

Akute Otitis media

Einfluss der Pneumokokkenimpfung auf die Prävalenz

Die akute Otitis media gehört zu den häufigsten Infektionskrankheiten im frühen Kindesalter. Die STIKO (Ständige Impfkommission) empfiehlt seit Juli 2006 die generelle Impfung gegen Pneumokokken für alle Kinder im Alter von 2–24 Monaten unter Verwendung eines Pneumokokkenkonjugatimpfstoffs. Primäres Impfziel ist es, die Morbidität durch invasive Pneumokokkeninfektionen und die resultierenden Komplikationen zu reduzieren. Darüber hinaus ist der verfügbare 7-valente Impfstoff auch in der Lage, die Krankheitslast an akuter Otitis media (und Pneumonien) durch die im Impfstoff enthaltenen Pneumokokkenserotypen zu verringern.

Die akute Otitis media (AOM) gehört zu den häufigsten Infektionskrankheiten im frühen Kindesalter. Sie ist ferner der häufigste Grund für eine Antibiotikatherapie bei Säuglingen und Kleinkindern. Etwa 90% aller Kinder erkranken in den ersten 3 Lebensjahren mindestens einmal an einer akuten Otitis media, einige davon rezidivierend [6].

Die Häufigkeit von invasiven Pneumokokkeninfektionen im Kindes- und Jugendalter ist in Deutschland Dank der Einrichtung von Erfassungssystemen seit vielen Jahren gut dokumentiert. Die Zusammenarbeit der „Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland“ (ESPED) mit dem „Labor-sentinel für ausgewählte bakterielle Erreger im Kindes- und Jugendalter“ des Robert Koch-Instituts und dem Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken an der Universität Aachen erlaubt zudem eine altersspezifische Auswertung der

Serotypenverteilung von nachgewiesenen Isolaten.

Im Gegensatz dazu liegen keine gesicherten Daten zur Häufigkeit und Ätiologie der AOM bei Kindern in Deutschland vor. In Analogie zu Daten aus anderen Ländern und der allgemeinen Erfahrung steht jedoch außer Zweifel, dass die meisten akuten Otitiden im Alter von 6 Monaten–6 Jahren in Erscheinung treten. Dabei ist eine Häufung in der kalten Jahreszeit feststellbar. Während die meisten akuten Otitiden primär durch Viren hervorgerufen werden, ist in bis zu 20% der Fälle eine Beteiligung von fakultativ pathogenen Bakterien nachweisbar. Die bakterielle Sekundärinfektion wird durch Aufsteigen von pathogenen Keimen, die zuvor bereits den Nasopharynx des Kindes besiedeln, verursacht. Die häufigsten Erreger dabei sind *Streptococcus pneumoniae* (etwa 40–50%) und ungekapselte *Haemophilus influenzae* (etwa 30–40%). Die übrigen 10–20% der bakteriellen Isolate fallen auf *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* und *Staphylococcus aureus*. Bedeutsam ist, dass Infektionen durch Pneumokokken meist schwerer verlaufen als die übrigen Formen. Häufigste virale Erreger sind Rhino-, RS- („respiratory syncytial“), Influenza-, Parainfluenza- und Adenoviren.

➤ Pneumokokkensekundärinfektionen bei AOM verlaufen häufig relativ schwer

Typische Komplikationen der AOM sind:

- anhaltender Erguss im Mittelohr,
- chronische Otitis media sowie
- auf anatomisch benachbarte Strukturen übergreifende Infektionen wie pe-

riphere Fazialisparese, Mastoiditis, Meningitis, und Hirnabszess.

Die STIKO empfiehlt seit Juli 2006 die generelle Impfung gegen Pneumokokken für alle Kinder im Alter von 2–24 Monaten.

