossene ökonomische Studien**

Publikation	Begründung für den Ausschluss
Advisory Committee on Immunization Practices (Hrsg.)(2000). <sup>2</sup>	Übersichtsarbeit
Alexander PG, Chartrand SA, Davies TJ, Gaines BM, Oster G, Shurin P, Tamsky L, Thornton DK, Wittert W (2001). <sup>5</sup>	Versorgungsmanagement
Antony Y, Pichlbauer E, Stuerzlinger H (2005). <sup>9</sup>	Übersichtsarbeit (HTA)
Barone SR (2005). <sup>18</sup>	Übersichtsarbeit
Bateman C (2002). <sup>20</sup>	Entwicklungsländer
Bedford H, Lansley M (2006). <sup>22</sup>	Versorgungsforschung
Bernatoniene J, Finn A (2005). <sup>24</sup>	Übersichtsarbeit
Beutels P (2004). <sup>27</sup>	Methodik
Beutels P, Thiry N, van Damme P (2007). <sup>28</sup>	Ökonomische Übersichtsarbeit
Beutels P, van Damme P (2007). <sup>26</sup>	Leserbrief zu 2 + 1 versus 3 + 1 Impfschema
Black S, Lieu TA, Ray GT, Capra A, Shinefield HR (2001). <sup>30</sup>	Ökonomische Übersichtsarbeit
Bos JM, Rumke HC, Welte R, Spanjaard L, van AL, Postma MJ (2006). <sup>47</sup>	Evaluation einer Impfkombination MenB und PCV9
Brigden ML, Pattullo A, Brown G (2001). <sup>51</sup>	Versorgungsmanagement
Broder KR, MacNeil A, Malone S, Schwartz B, Baughman AL, Murphy TV, Pickering LK, Moran JS (2005). <sup>52</sup>	Impfrate
Brown A (2001). <sup>53</sup>	Übersichtsarbeit
Cartwright K (2002). <sup>61</sup>	Kostenanalyse
Casciano R, Arikian S, Hvidsten K, Nab H, van de Beek D, Dankert JA (2004). <sup>63</sup>	nicht publiziert
Claes C, Schulenburg JM Graf von der (2002). <sup>72</sup>	Kurzzusammenfassung
Claes C, Reinert RR, Schulenburg JM Graf von der (2005). <sup>71</sup>	Kurzzusammenfassung
Clemens JD (2004). <sup>74</sup>	Entwicklungsländer
Clover RD (2003). <sup>75</sup>	Übersichtsarbeit
Colmenares JP, Craig AS, Chu PS, Schaffner W (2005). <sup>77</sup>	Durchimpfungsrate
Congeni (2004). <sup>79</sup>	Durchimpfungsrate
Cripps AW, Otczyk DC, Kyd JM (2005). <sup>81</sup>	Übersichtsarbeit

D'Alessandro D (2002). <sup>83</sup>	In italienischer Sprache.
Daley MF, Steiner JF, Brayden RM, Xu S, Morrison S, Kempe A (2002). <sup>100</sup>	Durchimpfungsrate
Daley MF, Crane LA, Beaty BL, Barrow J, Pearson K, Stevenson JM, Berman S, Kempe A (2005). <sup>99</sup>	Durchimpfungsrate
Darkes MJ, Plosker GL (2002). <sup>101</sup>	Übersichtsarbeit
Darrow DH, Dash N, Derkay CS (2003). <sup>102</sup>	Versorgungsmanagement
Davis MM, Ndiaye SM, Freed GL, Kim CS, Clark SJ (2003). <sup>106</sup>	Inanspruchnahme
Davis MM, Ndiaye SM, Freed GL, Clark SJ (2003). <sup>105</sup>	Durchimpfungsrate
Davis MM, Andrae M, Freed GL (2001). <sup>104</sup>	Durchimpfungsrate
Duke T, Michael A, Mokela D, Wal T, Reeder J (2003). <sup>117</sup>	Entwicklungsländer
Echániz-Avilés IG, Solórzano-Santos F (2001). <sup>118</sup>	Entwicklungsländer
Fairhead J, Leach M, Small M (2006). <sup>137</sup>	Entwicklungsländer
Farha T, Thomson AH (2005). <sup>139</sup>	Entwicklungsländer
Frayha HH, Al Mazrou YY (2005). <sup>156</sup>	Übersichtsarbeit
Freed GL, Davis MM, Andrae MC, Bass S, Weinblatt H (2002). <sup>157</sup>	Durchimpfungsrate
Gabriel ME, Aiuto L, Kohn N, Barone SR (2004). <sup>158</sup>	Versorgungsmanagement
García S, Levine OS, Cherian T, Gabastou JM, Andrus J (2006). <sup>159</sup>	Entwicklungsländer
Grabenstein JD (2002). <sup>166</sup>	Übersichtsarbeit
Grijalva CG, Edwards KM (2006). <sup>170</sup>	Entwicklungsländer
Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR (2006). <sup>172</sup>	Durchimpfungsrate
Hanniffy SB, Carter AT, Hitchin E, Wells JM (2007). <sup>176</sup>	Entwicklungsländer
Health Council of the Netherlands (2005). <sup>183</sup>	In holländischer Sprache.
Hinman AR, Orenstein WA, Rodewald L (2004). <sup>186</sup>	Durchimpfungsrate
Hoberman A, Marchant CD, Kaplan SL, Feldman S (2002). <sup>187</sup>	Versorgungsmanagement
Hostler D, Milspaw J, Paris PM (2003). <sup>189</sup>	Übersichtsarbeit
Hussain H, Waters H, Omer SB, Khan A, Baig IY, Mistry R, Halsey N (2006). <sup>196</sup>	Kostenanalyse
Isaacman DJ, Fletcher MA, Fritzell B, Ciuryla V, Schranz J (2007). <sup>201</sup>	Epidemiologie: Herdenimmunität
Jacobs RJ, Meyerhoff AS (2001). <sup>204</sup>	Die Publikation ist eine Zusammenfassung veröffentlichter Studien und es werden keine neuen Daten generiert.
Jacobs P, Brown-Ogrodnick A, Nguyen T, Ohinmaa A, Loewen J, Hanrahan A (2006). <sup>203</sup>	Übersichtsarbeit
Kieny MP, Excler JL, Girard M (2004). <sup>215</sup>	Übersichtsarbeit
Klein JO, Myers MG (2006). <sup>223</sup>	Durchimpfungsrate
Le C (2000). <sup>239</sup>	Leserbrief
Lee GM, Fleisher GR, Harper MB (2001). <sup>242</sup>	Die Studie evaluiert unterschiedliche Strategien im Behandlungsmanagement febriger Kinder.
Lee KC, Finkelstein JA, Miroshnik IL, Rusinak D, Santoli JM, Lett SM, Lieu TA (2004). <sup>243</sup>	Durchimpfungsrate
Levenson D (2003). <sup>246</sup>	Durchimpfungsrate
Levine OS, Cherian T, Shah R, Batson A (2004). <sup>248</sup>	Entwicklungsländer
Lieu TA, Black SB, Ray GT, Martin KE, Shinefield HR, Weniger BG (2001). <sup>252</sup>	Kosten-Analyse von Impfnutzenwirkungen sowie elterliche Zahlungsbereitschaft für Reduzierung von Injektionen
Lieu T (2000). <sup>254</sup>	Antwort auf einen Leserbrief
Lieu (2000). <sup>254</sup>	Antwort auf einen Leserbrief.
Lieu TA, Finkelstein JA, Adams MM, Miroshnik IL, Lett SM, Palfrey S, Freed GL, Kleinman K, Ray GT, Platt R (2002). <sup>253</sup>	Durchimpfungsrate
Lin ND, Kleinman K, Chan KA, Yu XJ, France EK, Xu S, Wei F, Mullooly J, Santoli J, Lieu TA (2005). <sup>256</sup>	Durchimpfungsrate
Lucioni C, Mazzi S (2006). <sup>265</sup>	Leserbrief

Maciosek MV, Coffield AB, Edwards NM, Flottesmesch TJ, Goodman MJ, Solberg LI (2006). <sup>267</sup>	Übersichtsarbeit
Mackay B (2003). <sup>268</sup>	Übersichtsarbeit
Mäkelä PH, Käyhty H (2002). <sup>276</sup>	Übersichtsarbeit
Meyerhoff AS, Jacobs RJ (2000). <sup>295</sup>	Leserbrief
McIntosh ED, Booy R (2002). <sup>285</sup>	Epidemiologie
McIntosh ED (2004). <sup>283</sup>	Ökonomische Übersichtsarbeit
McIntosh ED (2003). <sup>284</sup>	Epidemiologie
Nair D (2001). <sup>320</sup>	Übersichtsarbeit
Nelson CM, Sutanto A, Gessner BD, Suradana IG, Steinhoff MC, Arjoso S (2000). <sup>323</sup>	Entwicklungsländer
O'Brien K, Levine OS (2007). <sup>332</sup>	Antwort auf einen Leserbrief
Obaro SK (2000). <sup>340</sup>	Entwicklungsländer
N. N. (2006). <sup>316</sup>	Epidemiologie (Frankreich)
N. N. (2000). <sup>306</sup>	Übersichtsarbeit
N. N. (2000). <sup>305</sup>	Übersichtsarbeit
N. N. (2001). <sup>308</sup>	Konferenzbeitrag
N. N. (2001). <sup>307</sup>	Konferenzbeitrag
N. N. (2003). <sup>311</sup>	Übersichtsarbeit
N. N. (2003). <sup>310</sup>	Übersichtsbeitrag
N. N. (2006). <sup>317</sup>	Übersichtsbeitrag
Oostenbrink R, Oostenbrink JB, Moons KG, rksen-Lubsen G, Essink-Bot ML, Grobbee DE, Redekop WK, Moll HA (2002). <sup>344</sup>	Versorgungsmanagement
Overturf GD (2002). <sup>347</sup>	Übersichtsbeitrag
Pai VB, Heyneman CA, Erramouspe J (2002). <sup>349</sup>	Übersichtsbeitrag
Paragi M, Kolman J, Kraigher A, Cizman M, Gubina M, Ribic H (2003). <sup>354</sup>	Übersichtsbeitrag
Parsons HK, Dockrell DH (2002). <sup>356</sup>	Übersichtsbeitrag
Peltola H, Booy R, Schmitt HJ (2004). <sup>358</sup>	Übersichtsbeitrag
Peny JM, Gleizes O, Covillard JP (2005). <sup>360</sup>	Entwicklungsländer
Peter G (2006). <sup>361</sup>	Durchimpfungsrate
Petit G. <sup>362</sup>	Behandlungskosten-Analyse
Burden of meningococcal disease in Canadian children	
Prosser LA, Ray GT, O'Brien M, Kleinman K, Santoli J, Lieu TA (2004). <sup>367</sup>	Lebensqualität
Ray GT, Butler JC, Black SB, Shinefield HR, Fireman BH, Lieut TA (2002). <sup>374</sup>	Kosten-Analyse
Ray GT (2002). <sup>373</sup>	Übersichtsarbeit
Reinert RR, Lloyd A, Scott D, Patel N, Runge C (2005). <sup>383</sup>	Kurzzusammenfassung
Robertson SE, Mayans MV, El-Husseiny A, Clemens JD, Ivanoff B (2001). <sup>403</sup>	Entwicklungsländer
Ruedin HJ, Ess S, Zimmermann HP, Szucs T (2003). <sup>411</sup>	Evaluation einer Impfkombination MenB und PCV9
Schaffer SJ, Szilagyi PG, Shone LP, Ambrose SJ, Dunn MK, Barth RD, Edwards K, Weinberg GA, Balter S, Schwartz B (2002). <sup>421</sup>	Durchimpfungsrate
Scheifele DW (2000). <sup>422</sup>	„Editorial“
Schönbeck Y, Sanders EA, Hoes AW, Schilder AG, Verheij TJ, Hak E (2005). <sup>430</sup>	Übersichtsarbeit
Schuchat A, Dowell SF (2004). <sup>432</sup>	Entwicklungsländer
Shann F (2000). <sup>436</sup>	Entwicklungsländer
Sinha A, Levine O, Knoll MD, Muhib F, Lieu TA (2007). <sup>451</sup>	Kosteneffektivität PCV7 in Entwicklungsländern
Stokley S, Shaw KM, Barker L, Santoli JM, Shefer A (2006). <sup>468</sup>	Inanspruchnahme
Strutton DR, Stang PE (2003). <sup>469</sup>	Inanspruchnahme
Szilagyi PG, Bordley C, Vann JC, Chelminski A, Kraus RM, Margolis PA, Rodewald LE (2000). <sup>470</sup>	Übersichtsarbeit
Szilagyi PG, Griffin MR, Shone LP, Barth R, Zhu Y, Schaffer S, Ambrose S, Roy J, Poehling KA, Edwards KM, Walker FJ, Schwartz B (2006). <sup>471</sup>	Durchimpfungsrate
Toth S, Davis RH, Jr., Donnelly RE, Leger MM, Muma RD, Taft JM (2001). <sup>477</sup>	Übersichtsarbeit
Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, Mason E (2006). <sup>493</sup>	Übersichtsarbeit

West JV (2002). <sup>497</sup>	Übersichtsarbeit
Wilcock M, Mackenzie I (2000). <sup>506</sup>	Versorgungsmanagement
Zimmerman RK, Jackson RE (2001). <sup>527</sup>	Übersichtsarbeit

## 14.7 Eingeschlossene Publikationen zu Recht und Ethik

Tabelle 58: Eingeschlossene Studien zu Recht und Ethik

Titel	systematische Suche	Hand-suche
Burnett M, Genao I, Wong WF (2005). <sup>55</sup>	x	
Dahl M (2002). <sup>98</sup>		x
Davis MM (2004). <sup>103</sup>	x	
Farris JR (2005). <sup>140</sup>	x	
Feudtner C, Marcuse EK (2001). <sup>146</sup>		x
Levenson D (2003). <sup>246</sup>	x	
Lieu TA, Finkelstein JA, Adams MM, Miroshnik IL, Lett SM, Palfrey S, Freed GL, Kleinman K, Ray GT, Platt R (2002). <sup>253</sup>	x	
Reiter S, Rasch G (2004). <sup>396</sup>		x

## 14.8 Ausgeschlossene Publikationen zu Recht und Ethik

Tabelle 59: Ausgeschlossene Studien zu Recht und Ethik

Titel	Begründung für den Ausschluss
Ansari Z, Carson N, Serraglio A, Barbetti T, Cicuttini F (2002). <sup>7</sup>	Erwachsene
Beutels P (2004). <sup>27</sup>	Methodik
Box TL, Olsen M, Oddone EZ, Keitz SA (2003). <sup>48</sup>	Erwachsene
Broder KR, MacNeil A, Malone S, Schwartz B, Baughman AL, Murphy TV, Pickering LK, Moran JS (2005). <sup>52</sup>	Knappheit
Centre for Reviews and Dissemination (2005). <sup>66</sup>	Erwachsene
Congeni BL (2004). <sup>79</sup>	Knappheit
Cripps AW, Leach AJ, Lehmann D (2006). <sup>80</sup>	Entwicklungsländer
Diab ME, Johnston MV (2004). <sup>114</sup>	Erwachsene
Droste S, Gerhardus A, Kollek R (2003). <sup>116</sup>	Methodik
Egede LE, Zheng D (2003). <sup>119</sup>	Erwachsene
Ellerbeck EF, Totten B, Markello S, Patterson K, Sipe TR, Tilden C (2003). <sup>124</sup>	Erwachsene
Fairhead J, Leach M, Small M (2006). <sup>136</sup>	Entwicklungsländer
Fairhead J, Leach M, Small M (2006). <sup>137</sup>	Entwicklungsländer
Gorman C (2002). <sup>164</sup>	Knappheit
Janes GR, Blackman DK, Bolen JC, Kamimoto LA, Rhodes L, Caplan LS, Nadel MR, Tomar SL, Lando JF, Greby SM, Singleton JA, Strikas RA, Wooten KG (1999). <sup>206</sup>	Erwachsene
Kissam S, Gifford DR, Patry G, Bratzler DW (2004). <sup>221</sup>	Erwachsene
Kosiak B, Sangl J, Correa-de-Araujo R (2006). <sup>227</sup>	Erwachsene
Kyaw MH, Wayne B, Chalmers J, Jones IG, Campbell H (2002). <sup>235</sup>	Erwachsene
Lees KA, Wortley PM, Coughlin SS (2005). <sup>245</sup>	Erwachsene
Levy C, Carter S, Priloutska G, Gallegos G (2003). <sup>249</sup>	Erwachsene
Menec VH, Sirski M, Attawar D (2005). <sup>292</sup>	Erwachsene
N.N (2006). <sup>315</sup>	Erwachsene
N.N (2003). <sup>312</sup>	Erwachsene
N.N (2003). <sup>313</sup>	Erwachsene
Nelson DE, Powell-Griner E, Town M, Kovar MG (2003). <sup>324</sup>	Erwachsene
Robke JT, Woods M, Heitz S (2002). <sup>404</sup>	Erwachsene
Russell FM, Carapetis JR, Liddle H, Edwards T, Ruff TA, Devitt J (2005). <sup>413</sup>	Methodik
Santibanez TA, Zimmerman RK (2002). <sup>418</sup>	Erwachsene
Santibanez TA, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jewell IK, Bardella IJ (2004). <sup>419</sup>	Erwachsene
Satcher D (2005). <sup>420</sup>	Erwachsene

