

Medizinische und ökonomische Effektivität der Pneumokokkenimpfung für Säuglinge und Kleinkinder

Katja Antony, Ernest Pichlbauer, Heidi Stürzlinger

Health Technology Assessment

Herausgeber:

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
(DAHTA@DIMDI)

In der elektronischen Zeitschrift gms Health Technology Assessment der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.



Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
(DAHTA@DIMDI)

**Informationssystem
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland**

**Medizinische und ökonomische Effektivität der
Pneumokokkenimpfung für Säuglinge und Kleinkinder**

K. Antony, E. Pichlbauer, H. Stürzlinger

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 21

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2005

© DAHTA@DIMDI. Alle Rechte, auch die des Nachdrucks von Auszügen, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten.

DIMDI

Waisenhausgasse 36 - 38a

50676 Köln

Telefon: 0221 / 4724 - 1

Telefax: 0221 / 4724 - 444

Vorbemerkungen

Die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) hat das Österreichische Bundesinstitut für Gesundheitswesen (ÖBIG) mit dem HTA-Bericht „Medizinische und ökonomische Effektivität der Pneumokokkenimpfung für Säuglinge und Kleinkinder“ beauftragt.

Nachdem Mitte Dezember 2004 ein vorläufiger Endbericht vorgelegt wurde, wird mit der vorliegenden Arbeit eine endgültige Version nach der Einarbeitung der Kommentare des Gutachterverfahrens eingereicht.

Das interne Gutachten, eine inhaltliche und eine formale Kontrolle der Arbeit, wurde durch Mitarbeiter von DAHTA@DIMDI durchgeführt.

Die externe Begutachtung erfolgte durch Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität, Pädiatrische Infektiologie.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung.

Inhaltsverzeichnis

1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	1
2	Zusammenfassung	3
2.1	<i>Einleitung.....</i>	3
2.2	<i>Fragestellung</i>	3
2.3	<i>Methodik.....</i>	3
2.4	<i>Ergebnisse</i>	3
2.5	<i>Diskussion.....</i>	3
2.6	<i>Schlussfolgerung.....</i>	3
3	Wissenschaftliche Kurzfassung.....	5
3.1	<i>Gesundheitspolitischer Hintergrund.....</i>	5
3.2	<i>Wissenschaftlicher Hintergrund</i>	6
3.2.1	<i>Medizinischer Hintergrund</i>	6
3.2.2	<i>Ökonomischer Hintergrund.....</i>	8
3.3	<i>Fragestellung</i>	8
3.4	<i>Medizinische Bewertung</i>	9
3.4.1	<i>Methodik</i>	9
3.4.2	<i>Ergebnisse.....</i>	10
3.4.3	<i>Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen.....</i>	11
3.5	<i>Ökonomische Bewertung.....</i>	12
3.5.1	<i>Methodik</i>	12
3.5.2	<i>Ergebnisse.....</i>	13
3.5.3	<i>Diskussion</i>	14
3.6	<i>Ethische Bewertung / Soziale Aspekte</i>	15
3.6.1	<i>Methodik</i>	15
3.6.2	<i>Allgemeine Überlegungen</i>	16
3.6.3	<i>Diskussion</i>	16
3.7	<i>Juristische Betrachtungen.....</i>	16
3.7.1	<i>Rechtliche Grundlagen bei Impfungen in Deutschland</i>	16
3.7.2	<i>Diskussion</i>	17
3.8	<i>Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse</i>	17
3.9	<i>Schlussfolgerung.....</i>	18
4	Hauptdokument	19
4.1	<i>Einleitung.....</i>	19
4.2	<i>Wissenschaftlicher Hintergrund</i>	19
4.2.1	<i>Medizinischer Hintergrund</i>	19
4.2.2	<i>Ökonomischer Hintergrund.....</i>	23
4.3	<i>Fragestellung</i>	23
4.4	<i>Medizinische Bewertung</i>	24
4.4.1	<i>Methodik</i>	24
4.4.2	<i>Ergebnisse.....</i>	26

4.4.3	Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen.....	28
4.5	<i>Ökonomische Bewertung</i>	29
4.5.1	Methodik	29
4.5.2	Ergebnisse	33
4.5.3	Diskussion	39
4.6	<i>Ethische Bewertung / Soziale Aspekte</i>	42
4.6.1	Methodik.....	42
4.6.2	Ergebnisse	42
4.6.3	Diskussion.....	43
4.7	<i>Juristische Betrachtungen</i>	44
4.7.1	Rechtliche Grundlagen bei Impfungen in Deutschland	44
4.7.2	Diskussion.....	44
4.8	<i>Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse</i>	44
4.9	<i>Schlussfolgerung</i>	45
5	Anhang	47
5.1	<i>Tabellen mit allgemeinen Informationen</i>	47
5.2	<i>Tabellen zur ökonomischen Bewertung</i>	49
5.3	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	60
5.4	<i>Glossar</i>	61
5.5	<i>Tabellenverzeichnis</i>	65
5.6	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	65
5.7	<i>Literatursuche</i>	66
6	Literaturverzeichnis	68
6.1	<i>Verwendete Literatur</i>	68
6.1.1	Medizin.....	68
6.1.2	Ökonomie.....	71
6.1.3	Ethik	72
6.2	<i>Bewertete Literatur</i>	73
6.2.1	Medizin.....	73
6.2.2	Ökonomie.....	74
6.3	<i>Ausgeschlossene Literatur</i>	75

1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Pneumokokken können eine Vielzahl von Krankheiten wie Mittelohr- (Otitis media), Nebenhöhlen- (Sinusitis), Lungen- (Pneumonie) und Hirnhautentzündung (Meningitis) sowie Blutvergiftung (Sepsis) verursachen. Betroffen von invasiven Pneumokokkenerkrankungen (IPE) sind vor allem Säuglinge und Kleinkinder unter zwei Jahren sowie Personen über 65 Jahren.

Streptococcus pneumoniae bildet rund 90 verschiedene Kapseltypen, eine Schutzimpfung kann nur gegen einen Teil dieser Kapseltypen gerichtet sein. Seit den 1980er Jahren ist der so genannte 23-valente Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff verfügbar, der gegen invasive Infektionen durch 23 der oft auftretenden Serotypen schützen soll. Er ist jedoch bei Säuglingen und Kleinkindern unter zwei Jahren schlecht immunogen.

Um Säuglingen und Kleinkindern einen Impfschutz zu gewähren, wurden konjugierte Impfstoffe entwickelt. Bei konjugierten Pneumokokkenimpfstoffen werden Pneumokokkensäcaride verschiedener Serotypen an ein Trägerprotein gebunden, so können Säuglinge und Kleinkinder eine serotypenspezifische Immunität bilden.

Im Februar 2001 erhielt ein heptavalenter konjugierter Pneumokokkenimpfstoff des Pharmaunternehmens Wyeth-Lederle unter dem Markennamen Prevenar die Zulassung für den europäischen Markt durch die European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Säuglinge und Kleinkinder können damit gegen sieben häufig vorkommende Pneumokokkenserotypen (die Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F) geimpft werden.⁵¹ Prevenar ist derzeit der einzige in Europa zugelassene konjugierte Pneumokokkenimpfstoff. Das Impfschema für Prevenar kann dem Anhang entnommen werden.

In der aktuellen Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) wird die Impfung mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff nicht generell für alle Kinder, sondern nur bei Vorliegen einer der im Impfplan aufgeführten Indikationen angeraten (Indikationsimpfung). Zu diesen Indikationen zählen das Vorliegen angeborener oder erworbener Immundefekte mit T- und / oder B- zellulärer Restfunktion oder chronische Krankheiten. Des Weiteren ist bei Frühgeborenen (vor vollendeter 37. Schwangerschaftswoche) sowie Säuglingen und Kleinkindern mit Wachstumsstörungen oder neurologischen Krankheiten die Immunisierung mit dem konjugierten Impfstoff indiziert.³³

Die STIKO begründet ihre Entscheidung, den konjugierten Pneumokokkenimpfstoff nicht in den generellen Impfkalender aufzunehmen, mit den weltweit begrenzten Erfahrungen mit Prevenar im Allgemeinen und der fraglichen Kompatibilität mit anderen Mehrfachimpfstoffen zum Zeitpunkt der Empfehlung, der eingeschränkten Abdeckung der in Deutschland am häufigsten vorkommenden Pneumokokkenserotypen durch den Impfstoff sowie der fraglichen Auswirkung auf das Vorkommen anderer Serotypen (Replacement, stärkere Besiedlung mit nicht abgedeckten Serotypen).³

Die Deutsche Akademie für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DAKJ) geht in ihrer Stellungnahme zur Verwendung des Pneumokokkenkonjugatimpfstoffs davon aus, dass durch eine Ausweitung der Impfeempfehlung für die konjugierte Pneumokokkenimpfung von der Indikationsstellung auf eine „Standardimpfung“ jährlich etwa 200 Krankheitsfälle und fünf bis zehn Todesfälle durch invasive Pneumokokkeninfektionen bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis zwei Jahren vermieden werden können.

Eine Aufnahme der Pneumokokkenimpfung für alle Kinder unter zwei Jahren in den Impfkalender (Standardimpfung) sowie eine Kostenübernahme der Impfung durch die gesetzlichen Krankenkassen werden in der öffentlichen Diskussion wiederholt gefordert. Aufgrund der hohen Kosten für den konjugierten Pneumokokkenimpfstoff würden die Kosten der Standardimpfungen (Diphtherie, Tetanus; Keuchhusten (Pertussis); *Haemophilus influenzae*

Typ b, Kinderlähmung (Poliomyelitis), Hepatitis B, Masern, Mumps, Röteln und Varizellen) jedoch deutlich erhöht.

Vor diesem Hintergrund wurde das Österreichische Bundesinstitut für Gesundheitswesen (ÖBIG) vom deutschen Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) beauftragt, eine Evaluation des heptavalenten Pneumokokkenimpfstoffs im Rahmen eines HTA-Berichts (HTA = Health Technology Assessment) vorzunehmen.

Der vorliegende HTA-Bericht soll die Frage klären, ob eine generelle Impfpflicht für alle Kinder aus medizinischer und ökonomischer Sicht für Deutschland zu befürworten ist.

2 Zusammenfassung

2.1 Einleitung

Der siebervalente konjugierte Pneumokokkenimpfstoff Prevenar (Wyeth) wurde 2001 von der EMEA für den europäischen Markt zugelassen. Mit diesem Impfstoff können auch Säuglinge und Kleinkinder vor Pneumokokkeninfektionen geschützt werden. Die Pneumokokkenimpfung ist zum Zeitpunkt der Berichterstellung in Deutschland nur für Risikokinder empfohlen.

2.2 Fragestellung

Der HTA-Bericht soll die Frage der medizinischen Wirksamkeit der konjugierten Pneumokokkenimpfung klären und die Kosteneffektivität einer generellen Impfung aller Säuglinge und Kinder in der Bundesrepublik Deutschland mit dem siebervalenten Pneumokokkenimpfstoff untersuchen.

2.3 Methodik

Es wurde eine systematische Literatursuche in 29 Datenbanken durchgeführt. Anhand von Selektionskriterien wurden aus den 1.884 Zusammenfassungen 22 Texte für die Bewertung ausgewählt.

2.4 Ergebnisse

Die medizinische Wirksamkeit von Prevenar gegen IPE wurde in einer doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie nachgewiesen. Die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen Otitis media und Pneumonien ist deutlich geringer. Der Impfstoff zeigt aufgrund der regionalen Serotypeninzidenz in Deutschland eine geringere Wirksamkeit. Die Kostenwirksamkeit des Impfstoffs ergibt im internationalen Vergleich ein uneinheitliches Bild, das auch auf die Unsicherheiten bezüglich Wirkdauer und der Annahmen der lokalen Serotypenabdeckung zurückzuführen ist. Aus Sicht der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist eine generelle Impfempfehlung nicht kosteneffektiv, aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive könnte der Nutzen der Maßnahme die Kosten überwiegen. Der seit Erstellung der deutschen Kosten-Wirksamkeits-Analyse deutlich gefallene Preis des Impfstoffs relativiert die Ergebnisse.

2.5 Diskussion

Die unzureichenden Informationen zu der indirekten Schutzwirkung der Impfung, dem Auftreten allgemeiner Replacementphänomene und der Auswirkung auf die Prävalenz antibiotikaresistenter Stämme sollten bei der Beurteilung einer Impfempfehlung berücksichtigt werden. Über die Dauer des Impfschutzes sowie die Wirksamkeit des Impfstoffs aufgrund der regionalen Serotypeninzidenz liegen wenig gesicherte Informationen vor. Die ökonomischen Studien sind mit deutlichen Unsicherheiten behaftet.

2.6 Schlussfolgerung

Aktuell zeigt sich in Deutschland eine geringe Antibiotikaresistenz der Pneumokokkenstämme. Die Situation sollte weiter beobachtet und die Datengrundlage für Entscheidungen deutlich verbessert werden (epidemiologische Daten zu Inzidenz von IPE inklusive der Serotypenbestimmung von Pneumokokken). Aus ökonomischer Sicht kann derzeit keine eindeutige Empfehlung zur generellen Aufnahme der Prevenarimpfung in den Impfkalender gegeben werden. Diese Lage kann sich ändern, insbesondere wenn der Preis für den Impfstoff weiter zurückgeht. Zudem sollte eine neue ökonomische Modellrechnung eventuell beobachtete

Effekte des Replacements, allgemeine indirekte Effekte der Schutzimpfung sowie die Auswirkung auf das Auftreten antibiotikaresistenter Pneumokokkenstämme berücksichtigen.

3 Wissenschaftliche Kurzfassung

3.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Pneumokokken können eine Vielzahl von Krankheiten wie Mittelohr- (Otitis media), Nebenhöhlen- (Sinusitis), Lungen- (Pneumonie) sowie Hirnhautentzündung (Meningitis) und Blutvergiftung (Sepsis) verursachen. Betroffen von IPE sind vor allem Säuglinge und Kleinkinder unter zwei Jahren sowie Personen über 65 Jahren.

Streptococcus pneumoniae bildet rund 90 verschiedene Kapseltypen, eine Schutzimpfung kann nur gegen einen Teil dieser Kapseltypen gerichtet sein. Seit den 1980er Jahren ist der so genannte 23-valente Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff verfügbar, der gegen invasive Infektionen durch 23 der am häufigsten auftretenden Serotypen schützen soll. Dieser Impfstoff ist jedoch bei Säuglingen und Kleinkindern unter zwei Jahren schlecht immunogen. Um dieser Gruppe einen Impfschutz zu gewähren, wurden konjugierte Impfstoffe entwickelt.

Im Februar 2001 erhielt ein heptavalenter konjugierter Pneumokokkenimpfstoff des Pharmaunternehmens Wyeth-Lederle unter dem Markennamen Prevenar die Zulassung für den europäischen Markt durch die EMA. Säuglinge und Kleinkinder können damit gegen sieben häufig vorkommenden Pneumokokkenserotypen (die Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F) geimpft werden.⁵¹ Prevenar ist derzeit der einzige in Europa zugelassene konjugierte Pneumokokkenimpfstoff.

In der aktuellen Empfehlung der STIKO am RKI wird die Impfung mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff nicht generell für alle Kinder, sondern nur bei Vorliegen einer der im Impfplan aufgeführten Indikationen angeraten (Indikationsimpfung).³³

Die STIKO begründet ihre Entscheidung, den konjugierten Pneumokokkenimpfstoff nicht in den generellen Impfkalender aufzunehmen, mit den weltweit begrenzten Erfahrungen mit Prevenar im Allgemeinen und der fraglichen Kompatibilität mit anderen Mehrfachimpfstoffen zum Zeitpunkt der Empfehlung, der eingeschränkten Abdeckung der in Deutschland am häufigsten vorkommende Pneumokokkenserotypen durch den Impfstoff sowie der fraglichen Auswirkung auf das Vorkommen anderer Serotypen (Replacement, stärkere Besiedlung mit nicht abgedeckten Serotypen).³

Die DAKJ geht in ihrer Stellungnahme zur Verwendung des Pneumokokkenkonjugatimpfstoffs davon aus, dass durch eine Ausweitung der Impfempfehlung für die konjugierte Pneumokokkenimpfung von der Indikationsstellung auf eine Standardimpfung jährlich etwa 200 Krankheitsfälle sowie fünf bis zehn Todesfälle durch invasive Pneumokokkeninfektionen bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis zwei Jahren vermieden werden können.

Eine Aufnahme der Pneumokokkenimpfung für alle Kinder unter zwei Jahren in den Impfkalender (Standardimpfung) sowie eine Kostenübernahme der Impfung durch die gesetzlichen Krankenkassen werden in der öffentlichen Diskussion wiederholt gefordert. Aufgrund der hohen Kosten für den konjugierten Pneumokokkenimpfstoff würden die Kosten der Standardimpfungen (Diphtherie, Tetanus; Keuchhusten (Pertussis); *Haemophilus influenzae* Typ b, Kinderlähmung (Poliomyelitis), Hepatitis B, Masern, Mumps, Röteln und Varizellen) jedoch deutlich erhöht.

Vor diesem Hintergrund wurde das ÖBIG vom DIMDI beauftragt, eine Evaluation des heptavalenten Pneumokokkenimpfstoffs im Rahmen eines HTA-Berichts vorzunehmen.

Der vorliegende HTA-Bericht soll die Frage klären, ob eine generelle Impfempfehlung für alle Kinder aus medizinischer und ökonomischer Sicht für Deutschland zu befürworten ist.

3.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

3.2.1 Medizinischer Hintergrund

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) sind kettenbildende, grampositive, kapselbildende Kugelbakterien. Die Polysaccharidkapsel schützt die Bakterien einerseits vor Phagozytose, andererseits ist sie maßgeblich für deren Pathogenität und Virulenz verantwortlich. Unbekapselte Pneumokokken sind für den Menschen gering pathogen. Das Hauptreservoir sind die obersten Atemwege (Nasopharynxraum) des Menschen, wo sie auch in der normalen Flora aufgetreten.

Pneumokokken werden in der Regel von Mensch zu Mensch übertragen und siedeln sich im Nasopharynxraum an, wo sie entweder eine Krankheit auslösen, oder asymptomatisch vorkommen. Aufzeichnungen über diese Besiedelung gibt es seit geraumer Zeit.²⁴ Über die Besiedelungsrate liegen unterschiedliche Zahlen vor. Bei Erwachsenen, die nicht mit Kindern zusammenleben, dürfte sie etwa bei 6 bis 8 % liegen. Im Vorschulalter (bis sechs Jahre) ist die Besiedelungsrate deutlich höher (40 - 70 %), wobei die allgemeine Regel „je jünger desto mehr“ gilt. Die höchste Besiedelungsrate ist bei Kindern im zweiten Lebensjahr anzunehmen.

Der Zusammenhang zwischen Besiedelung und dem Auftreten einer Infektion ist noch nicht endgültig geklärt. Das Risiko einer Infektion konnte mit einigen medizinischen Faktoren, wie z.B. Alter, angeborene / erworbene Immundefekte, chronisches Nierenversagen, nephrotisches Syndrom, Neoplasien, Leukämie, Sichelzellanämie, Asplenie, chronische Infektionen (HIV-Infektion) u.a.m. aber auch sozialen Faktoren, wie z.B. Anzahl der Mitbewohner im Haushalt, Anzahl der Geschwister, Unterbringung in Krippe oder Kindergarten innerhalb der letzten drei Monate, keine Muttermilchnahrung bei zwei bis elf Monate alten Säuglingen u.a.m. in Verbindung gebracht werden z.B. O'Brien et al.²⁴, Knuf et al.¹⁹, STIKO³, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)¹.

Als typische lokale Krankheiten gelten Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis) und Mittelohrentzündung (Otitis media). Die Pneumokokkenpneumonie (typische Lungenentzündung) kann lokal oder aber auch invasiv entstehen. Die „klassische“ Pneumokokkenpneumonie tritt als Lobärpneumonie auf, selten kann es auch zu Lungenabszessen kommen. Als typische invasive Krankheit ist die Haubenmeningitis zu nennen, die mit Hirnabszessen einhergehen kann. Eine weitere invasive Krankheit ist die Pneumokokkensepsis, die lebensbedrohlich sein und einen raschen Verlauf nehmen kann. Ob und wie schwer die Krankheit verläuft, hängt maßgeblich davon ab, ob das Immunsystem auf die Erreger adäquat reagieren kann.

Aufgrund der chemischen Struktur lassen sich 90 unterschiedliche Kapselserotypen bezeichnen. Die zehn häufigsten Serotypen sind weltweit für 62 % aller Pneumokokkeninfektionskrankheiten verantwortlich. Allerdings ist die Inzidenz, bzw. Prävalenz der einzelnen Serotypen regional unterschiedlich.¹ Da die Kapsel der wichtigste Pathogenitätsfaktor und die Virulenz zwischen den einzelnen Serotypen unterschiedlich ist, wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Arbeitsgruppe eingerichtet, die für epidemiologische Pneumokokkenstudien Standards entworfen hat, die es ermöglichen sollen, das Auftreten der einzelnen Serotypen zu beobachten.²⁴ Diese Frage ist insofern von großer Bedeutung, da man in der Forschung versucht, die Besiedelung mit Pneumokokken bzw. die „Nicht-Besiedelung“ der Schleimhäute als Surrogat für die direkte und indirekte Wirkung von Impfungen zu verwenden.

Epidemiologie

Infektionen mit Pneumokokken gelten in der Literatur als eine der häufigsten Ursachen bakterieller Entzündungen weltweit z.B. O'Brien.²⁴ Da in Deutschland für Pneumokokkeninfektionen keine Meldepflicht besteht und zudem Standards in der Diagnosestellung fehlen kommen mehrere Studien zu dem Ergebnis, dass die bekannten Daten zur Epidemiologie nicht

ausreichen, internationale Vergleiche zu diesem Thema anzustellen.^{44, 28, 43} Die meistzitierte Basis bei epidemiologischen Fragen liefert die Erhebungseinheit für seltene Erkrankungen in Deutschland (ESPED).⁴¹ Vergleicht man diese epidemiologischen Informationen mit internationalen Daten, kann festgestellt werden, dass die in Deutschland beobachtete Inzidenz von Pneumokokkeninfektionen niedrig ist. Betrachtet man jedoch nur die Häufigkeit der Gehirnhautentzündungen, eine Erkrankung, die einer Behandlung im Krankenhaus bedarf, liegt Deutschland im europäischen Mittelfeld. Aus der Tatsache, dass die Inzidenz der beobachteten Pneumokokkengehirnhautentzündungen im Vergleich zwischen Deutschland und anderen Ländern ähnlich hoch ist, wird geschlossen, dass die tatsächliche Anzahl aller invasiven Pneumokokkeninfektionen in Deutschland ebenfalls in einer mit den anderen Ländern vergleichbaren Größenordnung liegt.^{3, 43}

Da bis zur Einführung geeigneter Untersuchungs- und Dokumentationsstandards keine genauen Daten zu erwarten sind, kann angenommen werden, dass die jährliche Inzidenz von IPE bei Säuglingen und Kindern unter zwei Jahren etwa 19 / 100.000 Personenjahre beträgt.^{3, 41, 43}

Der Anteil der Gehirnhautentzündungen an den invasiven Pneumokokkeninfektionen in der ESPED-Studie kann mit etwa 55 % angenommen werden. Etwa 13 % der Patienten behält bleibende Schäden, die Letalität ist mit 5 % anzunehmen.

In Studien wurden Pneumokokken bei 28 bis 55 % aller akuten Mittelohrentzündungen nachgewiesen. In Deutschland schätzt man daher, dass ca. 600.000 Mittelohrentzündungen durch Pneumokokken verursacht werden, etwa 90.000 davon bei Säuglingen und Kindern unter zwei Jahren. Für die Pneumonie werden etwa 50.000 Fälle pro Jahr bei den unter Fünfjährigen angegeben.^{19, 3} Die Gesamtanzahl an Pneumonien für alle Altersgruppen wird auf 63.000 bis 105.000 geschätzt.⁴⁴

Antibiotikaresistenz

Als Therapie der Pneumokokkeninfektionen stehen heute verschiedenen Antibiotikagruppen zur Verfügung (erste Wahl: Penicillin G, zweite Wahl: Cephalosporine III und IV). Durch verminderte Antibiotikaempfindlichkeit bzw. -resistenz verschiedener Pneumokokkenstämme, muss immer häufiger auf Reserveantibiotika, zurückgegriffen werden.

Weltweit nimmt die Antibiotikaresistenz von Pneumokokken zu. Insbesondere Spanien und Frankreich sind deutlich betroffen. Im weltweiten Vergleich ist die Häufigkeit von antibiotikaresistenten Pneumokokkenstämmen in Deutschland eine der niedrigsten. Multiresistente Pneumokokkenstämme, die gegen mehrere Antibiotika resistent sind, sind sehr selten.^{39, 10} Um diesen Vorsprung zu behalten, ist es auf längere Sicht jedoch notwendig, prophylaktische Maßnahmen zu ergreifen. Die effektivste prophylaktische Maßnahme gegen Pneumokokkeninfektionskrankheiten ist die Schutzimpfung.

Impfung

Seit mehreren Jahrzehnten ist ein Impfstoff auf dem Markt, der gegen 23 Serotypen gerichtet ist. Allerdings handelt es sich dabei um einen Polysaccharidimpfstoff, der bei Säuglingen und Kindern unter zwei Jahren, keine adäquate Immunität erzeugen kann. Es wird allgemein angenommen, dass bis zum Ende des zweiten Lebensjahrs das Immunsystem eine nur eingeschränkte Fähigkeit besitzt, gegen bakterielle Kapselpolysaccharide mit einer T-Zell-vermittelten Immunglobulin G-Antwort (IgG-Antwort) und der Bildung von Gedächtniszellen zu reagieren. Stattdessen kommt es zu einer T-Zell-unabhängigen, nicht boosterungsfähigen, kurzfristigen B-Zellantwort mit Bildung von Immunglobulin M (IgM). Mit der Einführung eines Konjugatimpfstoffs konnte auch bei Säuglingen und Kleinkindern unter zwei Jahren eine T-Zellantwort stimuliert werden z.B. ACIP².

Der siebervalente Konjugatimpfstoff Prevnar ist nun auch in Europa zugelassen. Seine Wirksamkeit wurde in doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien

gut belegt. Der Nutzen, die Frage der Notwendigkeit und die damit verbundenen Kosten einer Durchimpfung, aber auch die Frage nach den Auswirkungen einer solchen Impfstrategie auf die Prävalenz von Pneumokokkenstämmen werden aktuell noch intensiv diskutiert.

3.2.2 Ökonomischer Hintergrund

In der aktuellen Empfehlung der STIKO wird die Impfung mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff nur bei Vorliegen einer der im Impfplan aufgeführten Indikationen angeraten. Die Liste jener Indikationen bei denen eine Impfung empfohlen wird, wurde erst kürzlich wieder erweitert.³³

Eine generelle Impfempfehlung für alle Kinder einer Geburtenkohorte trifft rund 730.000 Kinder jährlich.⁴⁷ Da die im Impfkalender der STIKO empfohlenen Impfungen für Kinder in der Regel von den gesetzlichen Krankenkassen finanziert werden, würde eine Ausweitung der Impfempfehlung eine deutliche Erhöhung der Impfkosten für die Kassen bewirken. 2004 können die Kosten für die Impfung gemäß dem Vier-Dosen-Impfschema unter Berücksichtigung der gesetzlichen Rabatte mit rund € 220 pro Kind betragen. Hinzu kommen mindestens die Kosten für die Verabreichung der Impfung.

Die Inzidenz invasiver Pneumokokkeninfektionen in Deutschland wird für die Zielgruppe aller Kinder unter zwei Jahren auf 19,5 / 100.000 geschätzt. Die im Impfstoff enthaltenen Serotypen sind für rund 60 % der invasiven Pneumokokkeninfektionen verantwortlich. Die Indikationsimpfung wie von der STIKO empfohlen (Stand 2002) ließe gemäß Schätzungen der DAKJ eine Reduktion der IPE von knapp 18 % erwarten. Die Auswirkungen einer Ausweitung der Impfempfehlung auf alle Kinder werden von der DAKJ mit rund 200 vermiedenen invasiven Pneumokokkeninfektionen fünf bis zehn vermiedenen Todesfällen in der Altersgruppe der unter Zweijährigen angegeben.⁵³

Für Kinder unter zwei Jahren besteht keine alternative Präventionsmaßnahme – Handlungsalternative ist hier das Unterlassen der Impfung und die konservative medizinische Behandlung im Fall einer Infektion. Für Kinder über zwei Jahren steht ein preislich deutlich günstigerer 23-valenter Impfstoff zur Verfügung.

3.3 Fragestellung

Der vorliegende HTA-Bericht soll durch systematische Aufarbeitung publizierter wissenschaftlicher Arbeiten Antwort auf die Frage geben, ob eine Aufnahme der Pneumokokkenkonjugatimpfung für Säuglinge und Kleinkinder als Standardimpfung in den deutschen Impfkalender aus ökonomischer Sicht zu befürworten ist.

Hierzu geht der Bericht vorab der Frage der medizinischen Wirksamkeit des konjugierten Pneumokokkenvakzines nach. Gemäß Fragestellung wird besonderes Augenmerk auf die Wirksamkeit der Impfung bei gesunden Kindern gelegt.

Konkret werden unter medizinischer Perspektive folgende Fragen diskutiert:

- Ist die Effektivität des konjugierten Pneumokokkenimpfstoffs aus medizinischer Sicht erwiesen?
- Inwieweit ist die Effektivität auf Deutschland übertragbar?
- Ist eine Ausweitung der Impfempfehlung von der derzeitigen Indikationsstellung auf eine generelle Impfempfehlung für alle Kinder aus medizinischer Sicht zu befürworten?

Der Fokus des vorliegenden HTA-Berichts liegt im ökonomischen Bereich. Aus ökonomischer Perspektive wird folgender Frage nachgegangen:

- Ist eine Aufnahme der konjugierten Pneumokokkenimpfung für Säuglinge und Kleinkinder als Standardimpfung in den deutschen Impfkalender aus ökonomischer Sicht zu befürworten?

Des Weiteren werden in diesem Bericht folgende ethische und juristische Aspekte anhand publizierter Literatur sowie der gültigen Gesetzeslage kurz dargestellt und diskutiert:

- Welche ethischen Konsequenzen sind mit einer allgemeinen Ausweitung oder auch Nicht-Ausweitung der Impfpflicht verbunden? Welche ethischen Aspekte sind generell bei einer Impfpflicht oder auch Impfpflicht zu berücksichtigen?
- Welche rechtlichen Folgen ergeben sich durch eine generelle Ausweitung der Impfpflicht?

Die Frage der ethischen Zulässigkeit von Kosten-Nutzen Analysen wird nicht thematisiert.

Gegenstand des gegenwärtigen HTA-Berichts sind konjugierte Pneumokokkenimpfstoffe zur Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern. Da zum Zeitpunkt der Berichterstellung nur ein einziger konjugierter Pneumokokkenimpfstoff in Deutschland zugelassen war, beziehen sich die Aussagen auf diesen. Es handelt sich um den heptavalenten konjugierten Pneumokokkenimpfstoff von Wyeth-Lederle, der in Europa unter dem Markennamen Prevenar, in den USA unter dem Namen Prevnar vertrieben wird. Untersuchungen zu anderen konjugierten Pneumokokkenimpfstoffen werden im Text deutlich gemacht.

3.4 Medizinische Bewertung

3.4.1 Methodik

3.4.1.1 Suchstrategie und Datenquellen

Die Suchstrategie beinhaltete die Schlagwortgruppen: „Erreger“, „Impfen“, „Ökonomie“, „HTA“, „Medizinische Studiendesigns“, „Übersichtsarbeiten“, „Epidemiologie“ und „Deutschland“. Jede Schlagwortgruppe enthielt einzelne Begriffe, die mit ODER verknüpft wurden. Bei der Verknüpfung der einzelnen Gruppen untereinander gab es einen medizinischen, einen ökonomischen und einen deutschlandspezifischen Teil der Suchstrategie.

Die Suche erfolgte in 29 Datenbanken. Insgesamt fanden sich 1.884 Zusammenfassungen.

In einem weiteren Schritt wurden aktuelle epidemiologische Daten bei der ESPED erhoben sowie Artikel über Handsuche ergänzt.

3.4.1.2 Selektionskriterien

Ausgeschlossen wurden im medizinischen Teil unter anderem Studien mit dem Schwerpunkt auf die Personengruppe über 60 Jahre, Publikationen zu anderen Pneumokokkenimpfstoffen sowie Arbeiten zur Steigerung der Durchimpfungsraten und Studien mit Fokus auf Pneumokokkenimpfung bei Vorerkrankungen. Untersuchungen zu Pneumokokken-erkrankungen bzw. Pneumokokkenimpfstoffen mit dem Schwerpunkt auf Kindern und Jugendlichen, sowie Arbeiten zu Prevenar, Prevnar und Konjugatimpfstoff (wenn heptavalent) wurden eingeschlossen.

296 Zusammenfassungen blieben nach der Selektion zur Durchsicht im Volltext übrig. Rund 50 Texte mussten ausgeschlossen werden, da sie nicht geliefert werden konnten oder nicht vollständig waren. 42 Texte wurden der Hintergrundliteratur zugeordnet. Für die zu bewertende Literatur wurden anhand einheitlicher, auch hinsichtlich des Studiendesigns eingegrenzter Selektionskriterien neun Studien ausgewählt.

3.4.1.3 Bewertung der Studienqualität

Nach der Selektion blieben neun bewertete Studien, die den oben genannten Selektionskriterien entsprechen. Die eingeschlossenen Primärstudien wurden hinsichtlich Studiendesign und Evidenzgrad beurteilt. Höchste Evidenz kommt dabei randomisierten, kontrollierten Studien zu.

Die Selektion der Studien anhand der obigen Kriterien wurde von zwei Autoren unabhängig voneinander durchgeführt.

3.4.1.4 Datenauswertung und -synthese

Die Ergebnisse der ausgewählten Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagen untersucht. Die Daten der ESPED-Jahresberichte wurden graphisch aufgearbeitet. Die wesentlichsten Daten der Kaiser-Permanente-Studie (KPT) wurden als Tabelle dargestellt.

3.4.2 Ergebnisse

3.4.2.1 Wirksamkeit des Pneumokokkenkonjugatimpfstoffs PREVENAR (7VPnC)

Die zwei wichtigsten Studien, die die Wirksamkeit von Prevenar darlegen, sind in Kalifornien (KPT) und in Finnland (finnische Otitis-media-Studie = FinOm-Studie) durchgeführt worden.

KPT

Die Wirksamkeit des 7VPnC-Impfstoffs wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie an 37.868 gesunden Säuglingen und Kleinkindern in 23 medizinischen Zentren in Nordkalifornien geprüft. Im zweiten, vierten, sechsten und zwölften bis 15. Lebensmonat erhielten die Probanden jeweils eine Dosis des 7VPnC oder einen Konjugatimpfstoff gegen Meningokokken. Der primäre Endpunkt war eine IPE, die durch eine Blutkultur nachgewiesen sein musste. Der sekundäre Endpunkt war eine Mittelohrentzündung, die jedoch nur fallweise über eine Kultur nachzuweisen war.⁷⁰

In einem Beobachtungszeitraum von 4,5 Jahren zeigte der 7VPnC gegen Kapseltypen, die im Impfstoff enthalten waren, eine Wirksamkeit von 97,4 % gegen invasive Infektionen. Die „Intent-To-Treat“-Analyse ergab eine Wirksamkeit von 93,9 %. Gegenüber allen beobachteten Pneumokokkentypen wurde in der „Intent-To-Treat“-Analyse eine Wirksamkeit von 89,1 % beobachtet. Alle Ergebnisse waren hochsignifikant ($p < 0,001$). Insgesamt kam es zu einer Reduktion aller Mittelohrentzündungen „per Protokoll“ um 7 % bzw. „Intent-To-Treat“ von 6,4 %. Die Zahl der Paukenröhrchenimplantate wurde bei geimpften Kindern um 20,1 % („per Protokoll“) bzw. um 20,3 % (Intent-To-Treat) gesenkt.⁷⁰ In einer Nachbeobachtung wurde die Reduktion der Mittelohrentzündungen von 5,8 % bis 6,6 % angegeben.⁷⁵ Eine genaue Angabe, wie viele Mittelohrentzündungen vermieden werden können, ist wegen der schwierigen Diagnostik, der Vielzahl der verwendeten Definitionen der Erkrankung als Endpunkt und der Mehrfachanalysen bezogen auf Alter, Geschlecht sowie ethnische Zugehörigkeit offenbar nicht möglich. Allgemein kann ein Wert zwischen 5 % und 10 % angenommen werden.

In einer Subanalyse wurde die Wirkung auf Pneumonie untersucht. Das Studiendesign war aufgrund der Datenlage bei dieser Analyse nur begrenzt aussagekräftig. Nichts desto weniger konnte ein Rückgang der Pneumonie beschrieben werden (23,4 % bei Kindern unter zwei Jahren)⁷³, der plausibel scheint.

Die langfristigen Beobachtungen der Studienpopulation zeigen eine signifikante Reduktion der Inzidenz von IPE in fast allen Altersgruppen und ein signifikantes Absinken der prozentuellen Anteile an antibiotikaresistenten Stämmen. Eine signifikante Verschiebung (Replacement) der Serotypen wie im Vorfeld der Untersuchungen befürchtet, konnte nicht dargestellt werden.^{75, 72, 71}

FinOm-Studie

In Finnland wurde in einer doppelblinden, randomisierten Studie die Wirksamkeit von zwei verschiedenen Pneumokokkenkonjugatimpfstoffen zur Prophylaxe der Mittelohrentzündung untersucht. Die gesunden Kinder erhielten im Alter von zwei, vier, sechs und zwölf Monaten entweder einen Impfstoff gegen Hepatitis B oder den 7VPnC-CRM- bzw. den 7VPnC-OMP-Impfstoff. Primärer Endpunkt war die Anzahl der Episoden von Mittelohrentzündung, die durch eine Kultur bestätigt wurden.⁷⁴

In die 7VPnC-CRM-Untersuchungsgruppe waren 786 Kinder eingeschlossen. Die Definition der Mittelohrentzündung erfolgt klinisch, die Proben für die Kultur wurden mittels Paracentese abgenommen.

In 271 (23 %) von etwa 1.177 beobachteten Episoden von Mittelohrentzündungen wurden durch eine Kultur Pneumokokken bestätigt. Die Wirksamkeit zur Prophylaxe der Mittelohrentzündung durch einen der im Impfstoff enthaltenen Serotypen lag bei 57 %. Die Wirksamkeit war für die einzelnen Serotypen unterschiedlich und reicht von 25 % für den Serotyp 19F bis zu 84 % für den Serotyp 6B. Die Gesamtanzahl der durch Pneumokokken bedingten Fälle wurde um 34 % reduziert. Insgesamt konnte die Zahl der Mittelohrentzündungen um 6 % gesenkt werden.⁷⁴

Die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Untersuchung ist durch die Definition der Episoden und die für eine so tiefgehende epidemiologische Analyse kleine Untersuchungsgruppe limitiert. Allerdings, bestätigen die Ergebnisse der FinOm-Studie, die deutlich schärfere Diagnosekriterien für die Mittelohrentzündung als die KPT formuliert hat, die Ergebnisse der viel größer angelegten KPT. Daher können die Ergebnisse der FinOm-Studie als plausibel betrachtet werden.