Primäres Impfziel ist es, die Morbidität durch invasive Pneumokokkeninfektionen zu verringern und die daraus entstehenden Folgen wie Hospitalisierung, bleibende Behinderung und Tod zu reduzieren [11]. Zur Erfüllung dieses Impfziels steht ein 7-valenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff (PCV-7) zur Verfügung, der bereits in den ersten Lebensmonaten eine hochwirksame serotypenspezifische Immunität induzieren kann (Prevenar®, Fa. Wyeth). Er ist in Deutschland zwar bereits seit vielen Jahren erhältlich, war bislang aber ausschließlich für die Indikation „Schutz vor durch *Streptococcus pneumoniae*-Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F verursachte invasive Erkrankungen (einschließlich Sepsis, Meningitis, bakteriämische Pneumonie, Bakteriämie)“ im Alter von 2 Monaten bis zum vollendeten 5. Lebensjahr zugelassen. Im April 2007 wurde die Zulassung in Europa um die Indikationen Prävention der „Pneumonie“ und „akute Otitis media“ erweitert.

Im Folgenden soll die heutige Evidenz bezüglich der Verhinderung von AOM durch Pneumokokkenkonjugatimpfung aufgezeigt werden. Die meisten Daten betreffen Studien mit PCV-7. Darüber hinaus liegen Untersuchungen mit einem neuen 10-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff (PCV-10) bzw. seinem Vorläuferprodukt (PCV-11) vor, welcher sich u. a. in Europa im Zulassungsverfahren befindet.

Wirksamkeit der Pneumokokkenkonjugatimpfung

Zulassungsstudien mit PCV-7

Bereits in der umfassenden Zulassungsstudie des PCV-7 in Kalifornien an 37.868 Säuglingen konnte über einen Zeitraum von 2 Jahren nicht nur die Wirksamkeit gegen invasive Infektionen, sondern u. a. auch die gegen AOM untersucht werden [1]. Von den damaligen Studienteilnehmern erhielten 18.927 Kinder 4 Dosen PCV-7 bzw. in der Kontrollgruppe 18.941 Kinder 4 Dosen eines MenC-Konjugatimpfstoff, jeweils im Alter von 2, 4, 6 und 12–15 Monaten.

Gegenüber AOM durch im Impfstoff enthaltene Pneumokokkenserotypen (ermittelt durch kulturellen Nachweis bei Patienten mit spontaner Trommelfellruptur) betrug die Schutzrate 67% ($p=0,077$), gegenüber AOM unabhängig von deren Ätiologie 9% [95%-Vertrauensbereich (95%-VB): 6–12].

— Trotz der vergleichsweise geringen Schutzrate war der Einfluss der Impfung signifikant.

So konnten pro verhinderter invasiver Infektion weitere 88 Fälle von AOM verhindert werden. Dies war durch deren relativ hohe Anzahl ($n=73,041$) im Vergleich zu invasiven Pneumokokkeninfektionen ($n=61$) in dieser Studie begründet. Die geringere Schutzwirkung gegen lokale Infektionen wie AOM im Vergleich zur Schutzwirkung gegen invasive Pneumokokkeninfektionen ist durch die vermutlich geringere Menge an spezifischen Antikörpern auf Mukosaoberflächen im Vergleich zu zirkulierenden Serumantikörpern bedingt.

Wenn auch die Verhinderung von invasiven Pneumokokkeninfektionen vermutlich den individuell stärksten Protektionseffekt aufweist, ist insgesamt gesehen der ökonomische Effekt der zusätzlichen Verhinderung von AOM bei geimpften Personen aufgrund deren Häufigkeit nicht zu unterschätzen.

In einer weiteren Wirksamkeitsstudie erhielten 1662 Säuglinge im Alter von 2, 4, 6 und 12 Monaten in Finnland entweder PCV-7 bzw. in der Kontrollgruppe einen Hepatitis-B-Impfstoff [4]. In der Nachbe-