Wong-Beringer A, Brodetsky E, Quist R (2003). <sup>509</sup>	Erwachsene
Wright PJ, Fortinsky RH, Covinsky KE, Anderson PA, Landefeld CS (2000). <sup>512</sup>	Erwachsene
Zimmerman RK, Silverman M, Janosky JE, Mieczkowski TA, Wilson SA, Bardella IJ, Medsger AR, Terry MA, Ball JA, Nowalk MP (2001). <sup>528</sup>	Erwachsene

---

## 14.9 Suchstrategie

**Tabelle 60: Suchroutine**

1		DB_Selection: CC00 ;CCTR93 ;CDAR94 ;CDSR93 ;DAHTA ;GA03 ;INAHTA ;MK77 ;SM78 ;ED93 ;ME0A ;ME95 ;NHSEED ;AZ72 ;CB85
2	205100	CT D ECONOMICS
3	179921	CTG D ÖKONOMIE
4	112546	CT D SOCIOECONOMIC?
5	5450	CT D MODELS, ECONOMIC
6	63	CT D ECONOMIC ASPECT
7	2229	CT D ECONOMICS, MEDICAL
8	27	CT D HEALTH ECONOMICS
9	218857	CT D COST?
10	78548	CTG D KOSTEN?
11	12219	CT D EFFICIENCY?
12	91404	CT D COST ANALYSIS
13	273223	(ECONOMI? OR OEKONOMI? OR ÖKONOMI?)
14	534	(GESUNDHEITSOEKONOMIE OR GESUNDHEITSÖKONOMIE)
15	112267	EFFICIENC?
16	19049	ECONOMIC EVALUATION?
17	1381	HEALTH CARE FINANCING?
18	52381	(COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
19	4150	(COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
20	30052	(COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
21	21649	(COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
22	4643	(COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
23	33208	(COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
24	1661	(COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
25	11222	(COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
26	54396	(COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
27	28638	(KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
28	183	(KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
29	328	(KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
30	1256	(KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
31	9958	(KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
32	2035	CT D PHARMACOECONOMICS
33	2973	(PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
34	554926	2 to 33
35	4343	CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
36	4344	CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
37	1224	CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
38	49	HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
39	2907	HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
40	1	HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
41	14	HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
42	4114	BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
43	1352	HTA

44	84	MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
45	4230	TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
46	13	TECHNOLOGI?, BEWERT?
47	3	TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
48	1830	EVALUATION #, MEDICAL?
49	3563	EVALUATION #, BIOMEDICAL?
50	443	EVALUATION #, HEALTH CARE
51	11086	35 to 50
52	42	DT=REVIEW ARTICLE?
53	0	DT=REVIEW-ARTICLE
54	270	DT=REVIEW LITERATURE
55	2241	CT=REVIEW LITERATURE?
56	18	CT=SYSTEMATIC REVIEW?
57	8164	CT=UEBERSICHTSARBEIT
58	99396	REVIEW?/TI
59	20851	REVIEW?, LITERATUR?
60	23532	REVIEW?, SYSTEMATIC?
61	90	REVIEW?, ACADEMIC?
62	8548	UEBERSICHTSARBEIT?
63	130183	52 to 62
64	12999	DT=META-ANALYSIS
65	6132	CT=META#ANALYSIS
66	32563	(METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
67	32563	64 to 66
68	152632	63 or 67
69	356731	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
70	121749	DT=RCT
71	11799	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
72	45003	CT=RANDOM ALLOCATION
73	662	CT=SINGLE BLIND PROCEDURE?
74	15010	CT=SINGLE#BLIND METHOD
75	8306	CT=DOUBLE BLIND PROCEDURE?
76	122890	CT=DOUBLE#BLIND METHOD
77	38784	CT=PLACEBO?
78	8508	CTG=PLAZEBOS
79	1327	CTG=PLAZEBOEFFEKT
80	32954	CT=CROSS#OVER STUD?
81	2394	CT=CROSSOVER PROCEDURE?
82	125982	RCT
83	444792	RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL?
84	71331	RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?
85	49219	RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL?
86	35065	RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?
87	194214	RANDOMI%ED? ? STUD?
88	475057	RANDOMI%ED? ? TRIAL?
89	42112	RANDOMISIERT? ? STUDIE?
90	240	RANDOMISIERT? ? VERSUCH?
91	72821	RANDOM? ?, ALLOCAT?

92	21736	(SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
93	179176	(DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
94	258	(TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
95	8746	EINFACH? AND (BLIND? OR VERBLIND?)
96	50406	DOPPEL? AND (BLIND? OR VERBLIND?)
97	9	ZWEIFACH? AND (BLIND? OR VERBLIND?)
98	21	DREIFACH? AND (BLIND? OR VERBLIND?)
99	217850	(BLIND OR BLINDED) AND (STUD? OR TRIAL?)
100	204281	(BLIND? OR VERBLIND?) AND (STUD? OR VERSUCH?)
101	13	(SEMIBLIND? OR SEMIVERBLIND) AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
102	1690	ZUFALL?
103	67479	(CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
104	21	UEBERKREUZ?
105	180529	PLA#EBO?
106	28951	MASK?
107	741620	69 to 106
108	65770	DT=CCT
109	101727	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL
110	7	CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
111	42705	CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
112	67560	CCT
113	140735	CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL?
114	32947	CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?
115	3506	KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE?
116	93	KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?
117	563229	CONTROLLED? ? TRIAL?
118	165513	CONTROLLED? ? STUD?
119	44314	KONTROLLIERT? ? STUDIE?
120	330	KONTROLLIERT? ? VERSUCH?
121	668003	108 to 120
122	192841	CT D PROSPECTIVE STUD?
123	147845	CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
124	227309	PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
125	227309	122 to 124
126	576253	DT=CLINICAL TRIAL?
127	0	DT=CLINICAL STUDY
128	65770	DT=CCT
129	101727	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL
130	95625	DT=MULTICENTER STUDY
131	173575	CT D CLINICAL TRIAL?
132	774	CT D CLINICAL STUD?
133	54062	CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL?
134	97534	CTG D KLINISCHE STUD?
135	166783	CT=CLINICAL TRIAL?
136	774	CT=CLINICAL STUD?
137	273	CT=CCT
138	11603	CT=MULTICENTER?
139	6680	CTG=MULTIZENTRISCH?

140	713108	CLINICAL (TRIAL? OR STUD?)
141	61292	KLINISCH? (STUD? OR VERSUCH?)
142	67560	CCT
143	120945	(MULTICENTER? OR MULTIZENTRISCH?)
144	857699	126 to 142
145	9875	CT D (TRIAL OR TRIALS)
146	784	CT=(STUDY OR STUDIES)
147	28737	DT=VALIDATION STUDIES
148	2388	DT=REPORT
149	521296	DT=CLINICAL TRIAL
150	80172	DT=EVALUATION STUDIES
151	68	DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
152	95625	DT=MULTICENTER STUDY
153	1055	DT=TECHNICAL REPORT
154	3798396	(STUDY OR STUDIE?)
155	878148	(TRIAL? OR VERSUCH?)
156	1479545	REPORT?
157	921	RESEARCH ARTICLE?
158	2173	TECHNICAL REPORT?
159	4797740	145 to 158
160	58665	CT D ETHICS
161	13767	CT D MORALS
162	15308	CT D INFORMED CONSENT
163	3810	CT=MORALITY
164	4283	CT=SOCIAL JUSTICE
165	4424	CT=JUSTICE
166	20382	CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
167	16	CT=HEALTH CARE ACCESS
168	2105	CT=FREEDOM
169	2085	CT=ALTRUISM
170	4937	CT=HUMAN RIGHTS
171	72481	ETHIC?
172	10477	BIOETHIC?
173	6818	HUMAN RIGHTS
174	15377	MORAL?
175	8426	JUSTICE
176	16450	AUTONOMY
177	1564	BENEFICENC?
178	54659	ETHIK?
179	6530	ETHISCH?
180	4435	MENSCHENRECHTE
181	143602	160 to 180
182	34857	PNEUMO#O##? OR STREPTO#O##? PNEUMONIAE OR DIPLO#O##?
183	25	STREPTO#O##? LANCEOLATUS OR DIPLO#O##? PNEUMONIAE
184	12752	CT=STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE
185	7078	CT=PNEUMOCOCCUS
186	7042	CT=DIPLOCOCCUS PNEUMONIAE
187	10035	CTG=PNEUMOKOKKEN? OR CTG=PNEUMOCOCCUS

188	3879	CTG=STREPTOKOKKEN OR CTG=STREPTOCOCCEN OR CTG=STREPTOCOCCUS
189	185	DIPLOKOKK? OR DIPLOCOCC?
190	38477	182 TO 189
191	46391	IMPF? OR SCHUTZIMPF? OR IMMUNISIER? OR VAK#INATION? OR IMMUNPROPHYLAX? OR PNEUMO#O###ENIMPF?
192	238055	IMMUNISATION OR INO#ULAT? OR JAB? OR VA###INAT? OR REINO#ULAT? OR #ONJUGAT? OR PREVNAR OR PREVENAR OR VACCIN? OR VAKZIN? OR 7#VALENT
193	66579	CT D IMMUNIZATION OR CT=VACCINATION OR CT=PREVENAR OR CT=PREVNAR
194	40058	CTG=VAKZINATION OR CTG D IMMUNISIERUNG OR CTG=PNEUMOKOKKENIMPFFSTOFF?
195	252789	191 TO 194
196	22955	CT D EPIDEMIC OR CT DOWN INCIDEN#
197	190917	CTG=EPIDEMI? OR CTG=INZIDENZ OR CTG=INZIDENZSTUDIEN
198	191143	196 OR 197
199	52248	CT D GERMANY OR CTG D DEUTSCHLAND
200	140350	GERMAN? OR DEUTSCH?
201	140633	199 OR 200
202	4954125	68 OR 107 OR 121 OR 125 OR 144 OR 159
203	554926	34
204	143602	181
205	7359	190 AND 195
206	4403	205 AND 202
207	749	203 AND 205
208	11	205 AND 198 AND 201
209	4127	206 AND LA=(GERM OR ENGL)
210	3065	209 AND PY>=1999
211	2203	check duplicates: unique in s=210
212	694	207 AND LA=(GERM OR ENGL)
213	590	212 AND PY>=1999
214	457	check duplicates: unique in s=213
215	71	181 AND 205
216	66	215 AND LA=(GERM OR ENGL)
217	59	216 AND PY>=1999
218	54	check duplicates: unique in s=217

## **14.10 Autoren**

### **Dipl.-Ök. Christa Claes**

Frau Claes ist Mitarbeiterin der Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung an der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover und erstellt neben Health Technology Assessment-Berichten vor allem gesundheitsökonomische Evaluationen und Modellierungen.

### **Prof. Dr. Ralf René Reinert**

Prof. Dr. Reinert ist langjähriger Leiter des Nationalen Referenz-Zentrum für Streptokokken (NRZS) am Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH), Aachen. Sein Forschungsschwerpunkt ist die Infektionsepidemiologie von Streptokokken-Erkrankungen. Seit September 2007 ist er Senior Direktor (International Scientific & Clinical Affairs) bei Wyeth Vaccines Research in Paris, Frankreich.

### **Dipl.-Ök. Christoph Vauth**

Herr Vauth leitet den Bereich Health Technology Assessment an der Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung an der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover.

### **Prof. Dr. Wolfgang Greiner**

Prof. Dr. Greiner ist Leiter der Arbeitsgruppe "Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement" an der Fakultät für Gesundheitswissenschaften der Universität Bielefeld.

## 15. Literaturverzeichnis

1. Abb J. Ten-year surveillance of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a south-west German teaching hospital. *International Journal of Infectious Diseases* 2005; 9(1): 60-61.
2. ACIP (Hrsg.). Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2000; 49(RR-9): 0-35.
3. Ahman H, Käyhty H, Vuorela A, Leroy O, Eskola J. Dose dependency of antibody response in infants and children to pneumococcal polysaccharides conjugated to tetanus toxoid. *Vaccine* 1999; 17(20-21): 2726-2732.
4. Akikusa JD, Kemp AS. Clinical correlates of response to pneumococcal immunization. *Journal of paediatrics and child health* 2001; 37(4): 382-387.
5. Alexander PG, Chartrand SA, Davies TJ, Gaines BM, Oster G, Shurin P, Tamsky L, Thornton DK, Wittert W. The heptavalent conjugate pneumococcal vaccine and its implications for managed care - clinical overview and roundtable discussions. *Managed care interface* 2001; Suppl C: 10-28.
6. Anderson P, Treanor J, Porcelli S, Pichichero M. Non-interference between two protein carriers when used with the same polysaccharide for pneumococcal conjugate vaccines in 2-year-old children. *Vaccine* 2003; 21(13-14): 1554-1559.
7. Ansari Z, Carson N, Serraglio A, Barbetti T, Cicuttini F. The Victorian Ambulatory Care Sensitive Conditions study: reducing demand on hospital services in Victoria. *Australian health review : a publication of the Australian Hospital Association* 2002; 25(2): 71-77.
8. Antin JH, Guinan EC, Avigan D, Soiffer RJ, Joyce RM, Martin VJ, Molrine DC. Protective antibody responses to pneumococcal conjugate vaccine after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation* 2005; 11(3): 213-222.
9. Antony Y, Pichlbauer E, Stuerzlinger H: *Medizinische und ökonomische Effektivität der Pneumokokkenimpfung für Säuglinge und Kleinkinder*, 1th ed. Koeln, 2005.
10. Anttila M, Eskola J, Ahman H, Käyhty H. Differences in the avidity of antibodies evoked by four different pneumococcal conjugate vaccines in early childhood. *Vaccine* 1999; 17(15-16): 1970-1977.
11. Arguedas A, Soley C. Pneumococcal vaccination for acute otitis media. *Lancet* 10-6-2006; 367([9526]): 1897-1898.
12. Arkwright PD, Patel L, Moran A, Haeney MR, Ewing CI, David TJ. Atopic eczema is associated with delayed maturation of the antibody response to pneumococcal vaccine. *Clinical and experimental immunology* 2000; 122(1): 16-19.
13. Arri SJ, Fluegge K, Mueller U, Berner R. Antibiotic resistance patterns among respiratory pathogens at a German university children's hospital over a period of 10 years. *European Journal of Pediatrics* 2006; 165(1): 9-13.

14. Asensi F, De Jose M, Lorente M, Moraga F, Ciuryla V, Arikian S, Casciano R, Vento M. A pharmaco-economic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value in Health* 2004; 7(1): 36-51.
15. Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, Zecca M, Pignatti P, Marconi M, Comoli P, Bonetti F, De SP, Locatelli F. Antibody response to pneumococcal vaccine in children receiving bone marrow transplantation. *Journal of clinical immunology* 1995; 15(3): 137-144.
16. Babl FE, Pelton SI, Theodore S, Klein JO. Constancy of distribution of serogroups of invasive pneumococcal isolates among children: experience during 4 decades. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32(8): 1155-1161.
17. Barnett ED, Pelton SI, Cabral HJ, Eavey RD, Allen C, Cunningham MJ, McNamara ER, Klein JO. Immune response to pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines in otitis-prone and otitis-free children. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29(1): 191-192.
18. Barone SR. Pneumococcal vaccine. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2005; 159(1): 91.
19. Barzilay EJ, O'Brien KL, Kwok YS, Hoekstra RM, Zell ER, Reid R, Santosham M, Whitney CG, Feikin DR. Could a single dose of pneumococcal conjugate vaccine in children be effective? Modeling the optimal age of vaccination. *Vaccine* 2006; 24(7): 904-913.
20. Bateman C. MCC slow on life-saving child vaccine. *South African Medical Journal* 2002; 92(12): 934.
21. Baxter R, Black S, Shinefield H, Fireman B. Impact of Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) on Antibiotic Resistance within Northern California Kaiser Permanente (NCKP). 41st Annual Meeting of IDSA, October 9-12, 2003 - San Diego 2003; 43. 9-10-2003.
22. Bedford H, Lansley M. Information on childhood immunisation: parents' views. *Community Practitioner* 2006; 79(8): 252-255.
23. Bergsaker MA, Feiring B. Introduction of pneumococcal conjugate vaccine into the Norwegian childhood vaccination programme. *Euro Surveillance* 2006; 11(2): E060202.
24. Bernatoniene J, Finn A. Advances in pneumococcal vaccines: advantages for infants and children. *Drugs* 2005; 65(2): 229-255.
25. Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F: Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels, 2006.
26. Beutels P, Van Damme P. Effectiveness of pneumococcal pneumococcal conjugate vaccine (letter). *Lancet* 2007; 369: 460.
27. Beutels P. Potential conflicts of interest in vaccine economics research: a commentary with a case study of pneumococcal conjugate vaccination. *Vaccine* 2004; 22(25-26): 3312-3322.
28. Beutels P, Thiry N, Van Damme P. Convincing or confusing? Economic evaluations of childhood pneumococcal conjugate vaccination - a review (2002-2006). *Vaccine* 2007; 25(8): 1355-1367.