3.4.2.2 Weitere Studien

Mehrere Jahre nach der Einführung in den USA konnte in einer groß angelegten Beobachtungsstudie einer 16 Millionen-Population, mit insgesamt 11.992 bestätigten IPE im Zeitraum von 1999 bis 2001, ein signifikanter Rückgang der Inzidenz beobachtet werden. Erwartungsgemäß war der Rückgang insbesondere bei den unter zwei Jahre alten Säuglingen und Kindern am stärksten (78 %), doch konnte gezeigt werden, dass auch nicht-geimpfte Erwachsene, insbesondere in der Altersgruppe ab 65 Jahren, profitieren.⁷⁸

Der gleichzeitig beobachtete Anstieg von Erkrankungen durch Serotypen, die nicht durch die Impfung abgedeckt waren, war zwar nicht signifikant⁷⁸, in einer anderen US-amerikanischen Arbeit wurde jedoch so ein Anstieg, der als Zeichen eines Replacements interpretiert werden könnte, ebenfalls beobachtet.¹⁸ Ob es sich um eine echte Neubesiedelung oder um eine Demaskierung von bereits vorher vorhandenen Serotypen handelt (die sich jetzt leichter ausbreiten können), bleibt ungewiss. Ein Replacement, das durch antibiotikaresistente Stämme erfolgt, könnte den gesamten Impferfolg gefährden und die Idee der Prävention konterkarieren.³⁸ Daher wird man diese Entwicklung scharf beobachten müssen.²⁷

3.4.2.3 Nebenwirkungen und Dauer des Impfschutzes

Grundsätzlich wurde die Impfung gut vertragen und zeigt, im Vergleich mit anderen Impfungen, keine gesteigerte, klinisch relevante Nebenwirkungsrate. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe, gab es vermehrt lokale Schwellungen, Rötung und Empfindlichkeit. Fieber größer / gleich 38 °C wurde signifikant häufiger erfasst.^{70, 74} Bei gleichzeitiger Gabe mit der routinemäßigen DTaP-IPV-Hib-Impfung (= Kombiniertes Impfstoff, der gegen vier verschiedene Krankheiten schützt.) wurde vermehrt Fieber nur bei der ersten Teilimpfung beschrieben.³⁰ Die beobachteten Fieberzustände waren jedoch nicht von wesentlicher klinischer Relevanz, da sie selten über 39 °C lagen.^{70,74, 30}

In der vorliegenden medizinischen Literatur gibt es keinen Hinweis, wie lange der Impfschutz bei per-Protokoll-geimpften Kindern andauert. Es wird daher empfohlen, die Veränderungen nach Einführung des Impfstoffs und der generellen Impfempfehlung in den USA¹ genau zu beobachten.²⁷

3.4.2.4 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland

Ursprünglich wurde angenommen, dass die Wirksamkeit gegen IPE durch unterschiedliche Prävalenz der Serotypen in Deutschland verglichen mit den USA, um mehr als 20 Prozentpunkte geringer ist. Dieser Wert wurde nun auf 14 bis 17 Prozentpunkte reduziert, sodass man von einer Wirksamkeit (für alle Serotypen gemeinsam) in Deutschland von 71 % ausgeht.

3.4.3 Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen

Prevenar ist ein hoch wirksamer Impfstoff gegen IPE. Zudem wird die Besiedelung mit den erfassten Keimen deutlich reduziert, was in weiterer Folge zur Herdenimmunität führen und

auch Erwachsene von der Impfung profitieren lassen kann. Auch, wenn angenommen werden muss, dass die in den Studien dargestellte Effektivität aufgrund unterschiedlicher Serotypenverteilung in Deutschland geringer ist, sollte Prevnar auch in Deutschland hoch wirksam sein. Aus diesem Grund wäre eine generelle Impfung zu empfehlen.

Als Impfstoff gegen Mittelohrentzündung, eine typische lokale Pneumokokkenkrankung, ist Prevenar nur von untergeordneter Bedeutung.

Vermutlich durch eine restriktive Antibiotikaabgabe sind in Deutschland, anders als beispielsweise in Frankreich oder Spanien, antibiotikaresistente Pneumokokkenstämme selten. Es besteht theoretisch die Gefahr, dass antibiotikaresistente Pneumokokkenstämme sich nach Deutschland ausbreiten werden. Um dieser Gefahr zu entgehen, kann versucht werden, die Ansteckung durch eine Schutzimpfung zu vermeiden. Das würde eine generelle Impfpflicht nötig machen.

Die zurzeit ungeklärte Frage ist, ob mit negativen Replacementphänomenen zu rechnen ist. Zwar ist das eher unwahrscheinlich, kann aber auch nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend ist daher aus medizinischer Sicht eine generelle Schutzimpfung mit Prevenar zu empfehlen, wenn man damit das gesundheitspolitische Ziel, die Antibiotikaresistenzen bei den Pneumokokken nicht anwachsen zu lassen, verfolgt. Aktuell sind noch fast alle in Deutschland verwendeten Antibiotika gegen IPE wirksam, sodass nicht von einem akuten Handlungsbedarf ausgegangen werden muss. Sollte es allerdings zu einer Ausbreitung von antibiotikaresistenten Pneumokokkenstämmen kommen, muss sofort mit einer generellen Impfpflicht reagiert werden.

3.5 Ökonomische Bewertung

3.5.1 Methodik

3.5.1.1 Suchstrategie und Datenquellen

Die Suchstrategie beinhaltete über die Verknüpfung einzelner Schlagwortgruppen sowohl einen medizinischen, als auch einen ökonomischen Teil. Es fanden sich insgesamt 1.884 Zusammenfassungen.

3.5.1.2 Selektionskriterien

Für den ökonomischen Teil wurden alle ökonomischen Untersuchungen zu Pneumokokkenkrankungen bei Kindern und Jugendlichen sowie (ökonomische) Untersuchungen zu Prevenar, Prevnar und heptavalenten Pneumokokkenvakzinen eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Artikel, die vorwiegend andere Vakzine bewerten, ökonomische Untersuchungen zu Pneumokokkenvakzinen und -erkrankungen bei Erwachsenen sowie ökonomische Studien zu anderen Pneumokokkenvakzinen.

Nach der Selektion der Zusammenfassungen anhand dieser Kriterien wurden 55 Volltexte bestellt. Neun Texte konnten nicht geliefert bzw. mussten aufgrund der Zusammenfassung ausgeschlossen werden.

Die Volltexte wurden anhand einheitlicher Kriterien von zwei Autoren unabhängig voneinander selektiert. 26 Volltexte blieben nach dieser Auswahl, zwölf davon wurden einer näheren Bewertung unterzogen, 14 dienten der Hintergrunddarstellung. Des Weiteren wurde die verwendete Literatur um allgemeine ökonomische Hintergrundliteratur ergänzt.

3.5.1.3 Bewertung der Studienqualität

Zwölf Publikationen wurden gemäß der von Drummond et al.⁵⁰ empfohlenen „Zehn-Punkte Checkliste für die Bewertung von ökonomischen Evaluationen“ geprüft. Da für ökonomische Studien keine einheitlichen Bewertungskriterien vorliegen, wird die Checkliste als Hilfestellung bei der qualitativen Bewertung ökonomischer Modellrechnungen herangezogen.

Der konjugierte Pneumokokkenimpfstoff wurde 2000 für den amerikanischen, 2001 für den europäischen Markt erstmals zugelassen. Die vorliegenden Kosten-Wirksamkeits-Analysen wurden in den Jahren 1999 bis 2004 publiziert. In diesem Zeitraum waren nationale Richtlinien zur ökonomischen Evaluation medizinischer Maßnahmen schon etabliert, insofern weisen die meisten Studien eine gute Qualität auf. Keine erfüllt jedoch alle Punkte der Checkliste. Eine Untersuchung stellte die Kostenannahmen zwar transparent dar. Sie waren jedoch unvollständig, des Weiteren wurden keine Kostenanpassung und Diskontierung vorgenommen. Diese Untersuchung wurde von der näheren Bewertung ausgeschlossen. Die Einschränkungen der anderen Arbeiten gemäß der Checkliste werden bei den Ergebnissen präsentiert.

3.5.1.4 Datenauswertung und -synthese

Die bewertete Literatur wurde hinsichtlich wichtiger Parameter in tabellarischer Form aufgearbeitet, relevante Ergebnisparameter wurden in einer Übersichtstabelle festgehalten. Die Darstellungen finden sich im Hauptdokument. Die ökonomischen Modellrechnungen ermitteln die Kosteneffektivitäten teils aus Sicht des Gesundheitswesens, teils aus der Perspektive der Volkswirtschaft. Vom Standpunkt des Gesundheitswesens werden die Kosten der Intervention für den Leistungserstatter dem Nutzen in Form von vermiedenen Kosten für Erkrankungen, die gemäß Leistungskatalog zu finanzieren wären, gegenübergestellt. Die volkswirtschaftliche oder gesamtgesellschaftliche Position berücksichtigt die Kosten einer Intervention, die der Volkswirtschaft entstehen und stellt sie dem monetär bewerteten Nutzen für die Gesellschaft gegenüber.

Die primäre Zielgruppe setzt sich aus Kindern zusammen, die die erste Teilimpfung im Alter unter sechs Monaten erhalten und zur vollständigen Immunisierung gemäß Impfschema vier Teilimpfungen erhalten. Die Catch-up-Varianten umfassen Kinder, die bei Verabreichung der ersten Dosis älter als sechs Monate sind und gemäß Impfschema ein bis drei Dosen zur vollständigen Immunisierung benötigen.

3.5.2 Ergebnisse

Elf Kosten-Wirksamkeits- bzw. Kosten-Nutzwert-Analysen wurden in tabellarischer Form aufgearbeitet. Sie befinden sich im Anhang.

Für die primäre Zielgruppe ergeben sich in den Modellen Kosten aus Sicht des Gesundheitswesens zwischen € 46.212 pro gewonnenes Lebensjahr (LYG; Großbritannien) und € 155.630 pro LYG in den USA.

Aus volkswirtschaftlicher Perspektive reicht die Bandbreite der Ergebnisse für die primäre Zielgruppe von der Aussage, die Intervention sei „Kosten sparend“, bis zu Kosten der Intervention von € 132.380 pro LYG.

Die Kosteneffektivitäten pro LYG bzw. qualitätskorrigiertes Lebensjahr (QALY) für die Catch-up-Varianten werden nur in wenigen Modellen ermittelt und zeigen kein einheitliches Bild.

Die ökonomischen Studien verweisen in der Diskussion auf mögliche positive Effekte durch eine Kreuzreaktivität und eine mögliche indirekte Schutzwirkung sowie die Möglichkeit einer Eindämmung der Ausbreitung antibiotikaresistenter Stämme durch Prevenar. Diese Effekte werden jedoch nicht in die Modellrechnungen einbezogen.

Einige Studien weisen auch auf die negativen Effekte eines allgemeinen Replacements hin, dies wurde ebenfalls nicht in den Modellrechnungen berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Modellrechnungen zeigen in der Sensitivitätsanalyse den Einfluss der Annahmen über den Preis des Impfstoffs und seiner Verabreichung, der lokalen Inzidenz, der Sterblichkeits- sowie der Diskontrate. Je nach Art der eingeschlossenen Kosten und der Perspektive gewinnt die Inzidenz einzelner Erkrankungen an Bedeutung.

Kosteneffektivität der konjugierten Pneumokokkenimpfung in Deutschland

Für Deutschland liegt eine Kosten-Wirksamkeits-Analyse für eine generelle Impfpflicht des konjugierten Pneumokokkenimpfstoffs für Kinder unter zwei Jahren vor. Die Studie wurde 2003 publiziert.⁸² Die Kosteneffektivität wurde aus Sicht der Krankenversicherungen, der öffentlichen Hand und aus volkswirtschaftlicher Perspektive ermittelt. Die Studie kalkuliert die ökonomischen Auswirkungen einer generellen Impfpflicht, Zielgruppe der Intervention sind alle Kinder, die Gruppe der Risikokinder wird nicht separat ausgewiesen.

Im Vergleich zu den anderen Studien wird von vollem Impfschutz bis zum vollendeten zehnten Lebensjahr ausgegangen, der aktuell nicht belegt ist. Das Modell kalkuliert zudem den maximalen Nutzen bei einer Durchimpfungsrate von 100 % und einer Compliance von 100 %.

Die Studie weist bezüglich der Anzahl tatsächlich vermeidbarer Erkrankungen in Deutschland Unsicherheiten auf. Die Autoren verweisen auf die Unsicherheiten hinsichtlich der Annahmen der Wirksamkeiten der Impfung gegen Otitis media und Pneumonie sowie der nicht gesicherten Inzidenzdaten für diese Erkrankungen. Gleichzeitig ergibt sich der überwiegende Teil des Einsparungspotentials, sowohl aus Sicht des Gesundheitswesens als auch vom Standpunkt der Volkswirtschaft, aus Kosteneinsparungen durch vermiedene Otitis-media-Erkrankungen. Aber auch die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen IPE unter Berücksichtigung der deutschen Serotypeninzidenz dürfte einen kurzen Beobachtungszeitraum umfassen und das Potential an vermeidbaren IPE überschätzen.

Der Preis für den Impfstoff ist im Modell mit € 69,02 pro Dosis angenommen. Der aktuelle Listenpreis liegt für eine Dosis bei € 72,22 (Ein-Stück-Packung) bzw. € 62,42 (bei Entnahme aus der Zehn-Stück-Packung). Wird der Impfstoff zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) abgegeben, erhält diese noch einen Apothekenrabatt von € 2 pro abgegebene Packung sowie einen Herstellerrabatt von 16 % des Fabrikabgabepreises. Auf Kostenseite könnte zum heutigen Zeitpunkt, vor allem bei der Kosteneffektivität aus Sicht der Krankenversicherung, ein deutlich reduzierter Preis für den Impfstoff von zumindest € 54,45 pro Dosis für die GKV angenommen werden.

Vom Standpunkt der Krankenversicherung entstünden bei Impfung aller Kinder einer Geburtenkohorte (700.000) Kosten von € 72.866 pro LYG bzw. zusätzliche Kosten von € 129,30 pro Kind. Für die öffentliche Hand, die die Kosten allgemeiner Behinderungen als Folge einer Pneumokokkenerkrankung trägt (z.B. spezieller Aufwand für Ausbildung) ergäben sich Einsparungen von € 9,17 pro geimpftes Kind. Des Weiteren entstünden pro geimpftes Kind Einsparungen aus indirekten Kosten in der Höhe von € 137,98. Aus volkswirtschaftlicher Perspektive überwiegt der monetär bewertete Nutzen aus den vermiedenen Erkrankungen knapp die Kosten der Impfung.

Die multivariate Sensitivitätsanalyse untersucht ein „best case“- und ein „worst case“-Szenario. Die Variablen Compliance, Dauer des Impfschutzes, Diskontrate, Kosten der medizinischen Versorgung im niedergelassenen Bereich sowie Kosten der Hilfsmittel für mehrfache Behinderungen und die indirekten Kosten für Abwesenheiten der Betreuungspersonen vom Arbeitsplatz wurden gleichzeitig variiert. Im „worst case“-Szenario erhöhen sich die Kosten pro diskontiertes LYG auf € 88.946 aus Sicht der Krankenversicherung. Im „best case“-Szenario sinken die Kosten auf € 17.711 pro nicht diskontiertes LYG.

3.5.3 Diskussion

Es konnten neun ökonomische Modellrechnungen für verschiedene Länder identifiziert werden, die sich mit einer vergleichbaren Frage auseinandersetzen. Die publizierten Studien wurden großteils von der Herstellerfirma des Vakzins (Wyeth) unterstützt. Die Unterschiede in der Bewertung sind durch viele Ursachen bedingt. So fehlt es an internationalen Richtlinien zur Erstellung von Kosten-Wirksamkeits-Analysen. Die Ergebnisse spiegeln auch die unterschiedliche Organisation der Gesundheitssysteme wider und sind somit nur bedingt vergleichbar.

Zusätzlich verdeutlichen sie die Bandbreite der zu treffenden Annahmen: Über die tatsächliche Wirkdauer des Impfschutzes liegen keine gesicherten Daten vor. In vielen Ländern gibt es aufgrund fehlender Dokumentation des Erregernachweises Unsicherheiten über die Serotypeninzidenz.

Für Deutschland liegt eine Kosten-Wirksamkeits-Analyse aus dem Jahr 2003 vor. Das Modell berücksichtigt die Kosten sowie die Wirkungen einer generellen Impfung aller Säuglinge und Kleinkinder, d.h. sowohl jener Kinder, die der Risikogruppe zuzurechnen sind, als auch jener Kinder ohne erhöhtes Risiko für eine Pneumokokkeninfektion. Eine inkrementelle Analyse der Kosteneffektivität gegenüber der derzeitigen Empfehlung zur Indikationsimpfung wurde nicht durchgeführt. Bezüglich der Annahmen über die Wirksamkeit des Impfstoffs in Deutschland beziehen sich die Autoren der deutschen Modellrechnung⁸² auf das Rechenmodell von von Kries⁷⁷. Die angegebenen Wirksamkeiten gegen IPE in Deutschland dürften jedoch nur einen kurzen Beobachtungszeitraum umfassen und den Anteil der vermeidbaren IPE überschätzen. Für Pneumokokkenpneumonie und Mittelohrentzündung wurden aufgrund des fehlenden Erregernachweises in Deutschland Wirksamkeitsdaten aus Kalifornien sowie aus Finnland übertragen. Die Studie weist daher bezüglich der Anzahl tatsächlich vermeidbarer Erkrankungen Unsicherheiten auf.

Außerdem ist der Preis für den Impfstoff seit der Kosten-Wirksamkeits-Analyse für Deutschland deutlich zurückgegangen (angenommener Preis € 69,02 pro Dosis in der Modellrechnung, derzeit aufgrund gesetzlicher Rabatte € 54,45 pro Dosis für die GKV). Neben den in den Modellrechnungen quantifizierten Auswirkungen wurden weitere Effekte angesprochen, deren Umfang und Auswirkungen noch zu beobachten sind. Es existieren wenig gesicherte Daten, ob und in welchem Umfang durch den konjugierten Pneumokokkenimpfstoff externe Effekte durch eine verminderte Besiedelung (indirekte Schutzwirkung) entstehen. Auch die Frage des Replacements und seiner Auswirkungen ist nicht geklärt. Der Einfluss einer generellen Immunisierung von Säuglingen und Kleinkindern mit Prevenar auf die Prävalenz antibiotikaresistenter Pneumokokkenstämme ist ebenfalls zu beobachten.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die in den bewerteten Studien ermittelten Kosteneffektivitäten der konjugierten Pneumokokkenimpfung ein uneinheitliches Bild zeigen. Aus Sicht der GKV ist eine generelle Impfung aller Säuglinge und Kleinkinder mit Prevenar nicht kosteneffektiv, aus volkswirtschaftlicher Perspektive ist gemäß der deutschen Modellrechnung die generelle Impfung der primären Zielgruppe mit Prevenar Kosten sparend. Relativiert werden diese Ergebnisse durch die Unsicherheiten bezüglich Umfang und Dauer des Wirkschutzes, des Replacements, allgemeiner externer Effekte der Schutzimpfung sowie den Auswirkungen auf das Auftreten antibiotikaresistenter Pneumokokkenstämme. Diese Effekte finden in den ökonomischen Modellrechnungen keine Berücksichtigung. Es ist allerdings zu beachten, dass der Preis für den Impfstoff seit der Erstellung dieser Modellrechnung deutlich zurückgegangen ist.

Aus ökonomischer Sicht kann derzeit daher keine eindeutige Empfehlung zur Aufnahme der konjugierten Pneumokokkenimpfung als generelle Impfung in den Impfkalender gegeben werden.

3.6 Ethische Bewertung / Soziale Aspekte

3.6.1 Methodik

Bei der Durchsicht der Zusammenfassungen wurden drei Artikel identifiziert, die ethische Fragestellungen behandeln. Nach Vorliegen der Volltexte mussten zwei Artikel ausgeschlossen werden.

3.6.2 Allgemeine Überlegungen

Zwei wichtige Entscheidungen sind mit ethisch zu diskutierenden Auswirkungen verbunden: Die Fragen nach einer Empfehlung oder Verpflichtung zur Impfung sowie die Frage nach der Finanzierung der Impfung; einzelne Kinder werden möglicherweise vom Zugang zur Impfung ausgeschlossen, wenn die Kosten nicht von der Krankenkasse übernommen werden. Zu diskutieren ist jedoch auch, ob Eltern gezwungen werden können, ihre Kinder impfen zu lassen.

Die politischen Entscheidungsträger sollten dabei nicht nur die Ergebnisse von Kosten-Wirksamkeits-Untersuchungen, sondern auch ethische Überlegungen mit einbeziehen. Zu erwägen ist in diesem Zusammenhang die persönliche Freiheit (z.B. das Recht, einen medizinischen Eingriff abzulehnen), die gerechte Verteilung von Nutzen (Schutz vor Ansteckung) und Belastungen (Impfkosten und mögliche Nebenwirkungen, Ansteckungsrisiko und Krankheitskosten) sowie die Verantwortung sowohl der Eltern als auch der involvierten Behörden für das Wohl einzelner Kinder bzw. der Kinder allgemein zu sorgen

Bezüglich der Durchsetzung einer Impfung können drei Systeme unterschieden werden: die Impfpflicht, die empfohlene und die freiwillige Impfung. So nimmt ein System mit vorgeschriebener Impfung den Eltern weitgehend die Freiheit, die Impfung abzulehnen. Gleichzeitig wird das Wohl der Kinder optimal berücksichtigt, die sich aus gesundheitlichen Gründen nicht impfen lassen können oder bei denen die Impfung keine Wirkung zeigt. In einem System mit empfohlener Impfung kann es zum Phänomen der Trittbrettfahrer kommen, da auch die „freiwillig“ nicht-geimpften Kinder von der Impfung der anderen profitieren. Gleichzeitig wird aber die persönliche Freiheit des Einzelnen stärker einbezogen.

Die Impfpolitik sollte danach beurteilt werden, wie sehr sie neben der medizinischen und ökonomischen Einschätzung diese ethischen Aspekte mit berücksichtigt. Bei einer solchen Abwägung wird es unweigerlich notwendig, individuelle und gesellschaftliche Werte zu quantifizieren. Da über solche Werte bei einer politischen Entscheidung implizit mit entschieden wird, ist es von Bedeutung, hier Transparenz zu schaffen.

3.6.3 Diskussion

Die Frage, ob einzelne Kinder vom Zugang zur Impfung ausgeschlossen werden, wenn die Kosten der Impfung nicht von der Krankenkasse übernommen werden, erhält bei der Pneumokokkenimpfung aufgrund des hohen Preises des Impfstoffs besondere Relevanz. Die ethische Frage der Impfpflicht versus einer Impfempfehlung dürfte hingegen weniger bedeutsam sein.

3.7 Juristische Betrachtungen

3.7.1 Rechtliche Grundlagen bei Impfungen in Deutschland

Als wichtiger Aspekt sind die rechtlichen Auswirkungen einer Ausweitung der Impfempfehlung der beim RKI eingerichteten Impfkommision anzusprechen.

Die wichtigsten rechtlichen Bestimmungen bei der Durchführung von Schutzimpfungen finden sich in den Leistungsverträgen der kassenärztlichen Vereinigungen mit den Krankenkassen, in der Biostoffverordnung, in berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen und im 2001 in Kraft getretenen Infektionsschutzgesetz (IfSG). Verpflichtende Schutzimpfungen gibt es derzeit nicht, allerdings können unter bestimmten Bedingungen vom Bund oder von den Ländern für bedrohte Teile der Bevölkerung „Schutzimpfungen oder andere Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe“ verpflichtend angeordnet werden. Der beim RKI eingerichteten Impfkommision kommt die Aufgabe zu, Impfempfehlungen zu formulieren, aufgrund derer die obersten Landesgesundheitsbehörden öffentliche Empfehlungen für Schutzimpfungen aussprechen. Das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) kann durch Rechtsverordnung bestimmen, dass die Kosten einer Impfung von den Krankenversicherungsträgern

übernommen werden. In der Regel werden die Kosten von den Krankenkassen allerdings als freiwillige Leistung getragen.

Im IfSG sind zudem als einzigem Bereich in der medizinischen Versorgung staatliche Entschädigungen bei Impfschäden im Zusammenhang mit öffentlich empfohlenen Impfungen vorgesehen.

3.7.2 Diskussion

Im Rahmen der Gesetzeslage ergeben sich also weitläufige Konsequenzen, wenn eine Impfung öffentlich empfohlen wird, sei es eine Diskussion über die Kostenübernahme, seien es allgemeine Entschädigungen, wenn Impfschäden eintreten. Letztlich führt dies auch wieder zu ethischen, sozialen und ökonomischen Fragen.

3.8 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Prevenar, seit 2001 in Europa zugelassen, ist ein wirksamer Impfstoff gegen IPE, die durch jene Serotypen, die durch ihn direkt oder indirekt (Kreuzreaktivität!) abgedeckt sind, ausgelöst werden. Zudem wird die Besiedelung mit den abgedeckten Keimen deutlich reduziert, was in weiterer Folge zur Herdenimmunität führen und auch Erwachsene (insbesondere ältere) von der Impfung profitieren lassen kann. Als Impfstoff gegen Mittelohrentzündung ist Prevenar nur von geringer Bedeutung.

Ein wichtiges und zurzeit ungelöstes Problem ist, ob es durch die Impfung zu Replacementphänomenen kommen wird. Gewissheit wird in diesem Punkt erst nach Jahren bestehen können, und auch nur dann, wenn die epidemiologischen Daten der Pneumokokken-erkrankungen inklusive der Serotypenbestimmung flächendeckend und standardisiert beobachtet werden. Eine weitere Frage, die nur durch Beobachtung beantwortet werden kann, ist die nach der Dauer des Impfschutzes bei geimpften Kindern.

Vermutlich durch eine restriktive Antibiotikaabgabe sind in Deutschland antibiotikaresistente Pneumokokkenstämme selten. Anders ist die Situation in Frankreich oder Spanien. Da im Rahmen der europäischen Einigung die Grenzen immer durchlässiger werden, besteht theoretisch die Gefahr, dass solche Stämme sich nach Deutschland ausbreiten werden.

Die Kosten-Wirksamkeits-Analysen für eine Impfung von Säuglingen und Kleinkindern zeigen ein uneinheitliches Bild. Die Ergebnisse spiegeln auch die unterschiedliche Organisation der Gesundheitssysteme wider und sind somit nur bedingt vergleichbar.

Aus volkswirtschaftlicher Sicht könnte eine generelle Impfung mit Prevenar für Deutschland Kosteneinsparungen ergeben. Die Annahmen, die der entsprechenden Modellrechnung zugrunde liegen, sind jedoch mit deutlichen Unsicherheiten behaftet.

Vom Standpunkt der GKV ist eine generelle Impfung aller Säuglinge und Kleinkinder mit Prevenar nicht kosteneffektiv. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass der Preis für den Impfstoff seit der Erstellung dieser Modellrechnung deutlich zurückgegangen ist. Diese Entwicklung relativiert die Aussagen hinsichtlich der Kosteneffektivität. Zudem finden allgemeine positive Effekte einer indirekten Schutzwirkung der Impfung auf nicht-geimpfte Personen sowie die Auswirkung auf das Auftreten antibiotikaresistenter Pneumokokkenstämme in den ökonomischen Modellrechnungen keine Berücksichtigung. Aber auch die negativen Effekte eines möglichen Replacements können noch nicht quantifiziert werden und sind in den ökonomischen Modellen nicht berücksichtigt.

Die ethische Frage, ob einzelne Kinder vom Zugang zur Impfung ausgeschlossen werden, wenn die Kosten der Impfung nicht von der Krankenkasse übernommen werden, erhält bei der Pneumokokkenimpfung aufgrund des vergleichsweise hohen Preises des Impfstoffs besondere Relevanz.

3.9 Schlussfolgerung

Aus medizinischer Sicht ist eine generelle Schutzimpfung mit Prevenar dann zu empfehlen, wenn man damit das gesundheitspolitische Ziel, die Antibiotikaresistenzen bei den Pneumokokken nicht anwachsen zu lassen, verfolgt. Aktuell sind noch fast alle in Deutschland verwendeten Antibiotika gegen IPE wirksam, sodass nicht von einem akuten Handlungsbedarf ausgegangen werden muss. Daher sollte die Situation vorerst weiter beobachtet und die Datengrundlage für Entscheidungen deutlich verbessert werden (epidemiologische Daten zur Inzidenz von IPE inklusive der Serotypenbestimmung von Pneumokokken).

Aus ökonomischer Perspektive kann derzeit keine eindeutige Empfehlung zur generellen Aufnahme der Prevenarimpfung in den Impfkalender gegeben werden. Diese Situation kann sich ändern, insbesondere wenn der Preis für den Impfstoff weiter zurückgeht. Zudem sollte eine neue ökonomische Modellrechnung eventuell beobachtete Effekte des Replacements, allgemeine indirekte Effekte der Schutzimpfung sowie die Auswirkung auf das Auftreten antibiotikaresistenter Pneumokokkenstämme berücksichtigen.

4 Hauptdokument

4.1 Einleitung

In Deutschland erkranken jährlich geschätzte 550 Kinder im Alter zwischen 0 und 16 Jahren an einer invasiven Pneumokokkeninfektion, wobei die Inzidenz bei Kindern unter zwei Jahren mit rund 19,5 / 100.000 Personenjahre deutlich über jener der anderen Altersgruppen liegt (Kinder > 2 Jahre bis fünf Jahre 4,3 / 100.000 Personenjahre und Kinder > 5 Jahre bis 16 Jahre 0,6 / 100.000 Personenjahre)⁵³.

Für Kinder ab dem vollendeten zweiten Lebensjahr steht seit den achtziger Jahren ein Impfstoff zur Verfügung, der gegen 23 der 90 benannten Pneumokokkenserotypen schützen soll. Er ist bei Säuglingen und Kleinkindern unter zwei Jahren jedoch schlecht immunogen.

Im Februar 2001 wurde ein heptavalenter konjugierter Pneumokokkenimpfstoff für Deutschland zugelassen, mit dem auch Säuglinge und Kleinkinder gegen invasive Pneumokokkeninfektionen durch sieben häufig vorkommende Serotypen geschützt werden können.

Der vorliegende HTA-Bericht soll die medizinische und ökonomische Effektivität einer generellen Impfung von Säuglingen und Kleinkindern in Deutschland mit dem heptavalenten konjugierten Pneumokokkenimpfstoff untersuchen.

4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

4.2.1 Medizinischer Hintergrund

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) sind Streptokokken, sog. kettenbildende Kugelbakterien, die ihren Namen wegen ihrer runden bis ovalen Form und der Eigenschaft in Ketten oder zu zweit angeordnet zu sein, erhalten haben. Pneumokokken sind grampositive, kapselbildende Bakterien. Die Kapsel, die aus Polysacchariden besteht, schützt die Bakterien einerseits vor Phagozytose, andererseits ist sie maßgeblich für deren Pathogenität und Virulenz verantwortlich. Unbekapselte Pneumokokken sind für den Menschen gering pathogen. Das Hauptreservoir sind die obersten Atemwege (Nasopharynxraum) des Menschen, wo sie auch in der normalen Flora aufgetreten.

Pneumokokken werden in der Regel von Mensch zu Mensch durch direkten Kontakt oder über Tröpfchen übertragen. Sie siedeln sich im Nasopharynxraum an, wo sie entweder eine Krankheit auslösen, oder asymptomatisch vorkommen können. Aufzeichnungen über diese Besiedelung gibt es seit geraumer Zeit, da die Pneumokokken als Krankheitserreger bereits seit Anfang des letzten Jahrhunderts bekannt sind.²⁴ Über die Besiedelungsrate liegen unterschiedliche Zahlen vor. Bei Erwachsenen, die nicht mit Kindern zusammenleben, dürfte sie etwa bei 6 bis 8 % liegen. Im Vorschulalter (bis sechs Jahre) ist die Besiedelungsrate deutlich höher (40 bis 70 %), wobei die allgemeine Regel „je jünger, desto mehr“ gilt. Die höchste Besiedelungsrate ist bei Kindern im zweiten Lebensjahr anzunehmen.

Der Zusammenhang zwischen Besiedelung und dem Auftreten einer Infektion ist noch nicht endgültig geklärt. Es konnte gezeigt werden, dass es Bedingungen gibt, unter denen eine Infektion eher stattfindet. Das Risiko einer Infektion konnte mit einigen medizinischen Faktoren, wie z.B. Alter, angeborene / erworbene Immundefekte, chronisches Nierenversagen, nephrotisches Syndrom, Neoplasien, Leukämie, Sichelzellanämie, Asplenie, chronische Infektionen (HIV-Infektion) u.a.m. aber auch sozialen Faktoren, wie z.B. Anzahl der Mitbewohner im Haushalt, Anzahl der Geschwister, Unterbringung in Krippe oder Kindergarten innerhalb der letzten drei Monate, keine Muttermilchnahrung bei zwei bis elf Monate alten Säuglingen u.a.m. in Verbindung gebracht werden z.B. O'Brien et al.²⁴, Knuf et al.¹⁹, STIKO³, ACIP¹.

Bei durch Pneumokokken ausgelösten Krankheiten können lokale (Nachweis von Erregern nur lokal) und invasive (Nachweis von Erregern in der Blutbahn) Infektionen unterschieden werden.

Bei einer invasiven Infektion kann dies mit (Sepsis) oder ohne Entzündungszeichen ablaufen. Als typische lokale Krankheiten gelten Nasennebenhöhlen- (Sinusitis) und Mittelohrentzündung (Otitis media), selten wird ein Ulcus serpens corneae beobachtet. Die Pneumokokkenpneumonie (typische Lungenentzündung) kann lokal oder invasiv entstehen. Meistens entwickelt sie sich jedoch lokal durch Nach-Unten-Wandern aus dem Nasopharynxraum als Bronchopneumonie. Die klassische Pneumokokkenpneumonie tritt als Lobärpneumonie auf, selten kann es auch zu Lungenabszessen kommen. Als typische invasive Krankheit ist die Hirnhautentzündung (die so genannte Haubenmeningitis, da sie sich typischerweise als eitrige Entzündung der Oberseiten des Gehirns bzw. seiner Häute zeigt) zu nennen, die mit Hirnabszessen einhergehen kann. Eine weitere invasive Krankheit ist die Pneumokokkensepsis, die lebensbedrohlich sein und einen raschen Verlauf nehmen kann. Bauchfell- (Peritonitis) und Herzentzündungen (Endokarditis und Myokarditis) sind selten. Ob und wie schwer die Krankheit verläuft, hängt maßgeblich davon ab, ob das Immunsystem auf die Erreger adäquat reagieren kann. Daher sind Personen mit lokaler oder allgemeiner Abwehrschwäche gefährdeter an einer Pneumokokkeninfektion zu erkranken als solche mit intaktem Immunsystem. Eine lokale Abwehrschwäche tritt z.B. bei einer Virusinfektion der oberen Atemwege auf, eine allgemeine Abwehrschwäche ist beispielsweise bei alten Menschen oder bei Asplenie zu beobachten.

Aufgrund der chemischen Struktur können die Kapselpolysaccharide in Serotypen unterteilt werden. Derzeit lassen sich 90 solcher unterschiedlicher Kapselserotypen bezeichnen. Die zehn häufigsten Serotypen sind weltweit für 62 % aller Pneumokokkeninfektionskrankheiten verantwortlich. Allerdings ist die Inzidenz, bzw. Prävalenz der einzelnen Serotypen regional unterschiedlich.¹ Da die Kapsel der wichtigste Pathogenitätsfaktor der Pneumokokken und die Virulenz zwischen den einzelnen Serotypen verschieden ist, ist der direkte Erregernachweis (ohne Serotypisierung) für tiefer gehende epidemiologische Fragen, insbesondere im Zusammenhang mit Impfprogrammen, nicht ausreichend. Daher wurde von der WHO eine Arbeitsgruppe eingerichtet, die für epidemiologische Pneumokokkenstudien Standards entworfen hat, die es ermöglichen sollen, das Auftreten der einzelnen Serotypen zu beobachten.²⁴ Diese Frage ist insofern von großer Bedeutung, da man in der Forschung versucht, die Wirksamkeit von Impfprogrammen nicht anhand von Erkrankungen darzustellen, sondern die Besiedelung mit Pneumokokken bzw. die Nicht-Besiedelung der Schleimhäute als Surrogat für die direkte (Schutz des Geimpften vor Ansteckung) und indirekte Wirkung (Schutz der Umgebung vor Ansteckung) zu verwenden. Der Gebrauch eines Surrogats ist nötig, da für Studien, die die Erkrankung selbst als Endpunkt nehmen, aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Vielzahl der Serotypen die Untersuchungspopulation unpraktikabel groß werden müsste.

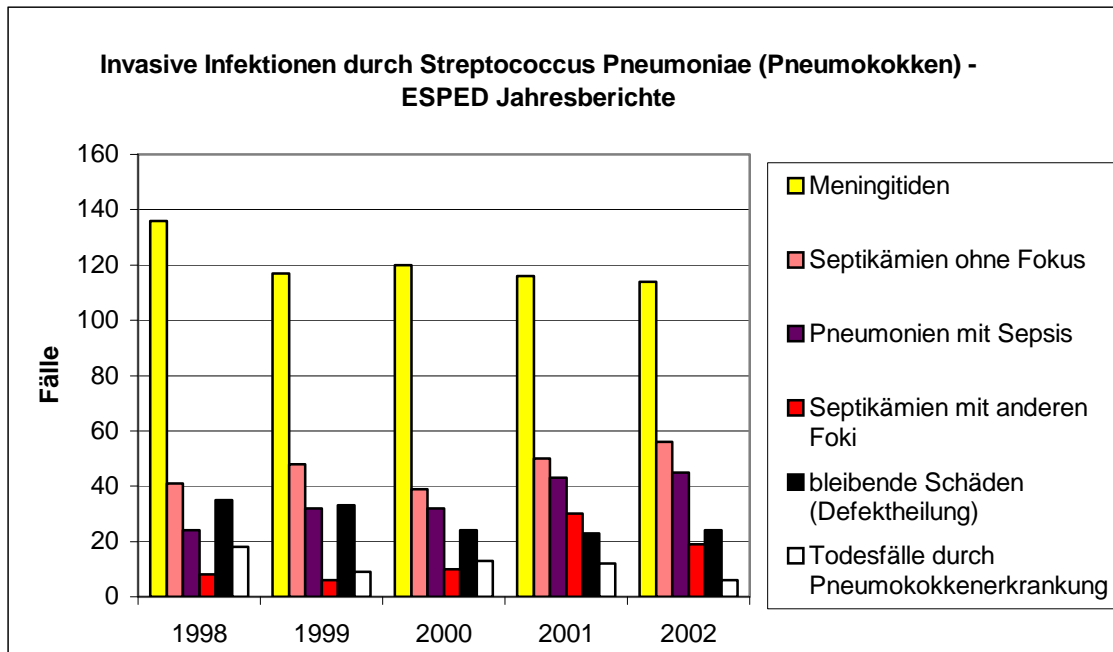
Epidemiologie

Infektionen mit Pneumokokken gelten in der Literatur als eine der häufigsten Ursachen bakterieller Entzündungen weltweit z.B. O'Brien.²⁴ Ihre medizinische und gesundheitsökonomische Bedeutung ist daher nicht zu unterschätzen. Die durch sie ausgelösten Krankheiten reichen von einfachen, nichtinvasiven Infektionen wie z.B. die Mittelohrentzündung bis zu invasiven Infektionen mit lebensbedrohlichen Verlaufsformen wie die eitrige Gehirnhautentzündung. Insbesondere Säuglinge und Kleinkinder sind von invasiven Pneumokokkeninfektionen betroffen.^{19, 13, 1}

Da in Deutschland für Pneumokokkeninfektionen keine Meldepflicht besteht und zudem Standards in der Diagnosestellung fehlen (z.B. eine Blutkultur bei allen fiebernden Säuglingen und Kleinkindern) kommen mehrere Studien zu dem Ergebnis, dass die bekannten Daten zur Epidemiologie nicht ausreichen, internationale Vergleiche zu diesem Thema anzustellen.^{44, 28, 43} Die meistzitierte Basis bei epidemiologischen Fragen liefert die ESPED, die Daten aus Referenzstellen (Kinderkliniken und Labors) im ganzen Bundesgebiet sammelt.⁴¹ Vergleicht man diese epidemiologischen Daten beispielsweise mit Finnland, das aufgrund seines Gesund-

heitssysteme über eine ausreichende Dokumentation der Pneumokokkenerkrankungen verfügt, kann festgestellt werden, dass die in Deutschland beobachtete Inzidenz von Pneumokokkeninfektionen um ein Vielfaches unter der in Finnland liegt. Betrachtet man jedoch nur die Häufigkeit der Gehirnhautentzündungen, eine Erkrankung, die einer Behandlung im Krankenhaus bedarf, liegt Deutschland im europäischen Mittelfeld. Aus der Tatsache, dass die Inzidenz der beobachteten Pneumokokkengehirnhautentzündungen im Vergleich zwischen Deutschland und anderen Ländern ähnlich hoch ist, wird geschlossen, dass die tatsächliche Anzahl aller invasiven Pneumokokkeninfektionen in Deutschland ebenfalls in einer mit den anderen Ländern vergleichbaren Größenordnung liegt.^{3, 43}

Abbildung 1: Anzahl der dem ESPED gemeldeten, stationär behandelten Patienten.



ESPED = Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland.

Quelle: ESPED-Jahresberichte.

Der Anteil der Gehirnhautentzündungen an den invasiven Pneumokokkeninfektionen in der ESPED-Studie kann mit etwa 55 % angenommen werden. Die Gehirnhautentzündung ist der Hauptverursacher für Todesfälle und bleibende Schäden. Etwa 13 % der Patienten behält bleibende Schäden, die Letalität ist auf 5 % zu schätzen.