obachtung (beginnend 2 Wochen nach der 3. Impfung, fortgeführt bis zum Alter von 2 Jahren) traten in dieser Studie insgesamt 2596 Fälle von akuter Otitis media auf, die gemäß Studienprotokoll auch einer Tympanozentese zum Erregernachweis unterzogen wurden. Die Autoren ermittelten eine Schutzrate gegenüber jeglicher akuter Otitis media (unabhängig vom Erreger) von 6% (95%-VB: –4–16, also nicht signifikant), gegenüber jeglicher akuter Otitis media mit Erguss von 7% (95%-VB: –5–17, ebenfalls nicht signifikant) und gegenüber akuter Otitis media durch Impfstoffserotypen von 57% (95%-VB: 44–67). Ferner war eine Schutzwirkung gegen AOM durch Pneumokokkentypen, die mit Vakzineserotypen potenziell kreuzreagieren (6A, 9N, 18B, 19A und 23A), insgesamt in Höhe von 51% (95%-VB: 27–67) nachweisbar. Wegen einer relativen Zunahme von AOM bei den mit PCV-7 geimpften Kindern durch Pneumokokkentypen, die nicht im Impfstoff enthalten sind und auch nicht kreuzreagieren, von 33% (95%-VB: –1–80, nicht signifikant) betrug die Schutzrate gegenüber allen durch Pneumokokken verursachten AOM insgesamt „nur“ 34% (95%-VB: 21–45). Gleichzeitig mit dem Rückgang von AOM durch Pneumokokken war ein etwa 10%iger Anstieg an AOM-Fällen durch nichtbekapselte *Haemophilus-influenzae*-Bakterien zu verzeichnen.

In der von den Autoren fortgeführten langjährigen Nachbeobachtung konnte nach etwa 5 Jahren ein anhaltender Effekt der Impfung mit PCV-7 nachgewiesen werden: Die Schutzrate gegenüber Otitis media mit Erguss betrug 50% (95%-VB: 15–71), diejenige gegenüber Otitis media mit Erguss und Paukenröhrchenimplantation 44% (95%-VB: 19–62) [8].

Studien nach Zulassung bzw. Einführung der Impfung mit PCV-7

Die Einführung des generellen Pneumokokkenimpfprogramms bei Kindern bis zum Alter von 2 Jahren in den USA im Jahr 2000 war von einer sorgfältig geplanten prospektiven Erfassung von Krankheitszahlen begleitet. Dabei zeigte sich schon bald ein Rückgang von Arztbesuchen wegen AOM und ihrer Komplikationen bei geimpften Säuglingen und Kleinkindern [5, 9]. Beim Vergleich

der Zeiträume vor (systematisch erfasst ab 1994) und nach Einführung des nationalen Impfprogramms (analysiert bis einschließlich 2003) war so in einer repräsentativen landesweiten Erhebung ein signifikanter Rückgang der ambulanten Behandlungen wegen AOM um 20% bei unter 2 Jahre alten Kindern zu verzeichnen [5]. Das entsprach im Mittel immerhin 246 weniger ärztlichen Behandlungen wegen AOM auf 1000 Kinder.

In einer weiteren Untersuchung wurden Kinder der Geburtsjahrgänge 1998–2002 in Tennessee und New York im Hinblick auf pneumokokkenassoziierte Krankheiten bis zum Alter von 5 Jahren nachbeobachtet [9]. Nach Einführung des nationalen Pneumokokkenimpfprogramms stieg der Anteil der geimpften Kinder von 1% (Geburtskohorten 1998/1999) auf etwa 75% (Geburtskohorten 2000/2001). Gleichzeitig war im Studienzeitraum ein Rückgang von rezidivierenden AOM in Tennessee um 17% (95%-VB: 14–19) und in New York um 28% (95%-VB: 23–33) festzustellen. Für die Notwendigkeit der Implantation von Paukenröhrchen betrug der Rückgang in ähnlicher Weise 16% (95%-VB: 11–21) bzw. 23% (95%-VB: 10–33).

In einer prospektiven Studie, an der sich 5 amerikanische Kinderkliniken beteiligten, war in den Jahren von 1999–2002 ein Rückgang an allen AOM mit Erregernachweis ($n=505$) durch im Impfstoff enthaltene Pneumokokkenserotypen von 76% auf 52% zu verzeichnen [7]. Im selben Zeitraum nahm der relative Anteil von AOM durch nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen von 12 auf 32% zu. Der Einfluss des Impfprogramms auf die absolute Inzidenz von akuter Otitis media durch Pneumokokken konnte bedingt durch das Studiendesign jedoch nicht evaluiert werden. Der Anteil an AOM durch nicht oder eingeschränkt penicillinempfindliche Serotypen blieb unverändert.