29. Black S. Perspectives on the design and analysis of prelicensure trials: bridging the gap to postlicensure studies. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33 Suppl 4: S323-S326.
30. Black S, Lieu TA, Ray GT, Capra A, Shinefield HR. Assessing costs and cost effectiveness of pneumococcal disease and vaccination within Kaiser Permanente. *Vaccine* 2001; 19 Suppl 1: S83-S86.
31. Black S, Shinefield H. Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine: evidence from Northern California. *European journal of pediatrics* 2002; 161 Suppl 2: S127-S131.
32. Black S, Shinefield H. Vaccines and otitis media. *Pediatric annals* 2000; 29(10): 648-651.
33. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, Lewis E, Fireman B. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *The Pediatric infectious disease journal* 2004; 23(6): 485-489.
34. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Elvin L, Hansen J, Lewis E, Fireman B. Impact of the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on disease epidemiology in children and adults. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 2: S2-79.
35. Black S, Shinefield H, Elvin L, Ray GT, Lewis E, Fireman B. Impact of the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine on the Epidemiology of Invasive Disease in Children and Adults within Northern California Kaiser Permanente (NCKP). 41st Annual Meeting of IDSA, October 9-12, 2003 - San Diego. 2003; 46.
36. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *The Pediatric infectious disease journal* 2000; 19(3): 187-195.
37. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Fireman B, Austrian R, Siber G, Hackell J, Kohberger R, Chang I. Efficacy of Heptavalent Conjugate Pneumococcal Vaccine (Wyeth Lederle) in 37,000 Infants and Children: Impact on Pneumonia, Otitis Media, and an Update on Invasive Disease-Results of The Northern California Kaiser Permanente Efficacy Trial. *Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 1999; 39: 379.
38. Black SB, Cimino CO, Hansen J, Lewis E, Ray P, Corsaro B, Graepel J, Laufer D. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and Haemophilus influenzae type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal* 2006; 25(4): 306-311.
39. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal* 2001; 20(12): 1105-1107.
40. Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, Noyes J, Lewis E, Ray P, Lee J, Hackell J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *The Pediatric infectious disease journal* 2002; 21(9): 810-815.

41. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, Keegan E. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2004; 23(9): 829-833.
42. Blum MD, Dagan R, Mendelman PM, Pinsk V, Giordani M, Li S, Bohidar N, McNeely TB. A comparison of multiple regimens of pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in toddlers. *Vaccine* 2000; 18(22): 2359-2367.
43. Bogaert D, de Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *The Lancet Infectious Diseases* 2004; 4(3): 144-154.
44. Bogaert D, Hermans PW, Adrian PV, Rumke HC, de Groot R. Pneumococcal vaccines: an update on current strategies. *Vaccine* 2004; 22(17-18): 2209-2220.
45. Bogaert D, Veenhoven RH, Ramdin R, Luijendijk IH, Rijkers GT, Sanders EA, de Groot R, Hermans PW. Pneumococcal conjugate vaccination does not induce a persisting mucosal IgA response in children with recurrent acute otitis media. *Vaccine* 2005; 23(20): 2607-2613.
46. Bos JM, Rumke H, Welte R, Postma MJ. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Clinical Therapeutics* 2003; 25(10): 2614-2630.
47. Bos JM, Rumke HC, Welte R, Spanjaard L, van Alphen L, Postma MJ. Combination vaccine against invasive meningococcal B and pneumococcal infections: potential epidemiological and economic impact in the Netherlands. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(2): 141-153.
48. Box TL, Olsen M, Oddone EZ, Keitz SA. Healthcare access and utilization by patients infected with human immunodeficiency virus: does gender matter? *Journal of women's health* 2003; 12(4): 391-397.
49. Brandt CT, Maciel DT, Caneca OA, Castro CM, Araújo LB. Autotransplant of spleen tissue in children with schistosomiasis: evaluation of splenic function after splenosis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 2001; 96 Suppl: 117-122.
50. Breiman RF, Spika JS, Navarro VJ, Darden PM, Darby CP. Pneumococcal bacteremia in Charleston County, South Carolina. A decade later. *Arch Intern Med* 1990; 150(7): 1401-1405.
51. Brigden ML, Pattullo A, Brown G. Practising physician's knowledge and patterns of practice regarding the asplenic state: the need for improved education and a practical checklist. *Canadian journal of surgery* 2001; 44(3): 210-216.
52. Broder KR, MacNeil A, Malone S, Schwartz B, Baughman AL, Murphy TV, Pickering LK, Moran JS. Who's calling the shots? Pediatricians' adherence to the 2001-2003 pneumococcal conjugate vaccine-shortage recommendations. *Pediatrics* 2005; 115(6): 1479-1487.
53. Brown A. Prevnar(tm): a pneumococcal conjugate vaccine for infants and young children. *Issues in emerging health technologies* 2001; (14): 1-6.

54. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.(BPI) (Hrsg.). Pharma-Daten 2006, 36. überarbeitete Auflage. [www.bpi.de/download/pharmadaten\\_2006.pdf](http://www.bpi.de/download/pharmadaten_2006.pdf) (Access: 07.10.2007).
55. Burnett M, Genao I, Wong WF. Race, culture, and trust: why should I take a shot if I'm not sick? *Ethnicity & disease* 2005; 15(2 Suppl 3): S3-13.
56. Butler JR, McIntyre P, MacIntyre CR, Gilmour R, Howarth AL, Sander B. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. *Vaccine* 2004; 22(9-10): 1138-1149.
57. BATTERY JP, Riddell A, McVernon J, Chantler T, Lane L, Bowen-Morris J, Diggle L, Morris R, Harnden A, Lockhart S, Pollard AJ, Cartwright K, Moxon ER. Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2005; 293(14): 1751-1758.
58. Cameron C, Pebody R. Introduction of pneumococcal conjugate vaccine to the UK childhood immunisation programme, and changes to the meningitis C and Hib schedules. *Euro Surveillance* 2006; 11: E060302 4.
59. Capeding MZR, Puumalainen T, Gapanayao CP, Käyhty H, Lucero MG, Nohynek H. Safety and immunogenicity of three doses of an eleven-valent diphtheria toxoid and tetanus protein-conjugated pneumococcal vaccine in Filipino infants. *BMC infectious diseases* 2003; 3(17): 10.
60. Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, Kailes SB, Riffenburgh RH. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal vaccine. *Annals of Emergency Medicine* 2007; 49(6): 772-777.
61. Cartwright K. Pneumococcal disease in western Europe: burden of disease, antibiotic resistance and management. *European journal of pediatrics* 2002; 161(4): 188-195.
62. Carvalho BTC, Nagao AT, Arslanian C, Sampaio MMS, Naspitz CK, Sorensen RU, Leiva L, Solé D. Immunological evaluation of allergic respiratory children with recurrent sinusitis. *Pediatric Allergy and Immunology* 2005; 16(6): 534-538.
63. Casciano R, Arikian S, Hvidsten K, Nab H, van de Beek D, Dankert J. A Pharmacoeconomic Evaluation of the Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in The Netherlands. 2004.
64. Center for Disease Control and Prevention (ed.). Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2003; 52(31): 739-740.
65. Centre for Reviews and Dissemination. Health Technology Assessment (HTA) Database. [www.york.ac.uk/inst/crd/hta.htm](http://www.york.ac.uk/inst/crd/hta.htm) (Access: 23.04. 2007).
66. Centre for Reviews and Dissemination. Interventions to improve influenza, pneumococcal polysaccharide, and hepatitis B vaccination coverage among high-risk adults: a systematic review (Provisional record). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2005; (2006 Issue 4): DA20050233.

67. Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Björkholm M. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine* 2006; 24(1): 75-81.
68. Choo S, Seymour L, Morris R, Quataert S, Lockhart S, Cartwright K, Finn A. Immunogenicity and reactogenicity of a pneumococcal conjugate vaccine administered combined with a haemophilus influenzae type B conjugate vaccine in United Kingdom infants. *The Pediatric infectious disease journal* 2000; 19(9): 854-862.
69. Choo S, Zhang Q, Seymour L, Akhtar S, Finn A. Primary and booster salivary antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *The Journal of infectious diseases* 2000; 182(4): 1260-1263.
70. Choo SLRZ, Akhtar S, Cartwright K, Finn A. Serum and salivary immune responses to a plain pneumococcal polysaccharide booster in UK infants primed with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Journal of paediatrics and child health* 2000; 36([3]): A4.
71. Claes C, Reinert RR, Schulenburg JM Graf von der. Incorporating of herd immunity into pharmaco-economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccine PnC-7. *Value in Health* 2005; 8: 298.
72. Claes C, Schulenburg JM Graf von der. Pharmakoökonomische Evaluation des Konjugat-Impfstoffs PnC-7 (Prevenar) in Deutschland. Schmidt HJ (Hrsg.). *Alte und neue Impfstoffe in Deutschland, Grundlagen für künftige Entwicklungen*. In: Schmidt HJ (Ed). *Alte und neue Impfstoffe in Deutschland, Grundlagen für künftige Entwicklungen, Berichtsband vom Symposium „Waldhausen II“*. Berlin, 2002, pp 127-136.
73. Claes C, Schulenburg JM Graf von der. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 587-600.
74. Clemens JD. Special Issue on a New Research Agenda for Introducing New Vaccines in Developing Countries: Translational Research. *Journal of Health, Population and Nutrition* 2004; 22(3): 223-337.
75. Clover RD. Preventing invasive pneumococcal disease in children. *The Journal of the American Board of Family Practice* 2003; 16(5): 464-465.
76. Clutterbuck EA, Salt P, Oh S, Marchant A, Beverley P, Pollard AJ. The kinetics and phenotype of the human B-cell response following immunization with a heptavalent pneumococcal-CRM conjugate vaccine. *Immunology* 2006; 119(3): 328-337.
77. Colmenares JP, Craig AS, Chu PS, Schaffner W. Emergency department evaluation of febrile children after the introduction of Prevenar. *Tennessee Medicine* 2005; 98(4): 184-186.
78. Concepcion NF, Frasch CE. Pneumococcal type 22f polysaccharide absorption improves the specificity of a pneumococcal-polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2001; 8(2): 266-272.
79. Congeni BL. Vaccine shortages eliminate possibility for excess capacity in stockpiles. *Pediatric annals* 2004; 33(9): 577-583.

80. Cripps AW, Leach AJ, Lehmann D. Pneumococcal vaccination in developing countries. *Lancet* 2006; 368(9536): 644.
81. Cripps AW, Otczyk DC, Kyd JM. Bacterial otitis media: a vaccine preventable disease? *Vaccine* 2005; 23(17-18): 2304-2310.
82. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, Oluwalana C, Vaughan A, Obaro SK, Leach A, McAdam KP, Biney E, Saaka M, Onwuchekwa U, Yallop F, Pierce NF, Greenwood BM, Adegbola RA, Gambian Pneumococcal Vaccine Trial Group. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9465): 1139-1146.
83. D'Alessandro D. [Costs of pneumococcal infections and cost evaluation of heptavalent conjugate vaccine]. *Annali di Igiene* 2002; 14(6 Suppl 7): 43-48.
84. Dagan R, et al. Immunogenicity of CRM-Conjugated 7-Valent Pneumococcal Vaccine (PCV7) Administered at a Licensed 3-dose Primary Schedule (3 + 1) Compared to a Reduced 2-Dose Primary Schedule (2 + 1) - A randomized Study (accepted). Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America (IDSA), San Diego USA, October 2007. 2007.
85. Dagan R, Givon-Lavi N, Abu-Abed J, Rosenblum H, Greenberg D. Nasopharyngeal pneumococcal carriage (NPC) in the first year of life following administration of 2 or 3 doses of 7-valent CRM-conjugate vaccine (PCV7) (accepted). Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago USA, September 2007. 2007.
86. Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber GR, Kohberger R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin g concentration after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. *Journal of Infectious Diseases* 2005; 192(3): 367-376.
87. Dagan R, Fraser D. Conjugate pneumococcal vaccine and antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*: herd immunity and reduction of otitis morbidity. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000; 19(5 Suppl): S79-S87.
88. Dagan R, Fraser D, Givon N, Yagupsky P. Carriage of resistant pneumococci by children in southern Israel and impact of conjugate vaccines on carriage. *Clinical Microbiology and Infection* 1999; 5(Suppl. 4): 4S29-4S37.
89. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003; 22(6): 532-540.
90. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, Yagupsky P, Fraser D. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 185(7): 927-936.
91. Dagan R, Goldblatt D, Maleckar JR, Yaïch M, Eskola J. Reduction of antibody response to an 11-valent pneumococcal vaccine coadministered with a vaccine containing acellular pertussis components. *Infection and immunity*. 2004; 72(9): 5383-5391.

92. Dagan R, Gradstein S, Belmaker I, Porat N, Siton Y, Weber G, Janco J, Yagupsky P. An outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 in a closed community in southern Israel. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30(2): 319-321.
93. Dagan R, Kayhty H, Wuorimaa T, Yaich M, Bailleux F, Zamir O, Eskola J. Tolerability and immunogenicity of an eleven valent mixed carrier *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide-diphtheria toxoid or tetanus protein conjugate vaccine in Finnish and Israeli infants. *The Pediatric infectious disease journal* 2004; 23(2): 91-98.
94. Dagan R, Melamed R, Zamir O, Leroy O. Safety and immunogenicity of tetravalent pneumococcal vaccines containing 6B, 14, 19F and 23F polysaccharides conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid in young infants and their boosterability by native polysaccharide antigens. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1997; 16(11): 1053-1059.
95. Dagan R, Muallem M, Melamed R, Leroy O, Yagupsky P. Reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1997; 16(11): 1060-1064.
96. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Givon-Lavi N, Janco J, Chang I, Siber GR, Fraser D. A 9-Valent pneumococcal CRM vaccine (PncCRM9) has a major impact on morbidity and antibiotic (AB) use in Day Care Centers (DCCs). *Pediatric Research* 2000; 47(4): 260A.
97. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *The Pediatric infectious disease journal* 2001; 20(10): 951-958.
98. Dahl M. Impfungen in der Pädiatrie und der "informed consent" - Balanceakte zwischen Sozialpaternalismus und Autonomie. *Ethik in der Medizin* 2002; (14): 201-214.
99. Daley MF, Crane LA, Beaty BL, Barrow J, Pearson K, Stevenson JM, Berman S, Kempe A. Provider adoption of pneumococcal conjugate vaccine and the impact of vaccine shortages. *Ambulatory Pediatrics* 2005; 5(3): 157-164.
100. Daley MF, Steiner JF, Brayden RM, Xu S, Morrison S, Kempe A. Immunization registry-based recall for a new vaccine. *Ambulatory Pediatrics* 2002; 2(6): 438-443.
101. Darkes MJ, Plosker GL. Pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar; PNCRM7): a review of its use in the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infection. *Paediatric drugs* 2002; 4(9): 609-630.
102. Darrow DH, Dash N, Derkey CS. Otitis media: concepts and controversies. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 2003; 11(6): 416-423.
103. Davis MM. Race-based immunization recommendations and the potential to reduce health disparities. *Journal of the American Medical Association* 2004; 291(18): 2253-2255.
104. Davis MM, Andreae M, Freed GL. Physicians' early challenges related to the pneumococcal conjugate vaccine. *Ambulatory Pediatrics* 2001; 1(6): 302-305.