Entsprechend einer Studie, die mittels Fragebogenerhebung 1997 von Rüdiger von Kries et al.⁴³ durchgeführt wurde ist davon auszugehen, dass fast 60 % der IPE aller Altersgruppen bei Säuglingen und Kindern bis zwei Jahren auftreten.

Da bis zur Einführung geeigneter Untersuchungs- und Dokumentationsstandards keine genauen Daten zu erwarten sind, ist anzunehmen, dass die jährliche Inzidenz von IPE bei Säuglingen und Kindern unter zwei Jahren etwa 19 / 100.000 Personenjahre beträgt.^{3, 41, 43}

Bei der Betrachtung einzelner Krankheitsentitäten, insbesondere der nichtinvasiven wie Mittelohrentzündung und ohne Sepsis einhergehende Lungenentzündung wird die Datengrundlage noch schwieriger. In Studien wurden Pneumokokken bei 28 bis 55 % aller akuten Mittelohrentzündungen nachgewiesen. In Deutschland schätzt man daher, dass ca. 600.000 Mittelohrentzündungen durch Pneumokokken verursacht werden, etwa 90.000 davon bei Säuglingen und Kindern unter zwei Jahren. Für die Pneumonie werden etwa 50.000 Fälle

pro Jahr bei den unter Fünfjährigen angegeben.^{19, 3} Die Gesamtanzahl an Pneumonien für alle Altersgruppen wird auf 63.000 bis 105.000 geschätzt.⁴⁴

Antibiotikaresistenz

Die Standardtherapie bei Vorliegen einer bakteriellen Infektion ist die Therapie mit Antibiotika. Als Therapie der Pneumokokkeninfektionen stehen heute verschiedene Antibiotikagruppen zur Verfügung (erste Wahl: Penicillin G, zweite Wahl: Cephalosporine III und IV). Durch verminderte Antibiotikaempfindlichkeit bzw. -resistenz verschiedener Pneumokokkenstämme, muss immer häufiger auf so genannte Reserveantibiotika, die nur dann eingesetzt werden sollten, wenn keine andere Wahl mehr besteht, zurückgegriffen werden.

Durch eine steigende Antibiotikaresistenz werden vermehrt Antibiotika verwendet, da der verschreibende Arzt bei Ausbleiben des Therapieerfolgs entweder die Dosis erhöhen muss oder aber ein anderes Antibiotikum einsetzt. Das fördert wiederum die Resistenzentwicklung gegen Antibiotika, wodurch die Kolonisierungsrate antibiotikaresistenter Pneumokokkenstämme erhöht und die Verbreitung von resistenten Stämmen unterstützt wird. So wird ein Teufelskreis ausgelöst, der nur durch die Entwicklung neuer Antibiotika oder durch primärpräventive Maßnahmen durchbrochen werden kann.

Weltweit nimmt die Antibiotikaresistenz von Pneumokokken zu. Insbesondere Spanien und Frankreich sind deutlich betroffen. Im weltweiten Vergleich ist die Häufigkeit von antibiotikaresistenten Pneumokokkenstämmen in Deutschland eine der niedrigsten. Multiresistente Pneumokokkenstämme, die gegen mehrere Antibiotika resistent sind, sind sehr selten.^{39, 10} Als Grund für eine geringere Häufigkeit von antibiotikaresistenten Stämmen wird allgemein eine restriktive Antibiotikaverwendung (Verordnungsverhalten!) angenommen. Um diesen Vorsprung behalten zu können, ist es auf längere Sicht jedoch notwendig, prophylaktische Maßnahmen zu ergreifen. Die effektivste prophylaktische Maßnahme gegen Pneumokokkeninfektionskrankheiten ist die Schutzimpfung.

Impfung

Die Entwicklung eines wirksamen Pneumokokkenimpfstoffs war eine große Herausforderung, da wenigstens 90 verschiedene Pneumokokkenserotypen existieren, die unterschiedliche Immunogenitäten, verschiedene Virulenzen und unterschiedliche Prävalenzen aufweisen. Seit mehreren Jahrzehnten ist ein Impfstoff auf dem Markt, der gegen 23 Serotypen gerichtet ist. Allerdings handelt es sich dabei um einen Polysaccharidimpfstoff, der bei Säuglingen und Kindern unter zwei Jahren, die der höchsten Gefährdung durch invasive Pneumokokkeninfektionen ausgesetzt sind, keine adäquate Immunität erzeugen kann. Es wird allgemein angenommen, dass bis zum Ende des zweiten Lebensjahrs das Immunsystem eine nur eingeschränkte Fähigkeit besitzt, gegen bakterielle Kapselpolysaccharide mit einer T-Zell-vermittelten IgG-Antwort und der Bildung von Gedächtniszellen zu reagieren. Stattdessen kommt es zu einer T-Zell-unabhängigen, nicht boosterungsfähigen, kurzfristigen B-Zellantwort mit Bildung von IgM. Mit der Einführung einer neuen Technologie konnte man bakterielle Kapselpolysaccharide mit einem Protein konjugieren. Im Gegensatz zu den Polysaccharidantigenen, können Proteinantigene auch bei Säuglingen und Kleinkindern unter zwei Jahren eine T-Zellantwort stimulieren und so neben der B-Zellantwort auch eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion mit Bildung von IgG und Gedächtniszellen gegen die bakteriellen Kapselpolysaccharide induzieren z.B. ACIP². Auf diese Weise ist ein länger anhaltender Impfschutz erreichbar. Bei der Herstellung eines Konjugatimpfstoffs gegen Pneumokokken war jedoch die Anzahl der Serotypen gegen die der Impfstoff wirkte, auf sieben begrenzt.

Der sieben- bzw. heptavalente Konjugatimpfstoff Prevnar ist nun auch in Europa zugelassen. Die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde in doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien gut belegt. Der Nutzen, die Frage der Notwendigkeit und die damit verbundenen Kosten einer Durchimpfung, aber auch die Frage nach den Auswirkungen einer solchen

Impfstrategie auf die Prävalenz von Pneumokokkenstämmen werden aktuell noch intensiv diskutiert.

4.2.2 Ökonomischer Hintergrund

In der aktuellen Empfehlung der STIKO wird die Impfung mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff nicht generell für alle Kinder, sondern nur bei Vorliegen einer der im Impfplan genannten Indikationen angeraten. Die Liste jener Indikationen bei denen eine Impfung empfohlen wird, wurde erst kürzlich wieder erweitert.³³

Eine generelle Impfeempfehlung für alle Kinder einer Geburtenkohorte trifft rund 730.000 Kinder jährlich.⁴⁷ Da die im Impfkalender der STIKO empfohlenen Impfungen für Kinder in der Regel von den gesetzlichen Krankenkassen finanziert werden, würde eine Ausweitung der Impfeempfehlung eine deutliche Erhöhung der Impfkosten für die Kassen bewirken. Im Jahr 2004 können die Kosten für die Impfung gemäß Vier-Dosen-Impfschema unter Berücksichtigung der gesetzlichen Rabatte mit rund € 220 pro Kind angegeben werden (vgl. Tabelle 7). Hinzu kommen mindestens die Kosten für die Verabreichung der Impfung. Da die dokumentierten Nebenwirkungen gering sind, dürften hier keine weiteren bedeutenden Kosten zu erwarten sein.

Das von der EMEA genehmigte Anwendungsgebiet des Impfstoffs ist die aktive Immunisierung von Säuglingen und Kleinkindern in einem Alter von zwei Monaten bis zwei Jahren gegen durch *Streptococcus pneumoniae* Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F verursachte invasive Erkrankungen (einschließlich Bakteriämie, Sepsis, Meningitis, bakteriämische Pneumonie). Die Inzidenz invasiver Pneumokokkeninfektionen in Deutschland wird für die Zielgruppe aller Kinder unter zwei Jahren auf 19,5 / 100.000 geschätzt. Die im Impfstoff enthaltenen Serotypen sind für rund 60 % der invasiven Pneumokokkeninfektionen verantwortlich. Die Indikationsimpfung wie von der STIKO empfohlen (Stand 2002) ließe gemäß Schätzungen der DAKJ eine Reduktion der IPE von knapp 18 % erwarten. Die Auswirkungen einer Ausweitung der Impfeempfehlung auf alle Kinder werden von der DAKJ mit rund 200 vermiedenen invasiven Pneumokokkeninfektionen fünf bis zehn vermiedenen Todesfällen in der Altersgruppe der unter Zweijährigen angegeben.⁵³

Für Kinder unter zwei Jahren besteht keine alternative Präventionsmaßnahme – Handlungsalternative ist hier das Unterlassen der Impfung und die konservative medizinische Behandlung im Fall einer Infektion. Für Kinder über zwei Jahren steht ein preislich deutlich günstigerer 23-valenter Impfstoff zur Verfügung.

4.3 Fragestellung

Der vorliegende HTA-Bericht soll durch systematische Aufarbeitung publizierter wissenschaftlicher Arbeiten Antwort auf die Frage geben, ob eine Aufnahme der Pneumokokkenkonjugatimpfung für Säuglinge und Kleinkinder als Standardimpfung in den deutschen Impfkalender aus ökonomischer Sicht zu befürworten ist.

Hierzu geht der Bericht vorab der Frage der medizinischen Wirksamkeit des konjugierten Pneumokokkenvakzines nach. Gemäß Fragestellung wird besonderes Augenmerk auf die Wirksamkeit der Impfung bei gesunden Kindern gelegt. Sie sind die Zielgruppe einer allgemeinen Ausweitung der Empfehlung der konjugierten Pneumokokkenimpfung als Standardimpfung gegenüber der derzeitigen Stellung als Indikationsimpfung. Die Effektivität wird im Hinblick auf die in Deutschland vorkommenden Pneumokokkenserotypen beurteilt.

Konkret werden unter medizinischer Perspektive folgende Fragen diskutiert:

- Ist die Effektivität des konjugierten Pneumokokkenimpfstoffs aus medizinischer Sicht erwiesen?
- Inwieweit ist die Effektivität auf Deutschland übertragbar?
- Ist eine Ausweitung der Impfeempfehlung von der derzeitigen Indikationsstellung auf eine generelle Impfeempfehlung für alle Kinder aus medizinischer Sicht zu befürworten?

Der Fokus des gegenwärtigen HTA-Berichts liegt im ökonomischen Bereich. Die publizierte wissenschaftliche Literatur wird im Hinblick auf ökonomische Bewertungen des heptavalenten konjugierten Pneumokokkenimpfstoffs systematisch aufgearbeitet und dargestellt. Vom ökonomischen Standpunkt wird folgender Frage nachgegangen:

- Ist eine Aufnahme der konjugierten Pneumokokkenimpfung für Säuglinge und Kleinkinder als Standardimpfung in den deutschen Impfkalender aus ökonomischer Sicht zu befürworten?

Des Weiteren werden in diesem Bericht folgende ethische und juristische Aspekte anhand der publizierten Literatur sowie der gültigen Gesetzeslage kurz dargestellt und diskutiert:

- Welche ethischen Konsequenzen sind mit einer allgemeinen Ausweitung oder auch Nicht-Ausweitung der Impfeempfehlung verbunden? Welche ethischen Aspekte sind generell bei einer Impfeempfehlung oder Impfpflicht zu berücksichtigen?
- Welche rechtlichen Folgen hat eine allgemeine Ausweitung der Impfeempfehlung?

Die Frage der ethischen Zulässigkeit von Kosten-Nutzen Analysen wird nicht thematisiert.

Der Gegenstand des vorliegenden HTA-Berichts ist die Anwendung konjugierter Pneumokokkenvakzine bei Säuglingen und Kleinkindern. Da zum Zeitpunkt der Berichterstellung nur ein einziger konjugierter Pneumokokkenimpfstoff in Deutschland zugelassen war, beziehen sich die Aussagen auf diesen. Es handelt sich um den heptavalenten konjugierten Pneumokokkenimpfstoff von Wyeth-Lederle, der in Europa unter dem Markennamen Prevenar bzw. in den USA unter Prevnar vertrieben wird. Auf Untersuchungen zu anderen konjugierten Pneumokokkenimpfstoffen wird im Text verwiesen.

4.4 Medizinische Bewertung

4.4.1 Methodik

4.4.1.1 Suchstrategie und Datenquellen

Die Suchstrategie beinhaltete folgende Schlagwortgruppen: „Erreger“, „Impfen“, „Ökonomie“, „HTA“, „Medizinische Studiendesigns“, „Übersichtsarbeiten“, „Epidemiologie“, „Deutschland“. Jede Schlagwortgruppe enthält einzelne Begriffe, die jeweils mit ODER verknüpft werden. Die Verknüpfung der einzelnen Gruppen untereinander erfolgte in vier großen Blöcken:

- a) „Erreger“ UND „Impfen“ UND „Medizinische Studiendesigns“ UND „Übersichtsarbeiten“
- b) „Erreger“ UND „Impfen“ UND „Ökonomie“
- c) „Erreger“ UND „Impfen“ UND „HTA“
- d) „Erreger“ UND „Epidemiologie“ UND „Deutschland“

Für das Endergebnis wurden die Ergebnisse der Blöcke a) bis d) mit ODER verknüpft.

Die Suche erfolgte in 29 Datenbanken. Dabei wurde in fünf Datenbanken eine reduzierte Suchstrategie angewendet, die der anderen Verschlagwortung in diesen Datenbanken Rechnung trägt. Eine detaillierte Liste der in die Suche einbezogenen Datenbanken und die genaue Aufzählung bzw. Formulierung der Suchbegriffe kann dem Anhang entnommen werden.

Bei der Literatursuche fanden sich insgesamt 1.884 Zusammenfassungen.

In einem weiteren Schritt wurden aktuelle epidemiologische Daten bei der ESPED erhoben.

Zusätzlich wurden über Handsuche vier Artikel zur Erläuterung des medizinischen Hintergrunds ergänzt.

4.4.1.2 Selektionskriterien

Für die dem medizinischen Teil zufallenden Zusammenfassungen wurden folgende Selektionskriterien verwendet:

Ausschlusskriterien

- Studien zu anderen medizinischen Themengebieten
- Studien am Tiermodell
- Studien mit Schwerpunkt Personen > 60 Jahre
- Studien zu anderen Pneumokokkenvakzinen (23-valent, Pneumovax, neun-, elf- und 14-valente konjugierte Impfstoffe)
- Studien, die (vorwiegend) andere Impfstoffe behandeln
- Studien zur Steigerung der Durchimpfungsraten
- Studien mit Fokus auf Pneumokokkenimpfung bei Vorerkrankungen
- Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert wurden

Einschlusskriterien

- Studien zu Pneumokokkenerkrankungen bzw. Pneumokokkenvakzinen mit Schwerpunkt Kinder und Jugendliche. Ging diese Information aus der Zusammenfassung nicht hervor, wurde die Studie eingeschlossen.
- Studien zu Prevenar, Prevnar und Konjugatimpfstoff, wenn heptavalent. Ging diese Information aus der Zusammenfassung nicht hervor, wurde die Studie eingeschlossen.
- Rein epidemiologische Studien wurden nur bei geographischem Bezug auf Deutschland eingeschlossen.

296 Zusammenfassungen blieben nach der Selektion zur Durchsicht im Volltext übrig.

17 Volltexte konnten nicht geliefert werden. Einer der gelieferten Volltexte war unvollständig, 28 angeforderte Texte wurden ausschließlich als Zusammenfassungen bzw. Poster geliefert. Diese mussten ausgeschlossen werden. 42 Texte wurden der „verwendeten Literatur“ (d.h. Hintergrundliteratur) zugeordnet. Darunter waren epidemiologische Studien zu Deutschland bzw. zu Mitteleuropa, Artikel die, den medizinischen Hintergrund beleuchten, Artikel zu medizinischen Richtlinien, Untersuchungen mit Fokus auf die verschiedenen durch Pneumokokken hervorrufbaren Krankheiten und Arbeiten mit methodischen Hinweisen. Für die zu bewertende Literatur wurden anhand der Selektionskriterien in Tabelle 1 neun Studien ausgewählt.

Das Literaturverzeichnis enthält alle durchgesehenen Volltexte, geteilt in die Gruppen „bewertete“, „verwendete“ und „ausgeschlossene“ Literatur.

Tabelle 1: Einschlusskriterien für die Auswahl bewerteter medizinischer Studien.

Allgemein

- Publikationszeitraum: Januar 1999 bis Juli 2004
- Sprache: deutsch oder englisch
- Ausschluss: Duplikate

Demographische Faktoren

- Gesunde Kinder und Jugendliche als Zielgruppe der Intervention

Interventionen

- Impfung mit Prevnar bzw. dem siebervalenten Impfstoff

Ergebnisparameter

- Erkrankungen
- Veränderung der Besiedelung

Studiendesigns

- Randomisierte Studien mit Kontrollgruppe zuzüglich etwaiger Vor- und Folgepublikationen
- Studien, die sich auf Deutschland beziehen

Quelle: ÖBIG.

4.4.1.3 Bewertung der Studienqualität

Nach der Selektion blieben neun bewertete Studien, die den oben genannten Selektionskriterien entsprechen. Die eingeschlossenen Primärstudien wurden hinsichtlich Studiendesign und Evidenzgrad bewertet. Höchste Evidenz kommt dabei randomisierten, kontrollierten Studien zu.

Die Selektion der Studien anhand der obigen Kriterien wurde von zwei Autoren unabhängig voneinander durchgeführt.

4.4.1.4 Datenauswertung und -synthese

Die Ergebnisse der ausgewählten Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagen analysiert und in Textform eingearbeitet. Die Daten der ESPED-Jahresberichte wurden graphisch dargestellt. Die wesentlichsten Daten der KPT wurden als Tabelle präsentiert.

4.4.2 Ergebnisse

4.4.2.1 Wirksamkeit des Pneumokokkenkonjugatimpfstoff PREVENAR (7VPnC)

Die zwei wichtigsten Studien, die die Wirksamkeit von Prevenar darlegen, sind in Kalifornien (KPT) und in Finnland (FinOm-Studie) durchgeführt worden.

KPT

Die Wirksamkeit des 7VPnC-Impfstoffs wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie an 37.868 gesunden Kleinkindern in 23 medizinischen Zentren in Nordkalifornien geprüft. Im zweiten, vierten, sechsten und zwölften bis 15. Lebensmonat erhielten die Probanden jeweils eine Dosis des 7VPnC oder einen Konjugatimpfstoff gegen Meningokokken. Der primäre Endpunkt war eine IPE, die durch eine Blutkultur nachgewiesen sein musste. Der sekundäre Endpunkt war Mittelohrentzündung, die jedoch nur fallweise über eine Kultur nachzuweisen war.⁷⁰

Tabelle 2: Wirksamkeit von Prevenar gegen invasive Pneumokokkenerkrankung.

Kontrollgruppe	18.941
Verumgruppe "Intention-To-Treat"	18.927
Verumgruppe per Protokoll*	10.940
Primärer Endpunkt	Invasive Pneumokokkenerkrankung.
Wirksamkeit für abgedeckte Serotypen per Protokoll	97,4 (CI 95 %: 82,7 - 99,9) p < 0,001
Wirksamkeit für abgedeckte Serotypen "Intention-To-Treat"	93,9 (CI 95 %: 79,6 - 98,5) p < 0,001
Wirksamkeit für alle Serotypen "Intention-To-Treat"	89,1 (CI 95 %: 73,7 - 95,8) p < 0,001

CI 95 % = Konfidenzintervall 95%.

Stand: 20-04-1999.

Quelle: Siehe 70 im Literaturverzeichnis.

In einem Beobachtungszeitraum von 4,5 Jahren zeigte der 7VPnC gegen Kapseltypen, die im Impfstoff enthalten waren, eine Wirksamkeit von 97,4 % gegen invasive Infektionen. Die „Intention-To-Treat“-Analyse ergab eine Wirksamkeit von 93,9 %. Gegenüber allen beobachteten Pneumokokkentypen wurde in der „Intention-To-Treat“-Analyse eine Wirksamkeit von 89,1 % beobachtet. Alle Ergebnisse waren hochsignifikant (p < 0,001). Insgesamt kam es zu einer Reduktion aller Mittelohrentzündungen „per Protokoll“ um 7 % bzw. „Intention-To-Treat“ von 6,4 %. Die Zahl der Paukenröhrchenimplantate (eine Therapie bei häufig wiederkehrender Mittelohrentzündung) wurde bei geimpften Kindern um 20,1 % (per Protokoll) bzw. um 20,3 % (Intention-To-Treat) gesenkt.⁷⁰ In einer Nachbeobachtung wurde die Reduktion der Mittelohrentzündungen von 5,8 % bis 6,6 % angegeben.⁷⁵ Eine genaue Angabe, wie viele Mittelohrentzündungen vermieden werden können, ist wegen der schwierigen Diagnostik, der Vielzahl der verwendeten Definitionen der Erkrankung als Endpunkt sowie der Mehrfachanalysen bezogen auf Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit offenbar nicht möglich. Allgemein kann ein Wert zwischen 5 und 10 % angenommen werden.

In einer Subanalyse wurde die Wirkung auf Pneumonie untersucht. Das Studiendesign war aufgrund der Datenlage (Pneumonie wurde retrospektiv aus den Krankengeschichten eruiert; die statistische Aussagekraft der KPT war nicht auf eine solche Auswertung ausgelegt) bei dieser Analyse nur begrenzt aussagekräftig. Nichts desto weniger konnte ein Rückgang der Pneumonie beschrieben werden (23,4 % bei Kindern unter zwei Jahren)⁷³, der plausibel scheint.

Die langfristigen Beobachtungen der Studienpopulation, insbesondere um auch die indirekten Wirkungen der Impfung zu analysieren, zeigen eine signifikante Reduktion der Inzidenz von IPE in fast allen Altersgruppen (Eltern und Großelterngeneration) sowie ein signifikantes Absinken der prozentuellen Anteile an antibiotikaresistenten Stämmen. Eine signifikante Verschiebung (Replacement) der Serotypen (d.h., dass bestimmte Serotypen, die durch die Impfung nicht erfasst sind, sich überproportional vermehren und so den Impferfolg vereiteln könnten) wie im Vorfeld der Untersuchungen befürchtet, konnte nicht festgestellt werden.^{75, 72, 71}

FinOm-Studie

In Finnland wurde in einer doppelblinden, randomisierten Studie die Wirksamkeit von zwei verschiedenen Pneumokokkenkonjugatimpfstoffen zur Prophylaxe der Mittelohrentzündung untersucht. Die gesunden Kinder erhielten im Alter von zwei, vier, sechs und zwölf Monaten entweder einen Impfstoff gegen Hepatitis B oder den 7VPnC-CRM- bzw. den 7VPnC-OMP-Impfstoff. Primärer Endpunkt war die Anzahl der Episoden von Mittelohrentzündung, die eine Kultur bestätigte.⁷⁴

In die 7VPnC-CRM-Untersuchungsgruppe waren 786 Kinder eingeschlossen. Die Definition der Mittelohrentzündung erfolgte klinisch, die Proben für die Kultur wurden mittels Paracentese abgenommen.

In 271 (23 %) von etwa 1.177 beobachteten Episoden von Mittelohrentzündungen wurden durch eine Kultur Pneumokokken bestätigt. Die Wirksamkeit zur Prophylaxe der Mittelohrentzündung durch einen der im Impfstoff enthaltenen Serotypen lag bei 57 %. Die Wirksamkeit war für die einzelnen Serotypen unterschiedlich und reicht von 25 % für den Serotyp 19F bis zu 84 % für den Serotyp 6B. Die Gesamtanzahl der durch Pneumokokken bedingten Fälle wurde um 34 % reduziert. Insgesamt konnte die Zahl der Mittelohrentzündungen um 6 % gesenkt werden.⁷⁴

Die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Untersuchung ist durch die Definition der Episoden und die für eine so tiefgehende epidemiologische Analyse kleine Untersuchungsgruppe limitiert. Allerdings, bestätigen die Ergebnisse der FinOm-Studie, die deutlich schärfere Diagnosekriterien für die Mittelohrentzündung als die KPT angelegt hat, die Resultate der viel größer angelegten KPT. Daher können die Ergebnisse der FinOm-Studie als plausibel gelten.

4.4.2.2 Weitere Studien

Mehrere Jahre nach der Einführung in den USA konnten dort die Auswirkungen der Impfung bereits beobachtet werden. In einer groß angelegten Beobachtungsstudie einer 16 Millionen-Population, mit insgesamt 11.992 bestätigten IPE im Zeitraum von 1999 bis 2001, konnte ein signifikanter Rückgang der Inzidenz festgestellt werden. Erwartungsgemäß war der Rückgang insbesondere bei den unter zwei Jahre alten Säuglingen und Kindern am stärksten (78 %), doch konnte gezeigt werden, dass auch nicht-geimpfte Erwachsene, insbesondere in der Altersgruppe ab 65 Jahren, profitieren (möglicherweise indirekte Wirkung der Impfung).⁷⁸

Der gleichzeitig beobachtete Anstieg von Erkrankungen durch Serotypen, die nicht durch die Impfung abgedeckt waren, war zwar nicht signifikant⁷⁸, in einer anderen US-amerikanischen Arbeit wurde jedoch so ein Anstieg, der als Zeichen eines Replacements interpretiert werden könnte, ebenfalls erfasst.¹⁸ Ob es sich um eine echte Neubesiedelung oder um eine Demaskierung von bereits vorher vorhandenen Serotypen handelt (die sich jetzt leichter ausbreiten können), bleibt ungewiss. Eine Neubesiedelung durch nicht im Impfstoff vorhandene Typen, das Replacement, das durch antibiotikaresistente Stämme erfolgt, könnte den gesamten Impferfolg

gefährden und die Idee der Prävention konterkarieren.³⁸ Daher wird man diese Entwicklung scharf beobachten müssen.²⁷

Als weitere Gefahr wurde die Möglichkeit dargestellt, dass die Basis der epidemiologischen Untersuchungen, die im Vorfeld der Entwicklung des Impfstoffs durchgeführt wurden, verzerrt war. Da es keine validen Aussagen über die wirkliche Verteilung der Serotypen außerhalb der Studienpopulationen gibt, besteht die Möglichkeit, dass in einigen Regionen eine gänzlich andere Serotypenverteilung vorliegt, von der ausgehend ein Replacement erfolgen kann.⁸

4.4.2.3 Nebenwirkungen und Dauer des Impfschutzes

Grundsätzlich wurde die Impfung gut vertragen und zeigt, verglichen mit anderen Impfungen, keine gesteigerte, klinisch relevante Nebenwirkungsrate. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe, gab es vermehrt lokale Schwellungen, Rötung und Empfindlichkeit. Fieber größer / gleich 38 °C wurde signifikant häufiger erfasst.^{70, 74} Bei gleichzeitiger Gabe mit der routinemäßigen DTaP-IPV-Hib-Impfung wurde vermehrt Fieber nur bei der ersten Teilimpfung beschrieben.³⁰ Die beobachteten Fieberzustände waren jedoch nicht von wesentlicher klinischer Relevanz, da sie selten über 39 °C lagen.^{70,74, 30}

In der vorliegenden medizinischen Literatur gibt es keinen Hinweis, wie lange der Impfschutz bei per-Protokoll-geimpften Kindern andauert. Es wird daher empfohlen, die Veränderungen nach Einführung des Impfstoffs und der generellen Impfpflichtung in den USA¹ genau zu beobachten.²⁷

4.4.2.4 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland

Aufgrund der damals noch begrenzten Erfahrungen mit Prevenar, des befürchteten Replacements durch nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen sowie deren unklares, langfristiges krankheitsauslösendes Potenzial, der unterschiedlichen Serotypenprävalenz und der damit verbundenen geringeren Wirksamkeit durch den Impfstoff sowie der nicht bekannten Kompatibilität mit anderen Mehrfachimpfstoffen wurde eine selektive Impfpflichtung für Risikogruppen ausgesprochen.³ Diese selektive Impfpflichtung war insbesondere auch dadurch möglich, da Deutschland noch wenig Probleme mit antibiotikaresistenten Pneumokokkenstämmen hat.¹⁹

In den letzten Jahren wurde die Wirksamkeit von Prevenar weiter untersucht. Ursprünglich wurde angenommen, dass die Wirksamkeit gegen IPE durch unterschiedliche Prävalenz der Serotypen in Deutschland verglichen mit den USA, um mehr als 20 Prozentpunkte geringer ist. Dieser Wert wurde nun auf 14 bis 17 Prozentpunkte reduziert, sodass man von einer Wirksamkeit (über alle Serotypen gemeinsam) in Deutschland von 71 % ausgeht. Die Hoffnung, der in Aussicht gestellte elfvalente Impfstoff würde die Wirksamkeit deutlich erhöhen, hat sich im Rechenmodell nicht bestätigt.^{77, 76, 3} Zudem wurde gezeigt, dass die Gabe von Prevenar mit der Standard DTaP-IPV-Hib-Impfung möglich ist, so dass im Fall einer Impfung keine wesentlichen zusätzlichen Belastungen des Kindes sowie zusätzliche Arztbesuche nötig wären.³⁰

4.4.3 Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen

Prevenar ist ein hoch wirksamer Impfstoff gegen IPE, die durch jene Serotypen, die durch den Impfstoff direkt oder indirekt (Kreuzreaktivität!) abgedeckt sind, ausgelöst werden. Da diese Serotypen für die überwiegende Mehrzahl an IPE verantwortlich sind, kann eine Impfung fast alle IPE verhindern. Zudem wird die Besiedelung mit den erfassten Keimen deutlich reduziert, was in weiterer Folge zur Herdenimmunität führen und auch Erwachsene (insbesondere ältere) von der Impfung profitieren lassen kann. Auch, wenn angenommen werden muss, dass die in den Studien dargestellte Effektivität aufgrund unterschiedlicher Serotypenverteilung in Deutschland geringer ist, sollte Prevenar auch in Deutschland hoch wirksam sein. Aus diesem Grund wäre eine generelle Impfung zu empfehlen.

Als Impfstoff gegen Mittelohrentzündung, eine typische lokale Pneumokokkenerkrankung, ist Prevenar nur von untergeordneter Bedeutung. Einerseits ist die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen Pneumokokken hier deutlich geringer, andererseits werden nur wenige Mittelohrentzündungen durch Pneumokokken allein ausgelöst. Prevenar ist daher definitiv kein Impfstoff gegen Mittelohrentzündung.

Bakterielle Infektionen werden mit Antibiotika behandelt. Wenn Antibiotika ihre Wirksamkeit gegen bakterielle Erkrankungen verlieren, spricht man von einer Antibiotikaresistenz des Erregers. Vermutlich durch eine restriktive Antibiotikaabgabe sind in Deutschland antibiotikaresistente Pneumokokkenstämme selten. Anders ist die Situation in Frankreich oder Spanien, wo auf Pneumokokkenerkrankungen kaum mehr mit wirksamen Antibiotika reagiert werden kann. Da im Rahmen der europäischen Einigung die Grenzen immer durchlässiger werden, besteht theoretisch die Gefahr, dass solche antibiotikaresistenten Pneumokokkenstämme sich nach Deutschland ausbreiten werden. Wie schnell das gehen wird, ist allerdings nicht abzuschätzen. Um dieser Gefahr zu entgehen, kann versucht werden, die Ansteckung mit diesen Stämmen durch eine Schutzimpfung zu vermeiden. Das würde eine generelle Impfpflichtung nötig machen.

Die zurzeit ungeklärte Frage ist, ob durch die Impfung gegen sieben von etwa 90 Serotypen nicht die Ausbreitung der bleibenden 83 Serotypen gefördert wird. Es sind kaum Informationen vorhanden, die belegen können, dass es innerhalb der bleibenden 83 Serotypen nicht auch viele antibiotikaresistente Stämme gibt, die möglicherweise sogar schwerere Krankheitsbilder auslösen könnten. Zwar ist das eher unwahrscheinlich, kann aber auch nicht ausgeschlossen werden. Gewissheit wird in diesem Punkt erst nach Jahren bestehen können und auch nur dann, wenn die epidemiologischen Daten der Pneumokokkenerkrankungen inklusive der Serotypenbestimmung flächendeckend und standardisiert erfasst werden.

Zusammenfassend ist daher aus medizinischer Sicht eine generelle Schutzimpfung mit Prevenar dann zu empfehlen, wenn man damit das gesundheitspolitische Ziel, die Antibiotikaresistenzen bei den Pneumokokken nicht anwachsen zu lassen, verfolgt. Aktuell sind noch fast alle in Deutschland verwendeten Antibiotika gegen IPE wirksam, sodass nicht von einem akuten Handlungsbedarf ausgegangen werden muss. Diese Situation kann die Möglichkeit bieten, die Replacementphänomene in Ländern, die bereits eine generelle Impfpflichtung ausgesprochen haben, zu beobachten und verstärkt epidemiologische Daten im Bundesgebiet zu sammeln. Sollte es allerdings zu einer Ausbreitung von antibiotikaresistenten Pneumokokkenstämmen kommen, muss sofort mit einer generellen Impfpflichtung reagiert werden.

4.5 Ökonomische Bewertung

4.5.1 Methodik

4.5.1.1 Suchstrategie und Datenquellen

Die Suchstrategie ist im Anhang abgebildet. Sie enthält verschiedene Schlagwortgruppen, für den ökonomischen Teil der Fragestellung sind die Kombinationen

- „Erreger“ UND „Impfen“ UND „Ökonomie“ sowie
- „Erreger“ und „Impfen“ und „HTA“

relevant.

Die Suchstrategie für die Cochrane Library ist aufgrund der Verschlagwortung dieser Datenbank einfacher gefasst, sie findet sich ebenfalls im Anhang.

Die Suche erfolgte in 29 teils medizinischen, teils ökonomischen Datenbanken.

Die einzelnen Suchbegriffe, sowie die Liste der Datenbanken können dem Anhang entnommen werden.

Wie bereits erläutert, fanden sich bei der Literatursuche insgesamt 1.884 Zusammenfassungen.

4.5.1.2 Selektionskriterien

Für die dem ökonomischen Teil zufallenden Zusammenfassungen wurden folgende Selektionskriterien verwendet:

Ausschlusskriterien

- Ökonomische Artikel, die vorwiegend andere Vakzine bewerten
- Ökonomische Untersuchungen zu Pneumokokkenvakzinen und -erkrankungen bei Erwachsenen
- Ökonomische Studien zu anderen Pneumokokkenvakzinen

Einschlusskriterien

- Publikationssprache deutsch oder englisch
- Ökonomische Untersuchungen zu Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Ging diese Information aus der Zusammenfassung nicht hervor, wurde die Studie eingeschlossen.
- Ökonomische Untersuchungen zu Prevenar, Prevnar und heptavalenten Pneumokokkenvakzinen. Ging diese Information aus der Zusammenfassung nicht hervor, wurde die Studie eingeschlossen.

Artikel, die aufgrund mangelnder Information, wie fehlende Zusammenfassung oder fehlende Angabe der Autoren, nicht auszuschließen waren, wurden als Volltext bestellt.

Nach Selektion der Zusammenfassungen anhand dieser Kriterien wurden 55 Volltexte geordert. Zum Zeitpunkt des Endberichts lagen 46 Volltexte vor, sieben der angeforderten Artikel waren nicht im Volltext verfügbar. Weitere zwei Artikel konnten aufgrund der Zusammenfassung ausgeschlossen werden.

Nach Sichtung der Volltexte wurden 20 Artikel anhand obiger Kriterien, sowie aufgrund von Doppelbestellungen ausgeschlossen.

Im Anhang finden sich Listen der ein- bzw. ausgeschlossenen Literatur.

Die Volltexte wurden gemäß den Selektionskriterien aus Tabelle 3 sortiert. Zwölf Publikationen wurden für eine weitere Bewertung ausgewählt, 14 Studien wurden als Hintergrundinformation verwendet. Die Auswahl gemäß den Selektionskriterien wurde von zwei Autoren unabhängig voneinander durchgeführt.

Des Weiteren wurde die verwendete Literatur um allgemeine ökonomische Hintergrundliteratur ergänzt.

Tabelle 3: Selektionskriterien für die Auswahl zu bewertender ökonomischer Studien.

Allgemein
- Publikationszeitraum: Januar 1999 bis Juli 2004
- Sprache: deutsch oder englisch
Demographische Faktoren
- Kinder und Jugendliche als Zielgruppe der Intervention
- Fokus: Kinder und Jugendliche, die nicht den Indikationskriterien unterliegen
Interventionen
- Ökonomische Untersuchungen zu Impfungen mit dem heptavalenten konjugierten Pneumokokkenvakzin (Prevenar, Prevar) im Vergleich mit dem Unterlassen der Intervention oder dem Setzen einer anderen Intervention (z.B. Meningokokkenimpfung)
- Ökonomische Untersuchungen zu Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern (Unterlassen der Intervention)
Ergebnisparameter
- Ökonomische Untersuchungen, denen klinische Endpunkte als Ergebnisparameter (wie verhinderte invasive Pneumokokkenerkrankungen, verhinderte Todesfälle infolge invasiver Pneumokokkenerkrankungen) zugrunde liegen.
- Ökonomische Untersuchungen, die Kosten pro LYG oder Kosten pro QALY ausweisen.
Studiendesigns
- Kosten-Wirksamkeits- bzw. Kosten-Nutzwert- bzw. Kosten-Nutzen-Analysen
- Ökonomische Untersuchungen basierend auf Modellrechnungen
- Ökonomische Untersuchungen basierend auf Ergebnissen klinischer Studien
LYG = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätsbereinigtes Lebensjahr.

Quelle: ÖBIG.

4.5.1.3 Bewertung der Studienqualität

Zwölf Publikationen wurden gemäß der von Drummond et al. empfohlenen „Zehn-Punkte Checkliste für die Bewertung von ökonomischen Evaluationen“ geprüft.⁵⁰ Da für ökonomische Studien keine einheitlichen Bewertungskriterien vorliegen, wird die Checkliste als Hilfestellung bei der qualitativen Bewertung ökonomischer Modellrechnungen herangezogen.

Die Zehn-Punkte-Checkliste enthält folgende Bewertungskriterien:

1. Wurde eine ausreichend formulierte und beantwortbare Frage gestellt?
Wurden sowohl Kosten und Effekte untersucht? Wurden Alternativen verglichen? Wurde die Perspektive für die Analyse genannt?
2. Wurden die konkurrierenden Alternativen ausreichend beschrieben?
Wurden beispielsweise alle relevanten Alternativen erwähnt?
3. Wurde die Wirksamkeit der Maßnahme begründet?
Wurden die Ergebnisse auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien gewonnen?
Wurde reflektiert, was unter Alltagsbedingungen geschieht? Wurden Beobachtungsstudien herangezogen?
4. Wurden alle wesentlichen und relevanten Kosten sowie Wirkungen für jede Alternative identifiziert?
Wurden alle relevanten Perspektiven aufgeführt? (Hierzu zählen die volkswirtschaftliche Sichtweise, die Standpunkte des Finanziers der Gesundheitsdienstleistung und der Patienten)? Wurden Kapital- sowie Umsetzungskosten berücksichtigt?
5. Wurden Kosten und Wirkungen in physischen Einheiten aufgeführt?
Beispielsweise Anzahl Pflegestunden, Anzahl Arztbesuche, Anzahl verordnete Medikamente, entgangene Produktivität pro Stunde oder Tag, verwendete Preise / Kosten.
6. Wurden Kosten und Wirkungen glaubwürdig bewertet?
Wurden Marktpreise herangezogen? Wenn ja, welche? Wurden administrative Preise (Tarife) herangezogen? Woher stammen die Kostendaten?
7. Wurden Kosten und Wirkungen für unterschiedliche Zeithorizonte angepasst?
Wurden Kosten und Wirkungen, die in der Zukunft anfallen, auf den gegenwärtigen Wert diskontiert? Wurde der Diskontsatz angegeben und argumentiert, warum dieser verwendet wurde?
8. Wurde eine inkrementelle Analyse der Kosten und Wirkungen der Alternativen durchgeführt? Wurden beispielsweise zusätzliche bzw. inkrementelle Kosten einer Alternative mit der anderen verglichen?
9. Wurden Untersuchungen zur Validität der Abschätzungen von Kosten und Wirkungen durchgeführt?
Wurden eine Sensitivitätsanalyse oder angemessene statistische Analysen durchgeführt?
10. Beinhaltet die Studie alle für Anwender relevanten Fragestellungen?
Wurden beispielsweise Kostenwirksamkeitsverhältnisse dargestellt? Wurden die Ergebnisse mit anderen Autoren verglichen und mögliche Abweichungen diskutiert? Wurde

angesprochen, ob die Ergebnisse auf andere Settings übertragbar sind? Diskutierte die Studie andere relevante Fragestellungen z.B. ethische? Wurden Angelegenheiten der Umsetzung diskutiert? Welche finanziellen Auswirkungen sind zu erwarten?