➤ Bei geimpften Kindern mit AOM ist eine Behandlung mit Antibiotika und β -Laktamase-Inhibitoren zu erwägen

In einer Gemeinschaftspraxis in Kentucky, USA, mit einer Pneumokokkendurchimpfungsrate von 94% bei Kindern in den ers-

Hier steht eine Anzeige.



U. Heininger

Akute Otitis media. Einfluss der Pneumokokkenimpfung auf die Prävalenz

Zusammenfassung

Die Pneumokokkenimpfung mit Konjugatimpfstoff schützt vor invasiven und auch lokalen Infektionen, z. B. akuter Otitis media (AOM). In der Zulassungsstudie des 7-valenten Konjugatimpfstoffs (Prevenar®) wurde eine Schutzrate von 67% gegen AOM durch im Impfstoff enthaltene Pneumokokkenserotypen ermittelt. Gegenüber jeglicher AOM betrug sie 9%. Der Impfstoff ist neuerdings in der EU auch für die Indikation AOM zugelassen. Seit der Einführung des Pneumokokkenimpfprogramms in den USA im Jahr 2000 bei Kindern bis zum Alter von 2 Jahren liegen nunmehr auch Daten zur klinischen Effizienz vor. So war in einer repräsentativen Erhebung in den USA in den ersten Jahren nach Beginn

des Programms ein Rückgang der ambulanten Behandlungen wegen AOM bei unter 2 Jahre alten Kindern um 20% zu verzeichnen. Manche Untersuchungen deuten darauf hin, dass dieser Rückgang mit einer relativen Zunahme von AOM durch nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen einhergeht („replacement“). Sorgfältige epidemiologische Untersuchungen begleitend zu Impfprogrammen sind erforderlich, um solche Entwicklungen erkennen zu können.

Schlüsselwörter

Akute Otitis media · Pneumokokken · Konjugatimpfstoff · Pneumokokkenimpfprogramm · „Replacement“

Acute otitis media. Effect of immunisation with pneumococcal conjugate vaccine on the prevalence

Abstract

Immunisation with pneumococcal conjugate vaccine (PCV) protects children from invasive as well as localised infections such as acute otitis media (AOM). During the pivotal prelicensure study of the seven-valent PCV (PCV-7), efficacy against vaccine-serotype AOM was 67% and against any form of AOM was 9%. Recently, the indication of AOM has been granted for PCV-7 in the European Union. Since pneumococcal immunisation was introduced in the United States for children less than 2 years of age, further data have accumulated regarding PCV-7 efficiency against AOM. In one representative study,

the overall frequency of AOM in the ambulatory setting declined by 20% in the target age group shortly after the program began. Some investigations indicate the possibility of replacement disease by other pneumococcal serotypes and other bacteria not covered by the vaccine. Further careful investigations are needed to recognise such epidemiological changes.

Keywords

Acute otitis media · Pneumococcus · Conjugate vaccine · Pneumococcal immunisation · Replacement

ten 18 Lebensmonaten wurden die Erreger von schweren AOM bei Kindern im Alter von 7–24 Monaten aus der Prävakzine-ära (1992–1998; n=336) mit denen nach Einführung des Impfprogramms (2000–2003; n=83) verglichen [2]. Man verzeichnete einen Rückgang des Anteils an Pneumokokken von 48% auf 31% ($p=0,009$), wohingegen nichttypisierbare *Haemophilus influenzae* von 41% auf 56% zunahm ($p=0,01$). Die relative Häufigkeit anderer Erreger wie *Moraxella catarrhalis* und *Streptococcus pyogenes* blieb unverändert. Die Studie erlaubte keine Aussage über absolute Veränderungen der Häufigkeit von AOM, jedoch wiesen die Autoren auf die zunehmende Häufigkeit potenziell β -Laktamase bildender *Haemophilus influenzae*-Bakterien hin, was Implikationen bei der Wahl des Antibiotikums haben kann (Verwendung eines β -Laktamase-Inhibitors wie Clavulansäure).