105. Davis MM, Ndiaye SM, Freed GL, Clark SJ. One-year uptake of pneumococcal conjugate vaccine: a national survey of family physicians and pediatricians. *The Journal of the American Board of Family Practice* 2003; 16(5): 363-371.
106. Davis MM, Ndiaye SM, Freed GL, Kim CS, Clark SJ. Influence of insurance status and vaccine cost on physicians' administration of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2003; 112(3 Pt 1): 521-526.
107. de Arístegui FJ, Cos AB, Zurimendi CA, day Esteban MV, Alzua RJ, Fuente Jausoro E de la, San P, I, López Michelena MJ, Mourelo CC, Quintanilla Sánchez MI, Abad T, I, Cimino CO, Fletcher MA, Pérez DA. Evaluation of the safety and immunogenicity of pneumococcal seven-valent conjugate vaccine (Prevenar®) administered in previously unvaccinated Spanish children aged 24 to 36 months. *Vaccine* 2005; 23(16): 1917-1922.
108. De Graeve D, Beutels P. Economic Aspects of Pneumococcal Pneumonia - A Review of the Literature. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(11): 719-740.
109. De Wals P, Petit G, Erickson LJ, Guay M, Tam T, Law B, Framarin A. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine* 2003; 21(25-26): 3757-3764.
110. Deepali K, Rotstein C, Miyata G, Arlen D, Atul H. Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *Journal of Infectious Diseases* 2003; 187(10): 1639-1645.
111. Deloria-Knoll M, Steinhoff M, Semba RD, Nelson K, Vlahov D, Meinert CL. Effect of zinc and vitamin A supplementation on antibody responses to a pneumococcal conjugate vaccine in HIV-positive injection drug users: a randomized trial. *Vaccine* 2006; 24(10): 1670-1679.
112. Deutsche Rentenversicherung Bund (Hrsg.): *Rentenversicherung in Zahlen 2007*. Berlin, 2007.
113. Dhooge IJ, van Kempen MJ, Sanders LA, Rijkers GT. Deficient IgA and IgG2 anti-pneumococcal antibody levels and response to vaccination in otitis prone children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2002; 64(2): 133-141.
114. Diab ME, Johnston MV. Relationships between level of disability and receipt of preventive health services. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2004; 85(5): 749-757.
115. Dorken H, Vollmer I. [The epidemiology of multiple myeloma. Study of 149 clinical cases]. *Archiv für Geschwulstforschung* 1968; 31(1): 18-38.
116. Droste S, Gerhardus A, Kollek R. Methoden zur Erfassung ethischer Aspekte und gesellschaftlicher Wertvorstellungen in Kurz-HTA-Berichten - eine internationale Bestandsaufnahme. *Methods for the assessment of ethical aspects and moral concepts in society in short HTA reports an international survey*. 2003. Medicombooks.de.
117. Duke T, Michael A, Mokela D, Wal T, Reeder J. Chloramphenicol or ceftriaxone, or both, as treatment for meningitis in developing countries? *Archives of Disease in Childhood* 2003; 88(6): 536-539.
118. Echániz-Avilés IG, Solórzano-Santos F. Meeting the challenge: prevention of pneumococcal disease with conjugate vaccines. *Salud pública de México* 2001; 43(4): 352-367.

119. Egede LE, Zheng D. Racial/ethnic differences in adult vaccination among individuals with diabetes. *American journal of public health* 2003; 93(2): 324-329.
120. Eick A, Croll J, Weatherholtz R, Croll L, Santosham M. Safety and immunogenicity of two octavalent pneumococcal conjugate vaccines in American Indian infants. *Vaccine* 2004; 22(9-10): 1260-1264.
121. Eisenmenger M, Poetzsch O, Sommer B: 11. Koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung. Annahmen und Ergebnisse. Wiesbaden, 2006.
122. Ekström N, Ahman H, Verho J, Jokinen J, Väkeväinen M, Kilpi T, Käyhty H. Kinetics and avidity of antibodies evoked by heptavalent pneumococcal conjugate vaccines PncCRM and PncOMPC in the Finnish Otitis Media Vaccine Trial. *Infection and Immunity* 2005; 73(1): 369-377.
123. Eldan M, Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Press J, Yagupsky P, Leiberman A, Dagan R. Predictive value of pneumococcal nasopharyngeal cultures for the assessment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000; 19(4): 298-303.
124. Ellerbeck EF, Totten B, Markello S, Patterson K, Sipe TR, Tilden C. Quality improvement in critical access hospitals: addressing immunizations prior to discharge. *The Journal of rural health* 2003; 19(4): 433-438.
125. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R, Dekker AW, Prentice HG, Gustavsson A, Nurnberger W, Ljungman P. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *British journal of haematology* 2002; 117(2): 444-450.
126. Enright MC, Spratt BG. A multilocus sequence typing scheme for *Streptococcus pneumoniae*: identification of clones associated with serious invasive disease. *Microbiology* 1998; 144 ( Pt 11): 3049-3060.
127. Eskola J. Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines. *The Pediatric infectious disease journal* 2000; 19(4): 388-393.
128. Eskola J, Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines. *The Pediatric infectious disease journal* 1999; 18(6): 543-551.
129. Eskola J, Kilpi T. Efficacy of a Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PncCRM) against Serotype-specific, Culture-confirmed Pneumococcal Acute Otitis Media (AOM) in Infants and Children. *Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 1999; 39: 16.
130. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Käyhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Mäkelä PH, Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *The New England journal of medicine* 2001; 344(6): 403-409.
131. Esposito S, Pugni L, Bosis S, Proto A, Cesati L, Bianchi C, Cimino C, Mosca F, Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. *Vaccine* 2005; 23(14): 1703-1708.

132. Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, Pinosch S, Szucs TD. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine* 2003; 21(23): 3273-3281.
133. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Ausschuss für Arzneimittelspezialitäten europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR). [www.emea.eu/humandocs/Humans/EPAR/prevenar/prevenar.htm](http://www.emea.eu/humandocs/Humans/EPAR/prevenar/prevenar.htm) (Access: 13.09.2007).
134. EUROpean Network on Health Economic Evaluation Databases. The EURONHEED Methodology. [www.euronheed.org](http://www.euronheed.org) (Access: 23.04.2007).
135. Evans JT, Cluff CW, Johnson DA, Lacy MJ, Persing DH, Baldrige JR. Enhancement of antigen-specific immunity via the TLR4 ligands MPL adjuvant and Ribi.529. *Expert review of vaccines* 2003; 2(2): 219-229.
136. Fairhead J, Leach M, Small M. Public engagement with science? Local understandings of a vaccine trial in the Gambia. *Journal of biosocial science* 2006; 38(1): 103-116.
137. Fairhead J, Leach M, Small M. Where techno-science meets poverty: medical research and the economy of blood in The Gambia, West Africa. *Social science & medicine* 2006; 63(4): 1109-1120.
138. Falcó V, Jordano Q, Cruz MJ, Len O, Ribera E, Campins M, Crespo M, Ocaña I, Rodrigo MJ, Pahissa A. Serological response to pneumococcal vaccination in HAART-treated HIV-infected patients: one year follow-up study. *Vaccine* 2006; 24(14): 2567-2574.
139. Farha T, Thomson AH. The burden of pneumonia in children in the developed world. *Paediatric respiratory reviews* 2005; 6(2): 76-82.
140. Farris JR. When insurance is not enough: racial and ethnic disparities in immunizations for the Medicare population. *Ethnicity & disease* 2005; 15(2 Suppl 3): S3-S7.
141. FDA Public Health Web Notification. Risk of Bacterial Meningitis in Children with Cochlear Implants. [www.fda.gov/cdrh/safety/chochlear.html](http://www.fda.gov/cdrh/safety/chochlear.html) (Access: 25.05.2007).
142. Fedson DS. Pneumococcal Vaccine. In: Plotkin SA (Ed). *Vaccines.*, 1994, p 563.
143. Fedson DS. Pneumokokkenimpfung bei älteren Menschen. *Die Situation in Deutschland. Immunologie & Impfen* 1999; (3): 128-133.
144. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA and Oreinstein WA (Eds). *Vaccines* (4th ed). Philadelphia, 2003, pp 529-588.
145. Feikin DR, Elie CM, Goetz MB, Lennox JL, Carlone GM, Romero-Steiner S, Holder PF, O'Brien WA, Whitney CG, Butler JC, Breiman RF. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *Vaccine* 2001; 20(3-4): 545-553.
146. Feudtner C, Marcuse EK. Ethics and Immunization Policy: Promoting Dialogue to Sustain Consensus. *Pediatrics* 2001; 107(5): 1158-1164.
147. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia - A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 1996; 275(2): 134-141.

148. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003; 22(1): 10-16.
149. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *The Pediatric infectious disease journal* 2003; 22(1): 10-16.
150. Fireman B, Shinefield H, Black S, Lewis E, Lee J. Effectiveness pneumococcal conjugate vaccine for the prevention of acute otitis media, by age and season. *Pediatric Research* 2001; 49(4): 256A.
151. Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, Ray SM, Reingold AL, Hadler J, Schaffner W, Lynfield R, Thomas AR, Li J, Campsmith M, Whitney CG, Schuchat A. Changes in invasive Pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Annals of Internal Medicine* 2006; 144(1): 1-9.
152. Fletcher MA, Fritzell B. Brief review of the clinical effectiveness of PREVENAR against otitis media. *Vaccine* 2007; 25(13): 2507-2512.
153. Fock R, Bergmann H, Bussmann H, Fell G, Finke EJ, Koch U, Niedrig M, Peters M, Scholz D, Wirtz A. Conceptual considerations for a German influenza pandemic preparedness plan. *Medical Microbiology and Immunology* 2002; 191(3-4): 191-195.
154. Ford MW, Grace E, Wand EC. The clinical and economic impact of pneumococcal conjugate vaccine associated herd immunity in Canada. *Journal of Medical Economics* 2004; 7: 85-92.
155. France E, Black S, Shinefield H, Ray P, Watson W, Chang I. Bridging study comparing the safety and immunogenicity of a full-scale manufacturing lot of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine to a pilot lot in infants immunized at 2, 4 and 6 months of age. *Pediatric Research* 2000; 47([4]): 189A.
156. Frayha HH, Al Mazrou YY. Vaccination against invasive pneumococcal disease in Saudi Arabia: where do we stand? *Annals of Saudi medicine* 2005; 25(2): 90-93.
157. Freed GL, Davis MM, Andreae MC, Bass S, Weinblatt H. Reimbursement for Prevnar: a modern-day version of Hercules and the Hydra. *Pediatrics* 2002; 110(2 Pt 1): 399-400.
158. Gabriel ME, Aiuto L, Kohn N, Barone SR. Management of febrile children in the conjugate pneumococcal vaccine era. *Clinical pediatrics* 2004; 43(1): 75-82.
159. Garcia S, Levine OS, Cherian T, Gabastou JM, Andrus J. Pneumococcal disease and vaccination in the Americas: an agenda for accelerated vaccine introduction. *Pan American journal of public health* 2006; 19(5): 340-348.
160. Gemeinsamer Bundesausschuss (Hrsg.). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie über Schutzimpfungen nach § 20 d Abs. 1. SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie / SiR): Regelung des Anspruches der Versicherten auf Leistungen für Schutzimpfungen gemäß § 29 Abs. 1 Satz 2 Nr. 15 SGB V vom 21. Juni 2007. [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-440/2007-06-21-Schutzimpfung\\_WZ3.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-440/2007-06-21-Schutzimpfung_WZ3.pdf) (Access: 16.10.2007).
161. Ghaffar F, Friedland IR, McCracken GH, Jr. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1999; 18(7): 638-646.

162. Goldblatt D, Akoto OY, Ashton L, Asafo-Adjei E, Brainsby K, Twumasi P, Baffo-Bonnie B. Immunogenicity and the generation of immune memory following 9-valent pneumococcal conjugate vaccination in Ghanaian infants with sickle cell disease, abstract 245. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000.
163. Goldblatt D, Southern J, Ashton L, Richmond P, Burbidge P, Tasevska J, Crowley-Luke A, Andrews N, Morris R, Borrow R, Cartwright K, Miller E. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *The Pediatric infectious disease journal* 2006; 25(4): 312-319.
164. Gorman C. The day the shots ran out. *Time* 2002; 159(16): 73.
165. Government of Western Australia DoHe. West Australian Vaccination Schedule. [www.population.health.wa.gov.au/communicable/docs/WA%20Standard%20Vaccination%20Schedule-July-%202007.doc](http://www.population.health.wa.gov.au/communicable/docs/WA%20Standard%20Vaccination%20Schedule-July-%202007.doc) (Access: 09.07.2007).
166. Grabenstein JD. Vaccines: worth paying for the value returned. *The Annals of pharmacotherapy* 2002; 36(9): 1471-1472.
167. Gratten M, Morey F, Dixon J, Manning K, Torzillo P, Matters R, Erlich J, Hanna J, Asche V, Riley I. An outbreak of serotype 1 *Streptococcus pneumoniae* infection in central Australia. *Medical Journal of Australia* 1993; 158(5): 340-342.
168. Gray BM, Converse GM, III, Dillon HC, Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *The Journal of infectious diseases* 1980; 142(6): 923-933.
169. Gray BM, Converse GM, III, Huhta N, Johnston RB, Jr., Pichichero ME, Schiffman G, Dillon HC, Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: antibody response to nasopharyngeal carriage of types 3, 19, and 23. *The Journal of infectious diseases* 1981; 144(4): 312-318.
170. Grijalva CG, Edwards KM. Promises and challenges of pneumococcal conjugate vaccines for the developing world. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43(6): 680-682.
171. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007; 369(9568): 1179-1186.
172. Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006; 118(3): 865-873.
173. Güven AG, Akman S, Bahat E, Senyurt M, Yüzbey S, Uguz A, Yegin O. Rapid decline of anti-pneumococcal antibody levels in nephrotic children. *Pediatric nephrology* 2004; 19(1): 61-65.
174. Haack HP. [Pathological and anatomical contribution to pulmonic purulent leptomeningitis and pulmonic brain abscess]. *Psychiatrie, Neurologie und Medizinische Psychologie* 1972; 24(11): 662-668.
175. Hallauer JF. Aktueller Stand de Pneumokokkenerkrankungen in Deutschland und der Nutzung der konjugierten Pneumokokkenvakzine. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2006; 11: 43-55.

176. Hanniffy SB, Carter AT, Hitchin E, Wells JM. Mucosal Delivery of a Pneumococcal Vaccine Using *Lactococcus lactis* Affords Protection against Respiratory Infection. *The Journal of infectious diseases* 2007; 195(2): 185-193.
177. Hansman D., Bullen M.M. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967; 2: 264-265.
178. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *British Medical Journal* 2001; 323(7308): 334-336.
179. Harris M, Carrol K, Carrol C. Development of a protocol for early treatment of endemic meningitis in children in Vanuatu. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1991; 94(1): 8-14.
180. Harrison CJ. Changes in treatment strategies for acute otitis media after full implementation of the pneumococcal seven valent conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal* 2003; 22(8 Suppl): S120-S130.
181. Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30(1): 122-140.
182. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Journal of Infectious Diseases* 2000; 30: 100-121.
183. Health Council of the Netherlands: Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties [Vaccination of infants against pneumococcal infections], publication no. 2005/13. The Hague, 2005.
184. Heerbeek Nv, Straetemans M, Wiertsema SP, Ingels KJAO, Rijkers GT, Schilder AGM, Sanders EAM, Zielhuis GA. Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion. *Pediatrics* 2006; 117(3): 603-608.
185. Hilal K, Carey R, Challapalli M. Lack of pneumococcal antigenuria in infants immunized with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal* 2001; 20(9): 912.
186. Hinman AR, Orenstein WA, Rodewald L. Financing immunizations in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38(10): 1440-1446.
187. Hoberman A, Marchant CD, Kaplan SL, Feldman S. Treatment of acute otitis media consensus recommendations. *Clinical pediatrics* 2002; 41(6): 373-390.
188. Holdiness MR. Rare systemic dermatologic reaction after pneumococcal vaccine administration. *Southern medical journal* 2003; 96(1): 64-65.
189. Hostler D, Milspaw J, Paris PM. Pneumococcal vaccination: an opportunity for emergency medical services. *Prehospital Emergency Care* 2003; 7(1): 125-135.
190. Hotomi M, Yamanaka N, Saito T, Shimada J, Suzumoto M, Suetake M, Faden H. Antibody responses to the outer membrane protein P6 of non-typeable *Haemophilus influenzae* and pneumococcal capsular polysaccharides in otitis-prone children. *Acta otolaryngologica* 1999; 119(6): 703-707.