Der konjugierte Pneumokokkenimpfstoff wurde 2000 für den amerikanischen und 2001 für den europäischen Markt erstmals zugelassen. Die vorliegenden Kosten-Wirksamkeits-Analysen sind aus den Jahren 1999 bis 2004. In diesem Zeitraum waren nationale Richtlinien zur ökonomischen Evaluation medizinischer Maßnahmen schon etabliert, insofern weisen die meisten Studien eine gute Qualität auf. Keine erfüllt jedoch alle Punkte der Checkliste. Eine Arbeit stellte die Kostenannahmen zwar transparent dar. Diese waren jedoch unvollständig, des Weiteren wurden keine Kostenanpassung und Diskontierung vorgenommen. Diese Untersuchung wurde von der näheren Bewertung ausgeschlossen. Die Einschränkungen der anderen Studien gemäß Checkliste werden in den Ergebnissen präsentiert.

4.5.1.4 Datenauswertung und -synthese

Die bewertete Literatur wurde hinsichtlich wichtiger Parameter in tabellarischer Form aufgearbeitet (Ziel, Land, Intervention, Handlungsalternative, Studiendesign, Ergebnisparameter, umfasster Zeitraum, Perspektive, Datenquellen, Auftraggeber / finanzielle Unterstützung, berücksichtigte Erkrankungen, eingeschlossene Kosten, Diskontrate, Sensitivitätsanalyse, Ergebnisse, Schlussfolgerungen der Autoren) und finden sich im Anhang unter den „Tabellen zur ökonomischen Bewertung“ wieder.

Relevante Ergebnisparameter wurden in einer Übersichtstabelle festgehalten. Sie bildet die in den Studien ermittelten Kosten-Wirksamkeits-Ergebnisse oder Kosten-Nutzwert-Ergebnisse gegliedert nach Ländern, eingenommener Perspektive sowie Zielgruppe der Intervention ab.

Es werden zwei Perspektiven präsentiert: Die Sicht des Gesundheitswesens (dieser allgemeine Begriff wurde gewählt, um den unterschiedlichen Gesundheitssystemen Rechnung zu tragen, es kann sich dabei um eine Krankenversicherung, einen staatlichen Gesundheitsdienst oder eine andere Formen der Gesundheitsversorgung handeln) stellt die Kosten der Intervention vom Standpunkt des Leistungserstatters dem Nutzen in Form von vermiedenen Kosten für Erkrankungen, die gemäß Leistungskatalog zu finanzieren wären, gegenüber. Die volkswirt- oder gesamtgesellschaftliche Sichtweise berücksichtigt die Kosten einer Intervention, die der Volkswirtschaft entstehen (z.B. zusätzliche Steuermittel für die Erhaltung von Krankenhäusern) und stellt sie dem monetär bewerteten Nutzen (z.B. geringere Arbeitsausfallszeiten der Betreuungspersonen aufgrund weniger Erkrankungsfälle oder geringerer Bedarf an sonderpädagogischen Schulplätzen aufgrund vermiedener Erkrankungen mit möglicher Defektheilung) für die Gesellschaft gegenüber.

Aufgrund der Bedeutung in den Modellrechnungen wurde der Preis für eine Dosis Prevenar, die für die Modellrechnung angenommen wurde, ebenfalls ausgewiesen.

Alle Modellrechnungen ermitteln die Kosteneffektivität für jene Gruppe von Kindern, die bei Verabreichung der ersten Teilimpfung jünger als sieben Monate sind und gemäß Impfschema vier Dosen zur vollen Immunisierung erhalten. Diese Gruppe wird im Folgenden als primäre Zielgruppe bezeichnet. Einige Studien ermitteln auch die Kosteneffektivitäten für die Impfung von Kindern, die bei Erhalt der ersten Teilimpfung älter als sieben Monate sind. Diese Gruppen werden unter dem Begriff Catch-up-Varianten zusammengefasst. Gemäß Herstellerangaben benötigen diese Kinder, je nach Alter zwischen ein und drei Dosen zur Erreichung genügender Immunität. Das Impfschema findet sich im Anhang (siehe Tabelle 6) Zu den wichtigen Ergebnisparametern zählen die Kosten pro LYG – ein rein quantitativer Ergebnisparameter, der die Nettokosten der Intervention den durch die Behandlung gewonnen Lebensjahren gegenüberstellt (Anzahl vermiedener Erkrankungen mit Mortalitätsrisiko). Ein weiterer Ergebnisparameter sind die Kosten pro QALY – hier findet der Zustand, in dem der Patient durch die Intervention Lebensjahre verbringt, Einfluss. Die Qualität der Lebensjahre wird auf

einer Skala zwischen 0 und 1 bewertet, ein Lebensjahr mit starken gesundheitlichen Einschränkungen wird geringer gewertet, als ein Jahr in voller Gesundheit.

Die Ergebnisparameter der bewerteten Studien werden gegenübergestellt und diskutiert.

Eine Kosten-Wirksamkeits-Analyse für Deutschland wurde ebenfalls evaluiert, ihre Resultate werden ausführlich diskutiert.

4.5.2 Ergebnisse

Elf Kosten-Wirksamkeits- bzw. Kosten-Nutzwert-Analysen wurden in tabellarischer Form aufgearbeitet. Sie finden sich im Anhang. Die wichtigsten Ergebnisse jener Studien, die die Kosteneffektivität pro LYG bzw. QALY ermittelt haben, werden in Tabelle 4 dargestellt. Die Aufstellung soll einen schnellen Überblick der ökonomischen Ergebnisse zu der Immunisierung von Kindern mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff bieten.

Tabelle 4: Ergebnisse zur Kosten-Wirksamkeit einer Immunisierung von Kindern mit dem heptavalenten Pneumokokkenvakzin gemäß Impfschema – Überblick.

Studie / Land	Perspektive	Zielgruppe [§]	Preis pro Dosis / PCV7 ^{§§,*}	Inkrementelle Kosteneffektivität € pro QALY bzw. LYG	Break-Even-Preis in Euro*
Asensi et al.⁷⁹					
A Pharmacoeconomic Evaluation of 7-valent Pneumococcal Vaccine in Spain.					
Spanien	Gesundheitswesen Volkswirtschaft (direkte und indirekte Kosten)	Primäre Zielgruppe	€ 48,56 ⁺	€ 60.300 / LYG** Kostensparend	29,90 ⁺ 56,90 ⁺
	Gesundheitswesen Volkswirtschaft (direkte und indirekte Kosten)	Catch-up-Varianten		-	36,10 ⁺ - 52,30 ⁺ 69,20 ⁺ - 96,50 ⁺
Bos et al.⁸⁰					
Epidemiologic Impact and Cost-Effectiveness of Universal Infant Vaccination with a 7-valent Conjugated Pneumococcal Vaccine in the Netherlands.					
Niederlande	Volkswirtschaft (direkte und indirekte Kosten)	Primäre Zielgruppe	€ 40,-	€ 71.250 / QALY** € 82.700 / LYG**	15,80 ⁺⁺
Butler et al.⁸¹					
The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia.					
Australien	Volkswirtschaft (direkte Kosten)	Primäre Zielgruppe	€ 51,77	€ 132.380 / LYG**	8,90
Claes; Schulenburg⁸²					
Cost Effectiveness of Pneumococcal Vaccination for Infants and Children with the Conjugate Vaccine PnC-7 in Germany.					
Deutschland	Gesundheitswesen Volkswirtschaft (direkte und indirekte Kosten)	Primäre Zielgruppe	€ 69,02	€ 72.866 / LYG** Kostensparend	- -
De Wals et al.⁸³					
Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada.					
Kanada	Gesundheitswesen Volkswirtschaft (direkte und indirekte Kosten)	Primäre Zielgruppe	€ 36,66	- € 78.380 / LYG** € 73.325 / QALY**	3,80 19,00
	Volkswirtschaft (direkte und indirekte Kosten)	Catch-up-Varianten		€ 130.215 / - € 151.710 / LYG** € 127.690 / - € 150.440 / QALY**	-

Fortsetzung Tabelle 4

Ess et al. ⁸⁴					
Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland.					
Schweiz	Gesundheitswesen	Primäre Zielgruppe	€ 65,10	€ 25.840 / QALY	-
	Volkswirtschaft (direkte Kosten)			€ 23.480 / QALY	-
	Gesundheitswesen	Catch-up Varianten		€ 22.095 / -	-
	Volkswirtschaft (direkte Kosten)			€ 106.530 / QALY	-
			€ 20.315 / -	-	
				€ 106.530 / QALY	-
Lebel et al. ⁸⁶					
A Pharmacoeconomic Evaluation of 7-valent Pneumococcal Vaccine in Canada.					
Kanada	Gesundheitswesen	Primäre Zielgruppe	€ 42,67	€ 97.720 / LYG**	31,00 ⁺
	Volkswirtschaft (direkte und indirekte Kosten)			€ 18.510 / LYG bzw. € 49.800** / LYG	17,10 ⁺
	Gesundheitswesen	Catch-up-Varianten		-	22,70 ⁺
	Volkswirtschaft (direkte und indirekte Kosten)			-	34,10 ⁺
			-	40,50 ⁺ 59,40 ⁺	
Lieu et al. ⁸⁷					
Projected Cost-effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccination of Healthy Infants and Young Children.					
USA	Gesundheitswesen	Primäre Zielgruppe	€ 51,29	€ 155.630 / LYG**	15,90
	Volkswirtschaft (direkte und indirekte Kosten)			€ 70.740 / LYG**	40,70
	Volkswirtschaft (direkte und indirekte Kosten)	Catch-up-Varianten		-	Ca. 53
McIntosh et al. ⁸⁸					
The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.					
Vereinigtes Königreich	Gesundheitswesen	Primäre Zielgruppe	€ 57,56	€ 46.210 / LYG**	-
	Volkswirtschaft (direkte und indirekte Kosten)			€ 42.130 / LYG**	-
	Gesundheitswesen	Catch-up-Varianten		€ 41.290 / -	-
				€ 66.250 / LYG**	-

^s = Primäre Zielgruppe = Säuglinge und Kleinkinder im Alter von zwei bis sechs Monaten, die drei Teilimpfungen und eine Boosterdosis erhalten. **Catch-up-Varianten** = Kinder, die die erste Teilimpfung nach dem sechsten Lebensmonat erhalten und je nach Alter ein bis drei Teilimpfungen erhalten (vgl. Impfschema im Anhang).

^{ss} = Preis, der für die Modellrechnung angenommen wurde.

^{*} = Umrechnung von Fremdwährungen in Euro zum Jahresmittelkurs 2003.

^{**} = Diskontierte LYG, diskontierte QALY.

⁺ = Inklusive Kosten der Verabreichung und alle Nebenkosten.

^{**} = Bei diesem Preis wird die in den Niederlanden anerkannte Kosteneffektivitätsrate von € 20.000 pro QALY erreicht. Inkrementelle Kosten-Wirksamkeit: gegenüber der Nicht-Impfung dieser Gruppe.

LYG = Life-years gained, QALY = Quality adjusted life year. PCV = packed cell volume.

Quelle: ÖBIG: Eigene Zusammenstellung.

Für die primäre Zielgruppe ergeben sich in den Modellen Kosten aus Sicht des Gesundheitswesens zwischen € 46.212 pro LYG (Großbritannien) und € 155.630 pro LYG (USA).

Aus volkswirtschaftlicher Sicht reicht die Bandbreite der Ergebnisse für die primäre Zielgruppe von der Aussage die Intervention ist „Kosten sparend“ (Deutschland und Spanien, d.h. der monetär bewertete Nutzen übersteigt die Kosten der Intervention) bis zu Kosten der Intervention von € 132.380 pro LYG (Australien).

Die Kosteneffektivitäten pro LYG für die Catch-up-Varianten, wurden nur von zwei Studien angegeben. Die britische Studie gibt eine Kosteneffektivität von € 41.290 bis € 66.250 pro diskontiertes LYG aus Sicht des Gesundheitswesens an, De Wals kommt für Kanada zu Werten zwischen € 130.215 und € 151.710 pro diskontiertes LYG aus volkswirtschaftlicher Perspektive.

Einige Studien haben die Kosteneffektivität auch für QALY berechnet. Das Konzept des QALY berücksichtigt neben der quantitativen Komponente (Lebensverlängerung) auch qualitative Effekte einer medizinischen Intervention auf das Leben eines Menschen. Mit der Intervention Impfung, können durch vermiedene Erkrankungen sowohl Lebensjahre gewonnen als auch Einschränkungen (z.B. Defektheilungen bei Meningitis) vermieden werden. Die Anzahl der gewonnenen QALY übersteigt bei dieser Maßnahme die Anzahl der LYG. Insofern ergibt sich eine geringere inkrementelle Kostenwirksamkeit pro gewonnenes QALY. Die Werte sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Alle Untersuchungen vergleichen die Intervention „Impfen“ mit der Handlungsalternative „Unterlassen der Intervention“. Im Bereich der Immunisierung von Kindern > 24 Monate wäre eine Impfung mit einem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff eine zulässige Handlungsalternative. Sie wurde in keiner ökonomischen Studie berücksichtigt.

Die medizinische Wirksamkeit des untersuchten Vakzins wurde in einer großen randomisierten, kontrollierten Studie (KPT) nachgewiesen. Alle vorliegenden Studien beziehen sich auf diese Arbeit. Die KPT gibt die Wirksamkeit für die Gruppe der gemäß Studienprotokoll vollständig geimpften Kinder („per Protokoll“, entspricht dem Impfschema), für die „Intent-To-Treat“-Gruppe (zum Zeitpunkt der Aufhebung der Verblindung) und jene Gruppe von Kindern, die nicht alle vorgesehenen Teilimpfungen erhalten haben, getrennt an. Das Studiendesign der KPT ist auf die Verminderung von IPE gerichtet. In einer retrospektiven Datenanalyse konnten auch Reduktionen der lokalen Pneumokokkenerkrankungen beobachtet werden. Obwohl die medizinische Effektivität hinsichtlich dieser Erkrankungen geringer als jene gegen IPE ist, schlagen sich diese Kosten aufgrund der hohen Fallzahlen in der beobachteten Altersgruppe in der ökonomischen Bewertung nieder.

Mögliche Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse der ökonomischen Studien sind:

- Als eingeschlossene Zielgruppe definiert ein Teil der Studien alle Kinder einer Geburtenkohorte (z.B. Claes; Schulenburg⁸²), einige Modelle beziehen sich ausschließlich auf gesunde Kinder bzw. Nichttrisikokinder (vgl. Lieu⁸⁷).
- Die in den Modellrechnungen angenommenen Wirksamkeiten des Impfschutzes ergeben sich aus der gewählten Wirksamkeit aus der KPT („per Protokoll“ oder „Intent-To-Treat“) und den Annahmen über die lokale Serotypenverteilung. Gesicherte Daten über die lokalen Serotypeninzidenzen liegen allerdings nur bedingt vor.
- Die Studien stammen aus unterschiedlichen Ländern bzw. Regionen. Sie berücksichtigen somit regionale Daten bezüglich der Krankheits-, Impf-, Folgekosten für Patienten mit Defektheilung sowie allgemeine indirekte Kosten. Diese Kosten können stark variieren.
- Die Modellrechnungen verwenden unterschiedliche Diskontraten (3 %^{46, 84, 86, 87, 83}, 4 %⁸⁰, 5 %^{81, 82} und 6 %⁸⁸). Meist sind die Diskontraten in nationalen Richtlinien festgelegt. In Deutschland wurde die Diskontrate für monetär erfasste Kosten und Nutzen im Rahmen des Hannoveraner Konsensus mit 5 % vereinbart.
- Die unterschiedliche Organisation der Gesundheitssysteme schlägt sich in den betrachteten Kosten und damit den Kosteneffektivitäten aus Sicht des Gesundheitswesens nieder. Bei den Kosteneffektivitäten aus volkswirtschaftlicher Perspektive werden teils nur direkte nichtmedizinische Kosten (z.B. Fahrtkosten für einen Arztbesuch, etc.) berücksichtigt, die überwiegende Zahl der Studien schließt auch die indirekten nichtmedizinischen Kosten (z.B. Produktivitätsverlust der Betreuungspersonen für Zeiten von Arztbesuchen, erhöhte Ausbildungskosten für Kinder mit Defektheilung) in die Betrachtung ein. Auch die Bewertung der indirekten Kosten (Produktivitätsverluste) kann unterschiedlich erfolgen, die meisten Studien bewerten die Produktivitätsverluste zum Humankapitalansatz^{82, 87}, aber auch eine Evaluation gemäß dem Friktionskostenansatz wird vorgenommen.⁸⁰

- Einige Autoren berücksichtigen die Kosten für den Impfstoff in Höhe des lokalen Listenpreises (Apothekenverkaufspreis brutto, AVP brutto), andere gehen von niedrigeren Annahmen für öffentliche Beschaffungsprogramme aus. Da sich der Einfluss der Impfstoffpreise in den Modellrechnungen als wesentliche Einflussgröße dargestellt hat, wurden die angenommenen Preise pro Dosis in Tabelle 4 präsentiert.
- Da in der KPT nur geringe statistisch signifikante Nebenwirkungen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt wurden, berücksichtigen die meisten Modellrechnungen keine Kosten hierfür.^{79, 81, 82, 83, 86, 87, 88}
- Über die Wirkdauer des Impfschutzes liegen keine gesicherten Daten vor. Die Autoren der KPT (Lieu et al.⁸⁷ und andere^{81, 84}) gehen in ihrer Modellrechnung davon aus, dass der Impfschutz für maximal fünf Jahre gewährleistet ist. Andere Studien gehen von einem zehnjährigen Impfschutz aus, berücksichtigen meistens ab dem fünften Jahr eine abnehmende Wirksamkeit gegen Pneumokokkeninfektionen^{79, 80, 83, 86}. Die Modellrechnung von Claes und Schulenburg⁸² geht von vollem Impfschutz über einen Zeitraum bis zum zehnten Lebensjahr aus. Auch hinsichtlich des Eintritts des vollen Wirkschutzes treffen die Autoren unterschiedliche Annahmen.

Folgende Effekte wurden in den meisten ökonomischen Studien verbal beschrieben, sind derzeit aber (noch) nicht quantifizierbar und werden daher in den Rechenmodellen oft nicht berücksichtigt.

Die ökonomischen Studien verweisen in der Diskussion auf mögliche positive Effekte durch eine Kreuzreaktivität. Aufgrund dieser könnte die Impfung Schutz gegen mehr als die sieben im Impfstoff enthaltenen Serotypen bieten. Nur Claes und Schulenburg⁸² berücksichtigen in ihrem Modell die Kreuzreaktivität zwischen den Serotypen 6A und 6B.

Des Weiteren wird auf mögliche positive externe Effekte durch eine verminderte Besiedelung und somit geringere Übertragung von Pneumokokken hingewiesen (indirekte Schutzwirkung).

Die Studien verweisen auf die Möglichkeit einer Eindämmung der Ausbreitung antibiotikaresistenter Stämme durch Prevenar.

Einige Studien weisen aber auch auf die negativen Effekte eines allgemeinen Replacements, d.h. einer Zunahme der Besiedelung mit nicht durch die Impfung abgedeckten Serogruppen, hin.

Die Ergebnisse der Modellrechnungen zeigen in der Sensitivitätsanalyse den Einfluss der Annahmen über den Preis des Impfstoffs und seiner Verabreichung, der lokalen Inzidenz, der Sterblichkeits- sowie der Diskontrate. Je nach eingeschlossenen Kosten und Perspektive gewinnt die Inzidenz einzelner Erkrankungen an Bedeutung.

Zwei weitere Studien wurden von der Darstellung in der obigen Tabelle ausgeschlossen:

Moore et al.⁸⁹ führten in ihrer Untersuchung für British Columbia (Kanada) keine Diskontierung durch - insofern sind die Ergebnisse nicht vergleichbar.

Weycker et al.⁹⁰ ermitteln eine Kosteneffektivität von Prevenar bezüglich der Vermeidung nichtinvasiver Pneumokokkenerkrankungen (Pneumonie und Otitis media). Sie kommen zum Schluss, dass die Impfung unter getroffenen Annahmen aus volkswirtschaftlicher Sicht für ausgewählte Altersgruppen Kosten sparend wäre, für die primäre Zielgruppe jedoch Nettokosten in der Höhe von € 77.810 (USD 88.000) pro 1.000 Kinder entstünden.

Beide Studien sind im Anhang in Tabellenform aufbereitet.

Ray et al.⁶⁴ analysieren retrospektiv die tatsächlichen Krankheitskosten der in der KPT aufgenommenen Kinder für die Interventionsgruppen (Intent-To-Treat) und die Vergleichsgruppe. Ziel der Untersuchung ist eine Abschätzung der Einsparungen an medizinischen Kosten, die durch eine generelle Impfung aller Kinder mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff erreicht werden könnte. Die Daten wiesen, nach Ausschluss potenziell nicht

pneumokokkenassoziierter Krankenhausaufenthalte (post-hoc), höhere Einsparungen als in der Modellrechnung von Lieu et al.⁸⁷ prognostiziert, auf.

Jacobs und Meyerhoff⁸⁵ führen einen Vergleich von drei Impfprogrammen durch, deren Einführung in den USA zur Debatte stand. Die Kosteneffektivitäten der Hepatitis-A-, der Varizellen- und der konjugierten Pneumokokkenimpfung werden aufgrund vorliegender Modellrechnungen für die USA sowie einer Standardisierung einzelner Parameter verglichen. So wurden aktuelle Preise im Rahmen der öffentlichen Beschaffung verwendet, die Preise für die Verabreichung vereinheitlicht sowie Kosten für Nebenwirkungen aufgrund mangelnder Daten ausgeschlossen. Die Diskontrate wurde für die Studien einheitlich mit 3 % angenommen. Jacobs und Meyerhoff kommen zu dem Schluss, dass die Pneumokokkenimpfung im Gegensatz zu den beiden anderen Impfungen aus volkswirtschaftlicher Sicht nicht Kosten sparend ist, sondern Nettoinvestitionen verlangt und damit nicht den üblichen Kriterien für die Kosteneffektivität entspricht. Auch aus Sicht des Gesundheitswesens ergeben sich für die Pneumokokkenimpfung deutlich höhere Investitionskosten pro LYG als bei den verglichenen Interventionen.

Kosteneffektivität der konjugierten Pneumokokkenimpfung in Deutschland

Für Deutschland liegt eine Kosten-Wirksamkeits-Analyse für eine generelle Impfpflichtung des konjugierten Pneumokokkenimpfstoffs für Kinder unter zwei Jahren vor. Die Studie wurde 2003 im Magazin *Pharmacoeconomics* publiziert.⁸² Die Kosteneffektivität wurde aus Sicht der Krankenversicherungen, der öffentlichen Hand und der Volkswirtschaft ermittelt. Aufgrund der langfristigen Wirkung der Intervention haben Claes und Schulenburg ein Markov-Modell zur Darstellung der ökonomischen Effekte gewählt. Als Handlungsalternative wurden das Unterlassen der Intervention und die konservative medizinische Behandlung gewählt. Die Arbeit kalkuliert die ökonomischen Auswirkungen einer generellen Impfpflichtung, Zielgruppe der Intervention sind alle Kinder, die Gruppe der Risikokinder wird nicht separat ausgewiesen. Die Eckdaten der Studie sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Kosteneffektivität der konjugierten Pneumokokkenimpfung für Kinder unter zwei Jahren in Deutschland.

Claes; Schulenburg⁸²	
Cost Effectiveness of Pneumococcal Vaccination for Infants and Children with the Conjugate Vaccine PnC-7 in Germany.	
Ziel	Bewertung der Kosteneffektivität einer generellen Impfung mit den konjugierten Pneumokokkenimpfstoff für Kinder unter zwei Jahren aus Sicht der Krankenversicherung, der öffentlichen Hand und der volkswirtschaftlichen Perspektive.
Land / Region	Deutschland.
Intervention	Immunsierung aller Kinder unter zwei Jahren mit Prevenar gemäß Impfschema (generelle Impfpflichtung - primäre Zielgruppe, Annahme einer Geburtenkohorte von 700.000 Neugeborenen / Jahr).
Handlungsalternative	Unterlassen der Intervention (Bei Erkrankung konservative medizinische Behandlung nach Stand der Wissenschaft).
Studiendesign	Mehr Perioden Markov-Modell, Modellrechnung auf Basis einer hypothetischen Geburtenkohorte.
Ergebnisparameter	Vermiedene Krankheitsfälle, Kosten pro LYG.
Umfasster Zeitraum	Erkrankungen innerhalb der ersten zehn Lebensjahre. Kostenschätzung über durchschnittliche Lebenserwartung (z.B. Behinderungen, Produktivitätsverlust).
Perspektive	Gesetzliche Krankenversicherung (90 % der Bevölkerung abgedeckt). Öffentliche Hand.
Datenquelle(n)	Volkswirtschaft. Epidemiologie und Krankheitsverläufe, Komplikationen und Folgeerkrankungen: publizierte Literatur, nationale Daten, Expertenschätzungen. Medizinische Wirksamkeit der Intervention: Kaiser-Permanente-Studie und finnischen OM-Studie sowie nationale Daten.

Fortsetzung Tabelle 5

Auftraggeber	K.A. Unterstützung von Wyeth (Informationen, Reisekosten, Expertentreffen, Übersetzung).
Berücksichtigte Erkrankungen	IPE (Meningitis, Bakteriämie (alle anderen IPE)); Pneumokokkenpneumonie und OM.
Eingeschlossene Kosten	Direkte Kosten der medizinischen Versorgung: Kosten des Impfstoffs: gemäß Herstellerangaben € 69,02 pro Dosis. Kosten für die Verabreichung der Impfdosen: niedrig angenommenen, da von einer Verabreichung im Rahmen von Routineuntersuchungen ausgegangen wird. Keine Kosten für Nebenwirkungen angenommen. Medizinische Versorgung bei Erkrankung: Tarife aus der gesetzlichen Krankenversicherung, publizierte Literatur, nationale Datenquellen. Direkte nichtmedizinische Kosten für die öffentliche Hand: Kosten für spezielle Betreuung und Ausbildung aus nationalen Daten und publizierter Literatur. Indirekte nichtmedizinische Kosten (Abwesenheiten vom Arbeitsplatz, entgangene Einkommen für behinderte oder verstorbene Personen, etc.) aus nationalen Daten, publizierter Literatur und Schätzungen.
Diskontrate	5 % (Hannoveraner Konsensus).
Sensitivitätsanalyse	Ja – multivariate Sensitivitätsanalyse hinsichtlich Wirksamkeit des Impfschutzes, Dauer des vollen Impfschutzes, Diskontrate, Kosten der medizinischen Versorgung.
Ergebnisse	Die Autoren kommen zu dem Schluß, dass die Impfung bei einem Preis von € 69,02 pro Dosis aus volkswirtschaftlicher Sicht kosteneffektiv ist (der errechnete Nutzen für die Volkswirtschaft ist höher als die errechneten Kosten), aus Sicht der Krankenversicherung entstehen Kosten in der Höhe von € 72.866 pro diskontiertes LYG. Unter den getroffenen Annahmen können 43.231 Pneumonien und 409.000 OM-Erkrankungen, 63 Todesfälle, 34 Fälle von Hörschäden, 23 Fälle von Taubheit und 77 Fälle multipler Behinderungen vermieden werden.
Schlussfolgerungen (Autoren)	Die Autoren halten fest, dass aus ökonomischer Sicht eine generelle Impfpflicht für die Volkswirtschaft kosteneffektiv wäre und aus Sicht der Krankenversicherung Kosten von € 72.866 pro LYG entstünden. Bei der Entscheidung über eine generelle Impfpflicht sollte neben der Kosteneffektivität jedoch auch die Anzahl der vermeidbaren Krankheitsfälle berücksichtigt werden.

IPE = invasive Pneumokokkenerkrankung. K.A. = Keine Angabe. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. OM = Otitis media.

Quelle: Claes; Schulenburg⁸², ÖBIG: Eigene Aufstellung.

Bezüglich der Wirksamkeit des Impfstoffs gegen IPE in Deutschland beziehen sich die Autoren auf das Rechenmodell von von Kries.⁷⁷ Die von Claes und Schulenburg ausgewiesenen Angaben zur Wirksamkeit der Impfung gegen Meningitis und Bakteriämie aufgeschlüsselt nach Altersgruppen sind nicht direkt aus der angegebenen Literatur nachvollziehbar. Die von den Autoren der Kosten-Wirksamkeits-Analyse aufgeführten Werte von z.B. 100 % Wirksamkeit des Impfstoffs gegen pneumokokkenverursachte Meningitis bei Kindern im dritten und vierten Lebensjahr für Deutschland scheinen hoch im Vergleich mit den in anderen Literaturquellen angegebenen Werten. Von Kries et al.⁷⁷ führen für diese Altersgruppe eine Serogruppenabdeckung durch den heptavalenten Impfstoff in Deutschland von 78,3 % bzw. 73,3 % an. Zu vermuten ist, dass es sich bei den von Claes und Schulenburg verwendeten Wirksamkeiten um Werte eines kurzen Beobachtungszeitraums handelt.

Im Vergleich zu den anderen Modellen wird auch die Kreuzreaktivität des im Impfstoff enthaltenen Serotyps 6B gegen 6A berücksichtigt. Die Wirksamkeit gegen Pneumokokkenpneumonie wird aus der KPT, die Wirksamkeit gegen Mittelohrentzündungen sowie die Erkrankungshäufigkeiten werden aus den Ergebnissen der FinOM-Studie übernommen. Die Autoren verweisen auf die Unsicherheiten dieser Annahmen.

Verglichen mit anderen Studien gehen Claes und Schulenburg von vollem Impfschutz bis zum beendeten zehnten Lebensjahr aus. Derzeit finden sich in der medizinischen Literatur keine gesicherten Aussagen über die Dauer des Wirschutzes. Ab welchem Zeitpunkt (erste, zweite

oder dritte Teilimpfung) voller Wirkschutz der Impfung angenommen wurde, geht aus der Studie nicht klar hervor.

Es wurde davon ausgegangen, dass die Impfung keine Nebenwirkungen hervorruft, die Kosten für das Gesundheitssystem oder die Gesellschaft verursachen.

Das Modell kalkuliert den maximalen Nutzen, der bei einer Durchimpfungsrate von 100 % und einer Compliance, d.h. einem Mitwirken der Eltern, dass das Kind alle Impfdosen zum vorgesehenen Zeitpunkt erhält, von 100 % zu erreichen wäre.

Der Preis für den Impfstoff ist im Modell mit € 69,02 (erwarteter Preis des Herstellers bei Abgabe an Ärzte) pro Dosis angenommen. Der Listenpreis im Jahr 2002 wird mit € 81,99 pro Dosis (bei Entnahme aus der Zehn-Stück-Packung) angegeben. Der aktuelle Listenpreis (AVP brutto; Stand November 2004) liegt für eine Dosis bei € 72,22 (Ein-Stück-Packung) bzw. € 62,42 (bei Entnahme aus der Zehn-Stück-Packung). Wird der Impfstoff zu Lasten der GKV abgegeben, so erhält diese noch einen Apothekenrabatt von € 2 pro abgegebene Packung sowie einen Herstellerrabatt von 16 % des Fabrikabgabepreises. Auf Kostenseite könnte zum heutigen Zeitpunkt, vor allem bei der Kosteneffektivität aus Sicht der Krankenversicherung, ein deutlich reduzierter Preis für den Impfstoff von mindestens € 54,45 pro Dosis für die GKV angenommen werden.

Die monetär bewerteten und nichtmonetären Kosten und Nutzen werden in der Studie mit 5 % auf das Basisjahr diskontiert.

Aus Sicht der Krankenversicherung entstünden bei Impfung aller Kinder einer Geburtenkohorte (700.000) Kosten von € 72.866 pro LYG bzw. zusätzliche Kosten von € 129,30 pro Kind.

Für die öffentliche Hand, die die Kosten allgemeiner Behinderungen als Folge einer Pneumokokkenkrankung trägt (z.B. spezieller Aufwand für Ausbildung) ergäben sich Einsparungen von € 9,17 pro geimpftes Kind.

Des Weiteren entstünden pro geimpftes Kind Einsparungen aus indirekten Kosten (Produktivitätsverluste der Betreuungspersonen erkrankter Kinder, etc.; bewertet gemäß Humankapitalansatz) in der Höhe von € 137,98. Aus volkswirtschaftlicher Sicht überwiegt der monetär bewertete Nutzen aus den vermiedenen Erkrankungen knapp die Kosten der Impfung.

Die multivariate Sensitivitätsanalyse untersucht ein „best-case“- und ein „worst-case“-Szenario. Die Variablen Compliance (Mitwirkung der Patienten um das Impfschema einzuhalten), Dauer des Impfschutzes, Diskontrate, Kosten der medizinischen Versorgung im niedergelassenen Bereich sowie Kosten der Hilfsmittel für mehrfach Behinderungen und die indirekten Kosten für Abwesenheiten der Betreuungspersonen vom Arbeitsplatz wurden gleichzeitig variiert. Im „worst-case“-Szenario erhöhen sich die Kosten pro diskontiertes LYG von € 72.866 auf € 88.946 aus Sicht der Krankenversicherung. Die Variation der Annahmen über indirekte Kosten zeigt einen deutlichen Einfluss auf die Kosteneffektivität aus volkswirtschaftlichem Blickwinkel. Im „best-case“-Szenario sinken die Kosten auf € 17.711 pro nicht diskontiertes LYG ebenfalls aus Sicht der Krankenversicherung, wobei dieser Effekt auf die Sensitivität der LYG bezüglich der Diskontrate zurückzuführen ist.

4.5.3 Diskussion

Prevenar wurde 2001 von der EMEA für den europäischen Markt zugelassen. Die STIKO hat im selben Jahr eine Impfpfempfehlung für Prevenar für Risikogruppen ausgesprochen (Indikationsimpfung). Eine generelle Impfpfempfehlung wurde von der STIKO zu diesem Zeitpunkt abgelehnt.

Derzeit steht es den Eltern frei, ihr Kind gegen Pneumokokken impfen zu lassen, sofern sie die Kosten für den Impfstoff von derzeit € 72,22 (inkl. Umsatzsteuer) in der Einzelpackung und die Verabreichung privat tragen. Eine Kostenübernahme durch die GKV ist nur für Risikokinder vorgesehen. Zur Erreichung des vollen Impfschutzes sind in der primären Zielgruppe vier Teilimpfungen erforderlich.

Wird eine generelle Impfpflicht durch die STIKO ausgesprochen, wird diese in der Regel von den obersten Landesgesundheitsbehörden in die regionalen Impfpläne übernommen. Von den Ländern empfohlene Impfungen werden zumeist von den gesetzlichen Krankenkassen finanziert.

Da Prevenar eine der teuersten Impfungen für Säuglinge und Kleinkinder in Deutschland ist, stellt sich die Frage, welchen Nutzen der Krankenversicherung bzw. der Gesellschaft durch eine Immunisierung von Nichtrisikokindern mit diesem Impfstoff erwächst.

Wir konnten neun ökonomische Modellrechnungen für verschiedene Länder identifizieren, die sich mit einer vergleichbaren Frage auseinandersetzen. Die publizierten Studien wurden größtenteils von der Herstellerfirma des Vakzins (Wyeth) unterstützt. Die Bandbreite der errechneten Kosteneffektivitätsverhältnisse reicht dabei für die primäre Zielgruppe von € 46.212 pro LYG (Großbritannien) bis € 155.630 pro LYG (USA) aus Sicht des Gesundheitswesens. Aus volkswirtschaftlicher Perspektive reicht die Bandbreite der Ergebnisse von „die Intervention ist Kosten sparend“ (Deutschland, Spanien) bis zu einem Kosteneffektivitätsverhältnis von € 132.380 pro LYG (Australien).

Die Unterschiede in der Bewertung sind durch verschiedene Ursachen bedingt. So fehlt es an internationalen Richtlinien zu Erstellung von Kosten-Wirksamkeits-Analysen, daher unterscheiden sich die Modelle u.a. hinsichtlich des Umfangs der eingeschlossenen Kosten, der Berechnungsmethode von Produktivitätsverlusten und der Diskontraten. Die Ergebnisse spiegeln auch die unterschiedliche Organisation der Gesundheitssysteme wider und sind somit nur bedingt vergleichbar. Gleichzeitig verdeutlichen sie die Bandbreite der zu treffenden Annahmen: Über die tatsächliche Wirkdauer des Impfschutzes liegen keine gesicherten Daten vor. In vielen Ländern gibt es aufgrund fehlender Dokumentation des Erregernachweises Unsicherheiten über die Serotypeninzidenz. Auch bezüglich der Kreuzreaktivität und damit des Umfangs an Pneumokokkeninfektionen, die durch Prevenar vermieden werden könnten, wurden unterschiedliche Annahmen getroffen.

Für Deutschland liegt eine Kosten-Wirksamkeits-Analyse aus dem Jahr 2003 vor⁸². Ihre Autoren kommen auf Basis der zugrunde liegenden Daten und der getroffenen Annahmen zum Schluss, dass eine generelle Immunisierung von Säuglingen und Kleinkindern aus gesamtgesellschaftlicher Sicht Kosten sparend wäre, aus dem Blickwinkel der Krankenversicherung Kosten in der Höhe von € 129,30 pro Kind bzw. € 72.866 pro LYG entstünden. Das Modell berücksichtigt die Kosten und Wirkungen einer generellen Impfung aller Säuglinge und Kleinkinder, d.h. sowohl der Kinder, die der Risikogruppe zuzurechnen sind, als auch der Kinder ohne erhöhtes Risiko für eine Pneumokokkeninfektion. Eine inkrementelle Analyse der Kosteneffektivität gegenüber der derzeitigen Impfpflicht für Risikokinder (Indikationsimpfung) wurde nicht durchgeführt.

Diese Werte wurden unter optimistischen Annahmen errechnet, z.B. wurden hinsichtlich der Wirksamkeit gegen IPE in Deutschland günstige Annahmen getroffen und eine volle Wirksamkeit des Impfschutzes über die ersten zehn Lebensjahre angenommen.

Bei der Wirksamkeit des konjugierten Pneumokokkenimpfstoffs gegen invasive Pneumokokkeninfektionen in Deutschland berufen sich Claes und Schulenburg⁸² auf das Rechenmodell von von Kries.⁷⁷ Die genannten Daten sind aus der in der Studie zitierten Literatur nicht nachvollziehbar. Für Pneumokokkenpneumonie und Mittelohrentzündung wurden, aufgrund des fehlenden Erregernachweises in Deutschland, Wirksamkeitsdaten aus Kalifornien und Finnland übertragen, zusätzlich sind die Inzidenzraten für diese Erkrankungen mit Unsicherheiten behaftet, auf die auch die Autoren verweisen. Gleichzeitig ergibt sich der überwiegende Teil des Einsparungspotenzials, sowohl aus Sicht des Gesundheitswesens als auch aus Perspektive der Volkswirtschaft, aus Kosteneinsparungen durch vermiedene Otitis-media-Erkrankungen. Die Studie weist bezüglich der Anzahl tatsächlich vermeidbarer Erkrankungen in Deutschland daher deutliche Unsicherheiten auf.

Der Preis für den Impfstoff ist seit der Kosten-Wirksamkeits-Analyse für Deutschland deutlich zurückgegangen. Zum Zeitpunkt der Studie lag der Listenpreis für Prevenar bei € 81,99. Inzwischen ist er auf € 62,42 gesunken (beide Preise sind AVP pro Stück bei Entnahme aus der Zehn-Stück-Packung). Claes und Schulenburg⁸² berücksichtigen in der Untersuchung aufgrund von Rabatten, die Ärzten bei Abnahmen größerer Mengen zugestanden werden, einen Preis von € 69,02 pro Dosis. Aufgrund der gesetzlichen Rabatte bei Abgabe von Arzneimitteln zu Lasten der GKV, könnte für die Modellrechnung, zumindest aus Sicht des Gesundheitswesens, aktuell ein Preis von maximal € 54,45 angenommen werden.

Um die Annahmen der Kosten-Wirksamkeits-Studien bezüglich der Impfstoffkosten beurteilen zu können, wurde vom ÖBIG eine Preisabfrage für Prevenar für ausgewählte europäische Länder durchgeführt. Der Listenpreis pro Stück für Prevenar auf Basis des Fabrikabgabepreises liegt zwischen € 36,97 (bei Entnahme aus der Zehn-Stück-Packung) in Portugal und € 54,74 in Luxemburg. Die Preise berücksichtigen keine Skonti, Rabatte und dergleichen. Die Ergebnisse dieser Recherche finden sich im Anhang.

