

Optimierung der Auffrischimpfungen gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis (dT/dTp_a) bei Erwachsenen

Die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) empfehlen neu das Intervall zwischen Auffrischimpfungen gegen Diphtherie (d) und Tetanus (T) bei Erwachsenen im Alter von 25 bis 64 Jahren von 10 auf 20 Jahre zu verlängern (ausser bei Immunsupprimierten). Die dT-Auffrischimpfungen sollen demnach im Alter von 25, 45 und 65 Jahren und anschliessend unverändert alle 10 Jahre erfolgen.

Des Weiteren empfehlen EKIF und BAG neu eine einmalige Impfung gegen Pertussis (p_a) von allen Erwachsenen im Alter von 25 bis 29 Jahren zum Zeitpunkt der dT-Impfung mit einem dTp_a-Kombinationsimpfstoff. Diese Empfehlung gilt darüber hinaus unabhängig vom Alter für alle Erwachsenen und Jugendlichen, welche regelmässigen Kontakt mit Säuglingen unter 6 Monaten haben (Risikogruppe) und in den letzten 10 Jahren nicht gegen diese Krankheit geimpft wurden (eine Impfung im Erwachsenenalter). In dieser Situation soll die Impfung gegen Pertussis so bald als möglich durchgeführt werden. Ziel ist es, Erwachsene vor Pertussis zu schützen und damit das Infektionsrisiko von Säuglingen zu verringern.

1. EINLEITUNG

Seit Einführung der Impfung gegen Diphtherie (D/d) und Tetanus (T) und dank einer hohen Durchimpfungsrate bei Kindern und Jugendlichen sind diese zwei Infektionskrankheiten in den industrialisierten Ländern unter Kontrolle. Bei Erwachsenen werden in verschiedenen Ländern sehr unterschiedliche Impfstrategien verfolgt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt für die Impfung gegen Diphtherie und Tetanus fünf Dosen bis zum Alter von 15 Jahren und eine einmalige Tetanusauffrischimpfung im frühen Erwachsenenalter. In Ländern ohne Diphtherieendemie könnten gemäss WHO Diphtherieauffrischimpfungen bei Erwachsenen etwa alle 10 Jahre notwendig sein, um eine lebenslange Immunität zu garantieren [1, 2]. Andere Länder haben schon seit einiger Zeit ein anderes Vorgehen gewählt, bislang ohne negative Auswirkungen auf die Epi-

demie dieser Krankheiten. In Neuseeland werden zwei dT-Auffrischimpfungen mit 45 und 65 Jahren empfohlen [3], einzelne Länder empfehlen gar keine generellen Auffrischimpfungen bei Erwachsenen (UK) [4] oder nur eine einmalige Auffrischimpfung mit 50 Jahren (Australien) [5]. Für Reisende in hochendemische Diphtheriegebiete werden jedoch auch in diesen Ländern häufigere Auffrischimpfungen empfohlen. Bei Verletzungen empfiehlt die Mehrzahl der Länder eine Tetanusauffrischimpfung für nicht oder unvollständig geimpfte Personen.

Pertussis ist eine Atemwegserkrankung, welche am schwersten bei Säuglingen verläuft und im Gegensatz zu Diphtherie und Tetanus trotz Impfungen im Kindesalter weiterhin endemisch in der Schweizer Bevölkerung vorkommt. Gegen Pertussis werden in der Schweiz bis zum Alter von 7 Jahren fünf Impfdosen empfohlen; für Jugendliche und

Erwachsene waren bisher keine Auffrischimpfungen vorgesehen. Jedoch haben die epidemiologischen Daten der letzten Jahre gezeigt, dass Pertussiserkrankungen bei Erwachsenen häufiger sind als bisher angenommen, und verschiedene Studien haben nachgewiesen, dass Säuglinge zudem sehr oft durch ihre Eltern angesteckt werden. Aufgrund dessen wird in den folgenden Ländern bereits eine allgemeine Pertussisimpfung für Erwachsene empfohlen: Deutschland, Frankreich, Kanada, Luxemburg, Österreich und die USA.