191. Huebner RE, Mbelle N, Forrest B, Madore DV, Klugman KP. Long-term antibody levels and booster responses in South African children immunized with nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2004; 22(21-22): 2696-2700.
192. Huebner RE, Mbelle N, Forrest B, Madore DV, Klugman KP. Immunogenicity after one, two or three doses and impact on the antibody response to coadministered antigens of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants of Soweto, South Africa. *The Pediatric infectious disease journal* 2002; 21(11): 1004-1007.
193. Hülße C, Littmann M, Fiedler K, Kaltofen U, Hundt C. [Epidemiologic and serologic studies of pneumococcal infections with reference to the new STIKO recommendations]. *Gesundheitswesen* 1999; 61(8-9): 393-397.
194. Hueston WJ, Mainous AG, III, Brauer N. Predicting cost-benefits before programs are started: looking at conjugate vaccine for invasive pneumococcal infections. *Journal of Community Health* 2000; 25(1): 23-33.
195. Hülße C, Ley S, Stück B: *Ärztemerkblatt Pneumokokken*. 1999.
196. Hussain H, Waters H, Omer SB, Khan A, Baig IY, Mistry R, Halsey N. The cost of treatment for child pneumonias and meningitis in the Northern Areas of Pakistan. *The International journal of health planning and management* 2006; 21(3): 229-238.
197. Imran MN, Leng PH, Yang S, Kurup A, Eng P. Early predictors of mortality in pneumococcal bacteraemia. *Annals Academy of Medicine Singapore* 2005; 34(7): 426-431.
198. IMS Health Deutschland. Verschreibungsindex für Pharmazeutika (VIP). [www.imshealth.de](http://www.imshealth.de) (Access: 10.07.2007).
199. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH (InEK). G-DRG-System 2007, Reportbrowser 2005/2007. <http://www.g-drg.de> (Access: 25.05. 2007).
200. International Network of Agencies for Health Technology Assessment. HTA Database. [www.inahta.org/inahta\\_web/index.asp](http://www.inahta.org/inahta_web/index.asp) (Access: 23.04.2007).
201. Isaacman DJ, Fletcher MA, Fritzell B, Ciuryla V, Schranz J. Indirect effects associated with widespread vaccination of infants with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7; Prevnar). *Vaccine* 2007; 25(13): 2420-2427.
202. Jackson LA, Neuzil KM, Whitney CG, Starkovich P, Dunstan M, Yu O, Nelson JC, Feikin DR, Shay DK, Baggs J, Carste B, Nahm MH, Carlone G. Safety of varying dosages of 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine in seniors previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2005; 23(28): 3697-3703.
203. Jacobs P, Brown-Ogrodnick A, Nguyen T, Ohinmaa A, Loewen J, Hanrahan A. The hidden economic benefits of childhood immunizations in Capital Health Region, Alberta. *Canada Communicable Disease Report* 2006; 32(2): 18-21.
204. Jacobs RJ, Meyerhoff AS. Comparative cost effectiveness of varicella, hepatitis A, and pneumococcal conjugate vaccines. *Preventive Medicine* 2001; 33(6): 639-645.
205. Jagger MP, Huo Z, Riches PG. Inflammatory cytokine (interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha) release in a human whole blood system in response to *Streptococcus pneumoniae* serotype 14 and its capsular polysaccharide. *Clinical and experimental immunology* 2002; 130(3): 467-474.

206. Janes GR, Blackman DK, Bolen JC, Kamimoto LA, Rhodes L, Caplan LS, Nadel MR, Tomar SL, Lando JF, Greby SM, Singleton JA, Strikas RA, Wooten KG. Surveillance for use of preventive health-care services by older adults, 1995-1997. *Morbidity and mortality weekly report* 1999; 48(8): 51-88.
207. Jero J, Virolainen A, Karma P. Clinical outcome of acute pneumococcal otitis media and serum antibody responses to pneumococcal pneumolysin and polysaccharides in children. *Acta oto-laryngologica* 2000; 543 Supplementum: 63-66.
208. Jokinen JT, Ahman H, Kilpi TM, Mäkelä PH, Käyhty MH. Concentration of antipneumococcal antibodies as a serological correlate of protection: an application to acute otitis media. *The Journal of infectious diseases* 2004; 190(3): 545-550.
209. Kalies H, Hermann M, Schmidt H, von Kries R. Prävention invasiver Pneumokokken-Infektionen im Kindesalter. *Kinderärztliche Praxis* 2001; 72: 90-98.
210. Kalin M, Ortqvist A, Almela M, Aufwerber E, Dwyer R, Henriques B, Jorup C, Julander I, Marrie TJ, Mufson MA, Riquelme R, Thalme A, Torres A, Woodhead MA. Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *Journal of Infectious Diseases* 2000; 182(3): 840-847.
211. Kamboj KK, Kirchner HL, Kimmel R, Greenspan NS, Schreiber JR. Significant variation in serotype-specific immunogenicity of the seven-valent *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide-CRM197 conjugate vaccine occurs despite vigorous T cell help induced by the carrier protein. *The Journal of infectious diseases* 2003; 187(10): 1629-1638.
212. Kaplan SL, Mason EO, Jr., Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, Hoffman JA, Givner LB, Yogev R, Barson WJ. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004; 113(3 Pt 1): 443-449.
213. Käyhty H, Ahman H, Eriksson K, Sörberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *The Pediatric infectious disease journal* 2005; 24(2): 108-114.
214. Keller M, Deveikis A, Cutillar-Garcia M, Gagajena A, Elkins K, Plaeger S, Bryson Y, Kaplan A, Zangwill K, Chang SJ. Pneumococcal and influenza immunization and human immunodeficiency virus load in children. *The Pediatric infectious disease journal* 2000; 19(7): 613-618.
215. Kieny MP, Excler JL, Girard M. Research and development of new vaccines against infectious diseases. *American journal of public health* 2004; 94(11): 1931-1935.
216. Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, Palmu A, Savolainen H, Grönholm M, Leinonen M, Hovi T, Eskola J, Käyhty H, Bohidar N, Sadoff JC, Mäkelä PH, Finnish Otitis Media Study Group. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37(9): 1155-1164.
217. Kilpi T, Herva E, Kaijalainen T, Syrjänen R, Takala AK. Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life. *The Pediatric infectious disease journal* 2001; 20(7): 654-662.

218. Kilpi T, Palmu A, Leinonen M, Eskola J, Finom S. Efficacy of a Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PncOMPC) against Serotype-specific Acute Otitis Media (AOM) caused by *Streptococcus pneumoniae* (Pnc). *Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 2000; 40: 245.
219. Kindler U. [Epidemiology of important infectious diseases]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1975; 100(46): 2401-2405.
220. King JC, Jr., Vink PE, Farley JJ, Parks M, Smilie M, Madore D, Lichenstein R, Malinoski F. Comparison of the safety and immunogenicity of a pneumococcal conjugate with a licensed polysaccharide vaccine in human immunodeficiency virus and non-human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1996; 15(3): 192-196.
221. Kissam S, Gifford DR, Patry G, Bratzler DW. Is signed consent for influenza or pneumococcal polysaccharide vaccination required? *Archives of internal medicine* 2004; 164(1): 13-16.
222. Klein JO. Clinical implications of antibiotic resistance for management of acute otitis media. *Journal of Laboratory And Clinical Medicine* 2000; 135(3): 220-224.
223. Klein JO, Myers MG. Strengthening the supply of routinely administered vaccines in the United States: problems and proposed solutions. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42(Supplement 3): S97-S103.
224. Klugman KP, Madhi SA. Pneumococcal vaccines and flu preparedness. *Science* 2007; 316(5821): 49-50.
225. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N, Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *The New England journal of medicine* 2003; 349(14): 1341-1348.
226. Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G, Schmitt HJ. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine* 2006; 24(22): 4727-4736.
227. Kosiak B, Sangl J, Correa-de-Araujo R. Quality of health care for older women: what do we know? *Women's health issues* 2006; 16(2): 89-99.
228. Kresken M, Henrichfreise B, Bagel S, Brauers J, Wiedemann B. High prevalence of the ermB gene among erythromycin-resistant streptococcus pneumoniae isolates in Germany during the winter of 2000-2001 and in vitro activity of telithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(8): 3193-3195.
229. Kuhn H, Haack HP, Jahnichen T. [Chronic lung inflammation, lung abscess, gangrene and pleural empyema as complications of pneumonia both before and after the introduction of drug therapy]. *Zentralblatt fur Chirurgie* 1971; 96(25): 821-827.
230. Kuhn H, Haack HP, Jahnichen T. [Pneumonia and season]. *Zeitschrift fur die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete* 1971; 26(19): 617-621.
231. Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, Riley U, Singhal S, Horton C, Sirohi B, Bhagwati N, Meller S, Saso R, Mehta J. Chronic graft versus host disease is associated with long-

- term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood* 2000; 95(12): 3683-3686.
232. Kumar D, Welsh B, Wong G, Levy G, Girgrah N, Lilly L, McGeer A, Humar A. A double-blind randomized trial of a priming strategy using pneumococcal conjugate vaccine in adult liver transplant recipients. *Transplantation* 2006; 82((1 Suppl 2)): 442.
233. Kyaw MH, Christie P, Clarke SC, Mooney JD, Ahmed S, Jones IG, Campbell H. Invasive pneumococcal disease in Scotland, 1999-2001: use of record linkage to explore associations between patients and disease in relation to future vaccination policy. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37(10): 1283-1291.
234. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, Thomas AR, Harrison LH, Bennett NM, Farley MM, Facklam RR, Jorgensen JH, Besser J, Zell ER, Schuchat A, Whitney CG. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(14): 1455-1463.
235. Kyaw MH, Wayne B, Chalmers J, Jones IG, Campbell H. Influenza and pneumococcal vaccine distribution and use in primary care and hospital settings in Scotland: coverage, practice and policies. *Epidemiology and Infection* 2002; 128(3): 445-455.
236. Lahiri T, Waltz DA. Preimmunization anti-pneumococcal antibody levels are protective in a majority of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2001; 108(4): E62.
237. Lawrence G, Boyd I. Supplementary report: surveillance of adverse events following immunisation among children aged less than 7 years in Australia, 1 January to 30 June 2005. *Communicable Diseases Intelligence* 2005; 29(4): 413-416.
238. Lawrence G, Boyd I, McIntyre P, Isaacs D. Annual report: Surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2005. *Communicable Diseases Intelligence* 2006; 30(3): 319-333.
239. Le C. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccine (Letter). *Journal of the American Medical Association* 2000; 284(4): 440.
240. Lebel MH, Kellner JD, Ford-Jones EL, Hvidsten K, Wang EC, Ciuryla V, Arikian S, Casciano R. A pharmacoeconomic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36(3): 259-268.
241. Lee A, Goyal R, Shan HY. Severe protracted fever following pneumococcal vaccine. *The American Journal of the Medical Sciences* 2006; 332(6): 351-353.
242. Lee GM, Fleisher GR, Harper MB. Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: a cost-effectiveness analysis. *Pediatrics* 2001; 108(4): 835-844.
243. Lee KC, Finkelstein JA, Miroshnik IL, Rusinak D, Santoli JM, Lett SM, Lieu TA. Pediatricians' self-reported clinical practices and adherence to national immunization guidelines after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2004; 158(7): 695-701.
244. Lee LH, Frasch CE, Falk LA, Klein DL, Deal CD. Correlates of immunity for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 2003; 21(17-18): 2190-2196.

245. Lees KA, Wortley PM, Coughlin SS. Comparison of racial/ethnic disparities in adult immunization and cancer screening. *American journal of preventive medicine* 2005; 29(5): 404-411.
246. Levenson D. Prevnar's cost creates treatment disparity. *Report on medical guidelines & outcomes research* 2003; 14(18): 1-2, 5.
247. Levesque PM, de AU. Mechanism of adsorption of three recombinant *Streptococcus pneumoniae* (Sp) vaccine antigens by an aluminum adjuvant. *Human vaccines* 2005; 1(2): 70-73.
248. Levine OS, Cherian T, Shah R, Batson A. PneumoADIP: an example of translational research to accelerate pneumococcal vaccination in developing countries. *Journal of health, population, and nutrition* 2004; 22(3): 268-274.
249. Levy C, Carter S, Priloutskaya G, Gallegos G. Critical elements in the design of culturally appropriate interventions intended to reduce health disparities: immunization rates among Hispanic seniors in New Mexico. *Journal of health and human services administration* 2003; 26(2): 199-238.
250. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Reingold A, Bennett NM, Hadler J, Cieslak PR, Whitney CG. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *Journal of the American Medical Association* 2005; 294(16): 2043-2051.
251. Li CK, Leung TF, Chan PK, Chick KW, Lee V, Cheung AY. Immunological reconstitution in long-term survivors of thalassemia major patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2003; 88(10): 1194-1196.
252. Lieu TA, Black SB, Ray GT, Martin KE, Shinefield HR, Weniger BG. The hidden costs of infant vaccination. *Vaccine* 2001; 19(1): 33-41.
253. Lieu TA, Finkelstein JA, Adams MM, Miroshnik IL, Lett SM, Palfrey S, Freed GL, Kleinman K, Ray GT, Platt R. Pediatricians' views on financial barriers and values for pneumococcal vaccine for children. *Ambulatory pediatrics* 2002; 2(5): 358-366.
254. Lieu TA, Ray GT, Black S, Shinefield H, Butler J, Miller M. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccine (answer). *Journal of the American Medical Association* 2000; 284(4): 440-441.
255. Lieu TA, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breiman RF, Miller MA, Shinefield HR. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *Journal of the American Medical Association* 2000; 283(11): 1460-1468.
256. Lin ND, Kleinman K, Chan KA, Yu XJ, France EK, Xu S, Wei F, Mullooly J, Santoli J, Lieu TA. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on immunization coverage among infants. *BMC pediatrics* 2005; 5: 43.
257. Lin PL, Michaels MG, Green M, Mazariegos GV, Webber SA, Lawrence KS, Iurlano K, Greenberg DP. Safety and immunogenicity of the American Academy of Pediatrics--recommended sequential pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccine schedule in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatrics* 2005; 116(1): 160-167.

258. Ljungman P. Immunization of transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(7): 635-636.
259. Ljungman P, Cordonnier C, de BR, Einsele H, Engelhard D, Grundy J, Link H, Locasciulli A, Prentice G, Reusser P. Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(3): 455-460.
260. Lloyd A, Patel N, Scott DA, Runge C, Claes C, Rose M. Cost-effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Prevenar) in Germany: considering a high-risk population and herd immunity effects. *European Journal of Health Economics* 2007; [Epub ahead of print].
261. Loeschke A. [Suggestions for the prevention of infection in newborn infants]. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1970; 118(4): 140-141.
262. Lucero MG, Dulalia VE, Parreno RN, Lim-Quianzon DM, Nohynek H, Makela H, Williams G. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; ([2006 Issue 4]): CD004977.
263. Lucero MG, Puumalainen T, Ugpo JM, Williams G, Kayhty H, Nohynek H. Similar antibody concentrations in Filipino infants at age 9 months, after 1 or 3 doses of an adjuvanted, 11-valent pneumococcal diphtheria/tetanus-conjugated vaccine: a randomized controlled trial. *Journal of Infectious Diseases* 2004; 189(11): 2077-2084.
264. Lucero MG, Williams G. Vaccine trial as "probe" to define the burden of pneumococcal pneumonia disease. *Lancet* 2005; 365(9465): 1113-1114.
265. Lucioni C, Mazzi S. Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. *Vaccine* 2006; 24(11): 1735.
266. Lukkarinen M, Parto K, Ruuskanen O, Vainio O, Käyhty H, Olander RM, Simell O. B and T cell immunity in patients with lysinuric protein intolerance. *Clinical and experimental immunology* 1999; 116(3): 430-434.
267. Maciosek MV, Coffield AB, Edwards NM, Flottesch TJ, Goodman MJ, Solberg LI. Priorities among effective clinical preventive services: results of a systematic review and analysis. *American journal of preventive medicine* 2006; 31(1): 52-61.
268. Mackay B. And the winner of the vaccine is. *Canadian Medical Association journal* 2003; 169(5): 460.
269. Madhi SA, Klugman KP, Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nature medicine* 2004; 10(8): 811-813.
270. Madhi SA, Kohler M, Kuwanda L, Cutland C, Klugman KP. Usefulness of C-reactive protein to define pneumococcal conjugate vaccine efficacy in the prevention of pneumonia. *The Pediatric infectious disease journal* 2006; 25(1): 30-36.
271. Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Holm A, Käyhty H, Klugman KP. Quantitative and qualitative antibody response to pneumococcal conjugate vaccine among African human immunodeficiency virus-infected and uninfected children. *The Pediatric infectious disease journal* 2005; 24(5): 410-416.

272. Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Klugman KP. The impact of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine on the public health burden of pneumonia in HIV-infected and -uninfected children. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40(10): 1511-1518.
273. Madhi SA, Ludewick H, Kuwanda L, Niekerk N, Cutland C, Little T, Klugman KP. Pneumococcal coinfection with human metapneumovirus. *The Journal of infectious diseases* 2006; 193(9): 1236-1243.
274. Magree HC, Russell FM, Sa'aga R, Greenwood P, Tikoduadua L, Pryor J, Waqatakirewa L, Carapetis JR, Mulholland EK. Chest X-ray-confirmed pneumonia in children in Fiji. *Bulletin of the World Health Organization* 2005; 83(6): 427-433.
275. Mahon BE, Hsu K, Karumuri S, Kaplan SL, Mason EO, Jr., Pelton SI. Effectiveness of abbreviated and delayed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine dosing regimens. *Vaccine* 2006; 24(14): 2514-2520.
276. Mäkelä PH, Käyhty H. Evolution of conjugate vaccines. *Expert review of vaccines* 2002; 1(3): 399-410.
277. Mao C, Harper M, McIntosh K, Reddington C, Cohen J, Bachur R, Caldwell B, Hsu HW. Invasive pneumococcal infections in human immunodeficiency virus-infected children. *Journal of Infectious Diseases* 1996; 173(4): 870-876.
278. Marchetti M, Colombo GL. Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. *Vaccine* 2005; 23(37): 4565-4576.
279. Marre R, Trautmann M. [Community-acquired respiratory tract infections. Current data on the efficacy of various classes of antibiotics and antibiotic resistance of the main prevalent bacteria species]. *Medizinische Klinik* 1999; 94(11): 609-613.
280. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 18(4): 501-513.
281. Mattila PS, Joki-Erkkilä VP, Kilpi T, Jokinen J, Herva E, Puhakka H. Prevention of otitis media by adenoidectomy in children younger than 2 years. *Archives of otolaryngology - head & neck surgery*. 2003; 129(2): 163-168.
282. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *The Journal of infectious diseases* 1999; 180(4): 1171-1176.
283. McIntosh ED. Cost-effectiveness studies of pneumococcal conjugate vaccines. *Expert review of vaccines* 2004; 3(4): 433-442.
284. McIntosh ED. How many episodes of hospital care might be prevented by widespread uptake of pneumococcal conjugate vaccine? *Archives of Disease in Childhood* 2003; 88(10): 859-861.
285. McIntosh ED, Booy R. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: what is the true burden and what is the potential for prevention using 7 valent pneumococcal conjugate vaccine? *Arch Dis Child* 2002; 86(6): 403-406.
286. McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Hollingsworth R, Lloyd A. Pneumococcal pneumonia in the UK - how herd immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV). *Vaccine* 2005; 23(14): 1739-1745.

287. McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Lloyd A. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2003; 21(19-20): 2564-2572.
288. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (ed.). Medical Advice Alert: Risk of pneumococcal meningitis in non-vaccinated cochlear implant patients. *GP bulletin* 2002; 14:1-2.
289. Meisel R. Frühe Pneumokokkenkonjugatimpfung bei Kindern nach allogener Stammzelltransplantation. *Die Mitteilungen von GPOH und KPOH* 2007; 12.
290. Meisel R, Laws HJ, Dilloo D. Vaccination of pediatric recipients of allogeneic hematopoietic stem cell grafts using a hexavalent combination vaccine and a pneumococcal vaccine - a prospective trial of the PÄD-AG-KBT. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: S63.
291. Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2004; 22(31-32): 4203-4214.
292. Menec VH, Sirski M, Attawar D. Does continuity of care matter in a universally insured population? *Health services research* 2005; 40(2): 389-400.
293. Metlay JP, Fishman NO, Joffe M, Edelstein PH. Impact of pediatric vaccination with pneumococcal conjugate vaccine on the risk of bacteremic pneumococcal pneumonia in adults. *Vaccine* 2006; 24(4): 468-475.
294. Metz H, Ebert S. [Epidemiological studies on pneumonia in childhood (author's transl)]. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1975; 117(43): 1735-1740.
295. Meyerhoff AS, Jacobs RJ. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccine (letter). *Journal of the American Medical Association* 2000; 284(4): 440.
296. Miernyk KM, Parkinson AJ, Rudolph KM, Petersen KM, Bulkow LR, Greenberg DP, Ward JI, Brenneman G, Reid R, Santosham M. Immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Apache and Navajo Indian, Alaska native, and non-native American children aged <2 years. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31(1): 34-41.
297. Miiro G, Kayhty H, Watera C, Tolmie H, Whitworth JA, Gilks CF, French N. Conjugate pneumococcal vaccine in HIV-infected Ugandans and the effect of past receipt of polysaccharide vaccine. *The Journal of infectious diseases* 2005; 192(10): 1801-1805.
298. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, MacDonald K, Malley R, Malinoski F, Trociola S, Wilson M, Ambrosino DM. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2003; 101(3): 831-836.
299. Moore D, Bigham M, Patrick D. Modelling the costs and effects of a universal infant immunization program using conjugated pneumococcal vaccine in British Columbia. *Canada Communicable Diseases Report* 2003; 29(11): 97-104.
300. Moore SE, Goldblatt D, Bates CJ, Prentice AM. Impact of nutritional status on antibody responses to different vaccines in undernourished Gambian children. *Acta paediatrica* 2003; 92(2): 170-176.

301. Moriguti JC, Ferriolli E, Donadi EA, Marchini JS. Effects of arginine supplementation on the humoral and innate immune response of older people. *European journal of clinical nutrition*. 2005; 59(12): 1362-1366.
302. Moulton LH, O'Brien KL, Reid R, Weatherholtz R, Santosham M, Siber GR. Evaluation of the indirect effects of a pneumococcal vaccine in a community-randomized study. *Journal of biopharmaceutical statistics* 2006; 16(4): 453-462.
303. Mross-Adam C, Klemm E. [Acute mastoiditis in children, a retrospective analysis about a period of 25 years]. *Laryngorhinootologie* 2005; 84(7): 497-502.
304. Musher DM. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*: clinical spectrum, pathogenesis, immunity and treatment. *Clinical Infectious Diseases* 1992; 14: 801-807.
305. N.N. A pneumococcal conjugate vaccine for infants and children. *The Medical letter on drugs and therapeutics* 2000; 42(1074): 25-27.
306. N.N.: Using the pneumococcal conjugate vaccine in the pediatric population : clinical and economic issues. United States, 2000.
307. N.N. Pneumococcal conjugate vaccines in Asia and the Pacific. Singapore, 9-11 October 2000. Report of an Asia Pacific Board Advisory Meeting. *Vaccine* 14-9-2001; 19([32]): 4579-4587. England.
308. N.N. Review of treatment cost protocol studies: Report of a meeting, Geneva, Switzerland, 11-12 December, 2000. 2001; vi. World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals; Geneva; Switzerland.
309. N.N. [Pneumococcal infections. Every second fatality within 48 hours]. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 2001; 143(47): 60.
310. N.N. Gesundheitsökonomie. Pneumokokken-Impfung mit Gewinn? *Jatros PÄD* 2003; 20.
311. N.N. Pneumococcal vaccine (Prevnar) for otitis media. *The Medical letter on drugs and therapeutics* 2003; 45(1153): 27-28.
312. N.N. Proceedings of the International Symposium 'Protection of Newborns through Maternal Immunization'. Veyrier-du-Lac, France, 8-11 December, 2002. *Vaccine* 2003; 21(24): 3351-3502.
313. N.N. Racial/ethnic disparities in influenza and pneumococcal vaccination levels among persons aged > or =65 years--United States, 1989-2001. *Morbidity and mortality weekly report* 2003; 52(40): 958-962.
314. N.N. HHS-CDC news: Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - US, 1998-2003. *The Annals of Pharmacotherapy* 2005; 39(11): 1967-1968.
315. N.N. Approved: new requirement allowing administration of flu and pneumococcal vaccines with physician order. *Joint Commission perspectives. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* 2006; 26(10): 4.
316. N.N. Infant immunisation with a pneumococcal conjugate vaccine: from the age of two months, for all infants. *Prescrire International* 2006; 15(86): 227-233.

317. N.N. Pneumokokkenimpfung ist effizienteste und ökonomisch relevante Maßnahme. Argumente + Fakten der Medizin 2006; 16(7/8): 4.
318. N.N. Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz - GKV-WSG) vom 26. März 2007. 2007. 16-10-2007.
319. Nachman S, Kim S, King J, Abrams EJ, Margolis D, Petru A, Shearer W, Smith E, Moyer J, Blanchard S, Hawkins E, Bouquin P, Vink P, Benson M, Estep S, Malinoski F, Pediatric AIDS Clinical Trials Group. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. Pediatrics 2003; 112(1 Pt 1): 66-73.
320. Nair D. Childhood vaccinations. The Journal of family practice 2001; 50(2): 185, 187.
321. Navas E, Salleras L, Gisbert R, Dominguez A, Timoner E, Ibanez D, Prat A. Cost-benefit and cost-effectiveness of the incorporation of the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine in the routine vaccination schedule of Catalonia (Spain). Vaccine 2005; 23(17-18): 2342-2348.
322. Negredo E, Domingo P, Sambate MA, Rabella N, Vázquez G. Effect of pneumococcal vaccine on plasma HIV-1 RNA of stable patients undergoing effective highly active anti-retroviral therapy. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases 2001; 20(4): 287-288.
323. Nelson CM, Sutanto A, Gessner BD, Suradana IG, Steinhoff MC, Arjoso S. Age- and cause-specific childhood mortality in Lombok, Indonesia, as a factor for determining the appropriateness of introducing Haemophilus influenzae type b and pneumococcal vaccines. Journal of health, population, and nutrition 2000; 18(3): 131-138.
324. Nelson DE, Powell-Griner E, Town M, Kovar MG. A comparison of national estimates from the National Health Interview Survey and the Behavioral Risk Factor Surveillance System. American journal of public health 2003; 93(8): 1335-1341.
325. Nieminen T, Käyhty H, Leroy O, Eskola J. Pneumococcal conjugate vaccination in toddlers: mucosal antibody response measured as circulating antibody-secreting cells and as salivary antibodies. The Pediatric infectious disease journal 1999; 18(9): 764-772.
326. Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE. Cutaneous adverse reactions following anti-infective vaccinations. American journal of clinical dermatology 2005; 6(2): 79-87.
327. Nowak-Wegrzyn A, Winkelstein JA, Swift AJ, Lederman HM. Serum opsonic activity in infants with sickle-cell disease immunized with pneumococcal polysaccharide protein conjugate vaccine. The Pneumococcal Conjugate Vaccine Study Group. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 2000; 7(5): 788-793.
328. Nurkka A, Ahman H, Korkeila M, Jääntti V, Käyhty H, Eskola J. Serum and salivary anti-capsular antibodies in infants and children immunized with the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. The Pediatric infectious disease journal 2001; 20(1): 25-33.
329. Nurkka A, Joensuu J, Henckaerts I, Peeters P, Poolman J, Kilpi T, Käyhty H. Immunogenicity and safety of the eleven valent pneumococcal polysaccharide-protein D conjugate vaccine in infants. The Pediatric infectious disease journal 2004; 23(11): 1008-1014.

330. Nurkka A, Lahdenkari M, Palmu A, Käyhty H, FinOM Study Group. Salivary antibodies induced by the seven-valent PncCRM conjugate vaccine in the Finnish Otitis Media Vaccine Trial. *Vaccine* 2004; 23(3): 298-304.
331. Nurkka A, Lahdenkari M, Palmu AAI, Käyhty H. Salivary antibodies induced by the seven-valent PncOMPC conjugate vaccine in the Finnish Otitis Media Vaccine Trial. *BMC infectious diseases* 2005; 5(41): 27.
332. O'Brien KL, Levine OS. Effectiveness of pneumococcal pneumococcal conjugate vaccine (Authors' reply). *Lancet* 2007; 369: 460.
333. O'Brien KL, Dagan R. The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine* 2003; 21(17-18): 1815-1825.
334. O'Brien KL, Levine OS. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine. *Lancet* 2006; 368(9546): 1469-1470.
335. O'Brien KL, Moulton L, Reid R, Kumar G, Oski J, Brown L, Weatherholtz R, Santosham M. Efficacy of a seven valent pneumococcal conjugate vaccine in high risk American Indian population. *Pediatric Research* 2000; 47([4]): 273A.
336. O'Brien KL, Moulton L, Reid RR, Kumar G, Oski J, Brown L, Weatherholtz R, Santosham M. Invasive disease efficacy of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine among Navajo and White Mountain Apache children. *Pediatric Research* 2001; 49([4]): 240A.
337. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, Kumar G, Parkinson A, Hu D, Hackell J, Chang I, Kohberger R, Siber G, Santosham M. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003; 362(9381): 355-361.
338. O'Brien KL, Swift AJ, Winkelstein JA, Santosham M, Stover B, Luddy R, Gootenberg JE, Nold JT, Eskenazi A, Snader SJ, Lederman HM. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM(197) among infants with sickle cell disease. *Pneumococcal Conjugate Vaccine Study Group. Pediatrics* 2000; 106(5): 965-972.
339. Obaro S, Adegbola R. The pneumococcus: carriage, disease and conjugate vaccines. *Journal of Medical Microbiology* 2002; 51(2): 98-104.
340. Obaro SK. Prospects for pneumococcal vaccination in African children. *Acta tropica* 2000; 75(2): 141-153.
341. Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, Greenwood BM. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. *Lancet* 1996; 348(9022): 271-272.
342. Obaro SK, Adegbola RA, Chang I, Banya WA, Jaffar S, Mcadam KW, Greenwood BM. Safety and immunogenicity of a nonavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 administered simultaneously but in a separate syringe with diphtheria, tetanus and pertussis vaccines in Gambian infants. *The Pediatric infectious disease journal* 2000; 19(5): 463-469.
343. Ocampo AF, Biltoft C, Lucero M, Olander RM, Ugpo J, Auranen K, Soininen A, Nohynek H, Käyhty H. Response and persistence of antibodies to PRP-T and DTwP vaccines with concomitant administration of conjugate vaccines. *Vaccine* 2007; 25(4): 605-611.

344. Oostenbrink R, Oostenbrink JB, Moons KG, Derksen-Lubsen G, Essink-Bot ML, Grobbee DE, Redekop WK, Moll HA. Cost-utility analysis of patient care in children with meningeal signs. *International journal of technology assessment in health care* 2002; 18(3): 485-496.
345. Ort S, Ryan JL, Barden G, D'Esopo N. Pneumococcal pneumonia in hospitalized patients. Clinical and radiological presentations. *Journal of the American Medical Association* 1983; 249(2): 214-218.
346. Ostergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC infectious diseases* 2005; 5: 93.
347. Overturf GD. Pneumococcal vaccination of children. *Seminars in pediatric infectious diseases* 2002; 13(3): 155-164.
348. Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *Journal of Infectious Diseases* 2005; 192(11): 1988-1995.
349. Pai VB, Heyneman CA, Erramouspe J. Conjugated heptavalent pneumococcal vaccine. *The Annals of pharmacotherapy* 2002; 36(9): 1403-1413.
350. Palmu AA, Jokinen JT, Kaijalainen T, Leinonen M, Karma P, Kilpi TM. Association of clinical signs and symptoms with pneumococcal acute otitis media by serotype - implications for vaccine effect. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40(1): 52-57.
351. Palmu AA, Puhakka H, Huhtala H, Takala AK, Kilpi T. Normative values for tympanometry in 7- and 24-month-old children. *Audiology* 2001; 40(4): 178-184.
352. Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *The Pediatric infectious disease journal* 2004; 23(8): 732-738.
353. Pantosti A, D'Ambrosio F, Tarasi A, Recchia S, Orefici G, Mastrantonio P. Antibiotic susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing meningitis in Italy, 1997-1999. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31(6): 1373-1379.
354. Paragi M, Kolman J, Kraigher A, Cizman M, Gubina M, Ribic H. Possibility of application of new pneumococcal conjugate vaccines in children in Slovenia. *Vaccine* 2003; 21(32): 4708-4714.
355. Parkkali T, Väkeväinen M, Käyhty H, Ruutu T, Ruutu P. Opsonophagocytic activity against *Streptococcus pneumoniae* type 19F in allogeneic BMT recipients before and after vaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(2): 207-211.
356. Parsons HK, Dockrell DH. The burden of invasive pneumococcal disease and the potential for reduction by immunisation. *International journal of antimicrobial agents* 2002; 19(2): 85-93.
357. Pastor P, Medley F, Murphy TV. Invasive pneumococcal disease in Dallas County, Texas: results from population-based surveillance in 1995. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26(3): 590-595.

358. Peltola H, Booy R, Schmitt HJ. What can children gain from pneumococcal conjugate vaccines? *European journal of pediatrics* 2004; 163(9): 509-516.
359. Pelton SI, Klein JO. The future of pneumococcal conjugate vaccines for prevention of pneumococcal diseases in infants and children. *Pediatrics* 2002; 110(4): 805-814.
360. Peny JM, Gleizes O, Covillard JP. Financial requirements of immunisation programmes in developing countries: a 2004-2014 perspective. *Vaccine* 2005; 23(37): 4610-4618.
361. Peter G. Tailoring the strategies to specific shortages: pneumococcal conjugate vaccine. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42(Supplement 3): S138-S140.
362. Petit G, de Wals P, Law B, et al. Burden of meningococcal disease in Canadian children. *Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* 2003.
363. Plikaytis BD, Goldblatt D, Frasch CE, Blondeau C, Bybel MJ, Giebink GS, Jonsdottir I, Kayhty H, Konradsen HB, Madore DV, Nahm MH, Schulman CA, Holder PF, Lezhava T, Elie CM, Carlone GM. An analytical model applied to a multicenter pneumococcal enzyme-linked immunosorbent assay study. *Journal of clinical immunology* 2000; 38(6): 2043-2050.
364. Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, Martin SW, LaFleur B, Mitchel E, Barth RD, Nuorti JP, Griffin MR. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007; 119(4): 707-715.
365. Poethko-Müller C, Kuhnert R, Schlaud M. Durchimpfung und Determinanten des Impfstatus in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2007; 50: 851-862.
366. Ponvert C, Scheinmann P. Vaccine allergy and pseudo-allergy. *European journal of dermatology* 2003; 13(1): 10-15.
367. Prosser LA, Ray GT, O'Brien M, Kleinman K, Santoli J, Lieu TA. Preferences and willingness to pay for health states prevented by pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004; 113(2): 283-290.
368. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367(9512): 740-748.
369. Puumalainen T, Dagan R, Wuorimaa T, Zeta-Capeding R, Lucero M, Ollgren J, Käyhty H, Nohynek H. Greater antibody responses to an eleven valent mixed carrier diphtheria- or tetanus-conjugated pneumococcal vaccine in Filipino than in Finnish or Israeli infants. *The Pediatric infectious disease journal* 2003; 22(2): 141-149.
370. Puumalainen T, Ekström N, Zeta-Capeding R, Ollgren J, Jousimies K, Lucero M, Nohynek H, Käyhty H. Functional antibodies elicited by an 11-valent diphtheria-tetanus toxoid-conjugated pneumococcal vaccine. *The Journal of infectious diseases* 2003; 187(11): 1704-1708.