Auch wurde der Status der konjugierten Pneumokokkenimpfung in den nationalen Impfempfehlungen für 13 europäische Länder erhoben. Eine generelle Impfempfehlung wurde nur in einem der 13 Länder ausgesprochen (Österreich), in fünf weiteren Ländern wird die konjugierte Pneumokokkenimpfung für Risikogruppen empfohlen (Deutschland, Frankreich, Irland, Großbritannien und Slowakei), und in den restlichen Ländern sehen die nationalen Impfpläne keine Empfehlung (vgl. Tabelle 8) vor.

Die Einschätzung der Kosteneffektivität einer Maßnahme kann über Richtwerte, bis zu denen eine medizinische Intervention als wirtschaftlich vertretbar eingeordnet wird, erfolgen.

Für Deutschland liegen jedoch keine allgemein anerkannten Grenzwerte für Kosteneffektivitäten vor, bis zu denen eine medizinische Intervention als wirtschaftlich vertretbar eingestuft wird.

In den Niederlanden werden Interventionen mit Kosten unter € 20.000 pro QALY als kosteneffektiv eingestuft. Eine generelle Impfung von Säuglingen und Kleinkindern mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff weist ein Kosteneffektivitätsverhältnis von € 71.250 pro QALY auf und liegt somit deutlich über diesem Wert.⁷⁷ In den Niederlanden ist die konjugierte Pneumokokkenimpfung weder im generellen Impfschema enthalten, noch wird die Impfung für Risikogruppen empfohlen (persönliche Kommunikation Gerda van 't Bosch, Policy Coordinator Vaccination, Ministry of Health Welfare and Sports, 19. August 2004).

Für Großbritannien liegt das Kosteneffektivitätsverhältnis für Prevenar bei GBP 31.500 (€ 46.200) und somit laut Autorenangaben knapp über dem Grenzwert von GBP 30.000 pro LYG (€ 44.000), den der National Health Service (NHS) für die Kosteneffektivität einer Maßnahme akzeptiert⁸⁸, wobei dieser Grenzwert in der Praxis als Richtwert verstanden werden dürfte.⁴⁸ Die Pneumokokkenimpfung ist in Großbritannien für Risikokinder, nicht aber als generelle Impfung empfohlen.⁵²

Die Kosteneffektivität einer Maßnahme kann aber auch in Bezug zu konkurrierenden Interventionen gesetzt werden.

Der Vergleich der Kosteneffektivitätsverhältnisse von drei Impfungen, die Hepatitis-A-, die Varizellen- und die konjugierten Pneumokokkenimpfung, deren Einführung in den USA zur Debatte stand, ergab, dass die Pneumokokkenimpfung doppelt so teuer wie die Varizellen- und die Hepatitis-A-Impfung zusammen wäre und eine geringere Kosteneffektivität als die beiden anderen Verfahren aufweisen würde.⁸⁵

Zum Vergleich von Kosteneffektivitätsverhältnissen ist anzumerken, dass präventive Maßnahmen (langfristige Effekte) und Maßnahmen, die in einem frühen Lebensalter ansetzen, durch die Diskontierung der Nutzeneffekte (LYG oder QALY) gegenüber Schritten, deren Nutzen in naher Zukunft eintritt, unvorteilhaft erscheinen. Durch eine Diskontierung der Nutzeneffekte zeigt eine lebensrettende Intervention für ein Kind mit einer Restlebenserwartung von z.B. 75

Jahren ein deutlich ungünstigeres Kostenwirksamkeitsverhältnis als eine Intervention zu den selben Gesamtkosten, die zehn Personen mit einer Restlebenserwartung von je 7,5 Jahren das Überleben sichert (vgl. Jacobs und Meyerhoff⁶⁵ sowie Diskussion z.B. bei Tan-Torres Edejer et al.⁶⁷).

Neben den in den Modellrechnungen quantifizierten Auswirkungen wurden weitere Effekte angesprochen, deren Umfang und Auswirkungen noch zu beobachten sind. Es existieren keine gesicherten Daten, ob und in welchem Umfang durch den konjugierten Pneumokokkenimpfstoff externe Effekte durch eine verminderte Besiedelung bis hin zu einer Herdenimmunität entstehen. Auch die Fragen des Replacements, d.h. der verstärkten Besiedelung mit Serotypen, die nicht im Impfstoff enthalten sind, und seiner Auswirkungen auf die Inzidenz der Pneumokokkenkrankungen sind nicht geklärt. Der Einfluss einer generellen Immunisierung von Säuglingen und Kleinkindern mit Prevenar auf die Prävalenz antibiotikaresistenter Pneumokokkenstämme ist ebenfalls zu beobachten.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die in den bewerteten Studien ermittelten Kosteneffektivitäten der konjugierten Pneumokokkenimpfung ein uneinheitliches Bild zeigen. Es ist neben den Unterschieden in der Methodik und jenen des Gesundheitswesens auch auf Unsicherheiten bezüglich des Umfangs und der Dauer des Impfschutzes zurückzuführen.

Für Deutschland wird unter optimistischen Annahmen eine Kosteneffektivität für eine generelle Impfung aller Säuglinge und Kleinkinder mit Prevenar aus Sicht der Krankenversicherungen von € 72.866 pro LYG angegeben. Aus Perspektive der GKV ist eine generelle Impfung aller Säuglinge und Kleinkinder mit Prevenar nicht kosteneffektiv.

Vom volkswirtschaftlichen Standpunkt ist gemäß der deutschen Modellrechnung die generelle Impfung der primären Zielgruppe mit Prevenar Kosten sparend.

Relativiert wird dieses Ergebnis durch die Unsicherheiten bezüglich Umfang und Dauer des Wirkschutzes. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass der Preis für den Impfstoff seit der Erstellung dieser Modellrechnung deutlich zurückgegangen ist. Hinsichtlich des Replacements, allgemeiner externer Effekte der Schutzimpfung sowie den Auswirkungen auf das Auftreten antibiotikaresistenter Pneumokokkenstämme liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt wenig gesicherte Informationen vor. Diese Effekte finden somit in den ökonomischen Modellrechnungen keine Berücksichtigung.

Aus ökonomischer Sicht kann derzeit keine eindeutige Empfehlung zur Aufnahme der konjugierten Pneumokokkenimpfung als generelle Impfung in den Impfkalendar gegeben werden.

4.6 Ethische Bewertung / Soziale Aspekte

4.6.1 Methodik

Bei der Durchsicht der Zusammenfassungen wurden drei Artikel identifiziert, die ethische Fragestellungen behandeln. Nach Vorliegen der drei Volltexte mussten zwei Artikel aufgrund des geographischen Bezugs der Fragestellung ausgeschlossen werden.

4.6.2 Ergebnisse

Zwei wichtige, in der Regel miteinander verknüpfte Entscheidungen sind mit ethisch zu diskutierenden Auswirkungen verbunden: Die Frage, ob eine Impfung ausschließlich auf freiwilliger Basis erfolgt, öffentlich empfohlen wird oder verpflichtend sein soll, sowie die Finanzierung der Impfung. Werden einzelne Kinder vom Zugang zur Impfung ausgeschlossen, wenn die Kosten nicht von der Krankenkasse übernommen werden? Können Eltern gezwungen werden, ihre Kinder impfen zu lassen?

Feudtner und Marcuse⁶⁹ thematisieren ethische Fragestellungen im Zusammenhang mit Impfpolitik und stellen diese im Rahmen eines Modells in den Kontext zu medizinischen sowie

ökonomischen Überlegungen. Die politischen Entscheidungsträger sollten nicht nur die Ergebnisse von Kosten-Wirksamkeits-Untersuchungen, sondern auch ethische Überlegungen mit einbeziehen. Sie nennen die persönliche Freiheit (z.B. das Recht, einen medizinischen Eingriff abzulehnen), die gerechte Verteilung von Nutzen (Schutz vor Ansteckung) und Belastungen (Impfkosten und mögliche Nebenwirkungen, Ansteckungsrisiko und Krankheitskosten) sowie die Verantwortung sowohl der Eltern als auch der involvierten Behörden für das Wohl einzelner Kinder bzw. der Kinder allgemein zu sorgen (von einer Impfung im Kindesalter können darüber hinaus auch Erwachsene profitieren).

Bezüglich der Durchsetzung einer Impfung unterscheiden die Autoren drei Systeme: die vorgeschriebene Impfung (Impfpflicht), die empfohlene und die freiwillige (im Sinn von nicht-öffentlich empfohlener) Impfung. So nimmt ein System mit vorgeschriebener Impfung den Eltern weitgehend die Freiheit, die Impfung abzulehnen. Gleichzeitig profitieren aufgrund der indirekten Schutzwirkung die Kinder von der hohen Durchimpfungsrate, die sich aus gesundheitlichen Gründen nicht impfen lassen können oder bei denen die Impfung keine Wirkung zeigt. In einem System mit empfohlener Impfung kann es zum ähnlich gearteten Phänomen der Trittbrettfahrer kommen, d.h. die freiwillig nicht-geimpften Kinder profitieren ebenfalls von der indirekten Schutzwirkung, ohne sich selbst den Kosten und möglichen Nebenwirkungen einer Impfung aussetzen zu müssen. Die Entscheidungsfreiheit der Einzelnen wird gleichzeitig stärker berücksichtigt.⁶⁹

Bei einem System, in dem Impfungen prinzipiell auf freiwilliger Basis erfolgen, können gezielte Impfeempfehlungen aber auch zur Reduktion der Informationskosten beitragen, da sie sich auf den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand stützen und es damit den Eltern, die diesen Kenntnisstand in der Regel nicht haben, ermöglichen, ohne hohe Informationskosten aus den prinzipiell möglichen Impfungen die für ihr Kind relevanten bzw. erwünschten auszuwählen. Die „Information und Aufklärung der Allgemeinheit über die Gefahren übertragbarer Krankheiten und die Möglichkeiten zu deren Verhütung“ sind in § 3 des IfSG als öffentliche Aufgabe definiert. Eine Information der Bevölkerung „über die Bedeutung von Schutzimpfungen und anderen Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe übertragbarer Krankheiten“ durch zuständige Behörden bzw. Ämter ist auch im Abs. 1 des § 20 IfSG festgehalten.

Nach Feudtner und Marcuse sollte eine Impfpolitik danach beurteilt werden, wie sehr sie neben der medizinischen und ökonomischen Einschätzung die oben genannten ethischen Aspekte mit berücksichtigt. Bei einer solchen Abwägung wird es unweigerlich notwendig, individuelle und gesellschaftliche Werte zu quantifizieren: Ist beispielsweise der persönliche Schaden einer Familie, die ihr Kind aus finanziellen Gründen nicht impfen lassen kann, höher als der einer Familie, die ihr Kind gegen ihren Willen impfen lassen muss? Da über solche Werte bei einer politischen Entscheidung implizit entschieden wird, ist es von Bedeutung, hier Transparenz zu schaffen.

4.6.3 Diskussion

Die Frage, ob einzelne Kinder vom Zugang zur Impfung ausgeschlossen werden, wenn die Kosten der Impfung nicht von der Krankenkasse übernommen werden, erhält bei der Pneumokokkenimpfung aufgrund des hohen Preises des Impfstoffs besondere Relevanz. Die ethische Frage der Impfpflicht versus Impfeempfehlung ist für diese Impfung weniger bedeutsam. In Deutschland gibt es seit der Aufhebung der gesetzlichen Impfpflicht gegen Pocken 1982 nur mehr Impfungen auf freiwilliger Basis.³¹ Zu einer verpflichtenden Anordnung für „bedrohte Teile der Bevölkerung“ kann es dann kommen, wenn „eine übertragbare Krankheit mit klinisch schweren Verlaufsformen auftritt und mit ihrer epidemischen Verbreitung zu rechnen ist“ (IfSG § 20 Abs. 6 und 7). In diesem Fall kann, wie in Abs. 6 und 7 des § 20 festgehalten wird, das Grundrecht der körperlichen Unversehrtheit (Art. 2 Abs. 2 Satz 1 Grundgesetz) „insoweit eingeschränkt werden“. Bisher ist ein solcher Fall nicht eingetreten.³¹ Da außerdem die WHO bei der Pneumokokkenimpfung nicht, wie das z.B. bei der Mumps-Masern-Röteln-Impfung

erfolgt ist, eine Zielsetzung bezüglich einer Erhöhung der Durchimpfungsrate festgelegt hat, dürfte hier in erster Linie an eine Impfpflicht zu denken sein.

4.7 Juristische Betrachtungen

Als wichtiger Aspekt sind die rechtlichen Auswirkungen einer Ausweitung der Impfpflicht der beim RKI eingerichteten Impfkommission anzusprechen. Im Folgenden sollen die wichtigsten rechtlichen Grundlagen zu Impfungen in Deutschland kurz skizziert werden.

4.7.1 Rechtliche Grundlagen bei Impfungen in Deutschland

Die wichtigsten rechtlichen Bestimmungen bei der Durchführung von Schutzimpfungen finden sich in den Leistungsverträgen der kassenärztlichen Vereinigungen mit den Krankenkassen, in der Biostoffverordnung, in berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen und im 2001 in Kraft getretenen IfSG.³¹ Verpflichtende Schutzimpfungen gibt es derzeit nicht, allerdings können unter bestimmten Bedingungen vom Bund oder von den Ländern für bedrohte Teile der Bevölkerung „Schutzimpfungen oder andere Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe“ auch verpflichtend angeordnet werden (IfSG § 20 Abs. 6 und 7). Bisher ist diese Regelung nicht zur Anwendung gekommen.³¹ Der beim RKI eingerichteten Impfkommission kommt die Aufgabe zu, Impfpflichten zu formulieren, aufgrund derer die obersten Landesgesundheitsbehörden öffentliche Empfehlungen für Schutzimpfungen aussprechen. Nach Anhörung der STIKO und der Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenkassen kann das BMGS durch Rechtsverordnung bestimmen, dass die Kosten einer Impfung von den Krankenversicherungsträgern übernommen werden (IfSG § 20 Abs. 4). In der Regel werden die Kosten von Krankenkassen allerdings als freiwillige Leistung getragen. Das bedingt Differenzen je nach Bundesland und Kasse.

Das IfSG sieht zudem als einziger Bereich in der medizinischen Versorgung staatliche Entschädigungen bei Impfschäden vor. Voraussetzung dafür ist, dass die Impfung öffentlich empfohlen oder vorgeschrieben war. Als Impfschaden wird „die gesundheitliche und wirtschaftliche Folge einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung durch die Schutzimpfung“ definiert (IfSG § 2 Z11).

4.7.2 Diskussion

Wird eine Impfung öffentlich empfohlen, zieht das im Rahmen der Gesetzeslage weitere Konsequenzen nach sich, zum einen eine Diskussion über die Kostenübernahme, zum anderen eine allgemeine Entschädigung, wenn Impfschäden eintreten. Dies führt zu ethischen, sozialen und ökonomischen Fragen zurück: Da Impfen durch die indirekte Schutzwirkung auch den Nicht-Geimpften Nutzen bringt, d.h., externe Erträge verursacht, die der Einzelne aber nicht geltend machen kann, wird angenommen, dass der allgemeine Impfschutz suboptimal niedrig wäre, müssten alle durch die Impfung verursachten Kosten selbst getragen werden. Gleichzeitig beabsichtigen die gesetzlichen Regelungen, die finanzielle Belastung durch die Impfung und den Schaden aus möglichen Nebenwirkungen gerechter zu verteilen.

4.8 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Prevenar, seit 2001 in Europa zugelassen, ist ein wirksamer Impfstoff gegen IPE, die durch jene Serotypen, die von ihm direkt oder indirekt (Kreuzreaktivität!) abgedeckt sind, ausgelöst werden. Da diese Serotypen für die Mehrzahl an IPE verantwortlich sind, kann eine Impfung fast alle IPE in der Zielgruppe der Säuglinge und Kleinkinder verhindern. Zudem wird die Besiedelung mit den im Impfstoff enthaltenen Serotypen deutlich reduziert, was in weiterer Folge zur Herdenimmunität führen und auch Erwachsene (insbesondere ältere) von der Impfung profitieren lassen kann. Als Impfstoff gegen Mittelohrentzündung ist Prevenar nur von geringer Bedeutung. Einerseits ist die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen Pneumokokken hier

deutlich geringer, andererseits werden nur wenige Mittelohrentzündungen durch Pneumokokken allein ausgelöst.

Weitgehend unbeantwortet bleibt die Frage, inwieweit die Impfung gegen sieben von 90 Serotypen die Ausbreitung der bleibenden 83 Serotypen fördert (Replacementphänomene). Gewissheit wird in diesem Punkt erst nach Jahren bestehen können und auch nur dann, wenn die epidemiologischen Daten der Pneumokokkenerkrankungen inklusive der Serotypenbestimmung flächendeckend gesammelt werden. Eine weitere offene Frage, die nur durch längerfristige Beobachtung beantwortet werden kann, ist die nach der Dauer des Schutzes der geimpften Kinder. Auch hier wird man erst zu einem späteren Zeitpunkt Gewissheit erwarten können.

Vermutlich durch eine restriktive Antibiotikaabgabe sind in Deutschland antibiotikaresistente Pneumokokkenstämme selten. Anders ist die Situation in Frankreich oder Spanien, wo auf Pneumokokkenerkrankungen kaum mehr mit wirksamen Antibiotika reagiert werden kann. Da im Rahmen der europäischen Einigung die Grenzen immer durchlässiger werden, besteht theoretisch die Gefahr, dass solche Stämme sich nach Deutschland ausbreiten werden.

Die Kosten-Wirksamkeits-Analysen für eine Impfung von Säuglingen und Kleinkindern zeigen ein uneinheitliches Bild. Die Unterschiede in der Bewertung sind durch vielfältige Ursachen bedingt. So fehlt es an internationalen Richtlinien zu Erstellung von Kosten-Wirksamkeits-Analysen, daher unterscheiden sich die Modelle u.a. hinsichtlich des Umfangs der eingeschlossenen Kosten, der Berechnungsmethode von Produktivitätsverlusten und der Diskontraten. Die Ergebnisse spiegeln auch die unterschiedliche Organisation der Gesundheitssysteme wider und sind somit nur bedingt vergleichbar. Außerdem verdeutlichen sie auch die Bandbreite der zu treffenden Annahmen bezüglich Wirkdauer, Wirksamkeit der Impfung aufgrund der lokalen Serotypeninzidenz sowie der Wirksamkeit gegen weitere Serotypen aufgrund von Kreuzreaktivität.

Aus volkswirtschaftlicher Sicht könnte eine generelle Impfung mit Prevenar für Deutschland Kosteneinsparungen ergeben. Die Annahmen, die der entsprechenden Modellrechnung zugrunde liegen, sind jedoch mit deutlichen Unsicherheiten behaftet.

Aus Sicht der GKV ist eine generelle Impfung aller Säuglinge und Kleinkinder mit Prevenar unter Berücksichtigung der publizierten deutschen Modellrechnung nicht kosteneffektiv. Die Modellrechnung gibt keine Auskunft über die ökonomische Effektivität einer Ausweitung der Impfempfehlung. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass der Preis für den Impfstoff seit der Erstellung dieser Modellrechnung deutlich gefallen ist. Diese Entwicklung relativiert die Aussagen hinsichtlich mangelnder Kosteneffektivität. Zudem finden allgemeine positive Effekte einer indirekten Schutzwirkung der Impfung auf nicht-geimpfte Personen sowie die Auswirkung auf das Auftreten antibiotikaresistenter Pneumokokkenstämme in den ökonomischen Modellrechnungen keine Berücksichtigung. Aber auch die negativen Effekte eines möglichen Replacements können noch nicht quantifiziert werden und sind in den ökonomischen Modellen nicht erfasst.

Die ethische Frage, ob einzelne Kinder vom Zugang zur Impfung ausgeschlossen werden, wenn die Kosten der Impfung nicht von der Krankenkasse übernommen werden, erhält bei der Pneumokokkenimpfung aufgrund des vergleichsweise hohen Preises des Impfstoffs besondere Relevanz.

4.9 Schlussfolgerung

Aus medizinischer Sicht ist eine generelle Schutzimpfung mit Prevenar dann zu empfehlen, wenn man das gesundheitspolitische Ziel verfolgt, die Antibiotikaresistenzen bei den Pneumokokken nicht anwachsen zu lassen. Aktuell sind noch fast alle in Deutschland verwendeten Antibiotika gegen IPE wirksam, sodass nicht von einem akuten Handlungsbedarf ausgegangen werden muss. Daher sollte die Situation vorerst weiter beobachtet und die

Datengrundlage für Entscheidungen deutlich verbessert werden (epidemiologische Daten zu Inzidenz von IPE inklusive der Serotypenbestimmung von Pneumokokken).

Aus ökonomischer Sicht kann derzeit keine eindeutige Empfehlung zur generellen Aufnahme der Prevenarimpfung in den Impfkalender gegeben werden. Diese Situation kann sich ändern, insbesondere wenn der Preis für den Impfstoff weiter fällt. Zudem sollte eine neue ökonomische Modellrechnung eventuell beobachtete Effekte des Replacements, allgemeine indirekte Effekte der Schutzimpfung sowie die Auswirkung auf das Auftreten antibiotikaresistenter Pneumokokkenstämme berücksichtigen.

5 Anhang

5.1 Tabellen mit allgemeinen Informationen

Tabelle 6: Impfschema für Prevenar nach Altersgruppen bei Erhalt der ersten Impfdosis.
Primäre Zielgruppe Säuglinge und Kleinkinder:

Im Alter von: 2 – 6 Monaten	4 Impfdosen	In der Regel die erste Teilimpfung im Alter von zwei Monaten, dann in mindestens einmonatigen Intervallen. Eine vierte Dosis ist im zweiten Lebensjahr empfohlen.
--------------------------------	-------------	---

Catch-up-Varianten: Zuvor nicht-geimpfte Kinder

Im Alter von: 7 – 11 Monaten	3 Impfdosen	Zwei Impfdosen im Abstand von mindestens einem Monat. Eine dritte Dosis ist im zweiten Lebensjahr zu empfehlen.
12 – 23 Monaten	2 Impfdosen	Im Abstand von mindestens zwei Monaten

24 Monaten – 5 Jahren 1 Einzeldosis

 Quelle: Präparateinformation <http://www.gelbe-liste.de/index.htm> (25.11.2004), ÖBIG: Eigene Darstellung.

Tabelle 7: Preisinformation für Prevenar Injektionslösung von Wyeth Lederle mit 0,5 ml Pneumokokken-Polysaccharidsrotyp 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F konjugiert an CRM-197 Trägerprotein (ATC-Code: J07AL02) in Euro.
Tabelle 7a

Land	Handelsname	Hersteller / Zulassungsinhaber	Pkg.	Stärke in ml	AVP brutto	AVP netto	AEP	FAP
Österreich	Prevenar	Wyeth	1	0,5	117,85	98,21	61,43	55,59
Belgien	Prevenar	Wyeth	-	-	-	-	-	-
Schweiz	Prevenar	Wyeth	1	0,5	72,02	70,51	n.v.	45,59
Deutschland	Prevenar	Wyeth Pharma	1	0,5	72,22	62,26	52,58	49,60
Deutschland	Prevenar	Wyeth Pharma	10	0,5	624,18	538,09	514,55	485,42
Dänemark	Prevenar	Wyeth			n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Spanien	Prevenar	Wyeth Farma	1	0,5	78,19	75,18	54,21	49,00
Frankreich	Prevenar	Wyeth Lederle	1	0,5	63,34	62,04	52,92	49,00
Griechenland	Prevenar	Wyeth Lederle Vaccines	1	0,5	76,40	70,74	52,40	48,33
Griechenland	Prevenar	Wyeth Lederle Vaccines	10	0,5	763,99	707,40	524,00	483,29
Italien	Prevenar	Wyeth Lederle SpA	1	0,5	88,40	80,36	60,27	53,84
Irland	Prevenar	Wyeth			n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Luxemburg	Prevenar	Wyeth	1	0,5	68,47	66,48	57,40	54,74
Niederlande	Prevenar	Wyeth	1	0,5	n.v.	n.v.	51,94	45,19
Portugal	Prevenar	Wyeth Lederle Vaccines	1	0,5	71,88	68,46	54,77	49,29
Portugal	Prevenar	Wyeth Lederle Vaccines	10	0,5	539,10	513,43	410,74	369,67
Finnland	Prevenar	Wyeth	1	0,5	84,64	78,37	55,63	52,96
Schweden	Prevenar	Wyeth Lederle Nordiska	1	0,5	62,62	62,62	55,65	53,54
Vereinigtes Königreich	Prevenar	Wyeth Pharms	1	0,5	n.v.	n.v.	56,77	49,67
Vereinigtes Königreich	Prevenar	Wyeth Pharms	10	0,5	n.v.	n.v.	567,69	496,73
Ungarn	Prevenar	Wyeth	1	0,5	57,01	54,30	50,90	48,47

Tabelle 7b

Land	Handelsname	Hersteller / Zulassungsinhaber	AVP brutto pro Stück	AVP netto pro Stück	AEP netto pro Stück	FAP pro Stück	Anmerkungen
Österreich	Prevenar	Wyeth	117,85	98,21	61,43	55,59	Kassenpreis € 76,80. Achtung befristete Aktion (09 / 2004 bis 03 / 2005) AVP inkl. USt. € 79.
Belgien	Prevenar	Wyeth	-	-	-	-	
Schweiz	Prevenar	Wyeth	72,02	70,51	n.v.	45,59	
Deutschland	Prevenar	Wyeth Pharma	72,22	62,26	52,58	49,60	Bei Bezug durch begünstigte Bezieher (GKV) werden ein Apothekenrabatt von € 2 und ein Herstellerrabatt von 16 % auf Basis des FAP gewährt.
Deutschland	Prevenar	Wyeth Pharma	62,42	53,81	51,45	48,54	
Dänemark	Prevenar	Wyeth	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	
Spanien	Prevenar	Wyeth Farma	78,19	75,18	54,21	49,00	Zwei Packungsformen zum selben Preis.
Frankreich	Prevenar	Wyeth Lederle	63,34	62,04	52,92	49,00	
Griechenland	Prevenar	Wyeth Lederle Vaccines	76,40	70,74	52,40	48,33	
Griechenland	Prevenar	Wyeth Lederle Vaccines	76,40	70,74	52,40	48,33	
Irland	Prevenar	Wyeth Lederle SpA	88,40	80,36	60,27	53,84	
Irland	Prevenar	Wyeth	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	
Luxemburg	Prevenar	Wyeth	68,47	66,48	57,40	54,74	
Niederlande	Prevenar	Wyeth Lederle	n.v.	n.v.	51,94	45,19	
Portugal	Prevenar	Wyeth Lederle Vaccines	71,88	68,46	54,77	49,29	
Portugal	Prevenar	Wyeth Lederle Vaccines	53,91	51,34	41,07	36,97	
Finnland	Prevenar	Wyeth Lederle	84,64	78,37	55,63	52,96	
Schweden	Prevenar	Nordiska	62,62	62,62	55,65	53,54	
Vereinigtes Königreich	Prevenar	Wyeth Pharms	n.v.	n.v.	56,77	49,67	In Spalte AEP ist der NHS-Preis angegeben.
Vereinigtes Königreich	Prevenar	Wyeth Pharms	n.v.	n.v.	56,77	49,67	
Ungarn	Prevenar	Wyeth	57,01	54,30	50,90	48,47	

AVP brutto = Apothekenverkaufspreis inkl. Umsatzsteuer (ohne Berücksichtigung von etwaigen Skonti, Rabatten und dergleichen). AVP netto = Apothekenverkaufspreis exkl. Umsatzsteuer (ohne Berücksichtigung von etwaigen Skonti, Rabatten und dergleichen). AEP = Apothekeneinkaufspreis (ohne Berücksichtigung von etwaigen Skonti, Rabatten und dergleichen). FAP = Fabrikabgabepreis (ohne Berücksichtigung von etwaigen Skonti, Rabatten und dergleichen). n.v. = Preis nicht verfügbar. USt. = Umsatzsteuer.

Quellen: Nationale Datenbanken; ÖBIG: Eigene Erhebungen und Berechnungen.

Tabelle 8: Impfeempfehlungen für den konjugierten Pneumokokkenimpfstoff in ausgewählten europäischen Ländern.

Land	Impfstoff am Markt	Öffentlicher Impfplan	Kostenübernahme durch das Gesundheitswesen
Österreich	Ja	Empfohlen für alle Kinder	Kostenübernahme bei Indikation
Belgien	Nein	-	-
Deutschland	Ja	Indikationsstellung	Kostenübernahme bei Indikation
Dänemark	Nein	-	-
Spanien	Ja	Nicht empfohlen	Kostenübernahme bei Indikation
Frankreich	Ja	Indikationsstellung	Kostenübernahme nach Verordnung
Irland	Ja	Indikationsstellung	Kostenübernahme bei Indikation
Niederlande	Ja	Nicht empfohlen	-
Vereinigtes Königreich	Ja	Indikationsstellung	Kostenübernahme bei Indikation
Estland	Zugelassen	Nicht empfohlen	-
Ungarn	Ja	Nicht empfohlen	-
Litauen	Nein	-	-
Lettland	Ja	Nicht empfohlen	-
Slowakische Republik	Ja	Indikationsstellung	Kostenübernahme bei Indikation

Quelle: ÖBIG: Eigene Erhebung – Informationen Stand August 2004.

5.2 Tabellen zur ökonomischen Bewertung

Tabelle 9: Pharmakoökonomische Evaluation des heptavalenten Pneumokokkenimpfstoffs für Spanien.

Asensi et al. ⁷⁹	
A Pharmacoeconomic Evaluation of sevenvalent Pneumococcal Vaccine in Spain.	
Ziel	Bewertung der zu erwartenden Kosten und Nutzen einer Immunisierung von Kinder bis fünf Jahre mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff in Spanien.
Land / Region	Spanien.
Intervention	Immunisierung aller Kinder einer hypothetischen Geburtenkohorte (Spanien) von 360.000 Neugeborenen gemäß Impfschema (vier Impfdosen). Zusätzlich Immunisierung (Catch-up Vaccination) gemäß Impfschema (für Kinder bis fünf Jahre).
Handlungsalternative	Unterlassen der Intervention. (Bei Erkrankung konservative medizinische Behandlung (nach Stand der Wissenschaft)).
Studiendesign	Markov-Modellrechnung auf Basis einer hypothetischen Geburtenkohorte.
Ergebnisparameter	Kosten pro LYG; Kosten pro vermiedenen Krankheitsfall; Break-Even-Preise.
Umfasster Zeitraum	Erkrankungen zwischen Beginn des Impfschutzes und zehn Jahre (gestaffelte Wirksamkeit der Impfung). Kostenschätzung über Zeit des Impfschutzes bzw. der Lebenserwartung.
Perspektive	Gesundheitswesen. Volkswirtschaft.
Datenquelle(n)	Epidemiologie und Krankheitsverläufe, Komplikationen und Folgeerkrankungen: publizierte Quellen, nichtpublizierte Daten, Expertenschätzungen.
Auftraggeber	Medizinische Wirksamkeit der Intervention: Kaiser-Permanente-Studie. K.A., gesponsert von Wyeth.
Berücksichtigte Erkrankungen	IPE (Meningitis, Bakteriämie (alle anderen IPE)); Pneumokokkenpneumonie und OM.

Fortsetzung Tabelle 9

Eingeschlossene Kosten	<p>Kosten der medizinischen Versorgung: nationale Daten (1998 und 1999), publizierte Literatur und Expertengremien.</p> <p>Nichtmedizinische Kosten: direkte (z.B. Kosten für den Besuch eines Kindes im Krankenhaus) und indirekte (entgangenes Einkommen bei Erbringung von Pflegeleistungen oder für Arztbesuche) aus publizierter Literatur und nationale Daten.</p> <p>Kosten des Impfstoffs: € 48,56 inkl. Verabreichung und Nebenkosten (Nebenwirkungen, Bewerbung).</p>
Diskontrate	3 %.
Sensitivitätsanalyse	Ja – multivariate Sensitivitätsanalyse (Krankheitskosten, Impfkosten, Inzidenzraten, Mortalitätsraten, Wirksamkeit).
Ergebnisse	<p>Gemäß der Modellrechnung ist die Immunisierung bei einem Preis von € 48,56 pro Dosis aus volkswirtschaftlicher Sicht kostensparend, aus Sicht der Krankenversicherung ergeben sich Kosten von € 22.500 pro nicht diskontiertes LYG bzw. € 60.300 pro diskontiertes LYG. Aus volkswirtschaftlicher Sicht wäre die Impfung bei einem Preis (inkl. Verabreichung) von c.p. maximal € 56,87 kostendeckend, aus Sicht der Krankenversicherung bei € 29,86.</p> <p>Die Relationen für die Catch-up-Varianten (Impfungen gemäß Impfschema von älteren Kindern) ergeben günstigere Kosten-Wirksamkeitsrelationen bzw. höhere Break-Even-Preise.</p> <p>Die Modellrechnung zeigt sich hinsichtlich der Inzidenz von OM hoch sensitiv, auch die Veränderung der Kostenannahmen zeigte einen deutlichen Einfluss. Ebenso beeinflussen die Annahmen über die Prävalenz der Serotypen die Ergebnisse deutlich. Geringere Auswirkungen erwiesen die Veränderungen der Inzidenz- und Mortalitätsraten von Meningitis (Perspektive: Krankenversicherung). Aus volkswirtschaftlicher Sicht zeigt eine Variation der Wirksamkeit gegen Pneumonia einen erheblichen Einfluss.</p>
Schlussfolgerungen (Autoren)	Die Autoren schließen, dass die generelle Impfung gemäß Impfschema im Vergleich mit anderen präventiven Maßnahmen kosteneffektiv ist und betonen die positiven Effekte der Impfung u.a. bezüglich der Antibiotikaresistenz.

IPE = Invasive Pneumokokkenerkrankung. K.A. = Keine Angabe. LYG = Life Year Gained (gewonnenes Lebensjahr).
 OM = Otitis Media. c.p. = ceteris paribus.

Quelle: Asensi et al.⁷⁹, ÖBIG: Eigene Aufstellung.

Tabelle 10: Epidemiologische Auswirkungen und Kosteneffektivität einer generellen Impfung aller Kinder mit dem heptavalenten Pneumokokkenimpfstoff in den Niederlanden

Bos et al.⁸⁰ Epidemiologic Impact and Cost-Effectiveness of Universal Infant Vaccination with a 7-valent Conjugated Pneumococcal Vaccine in the Netherlands.	
Ziel	Bewertung der epidemiologischen Auswirkungen und der Kosten Wirksamkeit einer generellen Impfung aller Kinder mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff in den Niederlanden.
Land / Region	Niederlande.
Intervention	Immunisierung aller Kinder einer hypothetischen Geburtenkohorte von ca. 202.000 Kindern (Niederlande) gemäß Impfschema (vier Impfdosen).
Handlungsalternative	Unterlassen der Intervention. (Bei Erkrankung konservative medizinische Behandlung (nach Stand der Wissenschaft)).
Studiendesign	Entscheidungsbaumanalyse auf Basis einer hypothetischen Geburtenkohorte.
Ergebnisparameter	Kosten pro QALY.
Umfasster Zeitraum	Erkrankungen zwischen 0 und 10 Jahre (gestaffelte Wirksamkeit der Impfung).
Perspektive	Kostenschätzung über Zeit des Impfschutzes bzw. Lebenserwartung. Volkswirtschaft.
Datenquelle(n)	Epidemiologie und Krankheitsverläufe, Komplikationen und Folgeerkrankungen: publizierte Quellen, nichtpublizierte Daten, Expertenschätzungen.
Auftraggeber	Medizinische Wirksamkeit der Intervention: Kaiser-Permanente-Studie und finnische Otitis media Studie.
Berücksichtigte Erkrankungen	Gesponsert vom Dutch Health Council. IPE (Meningitis, Sepsis); Pneumonie und OM.
Eingeschlossene Kosten	Kosten der medizinischen Versorgung: nationale Daten, publizierte Literatur, Expertengremien. Indirekte Kosten (entgangene Einkommen bei Erbringung von Pflegeleistungen) gemäß Friktionskostenansatz aus publizierter Literatur, Schätzungen und nationalen Daten.
Diskontrate	Kosten des Impfstoffs: € 40, Kosten für Verabreichung € 5,20 je Teilimpfung, Gesamtkosten für Bewerbung und Weiterbildung € 45.000.
Sensitivitätsanalyse	4 % - gemäß nationalen Richtlinien. Ja – univariate Sensitivitätsanalyse (Inzidenz, Kosten des Impfstoffs, Folgeerkrankungen und Wirksamkeit des Impfstoffs).
Ergebnisse	Die diskontierten Kosten pro LYG betragen aus volkswirtschaftlicher Sicht bei einem Preis von € 40 pro Dosis € 71.250 pro QALY bzw. € 82.700 pro LYG. Werden nur die direkten Kosten betrachtet, beträgt die Kosteneffektivitätsrate € 79.500 pro QALY. Bei einem Preis von € 15,80 pro Dosis wird die, in den Niederlanden anerkannte, Kosteneffektivitätsrate von € 20.000 pro QALY erreicht. Das Modell zeigte sich sensitiv hinsichtlich der Inzidenz, der Wirksamkeit des Impfschutzes und der Kosten der Impfung.
Schlussfolgerungen (Autoren)	Die Autoren schließen daraus, dass die generelle Impfung gemäß Vier- Dosen-Impfschema die Morbidität und Mortalität aufgrund von Pneumokokkenerkrankungen substantiell verringern könnte, im Vergleich mit anderen Maßnahmen, die im holländischen Gesundheitssystem durchgeführt werden, nicht kosteneffektiv ist.

IPE = invasive Pneumokokkenerkrankung, k.A. = keine Angabe, LYG = life year gained (gewonnene Lebensjahre).
QALY = quality adjusted life year (qualitätsbereinigte Lebensjahre).

Quelle: Bos et al.⁸⁰, ÖBIG: Eigene Aufstellung.

Tabelle 11: Kosteneffektivität des konjugierten Pneumokokkenimpfstoffs für Australien.

Butler et al.⁸¹	
The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia.	
Ziel	Bewertung der Kosteneffektivität und des Kostennutzwertverhältnisses einer Immunisierung aller Nichtrisikokinder einer Geburtenkohorte für Australien.
Land / Region	Australien.
Intervention	Immunisierung aller Nichtrisikokinder einer hypothetischen Geburtenkohorte (Australien) von 250.000 Neugeborenen gemäß Impfschema (vier Impfdosen).
Handlungsalternative	Unterlassen der Intervention. (Bei Erkrankung konservative medizinische Behandlung (nach Stand der Wissenschaft)).
Studiendesign	Entscheidungsbaumanalyse auf Basis einer hypothetischen Geburtenkohorte.
Ergebnisparameter	Kosten pro LYG; Kosten pro DALY; Break-Even-Preise.
Umfasster Zeitraum	Erkrankungen zwischen null und fünf Jahren.
Perspektive	Kostenschätzung über die ersten fünf Lebensjahre bzw. Lebenserwartung.
Datenquelle(n)	Volkswirtschaft (nur direkte Kosten). Epidemiologie, Sterblichkeiten und Krankheitsverläufe: publizierte Quellen, nichtpublizierte Daten.
Auftraggeber	Medizinische Wirksamkeit der Intervention: KPT. K.A. – nicht von der Pharmawirtschaft finanziert
Berücksichtigt Erkrankungen	iIPE (Meningitis, Bakteriämie, andere IPE); Pneumokokkenpneumonie und Otitis media.
Eingeschlossene Kosten	Gemäß nationalen Richtlinien zur Erstellung pharmaökonomischer Studien sind nur direkte Kosten berücksichtigt worden. Kosten der medizinischen Versorgung: nationale Daten (1997,1998), publizierte Literatur . Kosten des Impfstoffs: AUD 90 pro Dosis; entsprechend einer Inanspruchnahme wie im KPT (Intent-To-Treat) AUD 316,- für Impfstoff und Verabreichung / Kind.
Diskontrate	5 %.
Sensitivitätsanalyse	ja – univariate Sensitivitätsanalyse (Diskontrate, Kosten des Impfstoffs, Inzidenz von Pneumonie und Wirksamkeit des Impfung hinsichtlich Pneumonie und Otitis media). Multivariate Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Wirksamkeit und der Kosten des Impfstoffs sowie der Inzidenz von Pneumonien.
Ergebnisse	Bei einem Preis von AUD 90 pro Dosis ergeben sich gemäß Modellrechnung diskontierte Kosten von AUD 230.130 pro LYG und AUD 121.100 pro verhütetem DALY. Der Break-Even Preis wurde mit AUD 15,40 pro Dosis ermittelt. Die Ergebnisse zeigen eine hohe Sensitivität hinsichtlich der Diskontrate und der Kosten des Impfstoffes. Eine Variation der Wirksamkeitsraten des Impfstoffs hinsichtlich IPE und Otitis media zeigen keinen gravierenden Einfluss auf das Ergebnis. Die Ergebnisse zeigen eine höhere Sensitivität hinsichtlich der Effektivität der Impfung gegen Pneumonie.
Schlussfolgerungen (Autoren)	Die Autoren schließen, dass die generelle Impfung gemäß Impfschema im Vergleich mit anderen präventiven Maßnahmen teuer ist.