Eine weitere Praxisstudie, prospektiv über 9 Jahre durchgeführt, kam zu sehr ähnlichen Ergebnissen [3]. Mit Einführung des Pneumokokkenimpfprogramms waren einerseits zwischen 1995 und 2003 im Praxiskollektiv ein Trend zu einem Rückgang von persistierender AOM festzustellen, andererseits ein Rückgang des Anteils an Pneumokokken von ebenfalls 48% auf 31% ($p=0,017$), wohingegen nichttypisierbare *Haemophilus influenzae* von 38% auf 57% zunahm ($p=0,012$).

Die in diesen Studien ermittelten epidemiologischen Verschiebungen sind eine logische und unweigerliche Folge eines erfolgreichen Impfprogramms: Wenn ein gegen spezifische Serotypen wirksamer Impfstoff eingesetzt wird, wird dies zu einem absoluten Rückgang der durch die jeweiligen Serotypen hervorgerufenen Infektionen und Krankheitsmanifestationen führen. Dies ist das erklärte Impfziel. Gleichzeitig wird verständlicherweise eine relative Verschiebung eintreten:

— Mit dem Rückgang der impfstoffspezifischen Serotypen kommt es zu einer relativen Zunahme der nicht durch den Impfstoff erfassten Serotypen.

Nur wenn diese in der Folge des Impfprogramms auch absolut in ihrer Häufigkeit zunehmen, spricht man von einem sogenannten „replacement“, welches bei ent-

sprechender Zunahme den Impferfolg letztendlich egalisieren kann. Dies war jedoch bislang in der Geschichte der Vakziologie für keine Impfung der Fall.

Die Indikationserweiterung von Prevenar® im April 2007 (Verhinderung von AOM und Pneumonien durch *Streptococcus-pneumoniae*-Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F verursachte Erkrankungen) beeinflusst nicht unmittelbar die allgemeine Pneumokokkenimpfempfehlung in Deutschland, deren primäres Ziel die Zurückdrängung invasiver Pneumokokkeninfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern ist [11]. Sie ist jedoch dazu geeignet, die Eltern evidenzbasiert (und in Übereinstimmung mit der Zulassung des Impfstoffs) auf den nachgewiesenen zusätzlichen Nutzen für geimpfte Säuglinge und Kleinkinder im Aufklärungsgespräch hinzuweisen: Geimpfte Personen haben im Vergleich zu ungeimpften Kindern ein signifikant geringeres Risiko, an einer AOM (oder Pneumonie) durch im Impfstoff enthaltenen Pneumokokkenserotypen zu erkranken. Auch ist für geimpfte Säuglinge und Kleinkinder das absolute Risiko, an einer AOM durch Pneumokokken zu erkranken, signifikant reduziert.

Zulassungsstudien mit PCV-11 bzw. -10

Neben der Weiterentwicklung von PCV-7 hin zu einem 13-valenten Produkt (in klinischer Prüfung) wurde von einem weiteren Hersteller ein 10-valenter Konjugatimpfstoff (PCV-10) entwickelt, welcher neben den in PCV-7 enthaltenen *Streptococcus-pneumoniae*-Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F zusätzlich die Serotypen 1, 5 und 7F einschließt (Synflorix®, GSK) und sich in Europa und vielen anderen Ländern im Zulassungsverfahren befindet. Bei diesem Impfstoff werden die jeweiligen Kapselpolysaccharide an unterschiedliche Trägerproteine konjugiert: Diphtherietoxoid: 19F; Tetanustoxoid: 18C; Protein D, ein Oberflächenprotein von bekapselten und unbekapselten *Haemophilus-influenzae*-Bakterien: alle anderen.