371. Puumalainen T, Zeta-Capeding MR, Käyhty H, Lucero MG, Auranen K, Leroy O, No-hynek H. Antibody response to an eleven valent diphtheria- and tetanus-conjugated pneumococcal conjugate vaccine in Filipino infants. *The Pediatric infectious disease journal* 2002; 21(4): 309-314.
372. Randerath O, König D, Saalman M, Jansen B, Pulverer G. [Prevention of infection with *Streptococcus pneumoniae*]. *Medizinische Klinik* 2000; 95(12): 678-682.
373. Ray GT. Pneumococcal conjugate vaccine: economic issues of the introduction of a new childhood vaccine. *Expert review of vaccines* 2002; 1(1): 65-74.
374. Ray GT, Butler JC, Black SB, Shinefield HR, Fireman BH, Lieu TA. Observed costs and health care use of children in a randomized controlled trial of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2002; 21(5): 361-365.
375. Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2006; 25(6): 494-501.
376. Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG, Chamany S, Mann EA, Biernath KR, Broder K, Manning S, Avashia S, Victor M, Costa P, Devine O, Graham A, Boyle C. Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants. *New England Journal of Medicine* 2003; 349(5): 435-445.
377. Reichmann P, König A, Linares J, Alcaide F, Tenover FC, McDougal L, Swidsinski S, Hakenbeck R. A global gene pool for high-level cephalosporin resistance in commensal *Streptococcus* species and *Streptococcus pneumoniae*. *The Journal of infectious diseases* 1997; 176(4): 1001-1012.
378. Reinert RR. Stellenwert der Pneumokokkenimpfung bei Kindern in Deutschland. Positionspapier erstellt unter Federführung des Nationalen Referenzzentrums für Streptokokken unter Mitarbeit verschiedener medizinischer Fachverbände. *Chemotherapie Journal* 2005; 14: 1-17.
379. Reinert RR, Appelbaum PC, Group PS. Surveillance of antibiotic resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in 2000/2001 in Europe - first results of the PneumoWorld Study. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept 27-30th, San Diego, California, USA. 2002.
380. Reinert RR, Haupts S, van der Linden M, Heeg C, Cil MY, Al-Lahham A, Fedson DS. Invasive pneumococcal disease in adults in North-Rhine Westphalia, Germany, 2001-2003. *Clinical Microbiology and Infection* 2005; 11: 985-991.
381. Reinert RR, Kaufhold A, Lütticken R. Pneumokokken-Infektionen. *Die gelben Hefte* 1995.
382. Reinert RR, Kaufhold A, Schlaeger JJ, Meschery V, Lütticken R. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections among children in Germany, 1992 to 1996. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1997; 16: 244-245.
383. Reinert RR, Lloyd A, Scott D, Patel N, Runge C. Economic evaluation of vaccination against *Streptococcus pneumoniae* in Germany including herd immunity. *Value in Health* 2005; 8: 306.

384. Reinert RR, Al-Lahham A, Lemperle M, Tenholte C, Briefs C, Haupts S, Gerards HH, Lutticken R. Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 49(1): 61-68.
385. Reinert RR, Al-Lahham A, Lutticken R, Boos M, Schmitz FJ. Characterization of clinical *Streptococcus pneumoniae* strains from Germany with decreased susceptibility to fluoroquinolones. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 49(6): 1015-1018.
386. Reinert RR, Haupts S, van der LM, Heeg C, Cil MY, Al-Lahham A, Fedson DS. Invasive pneumococcal disease in adults in North-Rhine Westphalia, Germany, 2001-2003. *Clinical Microbiology and Infection* 2005; 11(12): 985-991.
387. Reinert RR, Lutticken R, Bryskier A, Al-Lahham A. Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* in the pediatric population in Germany during 2000-2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(2): 489-493.
388. Reinert RR, Lutticken R, Reinert S, Al-Lahham A, Lemmen S. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates of outpatients in Germany, 1999-2000. *Chemotherapy* 2004; 50(4): 184-189.
389. Reinert RR, Queck A, Kaufhold A, Kresken M, Lutticken R. Antibiotic sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* isolated from normally sterile body sites: first results of a multicenter study in Germany. *Infection* 1994; 22(2): 113-114.
390. Reinert RR, Rodloff AC, Halle E, Baer W, Beyreiss B, Seifert H, Wichelhaus TA, Maass M, Mehl M. Antibacterial resistance of community-acquired respiratory tract pathogens recovered from patients in Germany and activity of the Ketolide Telithromycin: results from the PROTEKT surveillance study (1999-2000). *Chemotherapy* 2004; 50(3): 143-151.
391. Reinert RR, Simic S, Al-Lahham A, Reinert S, Lemperle M, Lutticken R. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients with respiratory tract infections in Germany from 1998 to 1999: results of a national surveillance study. *Journal of Clinical Microbiology* 2001; 39(3): 1187-1189.
392. Reinert RR, van der LM, Al-Lahham A. Molecular characterization of the first telithromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolate in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(8): 3520-3522.
393. Reinert RR, van der LM, Seegmuller I, Al-Lahham A, Siedler A, Weissmann B, Toschke AM, von KR. Molecular epidemiology of penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with invasive pneumococcal disease in Germany. *Clinical Microbiology and Infection* 2007; 13(4): 363-368.
394. Reingold A, Hadler J, Farley MM, Harrison L, Lynfield R, Besser J, Bennett N, Thomas A, Schaffner W, Beall B, Pilishvili T, Whitney CG, Moore M, Burton DC. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2005; 54(36): 893-897.
395. Reis EC, Roth EK, Syphan JL, Tarbell SE, Holubkov R. Effective pain reduction for multiple immunization injections in young infants. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2003; 157(11): 1115-1120.

396. Reiter S, Rasch G. Schutzimpfungen. Robert Koch Institut. 2004; Heft 1. Überarbeitete Neuauflage: 1-20. Berlin. Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
397. Reiter S, Rasch G: Schutzimpfungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 1. Überarbeitete Neuauflage ed. Berlin, 2004.
398. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV, Chang I, Paradiso PR, Malinoski FJ, Kimura A. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998; 101(4 Pt 1): 604-611.
399. Rieske K, Handrick W, Spencker FB, Braun W, Lietz R, Springer W. [Pneumococcal infection in childhood--meningitis. 1.: Report of 58 cases]. *Pädiatrie und Grenzgebiete* 1988; 27(4): 273-285.
400. Robbins JB, Lee CJ, Rastogi SC, Schiffman G, Henrichsen J. Comparative immunogenicity of group 6 pneumococcal type 6A(6) and type 6B(26) capsular polysaccharides. *Infection and Immunity* 1979; 26(3): 1116-1122.
401. Robert Koch Institut (Hrsg.). Influenza. Einschließlich aviäre Influenza (Vogelgrippe) und Pandemieplanung. [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/influenza\\_\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/influenza__node.html) 2007 (Access: 11.09.2007).
402. Robert Koch Institut (RKI). [Vaccination against pneumococcal infections]. *Epidemiological Bulletin* 2000; (12): 97-99.
403. Robertson SE, Mayans MV, El-Husseiny A, Clemens JD, Ivanoff B. The WHO Vaccine Trial Registry. *Vaccine* 2001; 20(1-2): 31-41.
404. Robke JT, Woods M, Heitz S. Pharmacist impact on pneumococcal vaccination rates through incorporation of immunization assessment into critical pathways in an acute care setting. *Hospital Pharmacy* 2002; 37(10): 1050-1054.
405. Rodríguez JA, Salgado DG, Saiz A. Specific pneumococcal antibodies in a population of children with recurrent infections from Neiva, Huila, Colombia. *Journal of tropical pediatrics* 2004; 50(5): 309-311.
406. Rose M, Hey C, Kujumdshiev S, Gall V, Schubert R, Zielen S. Immunogenicity of pneumococcal vaccination of patients with cochlear implants. *The Journal of infectious diseases* 2004; 190(3): 551-557.
407. Rose MA, Schubert R, Strnad N, Zielen S. Priming of immunological memory by pneumococcal conjugate vaccine in children unresponsive to 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2005; 12(10): 1216-1222.
408. Rosenthal EJ. [Increase of penicillin-resistant pneumococci in Germany]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2000; 125(49): 1518.
409. Rossi GA, Peri C, Raynal ME, Defilippi AC, Risso FM, Schenone G, Pallestrini E, Melioli G. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels. *Immunology letters* 2003; 86(1): 85-91.

410. Rote Liste Service GmbH (Hrsg.). Rote Liste online. [www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de) (Access: 24.05.2007).
411. Ruedin HJ, Ess S, Zimmermann HP, Szucs T. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies. *Vaccine* 2003; 21(27-30): 4145-4152.
412. Rüggeberg JU, Ketteler K, MacKenzie CR, von Kries R, Reinert RR, Schroten H. Blood culture sampling rates at a German pediatric university hospital and incidence of invasive pneumococcal disease. *Infection* 2004; 32(2): 78-81.
413. Russell FM, Carapetis JR, Liddle H, Edwards T, Ruff TA, Devitt J. A pilot study of the quality of informed consent materials for Aboriginal participants in clinical trials. *Journal of medical ethics* 2005; 31(8): 490-494.
414. Ryan KJ, Ray CG, Sherris JC (eds.): *Sherris Medical Microbiology: An Introduction to Infectious Diseases*, 4th ed. Cincinnati, 2004.
415. Salo H, Sintonen H, Pekka Nuorti J, Linna M, Nohynek H, Verho J, Kilpi T. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2005; 37(11-12): 821-832.
416. Sanal O, Ersoy F, Tezcan I, Metin A, Turul T, Gariboglu S, Yel L. Antibody response to a seven-valent pneumococcal conjugated vaccine in patients with ataxia-telangiectasia. *Journal of clinical immunology* 2004; 24(4): 411-417.
417. Sanders E, Veenhoven R, Bogaert D, Schilder A, Hermans P. Effect of conjugate pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media. *Lancet* 2003; 362(9389): 1081.
418. Santibanez TA, Zimmerman RK. Immunizations in adulthood. *Primary care* 2002; 29(3): 649-665.
419. Santibanez TA, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jewell IK, Bardella IJ. Physician attitudes and beliefs associated with patient pneumococcal polysaccharide vaccination status. *Annals of family medicine* 2004; 2(1): 41-48.
420. Satcher D. Adult immunization disparities: a challenge for the public health/primary care partnership. *Ethnicity & disease* 2005; 15(2 Suppl 3): S3-1.
421. Schaffer SJ, Szilagyi PG, Shone LP, Ambrose SJ, Dunn MK, Barth RD, Edwards K, Weinberg GA, Balter S, Schwartz B. Physician perspectives regarding pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2002; 110(6): e68.
422. Scheifele DW. New vaccines and the rising costs of caring. *Journal of the Paediatrics and Child Health* 2000; 5(1): 371-372.
423. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L, Talbot J, Lovgren M, Vaudry W, Taj J, Law B, MacDonald N, Gold R, Wang E, Mills E, Lebel M, Déry P, Morris R. Reduced susceptibility to penicillin among pneumococci causing invasive infection in children - Canada, 1991 to 1998. *Canadian Journal of Infectious Diseases* 2001; 12(4): 241-246.
424. Scheifele DW, Halperin SA, Ochnio JJ, Mozel M, Duarte-Monteiro D, Wortzman D. Immunologic considerations for the timing of the booster dose of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2007; 26(5): 387-392.

425. Scheifele DW, Halperin SA, Smith B, Ochnio J, Meloff K, Duarte-Monteiro D. Assessment of the compatibility of co-administered 7-valent pneumococcal conjugate, DTaP/IPV/PRP-T Hib and hepatitis B vaccines in infants 2-7 months of age. *Vaccine* 2006; 24(12): 2057-2064.
426. Schmitt HJ. Pneumococcal conjugate vaccines in Europe, Berlin, Germany, 23-25 August 2000. Report of a European advisory board meeting. *Vaccine* 2001; 19(25-26): 3347-3354.
427. Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmöle-Thoma B, Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine. *Vaccine* 2003; 21(25-26): 3653-3662.
428. Schnoor M, Hedicke J, Dalhoff K, Raspe H, Schafer T. Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia. *J Infect* 2007; 55(3): 233-239.
429. Scholz H. Akute Otitis media - Krankheitsbild und Behandlung im Kindesalter. In: Stück B and von Voss H (Eds). *Pneumokokken-Erkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern*. Marburg, 2001, pp 15-22.
430. Schönbeck Y, Sanders EA, Hoes AW, Schilder AG, Verheij TJ, Hak E. Rationale and design of the prevention of respiratory infections and management in children (PRI-MAKid) study: a randomized controlled trial on the effectiveness and costs of combined influenza and pneumococcal vaccination in pre-school children with recurrent respiratory tract infections. *Vaccine* 2005; 23(41): 4906-4914.
431. Schubert R, Reichenbach J, Rose M, Zielen S. Immunogenicity of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with ataxia-telangiectasia. *The Pediatric infectious disease journal* 2004; 23(3): 269-270.
432. Schuchat A, Dowell SF. Pneumonia in children in the developing world: new challenges, new solutions. *Seminars in pediatric infectious diseases* 2004; 15(3): 181-189.
433. Schulenburg JM Graf von der, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, Leidl R, Mittendorf T, Rebscher H, Schöffski O, Vauth C, Volmer T, Wahler S, Wasem J, Weber C, und die Mitglieder des Hannoveraner Konsens. *Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2007; 12: 285-290.
434. Schulze-Gattermann H. *Kosten-Nutzen-Analyse der Cochlea-Implantation bei Kindern*. Dissertation: Medizinische Hochschule Hannover. 2000.
435. Scott DA, Komjathy SF, Hu BT, et al. Phase 1 trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2007;25(33):6164-6. *Vaccine* 2007; 25(33): 6164-6166.
436. Shann F. Immunization - dramatic new evidence. *Papua and New Guinea medical journal* 2000; 43(1-2): 24-29.
437. Shao PL, Lu CY, Chang LY, Huang FY, Lee CY, Hsueh PR, Huang LM. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine booster in taiwanese toddlers. *Journal of the Formosan Medical Association* 2006; 105(7): 542-549.

438. Shao PL, Lu CY, Chang LY, Huang FY, Wang CY, Yang CY, Wu TZ, Lee CY, Huang LM. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Taiwanese infants. *Journal of the Formosan Medical Association* 2004; 103(8): 613-617.
439. Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccine and ongoing lessons. *International journal of clinical practice. Supplement* 2001; (118): 23-25.
440. Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and pre-term infants. *The Pediatric infectious disease journal* 2002; 21(3): 182-186.
441. Shinefield HR, Black S. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines in large scale field trials. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000; 19(4): 394-397.
442. Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang I, Lewis N, Fireman B, Hackell J, Paradiso PR, Siber G, Kohberger R, Madore DV, Malinowski FJ, Kimura A, Le C, Landaw I, Aguilar J, Hansen J. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *The Pediatric infectious disease journal* 1999; 18(9): 757-763.
443. Shinefield HR, Black SB, Lewis E, Hackell J, Malinoski F. Efficacy of seven valent pneumococcal conjugate vaccine in premature and low birth weight infants. *Pediatric Research* 2001; 49(4): 256A.
444. Siber GR, Chang I, Baker S, Fernsten P, O'Brien KL, Santosham M, Klugman KP, Madhi SA, Paradiso P, Kohberger R. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine* 2007; 25(19): 3816-3826.
445. Siedler A, Leitmeyer K. [Relevance of sentinel surveillance systems for the implementation and evaluation of vaccination strategies]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004; 47(12): 1136-1143.
446. Siedler A, Reinert RR, Toschke M, Al-Lahham A, von Kries R. Regional differences in the epidemiology of invasive pneumococcal disease in toddlers in Germany. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2005; 24(12): 1114-1115.
447. Sigurdardottir ST, Ingolfsdottir G, Davidsdottir K, Gudnason T, Kjartansson S, Kristinsson KG, Bailleux F, Leroy O, Jonsdottir I. Immune response to octavalent diphtheria- and tetanus-conjugated pneumococcal vaccines is serotype- and carrier-specific: the choice for a mixed carrier vaccine. *The Pediatric infectious disease journal*. 2002; 21(6): 548-554.
448. Silfverdal SA, Ekholm L, Bodin L. Breastfeeding enhances the antibody response to Hib and Pneumococcal serotype 6B and 14 after vaccination with conjugate vaccines. *Vaccine* 2007; 25(8): 1497-1502.
449. Simon C, Engfer M. [Spectrum of pathogens and therapie of septicemias in infants (author's transl)]. *Klinische Pädiatrie* 1978; 190(2): 175-183.
450. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, Butler JC, Rudolph K, Parkinson A. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *Journal of the American Medical Association* 2007; 297(16): 1784-1792.