AUD = Australischer Dollar. DALY = Disability Adjusted Life Year. IPE = Invasive Pneumokokkenerkrankung. KPT = Kaiser Permanente Trial. LYG = Life Year Gained (gewonnenes Lebensjahr).

Quelle: Butler et al.⁸¹, ÖBIG: Eigene Aufstellung.

Tabelle 12: Kosten und Nutzen einer Immunisierung von Kindern mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff für Kanada.

De Wals et al.⁸³	
Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada.	
Ziel	Bewertung der Effektivität, Kosten und Nutzen eines öffentlich finanzierten Impfprogramms mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff (gemäß Impfschema) in Kanada.
Land / Region	Kanada.
Intervention	Immunisierung aller Kinder einer hypothetischen Geburtenkohorte (Kanada) von 340.000 Neugeborenen gemäß Impfschema (vier Impfdosen) zusätzlich Immunisierung (Catch-up Vaccination) gemäß Impfschema (für Kinder bis fünf Jahre).
Handlungsalternative	Unterlassen der Intervention. (Bei Erkrankung konservative medizinische Behandlung (nach Stand der Wissenschaft)).
Studiendesign	Modellrechnung auf Basis einer hypothetischen Geburtenkohorte.
Ergebnisparameter	Kosten pro LYG; Kosten pro vermiedenen Krankheitsfall.
Umfasster Zeitraum	Erkrankungen zwischen Beginn des Impfschutzes (beim vollständigen Impfschema ab sechs Monaten) und Vollendung des zehnten Lebensjahrs. Kostenschätzung über maximale Lebenserwartung, d.s. 106 Jahre (z.B. Folgeerkrankungen, Behinderungen).
Perspektive	Volkswirtschaft.
Datenquelle(n)	Gesundheitswesen. Epidemiologie und Krankheitsverläufe, Komplikationen und Folgeerkrankungen: publizierte Quellen, nichtpublizierte Daten, Expertenschätzungen.
Auftraggeber	Medizinische Wirksamkeit der Intervention: Kaiser-Permanente-Studie und finnische Otitis media Studie. Quebec Agency für Health Services and Technology Assessment.
Berücksichtigt Erkrankungen	Finanzielle Unterstützung von Wyeth. IPE (Meningitis, Bakteriämie (alle anderen IPE)); Pneumokokkenpneumonie und Otitis media.
Eingeschlossene Kosten	Kosten der medizinischen Versorgung: je nach Erkrankung Hochrechnungen aus Spitalsdaten und Befragungen (Patienten und Ärzte) im niedergelassenem Bereich. Nichtmedizinischen Kosten (z.B. Kosten für den Besuch eines Kindes im Krankenhaus) aus und anderen Quellen (entgangene Einkommen für behinderte oder verstorbene Personen). Kosten des Impfstoffs: CAD 58 (Annahme bei Großabnahme; niedriger als Listenpreis) Kosten für die Verabreichung der Impfdosen: niedrig angenommen, da von einer Verabreichung im Rahmen von Routineuntersuchungen ausgegangen wird.
Diskontrate	3 %.
Sensitivitätsanalyse	Ja - hinsichtlich Inzidenz, Effektivität der Impfung, Diskontrate, medizinischen Kosten, Nebenwirkungen der Impfung, Durchimpfungsrate.

Fortsetzung Tabelle 12

Ergebnisse	<p>Gemäß der Modellrechnung ergeben sich bei einem Listenpreis von CAD 58 pro Dosis Kosten von CAD 124.000 pro LYG bzw. CAD 116.000 pro QALY aus volkswirtschaftlicher Perspektive im Bereich der vollständigen Durchimpfung einer Geburtenkohorte.</p> <p>Das Kostennutzenverhältnis beträgt aus volkswirtschaftlicher Sicht 0,57, aus Sicht der Krankenversicherung 0,19. Aus volkswirtschaftlicher Sicht wäre die Impfung bei einem Preis von c.p. maximal CAD 30. kostendeckend, aus Sicht der Krankenversicherung bei CAD 6.</p> <p>Die Relationen für die Catch-up-Varianten (Impfungen gemäß Impfschema von älteren Kindern) ergeben ungünstigere Kosten-Wirksamkeitsrelationen bzw. niedrigere Break-Even Preise.</p> <p>Der Einfluss der Durchimpfungsrate ist vernachlässigbar, wenn keine Herdeneffekte angenommen werden. Eine Variation der Diskontrate beeinflusst die Ergebnisse deutlich. Die Modellrechnung weist eine hohe Sensitivität hinsichtlich der Kosten des Impfstoffs auf. Des Weiteren ist die Annahme der Inzidenz – besonderes jener von Otitis media – entscheidend für das Ergebnis der Modellrechnung.</p>
Schlussfolgerungen (Autoren)	<p>De Wals et al. schließen, dass zu gegeben Preis die Kosten den Nutzen der Intervention aus volkswirtschaftlicher Sicht übersteigen, wohl aber die Impfung die Morbidität und Mortalität senken könnte. Die Catch-up-Varianten weisen ungünstigere Kosteneffektivitätsverhältnisse auf.</p>

CAD = Kanadische Dollar. c.p. = ceteris paribus. IPE = Invasive Pneumokokkenerkrankung. LYG = Life Years Gained (gewonnene Lebensjahre). QALY = Quality Adjusted Life Years (qualitätsbereinigte Lebensjahre).

Quelle: De Wals et al.⁸³, ÖBIG: Eigene Aufstellung.

Tabelle 13: Kosteneffektivität einer Immunisierung von Kindern mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff für die Schweiz

Ess et al.⁸⁴	
Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland.	
Ziel	Bewertung der zu erwartenden Kosten und Nutzen einer einer Immunisierung gesunder Kinder mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff in der Schweiz.
Land / Region	Schweiz
Intervention	Immunisierung einer hypothetischen Geburtenkohorte (Schweiz) von 800.000 Kindern gemäß Impfschema Zusätzlich Immunisierung (Catch-up Vaccination) gemäß Impfschema (für Kinder bis fünf Jahre).
Handlungsalternative	Unterlassen der Intervention. (Bei Erkrankung konservative medizinische Behandlung (nach Stand der Wissenschaft)).
Studiendesign	Entscheidungsbaumanalyse auf Basis fünf hypothetischer Geburtenkohorten (à 80.000).
Ergebnisparameter	Kosten pro QALY.
Umfasster Zeitraum	Erkrankungen innerhalb der ersten fünf Lebensjahre.
Perspektive	Gesundheitswesen. Volkswirtschaft.
Datenquelle(n)	Epidemiologie und Krankheitsverläufe, Komplikationen und Folgeerkrankungen: publizierte Quellen, gemeldeten Daten.
Auftraggeber	Medizinische Wirksamkeit der Intervention: Kaiser Permanente Trial u.a. Finanzielle Unterstützung von Wyeth, Unbefangenheitserklärung der Autoren
Berücksichtigt Erkrankungen	IPE (Meningitis, Bakteriämie (alle anderen IPE)); Pneumokokkenpneumonie und Otitis media.

Fortsetzung Tabelle 13

Eingeschlossene Kosten	<p>Kosten der medizinischen Versorgung: Schätzungen anhand von Daten an einer schweizer Universitätsklinik (1991 bis 2000); Kosten für Otitis media wurden vernachlässigt (keine Daten über Pneumokokkenverursachte Otitis media verfügbar).</p> <p>Annahme, dass die medizinischen Kosten für die Gesellschaft höher sind als die Gebühren, die den Krankenversicherungen verrechnet werden (Gebühren: Kosten Gesellschaft 1:2).</p> <p>Keine Berücksichtigung der indirekten Kosten (Einkommensverluste).</p> <p>Kosten des Impfstoffs: CHF 99 pro Dosis, Kosten für die Verabreichung der Impfdosen: CHF 10, Kosten für medizinische Behandlung bei Nebenwirkung CHF 40.</p>
Diskontrate	3 %.
Sensitivitätsanalyse	Ja – hinsichtlich Inzidenz, Sterblichkeitsrate, medizinischen Kosten der Erkrankungen.
Ergebnisse	<p>Die Kosten-Nutzwert Relation beträgt CHF 39.300 pro gewonnenes QALY (€ 25.840) aus Sicht der Krankenversicherung. Aus volkswirtschaftlicher Perspektive entstünden Kosten von CHF 35.700 pro gewonnenes QALY (€ 23.480).</p> <p>Die Immunisierung im Rahmen der Catch-up-Strategien würde für Kinder < 24 Monaten inkrementelle Kosten von CHF 33.600 bzw. CHF 30.890 pro QALY (€ 22.095 bzw. € 20.315) aus Sicht der Krankenversicherung bzw. aus volkswirtschaftlicher Sicht erbringen. Die inkrementellen Kosten der Immunisierung aller Kinder unter 60 Monaten würde Kosten von CHF 162.000 pro QALY (€ 106.530) ergeben.</p> <p>Die Ergebnisse zeigten eine hohe Sensitivität hinsichtlich der Inzidenzrate, die Sensitivität hinsichtlich Veränderungen der Sterblichkeitsrate bei IPE war geringer. Eine Veränderung der Kostenannahmen zeigte wenig Einfluss auf die Ergebnisse der Modellrechnung. Die Sensitivität hinsichtlich des Preises der Impfung wurde nicht untersucht.</p>
Ergebnisse / Diskussion (Autoren)	<p>Die Autoren weisen auf die Limitierung der Studienergebnisse hinsichtlich: der Handlungsalternative (keine Impfung), der eingeschränkten Qualität (Quantität) epidemiologischer Daten (gerade diese zeigen aber entscheidenden Einfluss bei der Sensitivität der Kosten-Nutzwert Relation) sowie der Erhebung der Behandlungskosten (retrospektive Erhebung in einem Spital und Bewertung der eingesetzten Ressourcen zu aktuellen Preisen) – hin.</p> <p>Die Autoren erklären, dass die Impfung ein angemessenes Kostennutzenverhältnis aufweist.</p>

CHF = Schweizer Franken. IPE = Invasive Pneumokokkenerkrankung. QALY = Quality Adjusted Life Year (qualitätsbereinigte Lebensjahre).

Quelle: Ess et al.⁸⁴, ÖBIG: Eigene Aufstellung.

Tabelle 14: Pharmakoökonomische Evaluation des heptavalenten Pneumokokkenimpfstoffs für Kanada.

Lebel et al.⁸⁶	
A Pharmacoeconomic Evaluation of 7-valent Pneumococcal Vaccine in Canada.	
Ziel	Bewertung der zu erwartenden Kosten und Nutzen einer Immunisierung von Kindern bis fünf Jahre mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff in Kanada.
Land / Region	Kanada.
Intervention	Immunisierung aller Kinder einer hypothetischen Geburtenkohorte (Kanada) von 340.000 Neugeborenen gemäß Impfschema (vier Impfdosen) zusätzlich Immunisierung (Catch-up Vaccination) gemäß Impfschema (für Kinder bis fünf Jahre).
Handlungsalternative	Unterlassen der Intervention. (Bei Erkrankung konservative medizinische Behandlung (nach Stand der Wissenschaft)).
Studiendesign	Modellrechnung auf Basis einer hypothetischen Geburtenkohorte
Ergebnisparameter	Kosten pro LYG; Kosten pro vermiedenen Krankheitsfall
Umfassender Zeitraum	Erkrankungen zwischen Beginn des Impfschutzes und zehn Jahre (gestaffelte Wirksamkeit der Impfung). Kostenschätzung über Zeit des Impfschutzes.
Perspektive	Gesundheitssystem. Volkswirtschaft.
Datenquelle(n)	Epidemiologie und Krankheitsverläufe, Komplikationen und Folgeerkrankungen: publizierte Quellen, nichtpublizierte Daten, Expertenschätzungen.
Auftraggeber	Medizinische Wirksamkeit der Intervention: Kaiser Permanente Trial. K.A., finanzielle Unterstützung von Wyeth Research und Wyeth Pharmaceuticals.
Berücksichtigt Erkrankungen	IPE (Meningitis, Bakteriämie (alle anderen IPE)); Pneumokokkenpneumonie und Otitis media.
Eingeschlossene Kosten	Kosten der medizinischen Versorgung: publizierte Literatur und Expertengremien. Kosten für Folgeerkrankungen werden in den direkten medizinischen Kosten für berücksichtigt. Nichtmedizinischen Kosten: direkte (z.B. Kosten für den Besuch eines Kindes im Krankenhaus) und indirekte (entgangenes Einkommen bei Erbringung von Pflegeleistungen oder für Arztbesuche) aus Schätzungen der Expertengremien und öffentlichen Daten. Kosten des Impfstoffs: gemäß Listenpreis (CAD 67,50); keine Berücksichtigung von Nebenwirkungen.
Diskontrate	3 %.
Sensitivitätsanalyse	Ja - hinsichtlich Inzidenz, Effektivität der Impfung.
Ergebnisse	Gemäß der Modellrechnung ergeben sich bei einem Preis von CAD 67,50 pro Dosis Kosten von CAD 29.287 pro LYG bzw. CAD 78.778 pro abgezinste LYG aus volkswirtschaftlicher Perspektive und CAD 154.591 pro abgezinste LYG aus Sicht des Gesundheitswesens im Bereich der vollständigen Durchimpfung einer Geburtenkohorte. Aus volkswirtschaftlicher Sicht wäre die Impfung bei einem Preis von c.p. maximal CAD 49 kostendeckend, aus Sicht des Gesundheitswesens bei CAD 27, diese Kosten beinhalten bereits die Kosten für die Verabreichung des Impfstoffs.
Schlussfolgerungen (Autoren)	Die Relationen für die Catch-up-Varianten (Impfungen gemäß Impfschema von älteren Kindern) ergeben günstigere Kosten-Wirksamkeitsrelationen bzw. höhere Break-Even Preise (CAD 35 bis CAD 54 aus Sicht des Gesundheitswesens; CAD 64 bis CAD 94 aus volkswirtschaftlicher Sicht) Die Autoren schließen, dass die generelle Impfung gemäß Impfschema kosteneffektiv sein kann und nennen die möglichen nicht berücksichtigten positiven Effekte der Impfung auf (z.B. Antibiotikaresistenz, Ansteckungsgefahr, allgemeine Herdenimmunität).

CAD = Kanadische Dollar. IPE = Invasive Pneumokokkenerkrankung. K.A. = Keine Angabe. LYG = life years gained (gewonnene Lebensjahre). C.P. = Ceteris Paribus.

Quelle: Lebel et al.⁸⁶, ÖBIG: Eigene Aufstellung.

Tabelle 15: Hochrechnung der Kosteneffektivität einer Immunisierung aller gesunden Kleinkinder und Kinder mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff in den USA.

Lieu et al. ⁸⁷ Projected Cost-effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccination of Healthy Infants and Young Children.	
Ziel	Bewertung der zu erwartenden Kosten und Nutzen einer Immunisierung gesunder Kinder mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff.
Land / Region	USA.
Intervention	Immunisierung aller gesunden Kinder einer hypothetischen Geburtenkohorte (USA) von 3,8 Millionen Neugeborenen (Nicht-Risikopatienten) gemäß Impfschema (vier Impfdosen). Zusätzlich Immunisierung (Catch-up Vaccination) für Kinder zwischen zwei und 4,9 Jahren (eine Impfdosis).
Handlungsalternative	Unterlassen der Intervention. (Bei Erkrankung konservative medizinische Behandlung (nach Stand der Wissenschaft)).
Studiendesign	Modellrechnung auf Basis einer hypothetischen Geburtenkohorte (Semi-Markov-Modell).
Ergebnisparameter	Kosten pro LYG; Kosten pro vermiedenen Krankheitsfall.
Umfasster Zeitraum	Erkrankungen innerhalb der ersten fünf Lebensjahre. Kostenschätzung über durchschnittlicher Lebenserwartung (z.B. Folgeerkrankungen, Behinderungen).
Perspektive	Gesundheitswesen . Volkswirtschaft.
Datenquelle(n)	Epidemiologie und Krankheitsverläufe, Komplikationen und Folgeerkrankungen: publizierte Quellen, nichtpublizierte Daten und Konsensergebnisse von Expertengremien. Medizinische Wirksamkeit der Intervention: Kaiser Permanente Trial
Auftraggeber	K.A., finanzielle Unterstützung von Wyeth.
Berücksichtigt Erkrankungen	IPE (Meningitis, Bakteriämie (alle anderen IPE)); Pneumokokkenpneumonie und Otitis media.
Eingeschlossene Kosten	Kosten der medizinischen Versorgung: aus NCKP Cost Management Information System (1997, Ausschluss von Kosten von Kindern mit Vorerkrankung) und Definition von Krankheitsverläufen bei Otitis media. Nichtmedizinische Kosten (Abwesenheiten vom Arbeitsplatz etc.) aus Patientenbefragungen (durchschnittliches Gehalt der Eltern und durchschnittliche Abwesenheiten vom Arbeitsplatz) und publizierten Quellen (entgangenes Einkommen für Personen mit Defektheilung oder verstorbene Personen). Kosten des Impfstoffs: gemäß Listenpreis (USD 58). Kosten für die Verabreichung der Impfdosen: niedrig angenommen, da von einer Verabreichung im Rahmen von Routineuntersuchungen ausgegangen wird, keine Kosten für Nebenwirkungen
Diskontrate	3% - nationale Empfehlung
Sensitivitätsanalyse	Ja - hinsichtlich Inzidenz, Effektivität der Impfung , Diskontrate, medizinischer Kosten, Nebenwirkungen der Impfung, Durchimpfungsrate.
Ergebnisse	Gemäß der Modellrechnung ergeben sich bei einem Listenpreis von USD 58 pro Dosis Kosten von USD 80.000 pro diskontiertes LYG aus volkswirtschaftlicher Perspektive und Kosten von USD 176.000.pro LYG aus Sicht der Krankenversicherung (health care payer) im Bereich der vollständigen Durchimpfung einer Geburtenkohorte. Aus volkswirtschaftlicher Sicht wäre die Impfung bei einem Preis von c.p. maximal USD 46 kostendeckend, aus Sicht der Krankenversicherung bei USD 18 (Break-Even-Preis). Aus volkswirtschaftlicher Sicht ergeben sich Break-Even-Preise für die catch up Varianten in der Größenordnung von USD 60. In der Sensitivitätsanalyse zeigten die Annahmen der Inzidenz, der Wirksamkeit des Impfstoffs sowie die Diskontrate einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse. Eine Änderung der Durchimpfungsrate zeigte keine Auswirkungen im Modell (Vernachlässigung des Herdeneffekts).
Schlussfolgerungen (Autoren)	Die Autoren schließen, dass die Pneumokokkenimpfung potenziell kosteneffektiv im Vergleich mit anderen präventiven Maßnahmen sein kann. Die Entscheidung über eine Einführung der Impfung sollte neben der Kosteneffektivität auch die vermiedenen Krankheitsfälle berücksichtigen.

IPE = Invasive Pneumokokkenerkrankung. K.A. = Keine Angabe, LYG = life years gained (gewonnene Lebensjahre). NCKP = Northern California Kaiser Permanente. USD = US-amerikanische Dollar. C.P. = Ceteris Paribus.

Quelle: Lieu⁸⁷, ÖBIG: Eigene Aufstellung.

Tabelle 16: Kosten von Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern und potentielle Kosteneffektivität der Präventionsmaßnahme Immunisierung von Kindern mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff in Großbritannien.

McIntosh⁸⁸	
The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.	
Ziel	Bewertung der Kosten von Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern und der zu erwartenden Kosten und des Nutzens einer Immunisierung von Kindern bis fünf Jahre mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff in Großbritannien.
Land / Region	Großbritannien.
Intervention	Immunisierung aller Kinder einer hypothetischen Geburtenkohorte (Großbritannien) gemäß Impfschema (vier Impfdosen). Zusätzlich Immunisierung (Catch-up) gemäß Impfschema (für Kinder bis fünf Jahre).
Handlungsalternative	Unterlassen der Intervention (bei Erkrankung konservative medizinische Behandlung (nach Stand der Wissenschaft)).
Studiendesign	Modellrechnung auf Basis einer hypothetischen Geburtenkohorte.
Ergebnisparameter	Kosten pro LYG; Kosten pro vermiedenen Krankheitsfall.
Umfasster Zeitraum	Erkrankungen zwischen Verabreichung der ersten Dosis (zwei Monate) und zehn Jahre (gestaffelte Wirksamkeit der Impfung).
Perspektive	Kostenschätzung über Zeit des Impfschutzes bzw. Lebenserwartung. Gesundheitswesen (öffentlicher Gesundheitsdienst, NHS).
Datenquelle(n)	Volkswirtschaft. Epidemiologie und Krankheitsverläufe, Komplikationen und Folgeerkrankungen: publizierte Quellen, nichtpublizierte Daten, Expertenschätzungen.
Auftraggeber	K.A., zwei der vier Autoren von Wyeth.
Berücksichtigte Erkrankungen	IPE (Meningitis, Sepsis); Pneumonie und Otitis media (alle Krankheitserreger).
Eingeschlossene Kosten	Kosten der medizinischen Versorgung: nationale Daten, publizierte Literatur. Nichtmedizinische Kosten: direkte (z.B. Kosten für den Besuch eines Kindes im Krankenhaus – gemäß Humankapitalansatz) und indirekte (entgangenes Einkommen bei Erbringung von Pflegeleistungen oder für Arztbesuche) aus publizierter Literatur, nationalen Daten und Richtwerte. Kosten des Impfstoffs: GBP 39,25 (Listenpreis für NHS), Kosten für Verabreichung GBP 10 (alle vier Dosen) - keine Kosten für Nebenwirkungen oder Bewerbung.
Diskontrate	6 % - gemäß nationalen Richtlinien.
Sensitivitätsanalyse	Ja - univariate Sensitivitätsanalyse (Coverage, Diskontrate, Inzidenz, Sterblichkeit, Kosten der Folgeerkrankungen und Wirksamkeit des Impfstoffs).
Ergebnisse	Die direkten Kosten pro LYG sind im vier Dosen Impfschema GBP 31.512 aus Sicht des NHS. Aus volkswirtschaftlicher Sicht reduzieren sich die Kosten auf GBP 28.156 pro diskontiertes LYG. Beide Ergebnisse wurden unter der Annahme der Kosten für den Impfstoff in Höhe des Listenpreises. (GBP 39,25). Für die Catch-up-Variante für Kinder, die bei Erhalt der ersten Dosis über sieben Monate alt sind, ergeben sich Kosten aus Sicht der Krankenversicherung von GBP 28.725 / LYG, für Kinder die über zwölf Monate alt sind GBP 31.404 pro LYG und für Kinder zwischen 18 und 24 Monaten GBP 45.177 pro LYG.
Schlussfolgerungen (Autoren)	Die Ergebnisse sind sensitiv hinsichtlich einer Veränderung der Annahmen über Inzidenz und Sterblichkeit bei pneumokokkenverursachter Meningitis, den Kosten von cerebralen Schäden, den Kosten der Impfung und der Wirksamkeit gegen Pneumonien. Die Autoren schließen, dass die generelle Impfung gemäß Vier-Dosen-Impfschema im Vergleich mit anderen präventiven Maßnahmen an der oberen Grenze der Kosteneffektivität liegt. Die Kosteneffektivität könnte durch eine Reduktion des Listenpreises oder eine Einschränkung der im Impfplan vorgesehene vier Dosen gesteigert werden – hierbei sind die Auswirkungen auf die medizinischen Effektivität unklar.

GBP = Britische Pfund. IPE = Invasive Pneumokokkenerkrankung. K.A. = Keine Angabe, LYG = life years gained (gewonnene Lebensjahre). NHS = National Health Service (nationaler Gesundheitsdienst).

Quelle: McIntosh⁸⁸, ÖBIG: Eigene Aufstellung.

Tabelle 17: Modell der Kosten und Auswirkungen eines generellen Impfprogramms mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff in British Columbia (Kanada).

Moore et al.⁸⁹	
Modelling the costs and effects of a universal infant immunization program using conjugated pneumococcal vaccine in British Columbia.	
Ziel	Bewertung der zu erwartenden Kosten und Nutzen einer Immunisierung aller Kinder einer Fünf-Jahres-Geburtenkohorte (210.000) gemäß Impfschema mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff - auf Basis vorhandener Daten.
Land / Region	British Columbia (Kanada).
Intervention	Immunisierung aller Kinder einer hypothetischen Fünf-Jahres-Geburtenkohorte von 210.000 Neugeborenen gemäß Impfschema (vier Impfdosen).
Handlungsalternative	Unterlassen der Intervention (Bei Erkrankung konservative medizinische Behandlung (nach Stand der Wissenschaft)).
Studiendesign	Modellrechnung auf Basis einer hypothetischen Geburtskohorte.
Ergebnisparameter	Kosten pro LYG; Kosten pro vermiedenen Krankheitsfall
Umfasster Zeitraum	Erkrankungen zwischen Beginn des Impfschutzes und fünf Jahre.
Perspektive	Gesundheitswesen.
Datenquelle(n)	Epidemiologie und Krankheitsverläufe, Komplikationen und Folgeerkrankungen: publizierte Quellen, öffentliche Daten.
Auftraggeber	K.A.
Berücksichtigt Erkrankungen	IPE, Pneumokokkenpneumonie und Otitis media.
Eingeschlossene Kosten	Kosten der medizinischen Versorgung: öffentliche Daten und publizierte Literatur (Arzneimittelkosten sind nicht berücksichtigt, es wurde keine Inflationsanpassung vorgenommen). Keine Berücksichtigung von indirekten Kosten. Kosten des Impfstoffs: gemäß Listenpreis (CAD 67,50). Kosten für die Verabreichung des Impfstoffs: nur teilweise direkte medizinischen Kosten (Teil in der Pauschalhonorierung eingeschlossen), zusätzliche Kosten für die Bewerbung des Impfprogramms, etc. Keine direkten Kosten für Nebenwirkungen.
Diskontrate	Nicht diskontiert.
Sensitivitätsanalyse	Ja - hinsichtlich Inzidenz, Effektivität der Impfung.
Ergebnisse	Gemäß der Modellrechnung ergibt sich bei einem Preis von CAD 67,50 (€ 42,67) pro Dosis eine Kosteneffektivität je nach Annahmen zwischen CAD 42.600 und CAD 90.500 (€ 26.900 bis € 57.200) pro <i>nicht diskontiertes</i> LYG aus Sicht des Gesundheitswesens im Bereich der Impfung von Säuglingen (Vier-Dosen-Impfschema).
Schlussfolgerungen (Autoren)	Die Autoren schließen, dass die Ergebnisse ihrer Studie vergleichbar mit den Ergebnissen von Lieu et al. sind und eine Immunisierung aller Kinder gemäß Vier-Dosen-Impfschema eine der kosteneffektivsten Maßnahmen ist.

CAD = Kanadische Dollar. K.A. = Keine Angabe, LYG = Life Years Gained (gewonnene Lebensjahre). IPE = Invasive Pneumokokkenerkrankungen.

Quelle: Moore et al.⁸⁹, ÖBIG: Eigene Aufstellung.

Tabelle 18: Impfung im Kindesalter gegen Otitis media und Pneumonie – Eine Analyse von Kosten und Nutzen.

Weycker et al. ⁹⁰ Childhood Vaccination Against Pneumococcal Otitis Media and Pneumonia: An Analysis of Benefits and Costs.	
Ziel	Bewertung der Kosteneffektivität einer generellen Impfung mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff für Kinder unter fünf Jahren hinsichtlich Otitis media und Pneumokokkenpneumonien.
Land / Region	USA.
Intervention	Immunisierung aller Kinder unter fünf Jahren mit Prevenar gemäß Impfschema (generelle Impfeempfehlung).
Handlungsalternative	Unterlassen der Intervention. (Bei Erkrankung konservative medizinische Behandlung (nach Stand der Wissenschaft)).
Studiendesign	Modellrechnung auf Basis hypothetischer Alterskohorten (Annahme von sieben Altersgruppen zwischen null und fünf Jahren)
Ergebnisparameter	vermiedene Krankheitsfälle, Nettokosten / Kind.
Umfasster Zeitraum	Erkrankungen und Kosten innerhalb der ersten zehn Lebensjahre – (gestaffelte Wirkung des Impfschutzes).
Perspektive	Volkswirtschaft.
Datenquelle(n)	Epidemiologie: beobachtete Daten aus Gesundheitswesen, Annahme der selben Serogruppenverteilung wie bei KPT. Medizinische Wirksamkeit der Intervention: KPT.
Auftraggeber	K.A. - Unterstützung von Wyeth-Ayerst.
Berücksichtigte Erkrankungen	Pneumokokkenpneumonie und Otitis media.
Eingeschlossene Kosten	Direkte medizinische Kosten: Kosten der medizinischen Versorgung: beobachtete Kosten gemäß Gesundheitsplan Kosten des Impfstoffs: USD 52 (gewichteter Durchschnitt von Listenpreis und Preis im National Immunization Program). Kosten für die Verabreichung der Impfdosen: niedrig angenommen, da von einer Verabreichung im Rahmen von Routineuntersuchungen ausgegangen wird. Keine Kosten für Nebenwirkungen angenommen. Indirekte Kosten: Kosten für den Produktivitätsausfall der Betreuungspersonen aus Befragungen.
Diskontrate	3 % (nationale Richtlinien)
Sensitivitätsanalyse	Ja - univariante Sensitivitätsanalyse hinsichtlich Wirksamkeit des Impfschutzes, Dauer des vollen Impfschutzes, Inzidenz, Kosten der medizinischen Versorgung und der Einkommensverluste der Betreuungspersonen sowie der Kosten der Verabreichung des Impfstoffs.
Ergebnisse	Die Autoren kommen zu dem Schluß, dass die Impfung bei einem Preis von USD 52 (€ 45,98) pro Dosis aus volkswirtschaftlicher Sicht je nach Altersgruppe pro 1.000 Kinder Kosten in der Höhe bis zu USD 88.000 (€ 77.800) verursacht. Die Impfung von Kindern zwischen zwei und vier Jahren ergibt – je nach Altersgruppe c.p. Einsparungen von bis zu USD 31.000 (€ 27.400) pro 1.000 geimpfte Kinder.

c.p. = ceteris paribus, K.A. = Keine Angabe. USD = US-amerikanische Dollar.

Quelle: Weycker⁹⁰, ÖBIG: Eigene Aufstellung.

5.3 Abkürzungsverzeichnis

7VPnC	Pneumococcal Conjugated Vaccine Sevenvalent; dt.: heptavalenter konjugierter Pneumokokkenimpfstoff
7VPnC-OMP-Impfstoff	Sieb <u>e</u> nv <u>a</u> lenter <u>P</u> neumokokkenimpfstoff <u>C</u> onjugated (mit) „ <u>O</u> uter <u>M</u> embrane <u>P</u> rotein complex“ der Meningokokken als Trägerprotein
7VPnC-CRM-Impfstoff	Sieb <u>e</u> nv <u>a</u> lenter <u>P</u> neumokokkenimpfstoff <u>C</u> onjugated (mit) „ <u>C</u> ross <u>R</u> eactive <u>M</u> aterial“ des Diphtherietoxoid als Trägerprotein
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices

AVP	Apothekenverkaufspreis
BMGS	Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung
DAKJ	Deutsche Akademie für Kindheilkunde und Jugendmedizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DTaP-IPV-HiB	Kombinierter Impfstoff, der gegen vier Krankheiten schützt - Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten und <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B (Hib).
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
ESPED	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
FinOm-Studie	Finnische Otitis-media-Studie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IgG	Immunglobuline der Klasse G, das vor allem gegen Bakterien wirkt. Siehe auch IgM
IgM	Immunglobuline der Klasse M, Immunglobulin der primären Immunantwort (Erstkontakt mit einem Erreger), wird rasch durch B-Zellen gebildet, bzw. ausgeschüttet, ist jedoch als großes Molekül nicht fähig die Gefäße zu verlassen. Wird im Rahmen einer adäquaten Immunantwort durch IgG ersetzt.
IPE	Invasive Pneumokokkenerkrankungen
KPT	Kaiser Permanente Trial (auch Northern California Kaiser Permanente Trial = NCKP); dt.: Kaiser-Permanente-Studie
LYG	Life Year Gained (gewonnenes Lebensjahr)
LYS	Life Year Saved; synonym zu LYG (gewonnenes Lebensjahr)
n.v.	nicht verfügbar
NCKP	Northern California Kaiser Permanente
NHS	National Health Service (nationaler Gesundheitsdienst, Großbritannien)
ÖBIG	Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen
QALY	Quality Adjusted Live Year (qualitätsbereinigtes Lebensjahr)
RKI	Robert Koch-Institut
STIKO	Ständige Impfkommission (Deutschland)
WHO	World Health Organisation; dt.: Weltgesundheitsorganisation

5.4 Glossar

Antibiotika	Von Mikroorganismen gewonnene Stoffwechselprodukte oder synthetisch hergestellte Medikamente, die Krankheitserreger in ihrer Entwicklung hemmen (= bakteriostatisch) oder abtöten (= bakterizid).
Antibiotikaresistenz	Die Antibiotikaresistenz ist eine Unempfindlichkeit gegen Antibiotika.
Antigen	Alles, was eine Immunantwort hervorruft.
Antikörper	Der Antikörper besteht aus zwei langen („schweren“) und zwei kurzen („leichten“) Proteinketten und hat die Form eines „Y“. An den kurzen Enden des Y befinden sich die Bindungsstellen, die an Antigene binden können.
B-Zellen	B-Lymphozyten oder kurz B-Zellen gehören zu den Leukozyten. Sie sind zusammen mit den T-Lymphozyten entscheidender Bestandteil des lymphatischen Systems und sind Träger der humoralen Immunantwort. Wenn sie aktiviert werden, können sie sich zu Antikörperproduzierenden Plasmazellen oder zu Gedächtniszellen differenzieren.
Catch-up	Art der Impfung. Für Kinder, die nicht laut Impfkalender geimpft werden, wird ein eigenes Catch-up-Schema entwickelt: Empfohlen werden in diesem Fall - je nach Notwendigkeit - Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Polio, Hepatitis B sowie Masern-Mumps-Röteln.
Compliance	Hier: Die Mitwirkung der Patienten (Eltern), dass das Kind die gemäß

	Impfschema vorgesehenen Impfungen zeitgerecht und vollständig erhält.
Direkte Kosten	In Geldeinheiten bewerteter Ressourcenverbrauch, der in unmittelbarem Zusammenhang mit der medizinischen Versorgung anfällt, z.B. für ambulante und stationäre Leistungen, für Arznei-, Heil- und Hilfsmittel oder für die häusliche Pflege und Hilfe.
Diskontierung	Verfahren, bei dem zukünftige Kosten und Effekte, die unmittelbar aus der medizinischen Leistung resultieren, zum heutigen Zeitpunkt kleiner gerechnet werden. Die Diskontrate kann sich an unterschiedlichen Größen (z.B. der Rendite langfristiger Staatspapiere oder staatlichen Vorgaben) orientieren und liegt in der Praxis meist zwischen 3 und 5 %.
Friktionskostenansatz	Ansatz zur Berechnung der indirekten Kosten (Produktivitätsverluste), der nicht den maximalen potenziellen Ausfall an Produktion, sondern den tatsächlichen Produktionsausfall bzw. Ausfall an Volkseinkommen beschreibt (z.B. Berücksichtigung eines Angebotsüberhangs am Arbeitsmarkt).
Gewonnene Lebensjahre	Gewonnene oder gerettete Lebensjahre sind Outputparameter in der Kosten-Wirksamkeits-Analyse. Hier wird für eine Behandlung die Anzahl der Jahre bestimmt, die ein Patient ab einem bestimmten Zeitpunkt, z.B. Therapiebeginn, im Durchschnitt überlebt. Irrelevant ist hierbei die Qualität der hinzugewonnenen Lebensjahre, weshalb das Konzept der qualitätsbereinigten Lebensjahre (QALY) entwickelt wurde.
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 Verhalten ist ein wichtiges Kriterium zur Bakterienklassifikation.
Granulozyten	Leukozyten mit unregelmäßig gelappten Zellkernen und kleinen Partikeln im Cytoplasma, dienen v.a. der Infektionsabwehr, werden durch körpereigene oder durch bakterielle Stoffe zum Ort der Entzündung gelockt.
Guidelines	Allgemeine Verhaltens- und Vorgehensrichtlinien zur Festlegung einheitlicher Therapiegrundsätze oder methodischer Mindeststandards, z.B. für ökonomische Evaluationen von Gesundheitsleistungen. Sie haben in der Regel freiwilligen Charakter und weisen bei der Anwendung einen Spielraum auf.
Health Technology Assessment	Prozess zur Aufarbeitung von wissenschaftlichen Erkenntnissen hinsichtlich der Bewertung medizinischer Verfahren, Strukturen und Technologien in einer auch dem Nicht-Wissenschaftler verständlichen Sprache. Die Bewertung schließt dabei medizinische, ökonomische, ethische, soziale und juristische Aspekte ein.
Humankapitalansatz	Ansatz zur Berechnung der indirekten Kosten (Produktivitätsverluste), der den maximalen potenziellen Ausfall an Produktion bzw. Volkseinkommen beschreibt (Annahme der Vollbeschäftigung).
Immunantwort	Bezeichnung für die Reaktion des Körpers gegenüber auftauchenden Fremdstoffen, Antigenen (z.B. Bakterien, Viren oder bestimmte Eiweißkörper), die den Körper zur Bildung von Antikörpern anregen.
Immunglobulin G	Immunglobuline der Klasse G, das vor allem gegen Bakterien wirkt. Siehe auch Immunglobulin M.
Immunglobulin M	Immunglobuline der Klasse M, Immunglobulin der primären Immunantwort (Erstkontakt mit einem Erreger), wird rasch durch B-Zellen gebildet, bzw. ausgeschüttet, ist jedoch als großes Molekül nicht fähig die Gefäße zu verlassen. Wird im Rahmen einer adäquaten Immunantwort durch Immunglobulin G ersetzt.
Immunogen = Antigen	Substanz, die von einem lebenden Organismus als fremd erkannt wird und dadurch eine spezifische Immunantwort (Bildung von Antikörpern

	oder immunkompetenter Lymphozyten) auslöst. Ein Antigen verfügt in der Regel über mehrere antigene Determinanten (Teilstrukturen, die als Epitope bezeichnet werden), die mit den induzierten Immunprodukten reagieren (z.B. Antigen-Antikörper-Reaktion).
Indikation	Grund zur Anwendung eines bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens in einem Krankheitsfall, der seine Anwendung hinreichend rechtfertigt.
Indirekte Kosten	Verluste in der gesamtwirtschaftlichen Produktion, die durch krankheitsbedingte verminderte Arbeitsfähigkeit, Erwerbsunfähigkeit oder vorzeitigen Tod verursacht werden (auch Produktivitätsverluste).
Inkrementeller Ansatz	Eine ökonomische Evaluation folgt dem inkrementellen Ansatz, wenn die zusätzlichen Kosten mit den zusätzlichen Effekten der Behandlungsalternativen in Bezug gesetzt werden. Manchmal findet sich auch die Bezeichnung „Marginalansatz“, die für sehr kleine Veränderungen steht.
„Intent-to-treat“-Analyse	Einbeziehung aller in die Studie aufgenommenen und der Interventionsgruppe zugeordneter Probanden, unabhängig, ob sie im Laufe der Studie ausgeschieden sind oder nicht. Diese Analyse beschreibt daher eher praxisnahe Effekte.
Inzidenz	Das epidemiologische Maß für die Zahl neuer Krankheitsfälle bzw. neu erkrankter Patienten in einer Population innerhalb einer vorgegebenen Zeitspanne.
Inzidenzrate	Anzahl der Personen mit Neuerkrankung pro Zeiteinheit im Verhältnis zur Anzahl der exponierten Personen.
Isolat	Aus einer Probe isoliertes Material, z.B. Pneumokokken aus Speichel.
Klinische Effektivität	Wirksamkeit medizinischer Verfahren unter idealen Bedingungen.
Kosten-Effektivitäts-Analyse	Form der ökonomischen Evaluation, bei der die Effekte der Behandlungsalternativen durch klinische Parameter (z.B. richtig diagnostizierte erkrankte Fälle), gewonnene Lebenszeit oder ökonomische Parameter (z.B. vermiedene Arbeitsunfähigkeitstage) beschrieben werden. Ihr Ergebnis, die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation, entspricht den Kosten für eine zusätzliche Einheit des Effekts, z.B. Kosten für ein zusätzlich gewonnenes Lebensjahr.
Kosten-Nutzwert-Analyse	Form der ökonomischen Evaluation, bei der die Effekte der Behandlungsalternativen auf unterschiedliche Aspekte der Gesundheit in einem Index, dem so genannten Nutzwert, meistens in Form von QALY zusammengefasst werden. Ihr Ergebnis, die inkrementelle Kosten-Nutzwert-Relation entspricht den Kosten für eine zusätzliche Einheit des Nutzwerts, z.B. Kosten für ein zusätzliches QALY.
Kreuzreaktivität	Fähigkeit der Antikörper, neben dem „eigentlichen“ Antigen auch mit ähnlichen Strukturen zu reagieren. Die Intensität der Kreuzreaktivität lässt Rückschlüsse über den immunologischen Verwandtschaftsgrad von Erregern zu.
Lymphozyten	Lymphozyten sind weiße Blutkörperchen, die für die Immun-Abwehr verantwortlich sind.
Makrophagen	große Fresszellen, phagozytieren in allen Geweben und in der Lympfhlüssigkeit.
Markov-Modell	Quantitatives Modell von Krankheitsentwicklungen, das die Sequenz und Häufigkeit möglicher Entwicklungszustände unter verschiedenen therapeutischen Szenarien beschreibt und damit die Konsequenzen von Therapieentscheidungen hinsichtlich einer Prognose übersichtlicher macht.
Nasopharynxraum	Nasen-Rachen-Raum
Per Protokollanalyse	Einbeziehung aller in die Studie aufgenommenen und der Interventionsgruppe zugeordneter Probanden, die entsprechend dem Protokoll die gesamte Studie durchlaufen haben. Diese Analyse beschreibt daher