Eine Wirksamkeitsstudie mit einem 11-valenten Vorläuferprodukt (PCV-11), welches zusätzlich konjugiertes Polysaccharid von Serotyp 3 enthielt, umfasste 4968

Säuglinge, von denen 2489 PCV-11 erhielten und 2479 einen Kontrollimpfstoff (Heptatitis A), jeweils im Alter von 3, 4, 5 und 12–15 Monate [10]. In der PCV-11-Gruppe traten 83,3 AOM pro 1000 Beobachtungsjahre auf im Vergleich zu 125,2 in der Kontrollgruppe. Die ermittelte Schutzrate betrug 52,6% gegen AOM durch im Impfstoff enthaltene Pneumokokkenserotypen, wobei jedoch bei der Analyse der Schutzraten gegen die individuellen Serotypen keine Wirksamkeit gegen Serotyp 3 erkennbar war (in der weiteren klinischen Entwicklung des Impfstoffs wurde dieser Serotyp entfernt). Eine Zunahme von AOM durch nicht im Impfstoff enthaltene Pneumokokkenserotypen war in dieser Studie nicht zu verzeichnen. Neben der Wirksamkeit gegen AOM durch Pneumokokken war auch eine Schutzrate von 31,1% gegen AOM durch *Haemophilus influenzae* feststellbar. Diese ist vermutlich auf die durch das Trägerprotein D induzierte Immunantwort gegen *Haemophilus influenzae* zurückzuführen.

Fazit für die Praxis

Die signifikanten epidemiologischen Veränderungen auf dem Gebiet der bakteriellen AOM in den USA seit Einführung des dortigen nationalen Pneumokokkenimpfprogramms im Jahr 2000 sind erfreulich und bemerkenswert. Mit ähnlichen Entwicklungen in Deutschland ist im Lauf der nahen Zukunft zu rechnen. Pädiater sollten dabei bedenken, dass durch den proportionalen Rückgang von AOM durch Pneumokokken die Wahrscheinlichkeit für *Haemophilus influenzae* als Ursache einer AOM erhöht ist. Da manche Stämme dieses Bakteriums β -Laktamase-Bildner sind, sollte insbesondere bei geimpften Kindern bei der empirischen antibiotischen Behandlung einer AOM die Kombination mit einem β -Laktamase-Inhibitor (z. B. Clavamsäure) erwogen werden. Der nachgewiesene zusätzliche Nutzen der Pneumokokkenkonjugatimpfung bei Säuglingen und Kleinkindern – Reduktion von AOM und Pneumonien – sollte skeptischen Eltern die Entscheidung für die Impfung erleichtern.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. U. Heininger
Infektiologie und Vakzinologie,
Universitäts-Kinderspital beider Basel
Postfach
CH-4005 Basel
ulrich.heininger@ukbb.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung/en hin: U. Heininger bzw. seine Abteilung haben verschiedentlich finanzielle Unterstützung für Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen sowie Honorare im Rahmen von Vortragsaktivitäten von der Fa. Wyeth (Hersteller von Prevenar®) erhalten.

Literatur

1. Black S, Shinefield H, Fireman B et al. (2000) Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 19: 187–195
2. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ et al. (2004) Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 23: 829–833
3. Casey JR, Pichichero ME (2004) Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995–2003. *Pediatr Infect Dis J* 23: 824–828
4. Eskola J, Kilpi T, Palmu A et al. (2001) Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 344: 403–409
5. Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP et al. (2006) National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 118: 865–873
6. Leibovitz E, Greenberg D (2004) Acute otitis media in children: current epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and treatment. *Chang Gung Med J* 7: 475–488
7. McEllistrem MC, Adams JM, Patel K et al. (2005) Acute otitis media due to penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 40: 1738–1744
8. Palmu AA, Verho J, Jokinen J et al. (2004) The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J* 23: 732–738
9. Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG et al. (2007) Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 119: 707–715
10. Prymula R, Peeters P, Chrobok V et al. (2006) Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 367: 740–748
11. Robert Koch-Institut (2006) Begründung der STI-KO-Impfempfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken vom Juli 2006. *Epidemiol Bull* 31: 255–267

Infobox 1: Internetlinks

- Stellungnahmen zur Pneumokokkenimpfung: Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ, www.dakj.de
- Zusammenfassung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zum Pneumokokkenkonjugatimpfstoff: www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prevenar/413000de1.pdf