451. Sinha A, Levine O, Knoll MD, Muhib F, Lieu TA. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. *Lancet* 2007; 369(9559): 389-396.
452. Slatter MA, Bhattacharya A, Flood TJ, Spickett GP, Cant AJ, Abinun M, Gennery AR. Polysaccharide antibody responses are impaired post bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency, but not other primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(2): 225-229.
453. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *The New England journal of medicine* 2004; 351(25): 2611-2618.
454. Smithson SL, Srivastava N, Westerink MA. Differential V gene expression detected in the immune response to *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide between elderly and young adults. *Hybridoma and hybridomics* 2002; 21(1): 19-24.
455. Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA, Butler B, Javier FC, III, Sacerdote DM, Bradford N, Moore C. Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1998; 17(8): 685-691.
456. Spoulou VI, Tsoumas DL, Papaevangelou VG, Mostrou GI, Theodoridou MC. Immunogenicity and immunological memory induced by a 7-valent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in symptomatic HIV-1 infected children. *Vaccine* 2005; 23(46-47): 5289-5293.
457. Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut (STIKO). Empfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch Institut / Stand: Juli 2006. *Epidemiologisches Bulletin* 2006; (30): 235-254.
458. Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut (STIKO). Impfpfempfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2001. *Epidemiologisches Bulletin* 2001; (28): 203-218.
459. Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut (STIKO). Zu den Neuerungen in den Impfpfempfehlungen der STIKO. *Epidemiologisches Bulletin* 2001; (29): 219-223.
460. Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut (STIKO). Begründung der STIKO-Empfehlung zur Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken vom Juli 2006. *Epidemiologisches Bulletin* 2006; (31): 255-260.
461. Statistisches Bundesamt (Hrsg.), Eisenmenger M: Sterbetafel 2001/2003. *Wirtschaft und Statistik* (2005); 5: 463-478.
462. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): *Leben und Arbeiten in Deutschland. Sonderheft 2: Vereinbarkeit von Familie und Beruf. Ergebnisse des Mikrozensus 2005.* Wiesbaden, 2006.
463. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): *Statistisches Jahrbuch 2006. Für die Bundesrepublik Deutschland.* Wiesbaden, 2006.
464. Statistisches Bundesamt (Hrsg.). *Bevölkerung nach Altersgruppen, Familienstand und Religionszugehörigkeit.* [www.destatis.de](http://www.destatis.de) (Access: 25.05.2007).

465. Statistisches Bundesamt (Hrsg.). Diagnosedaten der Krankenhäuser nach Behandlungs-ort ab 2000 (Fälle/Sterbefälle, Pflage tage, durchschnittliche Verweildauer. Gliederungs-merkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10. www.gbe-bund.de (Access: 25.05.2007).
466. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Gesundheit im Alter. Wiesbaden, 2006.
467. Stoehr GA, Rose MA, Eber SW, Heidemann K, Schubert R, Zielen S. Immunogenicity of sequential pneumococcal vaccination in subjects splenectomised for hereditary spherocytosis. *British journal of haematology* 2006; 132(6): 788-790.
468. Stokley S, Shaw KM, Barker L, Santoli JM, Shefer A. Impact of state vaccine financing policy on uptake of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *American journal of public health* 2006; 96(7): 1308-1313.
469. Strutton DR, Stang PE. Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: Economic-based decision-making. *The Journal of pediatrics* 2003; 143(5 Suppl): S157-S162.
470. Szilagyi PG, Bordley C, Vann JC, Chelminski A, Kraus RM, Margolis PA, Rodewald LE. Effect of patient reminder/recall interventions on immunization rates: A review. *Journal of the American Medical Association* 2000; 284(14): 1820-1827.
471. Szilagyi PG, Griffin MR, Shone LP, Barth R, Zhu Y, Schaffer S, Ambrose S, Roy J, Poehling KA, Edwards KM, Walker FJ, Schwartz B. The impact of conjugate pneumococcal vaccination on routine childhood vaccination and primary care use in 2 counties. *Pediatrics* 2006; 118(4): 1394-1402.
472. Tarján P, Sipka S, Maródi L, Nemes E, Lakos G, Gyimesi E, Kiss E, Ujj G, Szegedi G. No short-term immunological effects of *Pneumococcus* vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Scandinavian journal of rheumatology* 2002; 31(4): 211-215.
473. Tarragó D, Casal J, Ruiz-Contreras J, Ramos JT, Rojo P, Snippe H, Jansen WT. Assessment of antibody response elicited by a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2005; 12(1): 165-170.
474. Thayyil S, Murthy VN, Thompson F. Sudden infant death due to disseminated pneumococcal infection. *Archives of disease in childhood* 2003; 88(2): 157.
475. Tichmann I, Preidel H, Grunert D, Habash S, Schult R, Maier R, Gildberg PK, Sengespeik HC, Meurice F, Sanger R. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of two commercially available hexavalent vaccines administered as a primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 2005; 23(25): 3272-3279.
476. Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Maechler G, Sängler R, Jacquet JM, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *The Pediatric infectious disease journal* 2005; 24(1): 70-77.
477. Toth S, Davis RH, Jr., Donnelly RE, Leger MM, Muma RD, Taft JM. Reducing the dangers of pediatric pneumococcal disease with a new vaccine. *Journal of the American Academy of Physician Assistants* 2001; 14(2): 58-59.

478. Tseng JF, Willett CG, Fernandez-del CC, Ryan DP, Clark JW, Zhu AX, Rattner DW, Winkelmann JL, Warshaw AL. Patients undergoing treatment for pancreatic adenocarcinoma can mount an effective immune response to vaccinations. *Pancreatology* 2005; 5(1): 67-74.
479. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Public Health Notification: Continued Risk of Bacterial Meningitis in Children with Cochlear Implants with a Positioner Beyond Twenty-Four Months Post-Implantation. [www.fda.gov/cdrh/safety/020606-cochlear.html](http://www.fda.gov/cdrh/safety/020606-cochlear.html) (Access: 21.09.2007).
480. Uddin S, Borrow R, Haeney MR, Moran A, Warrington R, Balmer P, Arkwright PD. Total and serotype-specific pneumococcal antibody titres in children with normal and abnormal humoral immunity. *Vaccine* 2006; 24(27-28): 5637-5644.
481. van der Linden M, Al-Lahham A, Haupts S, Reinert RR. Clonal spread of mef-positive macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates causing invasive disease in adults in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(5): 1830-1834.
482. van Heerbeek N, Straetemans M, Wiertsema SP, Ingels KJ, Rijkers GT, Schilder AG, Sanders EA, Zielhuis GA. Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion. *Pediatrics* 2006; 117(3): 603-608.
483. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, IJzerman E, Hermans P, de GR, Zegers B, Kuis W, Rijkers G, Schilder A, Sanders E. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003; 361(9376): 2189-2195.
484. Veenhoven RH, Bogaert D, Schilder AGM, Uiterwaal CSPM, Rijkers GT, Hermans PWM, Sanders EAM. Clinical ineffectiveness of combined vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in children with recurrent acute otitis media; a randomised double-blind study  
Klinische ineffectiviteit van gecombineerde vaccinatie met 7-valent pneumokokkenconjugaatvaccin en 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin bij kinderen met recidiverende acute otitis media  
een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2003; 147(45): 2220-2226.
485. Vergison A, Reinert RR. *Streptococcus pneumoniae* incidence in western Europe. *The Lancet Infectious Diseases* 2007; 7(4): 240-242.
486. Vernacchio L, Bernstein H, Pelton S, Allen C, MacDonald K, Dunn J, Duncan DD, Tsao G, LaPosta V, Eldridge J, Laussucq S, Ambrosino DM, Molrine DC. Effect of monophosphoryl lipid A (MPL) on T-helper cells when administered as an adjuvant with pneumococcal-CRM197 conjugate vaccine in healthy toddlers. *Vaccine* 2002; 20(31-32): 3658-3667.
487. Virolainen A, Russell W, Crain MJ, Rapola S, Käyhty H, Briles DE. Human antibodies to pneumococcal surface protein A in health and disease. *The Pediatric infectious disease journal* 2000; 19(2): 134-138.
488. von Kern W. Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U and Paffrath D. (Eds). *Arzneiverordnungs-Report*. Heidelberg, 2006, pp 326-350.

489. von Kries R, Toschke AM, Siedler A, Reinert RR. Population-based Nationwide Study on Invasive Pneumococcal Infections among Children in Germany (1997-2003). 2005 (unpublished).
490. von Kries R., Hermann M, Al-Lahham A, Siedler A, Reinert RR. Will the 7-valent pneumococcal vaccine have a similar impact on all invasive pneumococcal infections in children in Germany as in the Kaiser Permanente Trial? *European Journal of Pediatrics* 2002; 161 Suppl 2: S140-S143.
491. von Kries R., Hermann M, Hachmeister A, Siedler A, Schmitt HJ, Al-Lahham A, Reinert RR. Prediction of the potential benefit of different pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in German children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2002; 21(11): 1017-1023.
492. von Kries R., Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR. Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31(2): 482-487.
493. Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, Mason E. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet* 2006; 368(9541): 1048-1050.
494. Weigl JA, Puppe W, Belke O, Neuss J, Bagci F, Schmitt HJ. Population-based incidence of severe pneumonia in children in Kiel, Germany. *Klinische Pädiatrie* 2005; 217(4): 211-219.
495. Welte T. [Community acquired and nosocomial pneumonia]. *Internist* 2003; 44: S44-S58.
496. Wernette CM, Frasch CE, Madore D, Carlone G, Goldblatt D, Plikaytis B, Benjamin W, Quataert SA, Hildreth S, Sikkema DJ, Kayhty H, Jonsdottir I, Nahm MH. Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of human antibodies to pneumococcal polysaccharides. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2003; 10(4): 514-519.
497. West JV. Acute upper airway infections. *British medical bulletin* 2002; 61: 215-230.
498. Weycker D, Richardson E, Oster G. Childhood vaccination against pneumococcal otitis media and pneumonia: an analysis of benefits and costs. *American Journal of Managed Care* 2000; 6(10 Suppl): S526-S535.
499. Whitney CG. The potential of pneumococcal conjugate vaccines for children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2002; 21(10): 961-970.
500. Whitney CG. Impact of conjugate pneumococcal vaccines. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2005; 24(8): 729-730.
501. Whitney CG. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on invasive disease in the U.S. 2004; Oral presentation during 4<sup>th</sup> International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, 9th-13th may, 2004 in Helsinki, Finland.
502. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *The New England journal of medicine* 2003; 348(18): 1737-1746.
503. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, Nyquist AC, Gershman KA, Vazquez M, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Glode MP, Zell ER,

- Jorgensen JH, Beall B, Schuchat A. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006; 368(9546): 1495-1502.
504. Wiertsema SP, Baynam G, Khoo SK, Veenhoven RH, van HN, Zhang G, Laing IA, Rijkers GT, Goldblatt J, Sanders EA, Le Souëf PN. Impact of genetic variants in IL-4, IL-4 RA and IL-13 on the anti-pneumococcal antibody response. *Vaccine* 2007; 25(2): 306-313.
505. Wiertsema SP, Khoo SK, Baynam G, Veenhoven RH, Laing IA, Zielhuis GA, Rijkers GT, Goldblatt J, Lesouëf PN, Sanders EA. Association of CD14 promoter polymorphism with otitis media and pneumococcal vaccine responses. *Clinical and vaccine immunology* 2006; 13(8): 892-897.
506. Wilcock M, Mackenzie I. A framework for effective management of change in clinical practice. *Quality in Health Care* 2000; 9(1): 80.
507. Wise RP, Iskander J, Pratt RD, Campbell S, Ball R, Pless RP, Braun MM. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Journal of the American Medical Association* 2004; 292(14): 1702-1710.
508. Wisloff T, Abrahamsen TG, Bergsaker MA, Lovoll O, Moller P, Pedersen MK, Kristiansen IS. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. *Vaccine* 2006; 24(29-30): 5690-5699.
509. Wong-Beringer A, Brodetsky E, Quist R. Pneumococcal vaccination in hospitalized elderly patients: role of the pharmacist. *Pharmacotherapy* 2003; 23(2): 199-208.
510. World Health Organisation. WHO Technical report series 2005. Recommendations for the production and control of pneumococcal vaccines. N°927. 2005.
511. World Health Organisation (WHO). Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 1999; 74: 177-183.
512. Wright PJ, Fortinsky RH, Covinsky KE, Anderson PA, Landefeld CS. Delivery of preventive services to older black patients using neighborhood health centers. *Journal of the American Geriatrics Society* 2000; 48(2): 124-130.
513. Wuorimaa T, Dagan R, Eskola J, Janco J, Ahman H, Leroy O, Käyhty H. Tolerability and immunogenicity of an eleven-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy toddlers. *The Pediatric infectious disease journal* 2001; 20(3): 272-277.
514. Wuorimaa T, Dagan R, Väkeväinen M, Bailleux F, Haikala R, Yaich M, Eskola J, Käyhty H. Avidity and subclasses of IgG after immunization of infants with an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine with or without aluminum adjuvant. *The Journal of infectious diseases* 2001; 184(9): 1211-1215.
515. Wuorimaa T, Käyhty H. Current state of pneumococcal vaccines. *Scandinavian journal of immunology* 2002; 56(2): 111-129.
516. Wuorimaa T, Käyhty H, Leroy O, Eskola J. Tolerability and immunogenicity of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults. *Vaccine* 2001; 19(15-16): 1863-1869.

517. Wuorimaa TK, Dagan R, Bailleux F, Haikala R, Ekström N, Eskola J, Yaich M, Käyhty H. Functional activity of antibodies after immunization of Finnish and Israeli infants with an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2005; 23(46-47): 5328-5332.
518. Yan S, Park MK, Kim J, Diamond B, Solomon A, Nahm MH. Repertoire of human antibodies against the polysaccharide capsule of *Streptococcus pneumoniae* serotype 6B. *Infection and Immunity* 1999; 67(3): 1172-1179.
519. Yu X, Gray B, Chang S, Ward JI, Edwards KM, Nahm MH. Immunity to cross-reactive serotypes induced by pneumococcal conjugate vaccines in infants. *The Journal of infectious diseases* 1999; 180(5): 1569-1576.
520. Zangwill KM, Greenberg DP, Chiu CY, Mendelman P, Wong VK, Chang SJ, Partridge S, Ward JI. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *Vaccine* 2003; 21(17-18): 1894-1900.
521. Zarkowsky HS, Gallagher D, Gill FM, Wang WC, Falletta JM, Lande WM, Levy PS, Verter JI, Wethers D. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. *Journal of Pediatrics* 1986; 109(4): 579-585.
522. Zbinden R. Trends in antibiotic resistance among respiratory tract pathogens in children in two regions near France, a high level resistance country. *European Journal of Pediatrics* 2006; 165(1): 1-2.
523. Zentralinstitut (ZI). Abrechnungsdatenträger-Panel (ADT-Panel). [www.zi-berlin.de](http://www.zi-berlin.de) (Access: 07.10.2007).
524. Ziebold C, von KR, Siedler A, Schmitt HJ. Epidemiology of pneumococcal disease in children in Germany. *Acta Paediatrica Supplement* 2000; 89(435): 17-21.
525. Ziegler HK. [Lobar pneumonia (author's transl)]. *Medizinische Klinik* 1979; 74(42): 1537-1540.
526. Zielen S, Buhning I, Strnad N, Reichenbach J, Hofmann D. Immunogenicity and tolerance of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in nonresponders to the 23-valent pneumococcal vaccine. *Infection and Immunity* 2000; 68(3): 1435-1440.
527. Zimmerman RK, Jackson RE. Vaccine policy decisions: tension between science, cost-effectiveness and consensus? *American family physician* 2001; 63(10): 1919, 1923.
528. Zimmerman RK, Silverman M, Janosky JE, Mieczkowski TA, Wilson SA, Bardella IJ, Medsger AR, Terry MA, Ball JA, Nowalk MP. A comprehensive investigation of barriers to adult immunization: a methods paper. *The Journal of family practice* 2001; 50(8): 703.