Perspektive	eher ideale Effekte. Blickwinkel, aus dem in ökonomischen Evaluationen der Untersuchungsgegenstand betrachtet wird. Je nach Blickwinkel oder Sichtweise wird z.B. in einer Kostenanalyse eine unterschiedliche Anzahl von dazugehörigen Komponenten berücksichtigt. In der gesamtgesellschaftlichen Perspektive wird der gesamte Ressourcenverbrauch einbezogen, in der Perspektive des Finanzierungsträgers (allgemein des Gesundheitswesens) nur derjenige, der zu Ausgaben dieses Trägers führt.
Phagozytose	Die aktive Aufnahme unbelebter oder belebter Partikel in das Innere einer Zelle.
Pathogenität	Pathogenität (griechisch pathos = Krankheit, gainein = entstehen) bezeichnet die Eigenschaft eines belebten Objekts, als Krankheitserreger zu fungieren. Den Menschen betreffende Krankheitserreger werden als humanpathogen bezeichnet. Darunter fallen beispielsweise Viren und Bakterien.
Polysaccharide	Kohlenhydrate bestehen aus kleinen Einzelbausteinen, den Einfachzuckern oder Monosacchariden wie Traubenzucker oder Fruchtzucker. Polysaccharide sind Kohlenhydrate, die aus mehr als zehn Einfachzuckern bestehen. Solche „Vielfach-Zucker“ können komplexe Strukturen bilden.
Primärer Endpunkt	Der primäre Endpunkt ist jenes Krankheitsereignis, zu dem in dieser Studie aufgrund des Designs die verlässlichsten Aussagen getroffen werden können. Sekundäre Endpunkte können zusätzlich untersucht werden.
QALY (Quality-adjusted life-years)	Konzept, bei dem die Zeit, die in einem Gesundheitszustand verbracht wird, multiplikativ mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gewichtet wird, die diesem Gesundheitszustand, meist aus der Sicht des Patienten oder der Allgemeinbevölkerung, zugeordnet wird. Ein QALY ist ein bei vollständiger Gesundheit verbrachtes Lebensjahr.
Randomisierte kontrollierte Studie	Die Patienten (mit einem bestimmten Krankheitsbild) werden durch Randomisierung in zwei Gruppen geteilt, von denen eine die Therapie bekommt, die andere nicht.
Replacement Sensitivitätsanalyse	Ersatz, Verschiebung Methode, mit deren Hilfe untersucht wird, welchen Einfluss Variationen in den Annahmen oder fehlende Präzision in den Schätzungen von Variablen auf das Ergebnis einer ökonomischen Evaluation haben. Unterschieden werden einfache Sensitivitätsanalysen, bei denen eine Variable oder Annahme geändert wird und multiple Sensitivitätsanalysen, bei denen mehrere Annahmen oder Variablen simultan variiert werden.
Serotypen	(Mikrobiologisch) antigenetisch unterschiedliche Ausprägungen innerhalb einer Spezies von Mikroorganismen.
Surrogat T-Zellen	Ersatzstoff. T-Lymphozyten oder kurz T-Zellen sind eine für die Immunabwehr wichtigen Gruppe von Blutzellen. Es handelt sich bei ihnen um eine Subpopulation der weißen Blutkörperchen (Leukozyten). T-Lymphozyten sind neben B-Lymphozyten an der adaptiven Immunantwort beteiligt. CD8-T-Lymphozyten sind zytotoxische Zellen. CD4-T-Lymphozyten (auch: TH-Zellen = T-Helferzellen) sind an der Regulation der Immunantwort und an der zellvermittelten (Entzündungsreaktion) Immunreaktion beteiligt.
Virulenz	Mit Virulenz bezeichnet man das Ausmaß, in dem ein Krankheitserreger in einem empfänglichen Wirt eine Erkrankung hervorrufen kann. Die Virulenz ist der Grad der Pathogenität.
Wirksamkeit	Wirksamkeit medizinischer Verfahren unter alltäglichen Bedingungen

5.5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien für die Auswahl bewerteter medizinischer Studien.	25
Tabelle 2: Wirksamkeit von Prevenar gegen invasive Pneumokokkenerkrankung.	26
Tabelle 3: Selektionskriterien für die Auswahl zu bewertender ökonomischer Studien.....	30
Tabelle 4: Ergebnisse zur Kosten-Wirksamkeit einer Immunisierung von Kindern mit dem heptavalenten Pneumokokkenvakzin gemäß Impfschema – Überblick.....	33
Tabelle 5: Kosteneffektivität der konjugierten Pneumokokkenimpfung für Kinder unter zwei Jahren in Deutschland.....	37
Tabelle 6: Impfschema für Prevenar nach Altersgruppen bei Erhalt der ersten Impfdosis.....	47
Tabelle 7: Preisinformation für Prevenar Injektionslösung von Wyeth Lederle mit 0,5 ml Pneumokokken-Polysaccharidsrotyp 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F konjugiert an CRM-197 Trägerprotein (ATC-Code: J07AL02) in Euro.	47
Tabelle 8: Impfpfehlungen für den konjugierten Pneumokokkenimpfstoff in ausgewählten europäischen Ländern.....	49
Tabelle 9: Pharmakoökonomische Evaluation des heptavalenten Pneumokokkenimpfstoffs für Spanien.....	49
Tabelle 10: Epidemiologische Auswirkungen und Kosteneffektivität einer generellen Impfung aller Kinder mit dem heptavalenten Pneumokokkenimpfstoff in den Niederlanden	51
Tabelle 11: Kosteneffektivität des konjugierten Pneumokokkenimpfstoffs für Australien.....	52
Tabelle 12: Kosten und Nutzen einer Immunisierung von Kindern mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff für Kanada.	53
Tabelle 13: Kosteneffektivität einer Immunisierung von Kindern mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff für die Schweiz.....	54
Tabelle 14: Pharmakoökonomische Evaluation des heptavalenten Pneumokokkenimpfstoffs für Kanada.	56
Tabelle 15: Hochrechnung der Kosteneffektivität einer Immunisierung aller gesunden Kleinkinder und Kinder mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff in den USA.	57
Tabelle 16: Kosten von Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern und potentielle Kosteneffektivität der Präventionsmaßnahme Immunisierung von Kindern mit dem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff in Großbritannien.	58
Tabelle 17: Modell der Kosten und Auswirkungen eines generellen Impfprogrammes mit dem konjugierten Penumokokkenimpfstoff in British Columbia (Kanada).	59
Tabelle 18: Impfung im Kindesalter gegen Otitis media und Pneumonie – Eine Analyse von Kosten und Nutzen.	60
Tabelle 19: Suchstrategie.....	66

5.6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der dem ESPED gemeldeten, stationär behandelten Patienten.....	21
--	----

5.7 Literatursuche

Tabelle 19: Suchstrategie.

Suchschritt	Anzahl gefundener Dokumente	Suchtext
C = 1 CCTR93; ME66; ME0A; SM78; CA66; CB85; BA70; EM74; IS74; EB94; IA70; AZ72; CV72; GE79; HN69; ED93; EA08; SPPP; TV01; LT01; KR03; KL97; NHSEED; SP97		
2	140447	PNEUMO#O##? OR STREPTO#O##? PNEUMONIAE OR DIPLO#O##?
3	1272	STREPTO#O##? LANCEOLATUS OR DIPLO#O##? PNEUMONIAE
4	42079	CT=STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE
5	27094	CT=PNEUMOCOCCUS
6	26973	CT=DIPLOCOCCUS PNEUMONIAE
7	16905	CTG=PNEUMOKOKKEN? OR CTG=PNEUMOCOCCUS
8	15734	CTG=STREPTOKOKKEN OR CTG=STREPTOCOCCEN OR CTG=STREPTOCOCCUS DIPLOKOKKUS OR DIPLOKOKKEN OR DIPLOCOCCUS OR DIPLOCOCCEN
9	1644	DIPLOCOCCEN
13	155314	2 TO 9
14	98372	IMPF? OR SCHUTZIMPF? OR IMMUNISIER? OR VAKZINATION? OR IMMUNPROPHYLAXE OR PNEUMOKOKKENIMPF?
15	1346481	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
16	225312	CT DOWN IMMUNIZATION OR CT=VACCINATION OR CT=PREVENAR OR CT=PREVNAR
17	91947	CTG=VAKZINATION OR CTG DOWN IMMUNISIERUNG OR CTG=PNEUMOKOKKENIMPFSTOFFE OR CT=7#VALENT
18	1381041	14 TO 17
20	1190339	CT DOWN ECONOM? OR CT=EVALUAT?
21	391265	CTG DOWN OEKONOMI?
22	323852	(COST? OR KOSTEN?) AND ANALYS?.
23	252337	CT DOWN (COST? ANALYS?)
24	5670298	EFFECTIVENESS? OR EVALUAT? OR WIRKSAMKEIT?
25	723626	CT DOWN EFFECTIVENESS?
26	147869	(COST? OR KOSTEN?) AND EFFE#T? AND ANALYS?
27	70127	CT DOWN ((COST? OR KOSTEN?) AND EFFE#T? AND ANALYS?) (CTG DOWN COST? OR CTG DOWN KOSTEN?) AND (EFFE#T? AND ANALYS?.)
28	27359	
29	411852	KOSTEN? NUTZ? ANALYS? OR ((COST? OR KOSTEN?) AND STUD?) (COST? ? BENEFIT?.) OR COST#EFF? OR KOSTEN#EFF? OR KOSTEN#WIRKSAMKEIT ? OR EFFE#TIVIT?
30	125729	
31	2434	COST? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL?) CT DOWN EFFICACY OR CT DOWN MARKOV OR CT=ECONOMIC MODEL#
32	38706	
33	103214	CT=DECISION TREE# OR CT=DECISION#ANALYS#S OR CT DOWN SIMULATION?
34	5112	CTG=ENTSCHEIDUNGSBÄUME OR CTG=SIMULATION
35	6946059	20 TO 34
36	17615	HTA OR MTA OR TECHNOLOG? ASSESSMENT CT DOWN HTA OR CT DOWN MTA OR CT DOWN TECHNOLOGY ASSESSMENT
37	6757	

Fortsetzung Tabelle 19

38	3	(TECHNOLOG? BEWERTUNG?.)
39	107073	(HEALTH OR MEDICAL) AND RISK ASSESSMENT?.
40	125324	36 TO 39
41	21559184	STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?
42	203698	CTG DOWN VERSUCH?
43	526852	CT DOWN TRIAL?
44	3613444	CT DOWN STUD?
45	22912002	41 TO 44
46	1365	CT=RCT OR CT=CCT
47	56	CT=RANDOMI#ED AND (42 OR 43 OR 44)
48	958386	RANDOMI#ED? AND 41
49	563577	CT DOWN CONTROLLED? AND (43 OR 44)
50	2896185	CONTROLLED? AND 41
51	34882	CTG=KONTROLLIERTE? AND (42 OR 44)
52	39865	KONTROLLIERTE? AND 41
53	3380595	46 TO 52
54	625684	CT DOWN REVIEW
55	4468176	REVIEW? OR ##BERSICHTSARBEIT OR META#ANALYS?
56	23892	CT=META-ANALYS#S
57	4477329	54 TO 56
58	49073	CT DOWN EPIDEMIC OR CT DOWN INCIDENC
59	211646	CTG=EPIDEMI? OR CTG=INZIDENZ OR CTG=INZIDENZSTUDIEN
60	224471	58 OR 59
61	108062	CT=GERMAN OR CTG DOWN DEUTSCHLAND
62	687523	GERMAN? OR DEUTSCH?
63	689074	61 OR 62
64	104	13 AND 18 AND 40 13 AND 18 AND (45 OR 53 OR CASE#CONTROL? OR CASE#SERIES OR FALLSTUD? OR %OHORT? OR (OBSERVATIONAL AND STUD?) OR BEOBACHTUNGSSTUDIE? OR (EPIDEMIOLOG? AND STUD?) OR REPORT) AND 57
65	2254	
66	5319	13 AND 18 AND 35
67	33	13 AND 60 AND 63
68	6797	64 TO 67
69	6339	68 AND LA=(GERM OR ENGL)
70	3752	69 AND PY>=1999
71	1883	check duplicates: unique in s=70

C= 72

DAHTA; INAHTA; HT83; CDAR94; CDSR93

Suchschritt **Anzahl der** **Suchtext**
gefundenen
Dokumente

73	5	PNEUMOCOCCUS
74	0	DIPLOCOCCUS
75	71	STREPTOCOCCUS
76	353	IMMUNIZATION
77	326	VACCINATION
78	365	VACCINE
79	75	73 TO 75
80	654	76 TO 78
81	22	79 AND 80

6 Literaturverzeichnis

6.1 Verwendete Literatur

6.1.1 Medizin

1. O. N.: **Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)**. In: Morbidity and Mortality Weekly Report 49 (2000), Nr. RR-9, S. 0-35.
2. O. N.: **ACIP extends delay in pneumococcal immunization of healthy children**. In: American Journal of Health-System Pharmacy 59 (2001), Nr. 3, S. 228ff.
3. O. N.: **Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2001**. In: Epidemiologisches Bulletin (2001), Nr. 28, S. 203-218.
4. Adam, D; Scholz, H: **Bedeutung der Pneumokokkenimpfung bei Säuglingen und Kleinkindern**. In: Klinische Pädiatrie 213 (2001), Nr. 3, S. 109-113.
5. Anonymus: **Pneumococcal vaccine for infants, toddlers licensed**. In: American Journal of Health-System Pharmacy 57 (2000), Nr. Apr 1, S. 625ff.
6. Caspary, H; Welch, JC; Lawson, L; Darrow, D; Buescher, S; Shahab, S; Derkay, CS: **Impact of pneumococcal polysaccharide vaccine (prevnar) on middle ear fluid in children undergoing tympanostomy tube insertion**. In: The Laryngoscope 114 (2004), Nr. 6, S. 975-980.
7. Damoiseaux, RA: **A pneumococcal conjugate vaccine and acute otitis media**. In: The New England journal of medicine 344 (2001), Nr. 22, S. 1719.
8. Finkelstein, JA; Huang, SS; Daniel, J; Rifas-Shiman, SL; Kleinman, K; Goldmann, D; Pelton, SI; DeMaria, A; Platt, R: **Antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae in the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine era: predictors of carriage in a multicomunity sample**. In: Pediatrics 112 (2003), Nr. 4, S. 862-869.
9. Greenberg, DP; Hoberman, A: **Vaccine prevention of acute otitis media**. In: Current Allergy and Asthma Reports 1 (2001), Nr. 4, S. 358-363.
10. Heininger, U: **Prävention von Pneumokokkeninfektionen**. In: Monatsschrift für Kinderheilkunde 151 (2001), Nr. 4, S. 391-396.
11. Hudgens, MG; Gilbert, PB; Self, SG: **Endpoints in vaccine trials**. In: Statistical Methods in Medical Research (2004), Nr. N2, S. 89-114.
12. Hussain, M; Clark, M; Tew, A; Williams, L; Miller, E: **Upper respiratory tract carriage and transmission of pneumococci**. In: Nursing times 100 (2004), Nr. 1, S. 36-39.
13. Hülse, C; Littmann, M; Fiedler, K; Kaltofen, U; Hundt, C: **Epidemiologische und serologische Untersuchungen von Pneumokokken-Infektionen im Hinblick auf die neuen STIKO-Empfehlungen**. In: Das Gesundheitswesen 61 (1999), Nr. 8-9, S. 393-397.
14. Jacobson, RM: **Promises and pitfalls of meta-analysis in vaccine research**. In: Vaccine 17 (1999), Nr. 13-14, S. 1628-1634.

15. Jenson, HB; Baltimore, RS: **Impact of pneumococcal and influenza vaccines on otitis media.** In: Current opinion in pediatrics 16 (2004), Nr. 1, S. 58-60.
16. Joloba, ML; Windau, A; Bajaksouzian, S; Appelbaum, PC; Hausdorff, WP; Jacobs, MR: **Pneumococcal conjugate vaccine serotypes of Streptococcus pneumoniae isolates and the antimicrobial susceptibility of such isolates in children with otitis media.** In: Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 33 (2001), Nr. 9, S. 1489-1494.
17. Kabir, Z: **Is all-cause mortality a useful epidemiological endpoint in vaccine trials? An example of BCG (Bacille-Calmette-Guerine).** In: International Journal of Epidemiology 32 (2003), Nr. 1, S. 161-162.
18. Kaplan, SL; Mason, EO; Wald, ER; Schutze, GE; 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.** In: Pediatrics (USA) 113 (2004), Nr. 3, S. 443-449.
19. Knuf, M; Volz, S; Kampmann, R; Althoff, S; Habermehl, P: **Erkrankungen durch Pneumokokken bei Kindern und Erwachsenen: Erreger, Klinik, Therapie und Prävention.** In: Medizin im Dialog (2002), Nr. 1.
20. Kourtis, AP; Sullivan, DT; Sathian, U: **Practice Guidelines for the Management of Febrile Infants Less Than 90 Days of Age at the Ambulatory Network of a Large Pediatric Health Care System in the United States: Summary of New Evidence.** In: Cpeda 43 (2004), Nr. 1, S. 11-16.
21. McDaniel, LS; Swiatlo, E: **Pneumococcal Disease: Pathogenesis, Treatment, and Prevention.** In: Infectious Diseases in Clinical Practice 12 (2004), Nr. 2, S. 93-98.
22. Mohan, PV; Heath, PT: **Pneumococcal disease in childhood.** In: Hospital medicine 62 (2001), Nr. 7, S. 406-409.
23. 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.** In: The Pediatric infectious disease journal 20 (2001), Nr. 1, S. 25-33.
24. O'Brien, KL; Nohynek, H; Adegbola, RA; Cherian, T; Mulholland, K; Dagan, R; Yagupsky, P; Gratten, M; Herva, E; Leinonen, M; Kältoft, M; Kilpi, T; Mäkelä, PH; Klugman, K; Leach, A; Levine, M; Lipsitch, M; Prado, V; Sombbrero, L; Spratt, B: **Report from a WHO Working Group: Standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae.** In: Pediatric Infectious Disease Journal 22 (2001), Nr. 2, S. 133-140.
25. O'Brien, KL; Dagan, R: **The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines.** In: Vaccine 21 (2003), Nr. 17-18, S. 1815-1825.
26. Pai, VB; Heyneman, CA; Erramouspe, J: **Conjugated heptavalent pneumococcal vaccine.** In: The Annals of pharmacotherapy 36 (2002), Nr. 9, S. 1403-1413.
27. Pelton, SI; Dagan, R; Gaines, BM; Klugman, KP; Laufer, D; O'Brien, K; Schmitt, HJ: **Pneumococcal conjugate vaccines: proceedings from an interactive symposium at the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.** In: Vaccine 21 (2003), Nr. 15, S. 1562-1571.

28. Rüggeberg, JU; Ketteler, K; MacKenzie, CR; Von, K; Reinert, RR; Schroten, H: **Blood culture sampling rates at a German pediatric university hospital and incidence of invasive pneumococcal disease.** In: Infection 32 (2004), Nr. 2, S. 78-81.
29. Santosham, M: **The clinical and economic impact of pneumococcal disease in the pediatric population.** In: American Journal of Managed Care 5 (1999), Suppl., S. S988-S990.
30. 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.** In: Vaccine 21 (2003), Nr. 25-26, S. 3653-3662.
31. Statistisches Bundesamt-RKI: **Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Schutzimpfungen.** In: Robert Koch Institut (2004), Nr. Heft 1, S. 1-19.
32. Statistisches Bundesamt-RKI: **Gesundheitberichterstattung des Bundes. Neu und vermehrt auftretende Infektionskrankheiten.** In: Robert Koch Institut (2004), Nr. 18, S. 35.
33. STIKO: **Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2004.** In: Epidemiologisches Bulletin (2004), Nr. 30, S. 236-250.
34. Straetemans, M; Palmu, A; Auranen, K; Zielhuis, GA; Kilpi, T: **The effect of a pneumococcal conjugate vaccine on the risk of otitis media with effusion at 7 and 24 months of age.** In: International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 67 (2003), Nr. 11, S. 1235-1242.
35. Straetemans, M; Sanders, EA; Veenhoven, RH; Schilder, AG; Damoiseaux, RA; Zielhuis, GA: **Review of randomized controlled trials on pneumococcal vaccination for prevention of otitis media.** In: The Pediatric infectious disease journal 22 (2003), Nr. 6, S. 515-524.
36. Straetemans, M; Sanders, EA; Veenhoven, RH; Schilder, AG; Damoiseaux, RA; Zielhuis, GA: **Pneumococcal vaccines for preventing otitis media.** In: The Cochrane database of systematic reviews (electronic resource; 2004), Nr. 1, CD001480.
37. Stück, B; von Stoß, H: **Pneumokokken-Erkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern.** 2001.
38. Tan, TQ: **Antibiotic resistant infections due to Streptococcus pneumoniae: impact on therapeutic options and clinical outcome.** In: Current opinion in infectious diseases 16 (2003), Nr. 3, S. 271-277.
39. Thornsberry, C; Sahm, DF: **Antimicrobial resistance in respiratory tract pathogens: results of an international surveillance study.** In: Chemotherapy 46 Suppl 1 (2000), S. 15-23.
40. Veenhoven, R; Bogaert, D; Uiterwaal, C; Brouwer, C; Kiezebrink, H; Bruin, J; IJzerman, E; Hermans, P; De, G; 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.** In: Lancet 361 (2003), Nr. 9376, S. 2189-2195.
41. Von Kries, R: **Invasive Infektionen Durch Streptococcus Pneumoniae (Pneumokokken). ESPED Studie.** 2004.

42. Von, d; Brockmeyer, NH; Ewig, S; Wenisch, HJC; Füsgen, I; Ullmann, AJ; Zavazava, N; Jelinek, T; Shah, PM; Von, K; Hülße, C; Reinert, RR: **Impfung gegen Pneumokokken-Erkrankungen**. In: Atemwegs- und Lungenkrankheiten 28 (2001), Nr. 9, S. 454-460.
43. Von, K; Siedler, A; Schmitt, HJ; Reinert, RR: **Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines**. In: Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 31 (2000), Nr. 2, S. 482-487.
44. Ziebold, C; Von, K; Siedler, A; Schmitt, HJ: **Epidemiology of pneumococcal disease in children in Germany**. In: Acta paediatrica. Supplement 89 (2000), Nr. 435, S. 17-21.

6.1.2 Ökonomie

45. Black, S; Lieu, TA; Ray, GT; Capra, A; Shinefield, HR: **Assessing costs and cost effectiveness of pneumococcal disease and vaccination within Kaiser Permanente**. In: Vaccine 19 Suppl 1 (2000), S. S83-S86.
46. Black, S; Shinefield, H: **Assessing the cost of pneumococcal disease and the cost-effectiveness of vaccination with PNCRM7**. In: Current Therapeutic Research 63 (2002), Supplement A, S. A10-A14.
47. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung: **Statistisches Taschenbuch 2004, Arbeits- und Sozialstatistik**. In: Statistisches Taschenbuch 2004.
48. Devlin, N; Parkin, D: **Does NICE have a cost effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A discrete choice analysis**. In: Cita University London (2001), Nr. 3, S. 1-32.
49. Donaldson, L; Mullally, S; Smith, J: **Update on the influenza and pneumococcal immunisation programmes**. In: Department of Health (2004), Nr. S. 1-13.
50. Drummond, M; O'Brien, B; Stoddard, G; Torrance, G: **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes**. 1997.
51. EMEA The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: **Ausschuss für Arzneispezialitäten europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR)**. <http://www.emea.eu.int> (15.06.2004).
52. Haddix, C; Teutsch, SM; Corso, PS: **Prevention Effectiveness. A Guide to Decision Analysis and Economic Evaluation**. 2003.
53. Kommission für Infektionskrankheiten und Impfungen, Deutsche Akademie für Kinderheilkunde und Jugendmagazin: **Stellungnahme zur Verwendung von Pneumokokken-Konjugatimpfstoff aus medizinischer Sicht**. <http://www.dakj.de> (24.08.2004).
54. Le, C; Meyerhoff, AS; Jacobs, RJ; Lieu, T; Thomas, R; Butler, J; Miller, M: **Cost-effectiveness of pneumococcal vaccine [3] (multiple letters)**. In: Journal of the American Medical Association 284 (2000), Nr. 4, S. 440-441.
55. Le, C: **Cost-effectiveness of pneumococcal vaccine**. In: JAMA: the journal of the American Medical Association 284 (2000), Nr. 4, S. 440
56. Lee, GM; Fleisher, GR; Harper, MB: **Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: a cost-effectiveness analysis**. In: Pediatrics 108 (2001), Nr. 4, S. 835-844.

57. Leid, R; Von der Schulenburg, JM; Wasem, J: **Ansätze Und Methoden Der Ökonomischen Evaluation - Eine Internationale Perspektive**. 1999.
58. Lieu, T; Ray, GT; Black, S; Shinefield, H; Butler, J; Miller, M: **Cost-effectiveness of pneumococcal vaccine - Reply**. In: JAMA: the journal of the American Medical Association 284 (2000), S. 440-441.
59. Meyerhoff, AS; Jacobs, RJ: **Cost-effectiveness of pneumococcal vaccine**. In: JAMA: the journal of the American Medical Association 284 (2000), Nr. 4, S. 440-441.
60. Miller, MA; McCann, L: **Policy analysis of the use of hepatitis B, Haemophilus influenzae type b-, Streptococcus pneumoniae-conjugate and rotavirus vaccines in national immunization schedules**. In: Health economics 9 (2000), Nr. 1, S. 19-35.
61. 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**. In: International journal of technology assessment in health care 18 (2002), Nr. 3, S. 485-496.
62. Petit, G; De, W; Law, B; Tam, T; Erickson, LJ; Guay, M; Framarin, A: **Epidemiological and economic burden of pneumococcal diseases in Canadian children**. In: Canadian Journal of Infectious Diseases 14 (2003), Nr. 4, S. 215-220.
63. 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**. In: Pediatrics 113 (2004), Nr. 2, S. 283-290.
64. 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**. In: Pediatric Infectious Disease Journal 21 (2002), Nr. 5, S. 361-365.
65. Schöffski, O; Schulenburg v.d., JM: **Gesundheitsökonomische Evaluation**. 2002.
66. Strutton, DR; Stang, PE: **Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: Economic-based decision-making**. In: The Journal of pediatrics 143 (2003), Suppl., S157-S162.
67. Tan-Torres Edejer, T; Baltussen, R; Adam, T; Hutubessy, R; Acharya, A; Evans, DB; Murray, C: **Making Choices in Health: Who guide to cost-effectiveness analysis**. 2003.
68. Thompson, D: **The costs of antimicrobial treatment failure in acute otitis media**. In: American Journal of Managed Care 5 (1999), Suppl., S. S1000-S1003.

6.1.3 Ethik

69. Feudtner, C; Marcuse, EK: **Ethics and immunization policy: Promoting dialogue to sustain consensus**. In: Pediatrics 107 (2001), Nr. N5, S. 1158-1164.

6.2 Bewertete Literatur

6.2.1 Medizin

70. 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; Aguilar, J; Bartlett, M; Bergen, R; Burman, M; Dorfman, S; Easter, W; Finkel, A; Froehlich, H; Glauber, J; Herz, A; Honeychurch, D; Kleinrock, R; Landaw, I; Lavetter, A; Le, C; McMurtry, S; Morozumi, P; Mullin, P; Rehbein, M; Rossin, R; Soe, G; Takahashi, I; Udkow, G; Whitson, R: **Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children.** In: Pediatric Infectious Disease Journal 19 (2000), Nr. 3, S. 187-195.
71. 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.** In: The Pediatric Infectious Disease Journal 23 (2004), Nr. 6, S. 485-489.
72. Black, SB; Shinefield, HR; Hansen, J; Elvin, L; Laufer, D; Malinoski, F: **Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine.** In: The Pediatric Infectious Disease Journal 20 (2001), Nr. 12, S. 1105-1107.
73. 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.** In: Pediatric Infectious Disease Journal 21 (2002), Nr. 9, S. 810-815.
74. Eskola, J; Kilpi, T; Palmu, A; Jokinen, J; Makela, PH; et, a: **Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media.** In: Nejm 344 (2001), Nr. Feb 8, S. 403-409.
75. Fireman, B; Black, SB; Shinefield, HR; Lee, J; Lewis, E; Ray, P: **Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media.[erratum appears in Pediatr Infect Dis J. 2003 Feb;22(2):163].** In: Pediatric Infectious Disease Journal 22 (2003), Nr. 1, S. 10-16.
76. Von, Kries; 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.** In: The Pediatric Infectious Disease Journal 21 (2002), Nr. 11, S. 1017-1023.
77. Von, Kries; 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?** In: European Journal of Pediatrics 161 Suppl. 2 (2002), S. S140-S143.
78. 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.** In: The New England journal of medicine 348 (2003), Nr. 18, S. 1737-1746.

6.2.2 Ökonomie

79. Asensi, F; De, J; Lorente, M; Moraga, F; Ciuryla, V; Arikian, S; Casciano, R; Vento, M: **A pharmaco-economic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain.** In: Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 7 (2004), Nr. 1, S. 36-51.
80. Bos, JM; Rümke, H; Welte, R; Postma, MJ: **Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands.** In: Clinical therapeutics 25 (2003), Nr. 10, S. 2614-2630.
81. Butler, JR; McIntyre, P; MacIntyre, CR; Gilmour, R; Howarth, AL; Sander, B: **The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia.** In: Vaccine 22 (2004), Nr. 9-10, S. 1138-1149.
82. Claes, C; Schulenburg Graf von der JM: **Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany.** In: PharmacoEconomics 21 (2003), Nr. 8, S. 587-600.
83. De, Wales; 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.** In: Vaccine 21 (2003), Nr. 25-26, S. 3757-3764.
84. Ess, SM; Schaad, UB; Gervaix, A; Pinösch, S; Szucs, TD: **Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland.** In: Vaccine 21 (2003), Nr. 23, S. 3273-3281.
85. Jacobs, RJ; Meyerhoff, AS: **Comparative cost effectiveness of varicella, hepatitis A, and pneumococcal conjugate vaccines.** In: Preventive Medicine 33 (2001), Nr. 6, S. 639-645.
86. Lebel, MH; Kellner, JD; Ford-Jones, EL; Hvidsten, K; Wang, EC; Ciuryla, V; Arikian, S; Casciano, R: **A pharmaco-economic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada.** In: Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 36 (2003), Nr. 3, S. 259-268.
87. 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.** In: JAMA: the journal of the American Medical Association 283 (2000), Nr. 11, S. 1460-1468.
88. 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.** In: Vaccine 21 (2003), Nr. 19-20, S. 2564-2572.
89. Moore, D; Bigham, M; Patrick, D: **Modelling the costs and effects of a universal infant immunization program using conjugated pneumococcal vaccine in British Columbia.** In: Canada communicable disease report = Relevé des maladies transmissibles au Canada 29 (2003), Nr. 11, S. 97-104.
90. Weycker, D; Richardson, E; Oster, G: **Childhood vaccination against pneumococcal otitis media and pneumonia: an analysis of benefits and costs.** In: The American journal of managed care 6 (2000), Nr. 10 Suppl., S. S526-S535.

6.3 Ausgeschlossene Literatur

91. O. N.: **Cost-effectiveness and cost-utility of a pneumococcal immunization program in Québec.** In: Summary, Report CÉTS 98-4RE (1999).
92. O. N.: **Pneumococcal vaccine for babies.** In: Hospital Practice 35 (2000), Nr. 6, S. 107-108.
93. O. N.: **Vaccinating children has protective effects in adults.** In: Pharmaceutical Journal 271 (2003), Nr. 7277, S. 734.
94. O. N.: **Cost-effectiveness and cost-utility of a pneumococcal immunization program in Québec.** In: Summary, Report CÉTS 98-4RE (1999).
95. O. N.: **Using the pneumococcal conjugate vaccine in the pediatric population: Clinical and economic issues.** In: American Journal of Managed Care 6 (2000), Nr. 10, S. S523-S525.
96. O. N.: **A pneumococcal conjugate vaccine for infants and children.** In: The Medical letter on drugs and therapeutics 42 (2000), Nr. 1074, S. 25-27.
97. O. N.: **Where have all the vaccines gone?** In: Lancet Infectious Diseases 4 (2001), Nr. 4, S. 187.
98. O. N.: **Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine analyzed.** In: American Journal of Health-System Pharmacy 57 (2001), Nr. 9, S. 840.
99. O. N.: **Pneumococcal vaccine for infants, toddlers licensed.** In: American Journal of Health-System Pharmacy 57 (2001), Nr. 7, S. 625.
100. O. N.: **Vaccines-endangered species?** In: Nature Immunology 3 (2002), Nr. 8, S. 695.
101. O. N.: **An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on recommended use of pneumococcal conjugate vaccine.** In: Canada communicable disease report = Relevé des maladies transmissibles au Canada 28 (2002), Nr. Pt 2, S. 1-32.
102. O. N.: **7-valent pneumococcal conjugate vaccine - Prevents rare invasive infections in infants.** In: Prescrire International (France) 11 (2002), Nr. 57, S. 7-10.
103. O. N.: **7-valent pneumococcal conjugate vaccine - New preparation - Prevents rare invasive infections in infants.** In: Prescrire International (France) 11 (2002), Nr. 57, S. 7-10.
104. O. N.: **Boomers, not just babies, need to get their shots.** In: Harvard health letter / from Harvard Medical School 28 (2003), Nr. 11, S. 7
105. O. N.: **Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine protects young children.** In: Drugs and Therapy Perspectives 19 (2003), Nr. 7, S. 1-4.
106. O. N.: **Pneumococcal vaccine (Prevnar) for otitis media.** In: Medical Letter on Drugs and Therapeutics (USA) 45 (2003), Nr. 1153, S. 27-28.
107. O. N.: **Recommended childhood and adolescent immunization schedule - United States, January-June 2004.** In: MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report (USA) 53 (2004), Nr. 1, S. Q1-Q4.

108. O. N.: **Meningitis vaccination programme to be extended.** In: Pharmaceutical Journal 268 (2005), Nr. 7180, S. 7
109. Abraham-Van, P; Malinoski, FJ: **Post-marketing effectiveness of Prevnar [pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (diphtheria CRM197 protein)] and implications for adult immunization.** In: Mechanisms of Ageing and Development 125 (2004), Nr. N2, SI, S. 147-148.
110. Aebi, C: **Aktuelles zum Impfen.** In: Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis = Revue suisse de medecine Praxis 91 (2002), Nr. 12, S. 508-512.
111. Alpern, ER; Alessandrini, EA; Bell, LM; Shaw, KN; McGowan, KL: **Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome.** In: Pediatrics 106 (2000), Nr. 3, S. 505-511.
112. Alpern, ER; Alessandrini, EA; McGowan, KL; Bell, LM; Shaw, KN: **Serotype prevalence of occult pneumococcal bacteremia.** In: Pediatrics 108 (2001), Nr. 2, S. E23.
113. Ament, A; Fedson, DS; Christie, P: **Pneumococcal vaccination and pneumonia: even a low level of clinical effectiveness is highly cost-effective.** In: Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 33 (2001), Nr. 12, S. 2078-2079.
114. Amsden, GW: **Pneumococcal resistance in perspective: how well are we combating it?** In: The Pediatric Infectious Disease Journal 23 (2004), Nr. 2, Suppl, S. S125-S128.
115. Andrews, J; Nadjm, B; Gant, V; Shetty, N: **Community-acquired pneumonia.** In: Current Opinion in Pulmonary Medicine 9 (2003), Nr. 3, S. 175-180.
116. Anonymus: **Pneumococcal vaccine.** In: Medical Letter on Drugs and Therapeutics (USA) 41 (1999), Nr. Sep 10, S. 84.
117. Anonymus: **Pneumococcal conjugate vaccine for infants and children.** In: Medical Letter on Drugs and Therapeutics (USA) 42 (2000), Nr. Mar 20, S. 25-27.
118. Arrieta, A; Singh, J: **Management of recurrent and persistent acute otitis media: new options with familiar antibiotics.** In: The Pediatric Infectious Disease Journal 23 (2004). Nr. 2 Suppl., S. S115-S124.
119. Austrian, R: **A brief history of pneumococcal vaccines.** In: Drugs and Aging 15 (1999). Suppl., S. 1-10.
120. Baker, CJ; Edwards, MS: **Group B streptococcal conjugate vaccines.** In: Archives of Disease in Childhood 88 (2003), Nr. 5, S. 375-378.
121. Ballard, DJ: **Indicators to improve clinical quality across an integrated health care system.** In: International Journal for Quality in Health Care 15 (2003), Suppl., S. i13-i23.
122. Baraff, LJ: **Management of fever without source in infants and children.** In: Annals of Emergency Medicine 36 (2000).;Nr. 6, S. 602-614.
123. Baucher, H: **Use of the new pneumococcal conjugate vaccine in the USA.** In: Archives of Disease in Childhood 83 (2000); Nr. 5, S. 396

124. Bavaro, MF; Catbagan, AC; Tasker, SA; Gray, DE; Waecker, NJ; Wallace, MR: **Drug-resistant Streptococcus pneumoniae in a day care population.** In: Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 34 (2002); Nr. 8, S. 1164:
125. Beyzarov, EP: **Vaccine for pneumococcal disease approved for infants, toddlers.** In: Drug Topics 144 (2000), Nr. 6, S. 48:
126. Bjornson, GL; Scheifele, DW; Halperin, SA: **Population-based epidemiology of invasive pneumococcal infection in children in nine urban centers in Canada, 1994 through 1998.** In: Pediatric Infectious Disease Journal 21 (2001), Nr. 10, S. 947-950.
127. Black, S: **The clinical impact of pneumococcal conjugate vaccines.** In: American Journal of Managed Care 5 (1999), Suppl., S. S1010-S1017.
128. 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 7,000 infants and children: Results of the Northern California kaiser permanente efficacy trial.** In: Pediatric Research 45 (1999), Nr. 4, part 2, S. 157A.
129. Black, S; Shinefield, H; Ray, P; Lewis, EM; 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.** In: Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother 39 (1999), S. 379.
130. 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.[see comment].** In: Pediatric Infectious Disease Journal 19 (2000), Nr. 3, S. 187-195.
131. 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.** In: American Journal of Managed Care 6 (2000), S. S536-S549.
132. Black, S: **Perspectives on the design and analysis of prelicensure trials: bridging the gap to postlicensure studies.** In: Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 33 Suppl 4 (2001), S. S323-S326.
133. Black, S; Shinefield, H: **Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine: evidence from Northern California.** In: European journal of pediatrics 161 Suppl 2 (2002), S. S127-S131.
134. Bogaert, D; Hermans, PWM; Adrian, PV; Rümke, HC; De, G: **Pneumococcal vaccines: An update on current strategies.** In: Vaccine 22 (2002), Nr. 17-18, S. 2209-2220.
135. Bolinger, AM; Zangwill, AB: **Vaccines for preventable childhood diseases: clarifying the controversies.** In: California Pharmacist 47 (2000), Nr. 4, S. 19-20, 22.