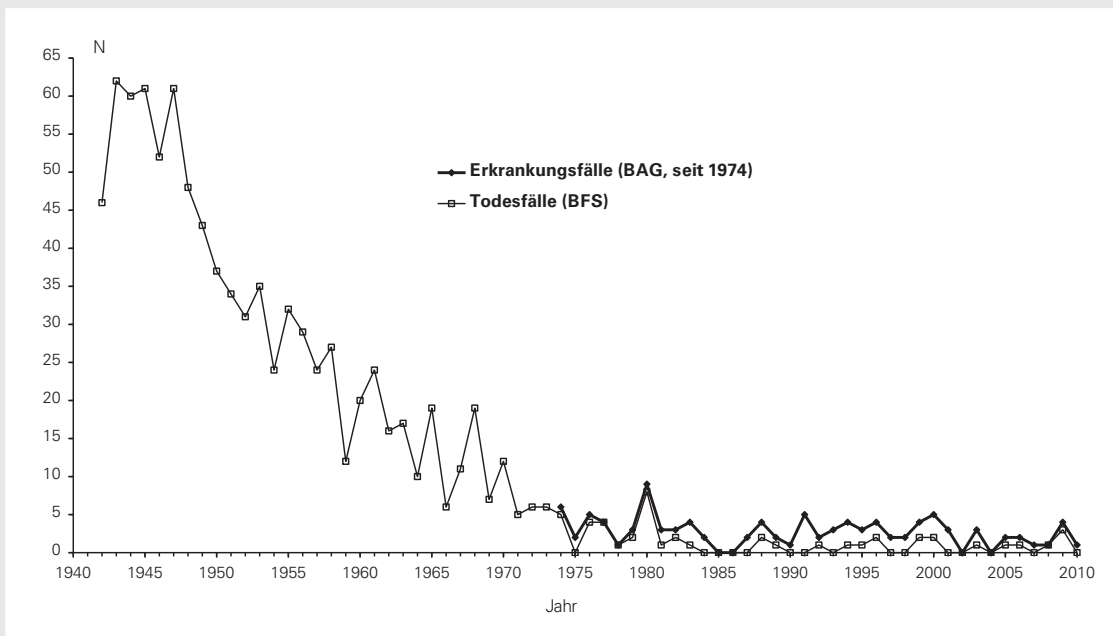
Ausgehend von den oben beschriebenen neuen Erkenntnissen und epidemiologischen Entwicklungen wurden die Empfehlungen zur dT/dTp_a-Auffrischimpfung von Erwachsenen für die Schweiz überarbeitet.

2. TETANUS UND DIPHTHERIE

2.1 Epidemiologie von Tetanus

Die Krankheit wird durch ein vom Bakterium *Clostridium tetani* produziertes Toxin verursacht, welches zu Anfang grippeähnliche Symptome hervorruft und anschliessend zu schweren Muskelkrämpfen bei der mimischen Gesichtsmuskulatur, Rumpfmuskulatur sowie Arme und Beine führt. Die Letalität liegt hoch bei 20%–50% in westlichen Ländern [6]. Mit der Einführung der Tetanusimpfung und der regelmässigen Impfung ab der zweiten Hälfte der 1940er-Jahre haben die Meldungen von Tetanus massiv abgenommen (s. Abb. 1). Die Tetanustodesfälle haben von durchschnittlich 54/Jahr in den 1940er-Jahren auf <1 Fall/Jahr abgenommen. In den letzten 10 Jahren wurden insgesamt 17 Krankheitsfälle erfasst (BAG und BFS), wobei in 7 Fällen die Krankheit letal verlief. Die überwiegende Anzahl waren Frauen (94%), 82% waren ≥60 Jahre alt. Von 13 Fällen mit bekanntem Impfstatus waren nur vier geimpft (alle unvollständig). Eine 45-jährige Patientin hatte als Kleinkind vier Dosen erhalten und danach keine Auffrischimpfungen mehr. Gleiche Erfahrungen konnten auch in anderen Ländern mit einer hohen Durchimpfung bei Kindern gemacht werden [7–9].