136. Brown, A: **Pevnar(tm): a pneumococcal conjugate vaccine for infants and young children.** In: Issues in emerging health technologies (2001), Nr. 14, S. 1-6.
137. Brown, A: **Pevnar(TM): a Pneumococcal Conjugate Vaccine for Infants and Young Children.** Canada, 2001.
138. Buckingham, SC; King, MD; Miller, ML: **Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001.** In: The Pediatric Infectious Disease Journal 22 (2003), Nr. 6, S. 499-504.
139. BATTERY, JP; Moxon, ER: **Designing meningitis vaccines.** In: Journal of the Royal College of Physicians of London 34 (2000), Nr. 2, S. 163-168.
140. Cada, DJ; Baker, DE; Levien, T: **Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine.** In: Hospital Pharmacy 35 (2000), Nr. 7, S. 750-760.
141. Cartwright, K: **Pneumococcal disease in western Europe: burden of disease, antibiotic resistance and management.** In: European journal of pediatrics 161 (2002), Nr. 4, S. 188-195.
142. Casal, J; Tarragó, D: **Immunity to Streptococcus pneumoniae: Factors affecting production and efficacy.** In: Current opinion in infectious diseases 16 (2003), Nr. 3, S. 219-224.
143. Cherry, D; Frith, P; McKenzie, D; Nisselle, P: **Recommended use versus actual use of prescription drugs (multiple letters).** In: Medicine Today 5 (2004), Nr. 2, S. 86-87.
144. Choo, S; Finn, A: **New pneumococcal vaccines for children.** In: Archives of Disease in Childhood 84 (2001), Nr. 4, S. 289-294.
145. Clanton, M: **Pneumococcal disease in United States children: prevalence and treatment.** In: International journal of clinical practice (Supplement 2001), Nr. 118, S. 13-21.
146. Clover, RD: **Preventing invasive pneumococcal disease in children.** In: The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice 16 (2003), Nr. 5, S. 464-465.
147. Conseil d; apos; Evaluation des Technologies de la Sante du Quebec: **Cost-effectiveness and cost-utility of a pneumococcal immunization program in Quebec - systematic review.** In: Montreal: Conseil d'Evaluation des Technologies de la Sante du Quebec (CETS), S. 65ff.
148. Cripps, AW; Kyd, J: **Bacterial otitis media: Current vaccine development strategies.** In: Immunology and Cell Biology 81 (2003), Nr. 1, S. 46-51.
149. Dabelstein, D; Cromer, B: **Selections from current literature. Recent advances in conjugated pneumococcal vaccination.** In: Family practice 17 (2000), Nr. 5, S. 435-441.
150. Dagan, R; Fraser, D: **Conjugate pneumococcal vaccine and antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae: herd immunity and reduction of otitis morbidity.** In: The Pediatric Infectious Disease Journal 19 (2000), Nr. 5 Suppl., S. S79-S87.

151. 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.** In: The Pediatric Infectious Disease Journal 20 (2001). Nr. 10, S. 951-958.
152. Dagan, R: **Immunisation with a pneumococcal 7-valent conjugate vaccine.** In: International journal of clinical practice 56 (2002), Nr. 4, S. 287-291.
153. Dagan, R: **Streptococcus pneumoniae in the potential effects of new vaccines on the pattern of antibiotic drug usage in pediatrics.** In: Current Therapeutic Research 63 (2002), Nr. 10, S. 695-706.
154. Darkes, MJ; Plosker, GL: **Pneumococcal conjugate vaccine (Pneumovax; PNCRM7): a review of its use in the prevention of Streptococcus pneumoniae infection.** In: Paediatric Drugs 4 (2002), Nr. 9, S. 609-630.
155. Darrow, DH; Dash, N; Derkay, CS: **Otitis media: Concepts and controversies.** In: Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery 11 (2003), Nr. 6, S. 416-423.
156. Davies, EG; Riddington, C; Lottenberg, R; Dower, N: **Pneumococcal vaccines for sickle cell disease.** In: The Cochrane database of systematic reviews (electronic resource; 2004), Nr. 1, S. CD003885.
157. Davis, MM; Kemper, AR: **Valuing childhood vaccines.** In: Journal of Pediatrics 143 (2001), Nr. 3, S. 283-284.
158. Davis, RL; Fireman, B; Shinefield, HR: **Pneumococcal conjugate vaccine in children.** In: The New England journal of medicine 350 (2004), Nr. 1, S. 84-85.
159. De, W; Petit, G; Erickson, LJ; Guay, M; Am, T; Law, B; Framarin, A: **Benefits and costs of pneumococcal conjugate vaccine program in Canada.** In: Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 41 (2001), S. 487.
160. Debbia, EA; Shito, GC; Pesce, A; Marchese, A: **Epidemiology of resistance to antimicrobial drugs in the major respiratory pathogens circulating in Europe.** In: Infection 27 Suppl 2 (1999), S. S9-12.
161. Echániz-Avilés, IG; Solórzano-Santos, F: **Meeting the challenge: prevention of pneumococcal disease with conjugate vaccines.** In: SPMXAQ 43 (2001), Nr. 4, S. 352-367.
162. Ehrmann, EH; Messer, HH; Adams, GG: **The relationship of intracanal medicaments to postoperative pain in endodontics.** In: International Endodontic Journal 36 (2003), Nr. 12, S. 868-875.
163. Eriksson, M; Henriques, B; Ekdahl, K: **Epidemiology of pneumococcal infections in Swedish children.** In: Acta Paediatrica 89 (2000), Nr. Supplement 435, S. 35-39.
164. Eskola, J; Anttila, M: **Pneumococcal conjugate vaccines.** In: The Pediatric Infectious Disease Journal 18 (1999), Nr. 6, S. 543-551.
165. Eskola, J: **Polysaccharide-based pneumococcal vaccines in the prevention of acute otitis media.** In: Vaccine 19 Suppl. 1 (2000), S. S78-S82.

166. Esposito, S; Principi, N: **Effect of conjugate pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media.** In: Lancet 362 (2003), Nr. 9389, S. 1080-1081.
167. Faden, H: **The microbiologic and immunologic basis for recurrent otitis media in children.** In: European journal of pediatrics 160 (2001), Nr. 7, S. 407-413.
168. Finn, A; Booy, R; Moxon, R; Sharland, M; Heath, P: **Should the new pneumococcal vaccine be used in high-risk children?** In: Archives of Disease in Childhood 87 (2002), Nr. 1, S. 18-21.
169. Fiore, AE; Levine, OS; Elliott, JA; Facklam, RR; Butler, JC: **Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine for preschool-age children with chronic disease.** In: Emerging infectious diseases 5 (1999), Nr. 6, S. 828-831.
170. Fireman, B; Shinefield, H; Black, S; Lewis, E; Lee, J: **Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine for the prevention of acute otitis media, by age and season.** In: Pediatric Research 49 (2001), Nr. 4 Part 2, S. 256A.
171. Foster, C; Nadel, S: **New therapies and vaccines for bacterial meningitis.** In: Expert Opinion on Investigational Drugs 11 (2002), Nr. 8, S. 1051-1060.
172. Fox, S: **Flu shots for infants? CDC panel says yes.** In: Infections in Medicine 20 (2003), Nr. 12, S. 570.
173. France, EK: **Vaccine financing. The view of managed care.** In: American Journal of Preventive Medicine 19 (2000), Nr. 3, S. 23-25.
174. Freed, GL; Davis, MM; Andrae, MC; Bass, S; Weinblatt, H: **Reimbursement for Prevnar: a modern-day version of Hercules and the Hydra.** In: Pediatrics 110 (2002), Nr. 2 Pt 1, S. 399-400.
175. French, N: **Use of pneumococcal polysaccharide vaccines: no simple answers.** In: The Journal of infection 46 (2003), Nr. 2, S. 78-86.
176. Frenkel, LD; Nielsen, K: **Immunization issues for the 21st century.** In: Annals of Allergy, Asthma and Immunology 90 (2001), Suppl., S. 45-52.
177. Gabriel, ME; Aiuto, L; Kohn, N; Barone, SR: **Management of febrile children in the conjugate pneumococcal vaccine era.** In: Clinical pediatrics 43 (2004), Nr. 1, S. 75-82.
178. Gardner, P; Peter, G: **Recommended schedules for routine immunization of children and adults.** In: Infectious Disease Clinics of North America 15 (2001). Nr. 1, S. 1-8.
179. Garrison, MW; Olds, MJ: **New potential in pneumococcal immunization: Conjugate vaccine may improve disease protection, health of infants and young children.** In: POMDA 112 (2001), Nr. 5, S. 85-96.
180. Giebink, GS: **The prevention of pneumococcal disease in children.** In: The New England journal of medicine 345 (2001), Nr. 16, S. 1177-1183.
181. Gilbert, P; Self, S; Rao, M; Naficy, A; Clemens, J: **Sieve analysis: methods for assessing from vaccine trial data how vaccine efficacy varies with genotypic and phenotypic pathogen variation.** In: Journal of Clinical Epidemiology 54 (2001), Nr. 1, S. 68-85.

182. Gilmer, T; O'Connor, PJ: **Cost effectiveness of diabetes mellitus management programs: A health plan perspective.** In: Disease Management and Health Outcomes 11 (2003), Nr. 7, S. 439-453.
183. Givon-Lavi, N; Fraser, D; Porat, N; Dagan, R: **Spread of Streptococcus pneumoniae and antibiotic-resistant S. pneumoniae from day-care center attendees to their younger siblings.** In: The Journal of Infectious Diseases 186 (2002), Nr. 11, S. 1608-1614.
184. Givon-Lavi, N; Fraser, D; Dagan, R: **Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of Streptococcus pneumoniae among their younger siblings.** In: Pediatric Infectious Disease Journal 22 (2003), Nr. 6, S. 524-531.
185. Glezen, WP: **Maternal vaccines.** In: Primary Care - Clinics in Office Practice 28 (2001), Nr. 4, S. 791-806.
186. Goshman, L: **More new drugs: new drug approvals of 2000.** In: Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin (USA) 4 (2001), Nr. Jul-Aug, S. 28-34.
187. Grabenstein, JD: **Vaccines: worth paying for the value returned.** In: The Annals of pharmacotherapy 36 (2002), Nr. 9, S. 1471-1472.
188. Grebe, W: **Wer zahlt teure Pneumokokken-Impfung? GKV-oder private (IGEL-) Leistung-das ist die Frage.** In: Fortschritte der Medizin 117 (1999), Nr. 6, S. 16
189. Greenberg, DP: **Update on the development and use of viral and bacterial vaccines for the prevention of acute otitis media.** In: Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies 22 (2001), Nr. 6, S. 353-357.
190. Gross, PA: **Vaccines for pneumonia and new antiviral therapies.** In: MCNAA9| 85 (2001), Nr. 6, S. 1531-1544.
191. Guevara, RE; Butler, JC; Marston, BJ; Plouffe, JF; File, TM, Jr.; Breiman, RF: **Accuracy of ICD-9-CM codes in detecting community-acquired pneumococcal pneumonia for incidence and vaccine efficacy studies.** In: American journal of epidemiology 149 (1999), Nr. 3, S. 282-289.
192. Gupta, A; Doull, I: **Management and complications of bacterial pneumonia.** In: Current Paediatrics 13 (2003), Nr. 5, S. 382-387.
193. Guyer, B; Smith, DR; Chalk, R: **Calling the shots: Immunization finance policies and practices. Executive summary of the report of the Institute of Medicine.** In: American Journal of Preventive Medicine 19 (2000), Nr. 3, S. 4-12.
194. Hall, AJ; Yee, LJ; Thomas, SL: **Life course epidemiology and infectious diseases.** In: International Journal of Epidemiology 31 (2002), Nr. 2, S. 300-301.
195. Harrison, CJ: **Changes in treatment strategies for acute otitis media after full implementation of the pneumococcal seven valent conjugate vaccine.** In: The Pediatric Infectious Disease Journal 22 (2003), Nr. 8 Suppl, S. S120-S130.
196. Hausdorff, WP; Siber, G; Paradiso, PR: **Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children.** In: Lancet 357 (2001), Nr. 9260, S. 950-952.

197. Heikkinen, T: **The role of respiratory viruses in otitis media.** In: Vaccine 19 Suppl. 1 (2000), S. S51-S55.
198. Heininger, U: **Introduction of pneumococcal vaccine to standard immunisation programmes in Europe: what are we waiting for?** In: European journal of pediatrics 161 Suppl. 2 (2002), S. S125-S126.
199. Hinman, AR: **Immunization, equity, and human rights.** In: American Journal of Preventive Medicine 26 (2004), Nr. 1, S. 84-88.
200. Hsieh, CL: **Characterization of saccharide-CRM197 conjugate vaccines.** In: Developments in biologicals 103 (2000), S. 93-104.
201. Hsu, KK; Pelton, SI; Heisey-Grove, DM; Hashemi, S; Klein, JO; MDoPH: **Serotype-specific surveillance for childhood invasive pneumococcal disease 2002.** In: Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42 (2002), S. 246.
202. Huang, SS; Finkelstein, JA; Daniel, JB; DeMaria, A; Pelton, S; Platt, R: **Pneumococcal carriage in young children: Susceptibility and serotypes.** In: Pediatric Research 51 (2002), Nr. 4 Part 2, S. 276A.
203. Hueston, WJ; Mainous, AG, III; Brauer, N: **Predicting cost-benefits before programs are started: looking at conjugate vaccine for invasive pneumococcal infections.** In: Journal of community health 25 (2000), Nr. 1, S. 23-33.
204. Huppertz, HI: **Erkrankungen durch Pneumokokken.** In: Monatsschrift für Kinderheilkunde 151 (2001), Nr. 4, S. 384-390.
205. Hutchison, BG; Oxman, AD; Shannon, HS; Lloyd, S; Altmayer, CA; Thomas, K: **Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis.** In: Canadian family physician - Medecin de famille canadien 45 (1999), S. 2381-2393.
206. Hutton, J; Iglesias, C; Jefferson, TO: **Assessing the potential cost effectiveness of pneumococcal vaccines in the US: methodological issues and current evidence.** In: Drugs & aging 15 Suppl 1 (1999), S. 31-36.
207. Jaccard, R; Ess, S; Zimmermann, HP; Szucs, T: **Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: Cost-utility analysis of different vaccine strategies.** In: Vaccine 21 (2001), Nr. 27-28, S. 4145-4152.
208. Jacobs, MR: **Prevention of otitis media: role of pneumococcal conjugate vaccines in reducing incidence and antibiotic resistance.** In: The Journal of pediatrics 141 (2002), Nr. 2, S. 287-293.
209. Jacobson, RM; Poland, GA: **The pneumococcal conjugate vaccine.** In: Minerva pediatrica 54 (2002), Nr. 4, S. 295-303.
210. Jefferson, T; Demicheli, V: **Polysaccharide pneumococcal vaccines - Existing guidance is at variance with the evidence.** In: British Medical Journal 325 (2002), Nr. N7359, S. 292-293.
211. Joish, VN; Limcangco, MRMT; Armstrong, EP: **Cost-benefit analysis of a pharmacist-advocated pneumococcal vaccination program.** In: Formulary 36 (2001), Nr. 2, S. 147-156.

212. Jódar, L; Butler, J; Carlone, G; Dagan, R; Goldblatt, D; Käyhty, H; Klugman, K; Plikaytis, B; Siber, G; Kohberger, R; Chang, I; Cherian, T: **Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants.** In: Vaccine 21 (2003), Nr. 23, S. 3265-3272.
213. Kaltoft; Zeuthen, N; Konradsen, HB: **Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children aged 0-6 years in Denmark: a 19-year nationwide surveillance study.** In: Acta paediatrica (2000). Nr. 435, Suppl., S. 3-10.
214. Karma, P: **Vaccination and otitis media.** In: ORL (Basel) 64 (2002), Nr. 2, S. 80-85.
215. Käyhty, H; Ahman, H: **Bridging phase 2 and phase 3 pneumococcal immunologic data for future combination vaccines.** In: Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 33 (2001), Suppl.4, S. S292-S298.
216. Kellner, JD; Semeniuk, H; Elsayed, S; Church, D: **Increasing invasive Streptococcus pneumoniae (ISP) infections in children before the introduction of conjugate vaccine in Calgary, Canada. Calgary S. pneumoniae epidemiology research (CASPER).** In: Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42 (2002), S. 245.
217. Keren, R; Pati, S; Feudtner, C: **The Generation Gap: Differences between Children and Adults Pertinent to Economic Evaluations of Health Interventions.** In: PharmacoEconomics 22 (2004), Nr. 2, S. 71-81.
218. Kilpi, T; Palmu, A; Leinonen, M; Eskola, J; Finom, SG: **Efficacy of a Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PncOMPC) against Serotype-specific Acute Otitis Media (AOM) caused by Streptococcus pneumoniae (Pnc).** In: Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother 40 (2000), S. 245.
219. Kilpi, T; Aahman, H; Jokinen, J; Lankinen, KS; Finnish, OMSG: **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.** In: Clinical Infectious Diseases 37 (2003), Nr. 9, S. 1155-1164.
220. Klein, DL: **Pneumococcal disease and the role of conjugate vaccines.** In: Microbial drug resistance: MDR: mechanisms, epidemiology, and disease 5 (1999), Nr. 2, S. 147-157.
221. Klein, JO: **Management of otitis media: 2000 and beyond.** In: The Pediatric Infectious Disease Journal 19 (2000), Nr. 4, S. 383-387.
222. Klig, JE: **Lower respiratory infections in children.** In: COPEE 14 (2002), Nr. 1, S. 116-120.
223. Klugman, KP: **Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines and their effect on carriage and antimicrobial resistance.** In: The Lancet infectious diseases 1 (2001), Nr. 2, S. 85-91.
224. Kyaw, MH; Jones, IG; Campbell, H: **Prevention of pneumococcal disease in children. Pneumococcal conjugate vaccines: Their use globally could have a major impact on public health.** In: Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics 90 (2001), Nr. 5, S. 473-476.

225. Ledwith, M: **Pneumococcal conjugate vaccine**. In: Current opinion in pediatrics 13 (2001), Nr. 1, S. 70-74.
226. Lee, LH; Lee, CJ; Frasch, CE: **Development and evaluation of pneumococcal conjugate vaccines: clinical trials and control tests**. In: Critical reviews in microbiology 28 (2002), Nr. 1, S. 27-41.
227. Leibovitz, E; Dagan, R: **Otitis media therapy and drug resistance part 2: Current concepts and new directions**. In: Infections in Medicine 18 (2001), Nr. 5, S. 263-270.
228. Leibovitz, E; Satran, R; Piglansky, L; Raiz, S; Press, J; Leiberman, A; Dagan, R: **Can acute otitis media caused by Haemophilus influenzae be distinguished from that caused by Streptococcus pneumoniae?** In: Pediatric Infectious Disease Journal 22 (2003), Nr. N6, S. 509-514.
229. Levine, MM; Campbell, JD; Kotloff, KL: **Overview of vaccines and immunisation**. In: British Medical Bulletin 62 (2002), S. 1-13.
230. Levine, OS; Van, B; Schwartz, B: **Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: A population-based case-control study in North America: In reply**. In: Pediatrics 105 (2000), Nr. 5, S. 1172-1173.
231. Lieu, T: **Economic impact of a pneumococcal conjugate vaccine in managed care**. In: American Journal of Managed Care 5 (1999), Suppl., S. S1018-S1023.
232. Lipsitch, M: **Interpreting results from trials of pneumococcal conjugate vaccines: a statistical test for detecting vaccine-induced increases in carriage of nonvaccine serotypes**. In: American journal of epidemiology 154 (2001), Nr. 1, S. 85-92.
233. Macartney, KK; Offit, PA: **How vaccine safety is monitored before and after licensure**. In: Pediatric Annals 30 (2001), Nr. 7, S. 392-399.
234. MacDonald, N: **Routine immunization schedule: Update 2004**. In: Paediatrics and Child Health 9 (2004), Nr. 1, S. 17-20.
235. Mackay, B: **And the winner of the vaccine is...** In: CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 169 (2003), Nr. 5, S. 460.
236. Madhi, SA; Klugman, KP: **Pneumococcal conjugate vaccine--prospects for intervention in children**. In: SRINES 14 (1999), Nr. 3, S. 285-294.
237. Malinoski, FJ; Laufer, DS: **Pneumonia vaccine**. In: The Journal of family practice 50 (2001), Nr. 10, S. 902ff.
238. Marchant, CD: **Pneumococcal conjugate vaccines**. In: Pediatric Annals 28 (1999), Nr. N8, S. 540.
239. Marvin, D; Vinson, MC: **New drug approvals of 2000 - Part 2**. In: Drug Topics 145 (2005), Nr. 5, S. 89-102.
240. McCracken, GH, Jr.: **Etiology and treatment of pneumonia**. In: The Pediatric Infectious Disease Journal 19 (2000), Nr. 4, S. 373-377.
241. McIntosh, ED; Paradiso, PR: **Recent progress in the development of vaccines for infants and children**. In: Vaccine 21 (2003), Nr. 7-8, S. 601-604.

242. Melegaro, A; Edmunds, WJ: **The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in the elderly in England and Wales.** In: European journal of epidemiology 19 (2004), Nr. 4, S. 365-375.
243. Melegaro, A; Edmunds, WJ: **The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses.** In: European journal of epidemiology 19 (2004), Nr. 4, S. 353-363.
244. Miller, JL: **Pneumococcal vaccine for infants, toddlers licensed.** In: American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists 57 (2000), Nr. 7, S. 625ff.
245. Monobe, H; Ishibashi, T; Nomura, Y; Shinogami, M; Yano, J: **Role of respiratory viruses in children with acute otitis media.** In: International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 67 (2003), Nr. 7, S. 801-806.
246. Moore, M; Hennessy, T; Hyde, T; Gove, J; Perilla, M; Parks, D; Reasonover, A; Harker-Jones, M; Butler, J; Parkinson, A; Schuchat, A: **Community impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) introduction on carriage of nonsusceptible (NS) Streptococcus pneumoniae (Spn)-Anchorage, Alaska, 2000-2002.** In: Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42 (2002), S. 246.
247. Morita, JY; Zell, ER; Danila, R; Farley, MM; Hadler, J; Harrison, LH; Lefkowitz, L; Reingold, A; Kupronis, BA; Schuchat, A; Whitney, CG: **Association between antimicrobial resistance among pneumococcal isolates and burden of invasive pneumococcal disease in the community.** In: Clinical Infectious Diseases 35 (2002), Nr. N4, S. 420-427.
248. Moulton, LH; O'Brien, KL; Kohberger, R; Chang, I; Reid, R; Weatherholtz, R; Hackell, JG; Siber, GR; Santosham, M: **Design of a group-randomized Streptococcus pneumoniae vaccine trial.** In: CCLTDH 22 (2001), Nr. 4, S. 438-452.
249. Mulholland, EK: **Conjugate pneumococcal vaccines: an overview.** In: The Medical journal of Australia 173 (2000), Suppl., S. S48-S50.
250. Murray, D; Jackson, C: **A conjugate vaccine for the prevention of pediatric pneumococcal disease.** In: Military Medicine 167 (2002), Nr. 8, S. 671-677.
251. Nachman, S; Kim, S; King, J; Abrams, EJ; Margolis, D; Petru, A; Shearer, W; Smith, E; Moye, J; Blanchard, S; Hawkins, E; Bouquin, P; Vink, P; Benson, M; Estep, S; Malinoski, F; Pediatric, ACTG: **Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection.** In: Pediatrics 112 (2003), Nr. 1 Pt 1, S. 66-73.
252. Nachman, S; Song, L; Abzug, M; PACTG, 1T: **Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccine (PCV) and routine pediatric immunizations in HIV+ children on HAART (PACTG P1024).** In: Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 43 (2003), S. 282-283.
253. Nair, D: **Childhood vaccinations.** In: The Journal of family practice 50 (2001), Nr. 2, S. 185, 187.

254. Nascimento-Carvalho, CM: **Etiology of childhood community acquired pneumonia and its implications for vaccination.** In: The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases 5 (2001), Nr. 2, S. 87-97.
255. NHS, CfRaD: **Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine: meta-analysis (Structured abstract).** In: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (2001), Nr. Issue 2004 / 2, DA992110.
256. Nigrovic, LE; Malley, R: **Evaluation of the febrile child 3 to 36 months old in the era of pneumococcal conjugate vaccine: Focus on occult bacteremia.** In: Clinical Pediatric Emergency Medicine 5 (2004), Nr. 1, S. 13-19.
257. Nohynek, H: **Pneumococcal conjugate vaccines: Effect on preventing pneumonia and otitis media.** In: Current Therapeutic Research 63 (2002), Suppl. A, S. A15-A21.
258. 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.** In: Clinical and diagnostic laboratory immunology 7 (2000), Nr. 5, S. 788-793.
259. 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.** In: Pediatrics 106 (2000), Nr. 5, S. 965-972.
260. O'Brien, KL; Nohynek, H: **Report from a WHO Working Group: Standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae.** In: Pediatric Infectious Disease Journal 22 (2003), Nr. 2, S. 133-140.
261. O'Brien, KL; Nohynek, H: **Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae.** In: The Pediatric infectious disease journal 22 (2003), Nr. 2, S. e1-11.
262. O'Brien, KL; Santosham, M: **Potential impact of conjugate pneumococcal vaccines on pediatric pneumococcal diseases.** In: American journal of epidemiology 159 (2004), Nr. 7, S. 634-644.
263. O'Hoy, PYZ; Messer, HH; Palamara, JEA: **The effect of cleaning procedures on fracture properties and corrosion of NiTi files.** In: International Endodontic Journal 36 (2003), Nr. 11, S. 724-732.
264. Obaro, S; Adegbola, R: **The pneumococcus: carriage, disease and conjugate vaccines.** In: Journal of medical microbiology 51 (2002), Nr. 2, S. 98-104.
265. Obaro, SK: **Confronting the pneumococcus: a target shift or bullet change?** In: Vaccine 19 (2000), Nr. 9-10, S. 1211-1217.
266. Obaro, SK: **Protein conjugate vaccines - How much is enough? [1].** In: Trends in Microbiology 9 (2001), Nr. 8, S. 364-365.
267. Obaro, SK: **The new pneumococcal vaccine.** In: Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 8 (2002), Nr. 10, S. 623-633.

268. Obaro, SK; Palmer, A: **Vaccines for children: Policies, politics and poverty.** In: Vaccine 21 (2003). Nr. 13-14, S. 1423-1431.
269. Offit, PA; Quarles, J; Gerber, MA; Hackett, CJ; Marcuse, EK; Kollman, TR; Gellin, BG; Landry, S: **Addressing parents' concerns: Do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system?** In: Pediatrics 109 (2002). Nr. 1, S. 124-129.
270. Olivier, C; Liese, JG; Stojanov, S; Tetelboun, R; Cottard, M; Petersen, G; Corsaro, B; Belohradsky, BH: **Immunogenicity and safety of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC-Prevenar(R)) coadministered with a hexavalent DTaP-IPV-HBV/Hib vaccine (Hexavac(R)).** In: Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42 (2002). S. 242
271. Orenstein, WA: **The impact of global immunization programs.** In: Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42 (2002). S. 451
272. Overturf, GD: **American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis.** In: Pediatrics 106 (2000). Nr. 2 Pt 1, S. 367-376.
273. Overturf, GD: **Pneumococcal vaccination of children.** In: Seminars in pediatric infectious diseases 13 (2002). Nr. 3, S. 155-164.
274. Örtqvist, Å: **Pneumococcal vaccination: Current and future issues.** In: European Respiratory Journal 18 (2001). Nr. 1, S. 184-195.
275. Pane, ES; Palamara, JEA; Messer, HH: **Stainless steel bands in endodontics: effects on cuspal flexure and fracture resistance.** In: International Endodontic Journal 35 (2002). Nr. 5, S. 467-471.
276. Pappas, DE; Owen, H: **Otitis media. A scholarly review of the evidence.** In: Minerva pediatrica 55 (2003). Nr. 5, S. 407-414.
277. Paradisi, F; Corti, G; Cinelli, R: **Streptococcus pneumoniae as an agent of nosocomial infection: treatment in the era of penicillin-resistant strains.** In: Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 7 Suppl 4 (2001). S. 34-42.
278. Parashos, P; Messer, HH: **Questionnaire survey on the use of rotary nickel-titanium endodontic instruments by Australian dentists.** In: International Endodontic Journal 37 (2004). Nr. 4, S. 249-259.
279. Parsons, HK; Dockrell, DH: **The burden of invasive pneumococcal disease and the potential for reduction by immunisation.** In: International Journal of Antimicrobial Agents 19 (2002). Nr. 2, S. 85-93.
280. Peltola, H: **What would happen if we stopped vaccination?** In: LANCA| 356 (2000). Nr. 9248, S. s22
281. Pelton, S: **Management of the febrile infant in the era of pneumococcal vaccine.** In: Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42 (2002). S. 452-
282. Pelton, SI: **Acute otitis media in the era of effective pneumococcal conjugate vaccine: will new pathogens emerge?** In: Vaccine 19 Suppl 1 (2000) S. S96-S99.

283. Pelton, SI; Klein, JO: **The future of pneumococcal conjugate vaccines for prevention of pneumococcal diseases in infants and children.** In: Pediatrics 110 (2002). Nr. 4, S. 805-814.
284. Peters, TR; Edwards, KM: **The pneumococcal protein conjugate vaccines.** In: Journal of Pediatrics 137 (2000). Nr. 3, S. 416-420.
285. Petit, G; De, W; Erickson, LJ; Guay, M; Tam, T; Law, B; Framarin, A: **Epidemiologic and economic burden of pneumococcal pediatric disease in Canada.** In: Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 41 (2001). S. 265-
286. Pinner, RW; Rebmann, CA; Schuchat, A; Hughes, JM: **Disease surveillance and the academic, clinical, and public health communities.** In: Emerging infectious diseases 9 (2003). Nr. 7, S. 781-787.
287. Poehling, KA; Szilagyi, PG; Edwards, K; Mitchel, E; Barth, R; Hughes, H; Lafleur, B; Schaffer, SJ; Schwartz, B; Griffin, MR: **Streptococcus pneumoniae-related illnesses in young children: secular trends and regional variation.** In: The Pediatric infectious disease journal 22 (2003). Nr. 5, S. 413-418.
288. Poland, GA: **The prevention of pneumococcal disease by vaccines: promises and challenges.** In: Infectious Disease Clinics of North America 15 (2001). Nr. 1, S. 97-122.
289. Posfay-Barbe, KM; Wald, ER: **Pneumococcal vaccines: do they prevent infection and how?** In: Current opinion in infectious diseases 17 (2004). Nr. 3, S. 177-184.
290. Preboth, M: **AAP technical report on the prevention of pneumococcal infections. American Academy of Pediatrics.** In: AFPYA| 63 (2001). Nr. 6, S. 1223-4, 1229.
291. Reis, EC; Roth, EK; Syphan, JL; Tarbell, SE; Holubkov, R: **Effective pain reduction for multiple immunization injections in young infants.** In: Pediatric Research 51 (2002). Nr. 4 Part 2, S. 166A
292. Riley, C; Riley, S: **Influenza and pneumococcal disease in the community.** In: Nursing standard 18 (2003). Nr. 4, S. 45-51.
293. Robertson, SE; Mayans, MV; El Hussein, A; Clemens, JD; Ivanoff, B: **The WHO Vaccine Trial Registry.** In: Vaccine 20 (2001). Nr. 1-2, S. 31-41.
294. Rosenthal, EJ: **Zunahme von Penicillin-resistenten Pneumokokken in Deutschland.** In: Deutsche medizinische Wochenschrift 125 (2000). Nr. 49, S. 1518-
295. Rubin, LG: **Pneumococcal vaccine.** In: Pediatric clinics of North America 47 (2000). Nr. 2, S. 269-85, v.
296. Russell, F; Mulholland, K: **Prevention of otitis media by vaccination.** In: Drugs 62 (2002). Nr. 10, S. 1441-1445.
297. Russell, FM; Buttery, J: **Vaccine development for capsulate bacteria causing pneumonia.** In: Current Opinion in Pulmonary Medicine 9 (2003). Nr. 3, S. 227-232.
298. Salisbury, DM; Beverley, PCL; Miller, E: **Vaccine programmes and policies.** In: British Medical Bulletin 62 (2002). -, S. 201-211.

299. Schaffer, SJ; Szilagyi, PG; Shone, LP; Ambrose, SJ; Schwartz, B: **Physician perspectives regarding pneumococcal conjugate vaccine**. In: Pediatrics (USA) 110 (2002), Nr. 6, S. NIL.
300. Schmitt, HJ: **Pneumococcal conjugate vaccines in Europe, Berlin, Germany, 23-25 August 2000. Report of a European advisory board meeting**. In: Vaccine 19 (2001), Nr. 25-26, S. 3347-3354.
301. Schmitt, HJ; Petersen, G; Corsaro, B; Prevenar, SG: **Immunogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar(R)) coadministered with a DTaP-IPV-HBV/Hib vaccine (Infanrix hexa(R))**. In: Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42 (2002), S. 242.
302. Schoenmakers, MCJ; Hament, JM; Fleer, A; Aerts, PC; Van, D; Kimpen, JLL; Wolfs, TFW: **Risk factors for invasive pneumococcal disease**. In: Reviews in Medical Microbiology 13 (2002), Nr. 1, S. 29-36.
303. Schrag, SJ; Beall, B; Dowell, SF: **Limiting the spread of resistant pneumococci: biological and epidemiologic evidence for the effectiveness of alternative interventions**. In: Clinical microbiology reviews 13 (2000), Nr. 4, S. 588-601.
304. Schultz, KD; Fan, LL; Pinsky, J; Ochoa, L; Smith, EO; Kaplan, SL; Brandt, ML: **The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management**. In: Pediatrics 113 (2004), Nr. 6, S. 1735-1740.
305. Schwartz, B: **Pneumococcal vaccine update**. In: Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 41 (2001), S. 505
306. Shackley, F; Knox, K; Morris, JB; Crook, D; Griffiths, D; Mayon-White, R; George, R; Willocks, L; Moxon, E: **Outcome of invasive pneumococcal disease: a UK based study. Oxford Pneumococcal Surveillance Group**. In: Archives of Disease in Childhood 83 (2000), Nr. 3, S. 231-233.
307. Shah, SS; Alpern, ER: **Preventing bacteremia in children with pneumonia**. In: Journal of Respiratory Diseases - For Pediatricians 5 (2003), Nr. 5, S. 190.
308. Shah, SS; Alpern, ER; Zwerling, L; McGowan, KL; Bell, LM: **Risk of bacteremia in young children with pneumonia treated as outpatients**. In: Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 157 (2003), Nr. 4, S. 389-392.
309. Shapiro, ED: **Case-control studies of the effectiveness of vaccines: validity and assessment of potential bias**. In: The Pediatric Infectious Disease Journal 23 (2004), Nr. 2, S. 127-131.
310. Shinefield, H: **Pneumococcal conjugate vaccine and ongoing lessons**. In: International journal of clinical practice (Supplement 2001). Nr. 118, S. 23-25.
311. 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 preterm infants**. In: Pediatric Infectious Disease Journal 21 (2002), Nr. 3, S. 182-186.

312. 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.** In: Pediatric Infectious Disease Journal 18 (1999), Nr. 9, S. 757-763.
313. Shinefield, HR; Black, S: **Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines in large scale field trials.** In: Pediatric Infectious Disease Journal 19 (2000), Nr. 4, S. 394-397.
314. Shinefield, HR; Black, SB; Lewis, E; Hackell, J; Malinoski, F: **Efficacy of seven valent pneumococcal conjugate vaccine in premature and low birth weight infants.** In: Pediatric Research 49 (2001), Nr. 4 Part 2, S. 256A.
315. Siegel, RM; Bien, JP: **Acute otitis media in children: A continuing story.** In: Pediatrics in Review 25 (2004), Nr. 6, S. 187-193.
316. Snow, JB, Jr.: **Progress in the prevention of otitis media through immunization.** In: Otolology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society (and) European Academy of Otolology and Neurotology 23 (2002), Nr. S. 1-2.
317. Spoulou, V; Gilks, CF; Ioannidis, JP: **Protein conjugate pneumococcal vaccines.** In: BMJ: British medical journal / British Medical Association 324 (2002), Nr. 7340, S. 750-751.
318. Steffens, B: **Cost-effective management of type 2 diabetes: Providing quality care in a cost-constrained environment.** In: American Journal of Managed Care 6 (2000), Nr. 13, S. S697-S703.
319. Stein, GE; Smith, CL: **Community acquired pneumonia.** In: US Pharmacist (USA) 26 (2001), Jan., S. 77-89.
320. Stovall, SH; Ainley, KA; Mason, EO, Jr.; Tucker, NC; Frazier, EA; Parker, JG; Morrow, WR; Schutze, GE: **Invasive pneumococcal infections in pediatric cardiac transplant patients.** In: The Pediatric Infectious Disease Journal 20 (2001), Nr. 10, S. 946-950.
321. Suttorp, M: **Impfungen bei Kindern mit fehlender oder geschwaechter Immunabwehr.** In: Immunologie und Impfen (1999), 2, S. 70-76.
322. Tan, BT; Messer, HH: **The effect of instrument type and preflaring on apical file size determination.** In: International Endodontic Journal 35 (2002), Nr. 9, S. 752-758.
323. Van, B: **Epidemiology of pneumococcal disease.** In: American Journal of Managed Care (USA) 5 (1999), Nov. Suppl., S. S991-S999.
324. 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.** In: Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 147 (2003), Nr. 45, S. 2220-2226.

325. Vernacchio, L; Romero-Steiner, S; Martinez, JE; MacDonald, K; Barnard, S; Pilishvili, T; Carlone, GM; Ambrosino, DM; Molrine, DC: **Comparison of an opsonophagocytic assay and IgG ELISA to assess responses to pneumococcal polysaccharide and pneumococcal conjugate vaccines in children and young adults with sickle cell disease.** In: Journal of Infectious Diseases 181 (2000), Nr. 3, S. 1162-1166.
326. Vila, C; Ochoa, G; Llor, C: **Methodology of observational studies of pneumococcal polysaccharide vaccine.** In: The Lancet infectious diseases 4 (2004), Nr. 2, S. 71
327. 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.** In: Vaccine 21 (2003), Nr. 25 / 26, S. 3757-3764.
328. Watson, W: **Pneumococcal conjugate vaccines.** In: The Pediatric Infectious Disease Journal 19 (2000), Nr. 4, S. 331-332.
329. Weber, SM; Klein, JO; Grundfast, KM: **Pneumococcal conjugate vaccine and acute otitis media.** In: Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery 10 (2002), Nr. 5, S. 341-345.
330. Weber, SM; Grundfast, KM: **Modern management of acute otitis media.** In: Pediatric Clinics of North America 50 (2003), Nr. 2, S. 399-411.
331. Welte, T: **Ambulant erworbene und nosokomiale Pneumonie.** In: Der Internist 44 Suppl 1 (2003), S. S44-S58.
332. Wharton, BA: **Child health in an urbanized world.** In: Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics 91 (2002), Nr. 1, S. 14-15.
333. Whitney, CG: **The potential of pneumococcal conjugate vaccines for children.** In: Pediatric Infectious Disease Journal 21 (2001), Nr. 10, S. 961-970.
334. Whitney, CG; Pickering, LK: **The potential of pneumococcal conjugate vaccines for children.** In: The Pediatric Infectious Disease Journal 21 (2002), Nr. 10, S. 961-970.
335. Williams, AJ; Nadel, S: **Bacterial meningitis: Current controversies in approaches to treatment.** In: CNS Drugs 15 (2001), Nr. 12, S. 909-919.
336. Wuorimaa, T; Käyhty, H: **Current state of pneumococcal vaccines.** In: Scandinavian journal of immunology 56 (2002), Nr. 2, S. 111-129.
337. Yamamoto, LG: **Revising the decision analysis for febrile children at risk for occult bacteremia in a future era of widespread pneumococcal immunization.** In: Clinical pediatrics 40 (2001), Nr. 11, S. 583-594.
338. Yeh, SH; Zangwill, KM; Lee, H; Chang, SJ; Wong, VI; Greenberg, DP; Ward, JI: **Heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to outer membrane protein of Neisseria meningitidis serogroup b and nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in infants.** In: Vaccine 21 (2003), Nr. 19-20, S. 2627-2631.
339. 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.** In: Vaccine 21 (2003), Nr. 17-18, S. 1894-1900.

340. Zimmerman, RK; Jackson, RE: **Vaccine policy decisions: tension between science, cost-effectiveness and consensus?** In: AFPYA 63 (2001), Nr. 10, S. 1919, 1923
341. Zimmerman, RK: **Pneumococcal conjugate vaccine for young children.** In: AFPYA 63 (2001), Nr. 10, S. 1991-1998.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.