Abbildung 1
Tetanus: Meldungen von Erkrankungen (BAG 1974–2010) und von Todesfällen (BFS 1942–2010)



2.2 Impfschutz gegen Tetanus bei Erwachsenen

Eine seroepidemiologische Untersuchung in Finnland 2000/2001 zeigte, dass praktisch alle 30–39-Jährigen und die meisten Männer bis zum Alter von 59 Jahren hohe Antitoxin-Antikörperkonzentrationen im Serum aufwiesen (≥ 1 IU/ml) [8]. Von den 40–49-jährigen Frauen wiesen 76% Konzentrationen von ≥ 1 IU/ml auf. In Finnland werden seit 1989 für Erwachsene dT-Auffrischimpfungen alle 10 Jahre empfohlen. Der Impfstatus der Studienteilnehmer ist nicht bekannt.

Untersuchungen in Dänemark in den 1980er-Jahren hatten gezeigt, dass bei einer Tetanusantitoxin-Konzentration von ≥ 1 IU/ml davon ausgegangen werden kann, dass der Impfschutz 20 Jahre anhält [10, 11]. Von 196 Probanden im Alter von 30–35 Jahren mit einer dokumentierten Impfung hatten 91 nur eine Primovakzination mit drei Dosen erhalten. Von diesen wiesen 25–30 Jahre nach der letzten Impfung immer noch 72% schützende Antitoxin-Antikörperkonzentrationen auf

($\geq 0,01$ IU/ml) [10]. Von den 61 Personen, die 0–23 Jahre früher einen Booster erhalten hatten, waren alle geschützt. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam auch eine kleinere Studie aus Portugal [12]. Von den Frauen im Alter von 30–49 Jahren, bei denen die erste Tetanusimpfung im Alter unter 10 Jahren erfolgte, waren 10–20 Jahre nach der letzten Impfung alle noch immun ($n=18$). Diese Frauen hatten vorgängig 4–7 Impfdosen erhalten.

In einer weiteren dänischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Dauer des Impfschutzes mit steigendem Alter abnimmt, aber auch bei Senioren noch über 10 Jahre anhalten dürfte [11].

2.3 Hyperimmunisierung und Nebenwirkungen nach wiederholten Tetanusimpfungen

Es ist bekannt, dass ein Teil von Personen durch wiederholte, in kurzen Intervallen durchgeführte Impfungen gegen Tetanus einen sehr hohen Antikörpertiter gegen Tetanus ausbilden können, Hyperimmunisierung genannt [13–16]. Vor allem in

den 1950er- bis 1960er-Jahren traten im Zusammenhang mit Wundversorgungen, welche in einigen Fällen zu jährlich durchgeführten Tetanus-Booster-Impfungen führten, ausgeprägte lokale oder allergische Impfreaktionen nach Tetanusimpfungen auf (Erythema, Schmerzen und grossflächige Schwellungen, Arthus-ähnliche Reaktionen) [15, 16]. Diese Personen wiesen sehr hohe Anti-Tetanusantitoxin-Titer vor der Impfung auf oder zeigten einen schnellen und hohen Anstieg der Antikörperkonzentration nach der Impfung auf (2–160 IU/ml) [15–17]. Auch aufgrund dieser Erkenntnisse wurde ein Intervall von 10 Jahren zwischen zwei Tetanusauffrischimpfungen empfohlen.

In jüngerer Vergangenheit wurden Hyperimmunisierungsreaktionen auf Tetanusimpfungen durch Studien selten aufgezeigt. Eine aktuelle retrospektive Studie mit Daten aus der amerikanischen Vaccine Safety Datalink Study (Altersgruppe 9–25 Jahre) zeigt, dass das Risiko für eine lokale Nebenwirkung, welche einer medizinischen Abklärung be-

durfte, nach einer dT-Impfung insgesamt gering ist (3,6 Fälle/10 000 Impfungen), aber signifikant höher liegt bei Personen, die eine weitere dT-Impfung in den vorangegangenen 5 Jahren erhalten haben (9,0 im Vergleich zu 3,1 Vorfällen/10 000 Impfungen; Incidence rate ratio 2,9; 95%-Konfidenzintervall: 1,1–7,2) [18]. Die Altersgruppe von 20–25 Jahren hatte im Vergleich zu jüngeren Altersgruppen ein höheres Risiko für eine lokale Nebenwirkung mit folgender Arztkonsultation. Das Risiko für schwere Nebenwirkungen, wie z.B. ein anaphylaktischer Schock, war nicht erhöht.

2.4 Epidemiologie von Diphtherie

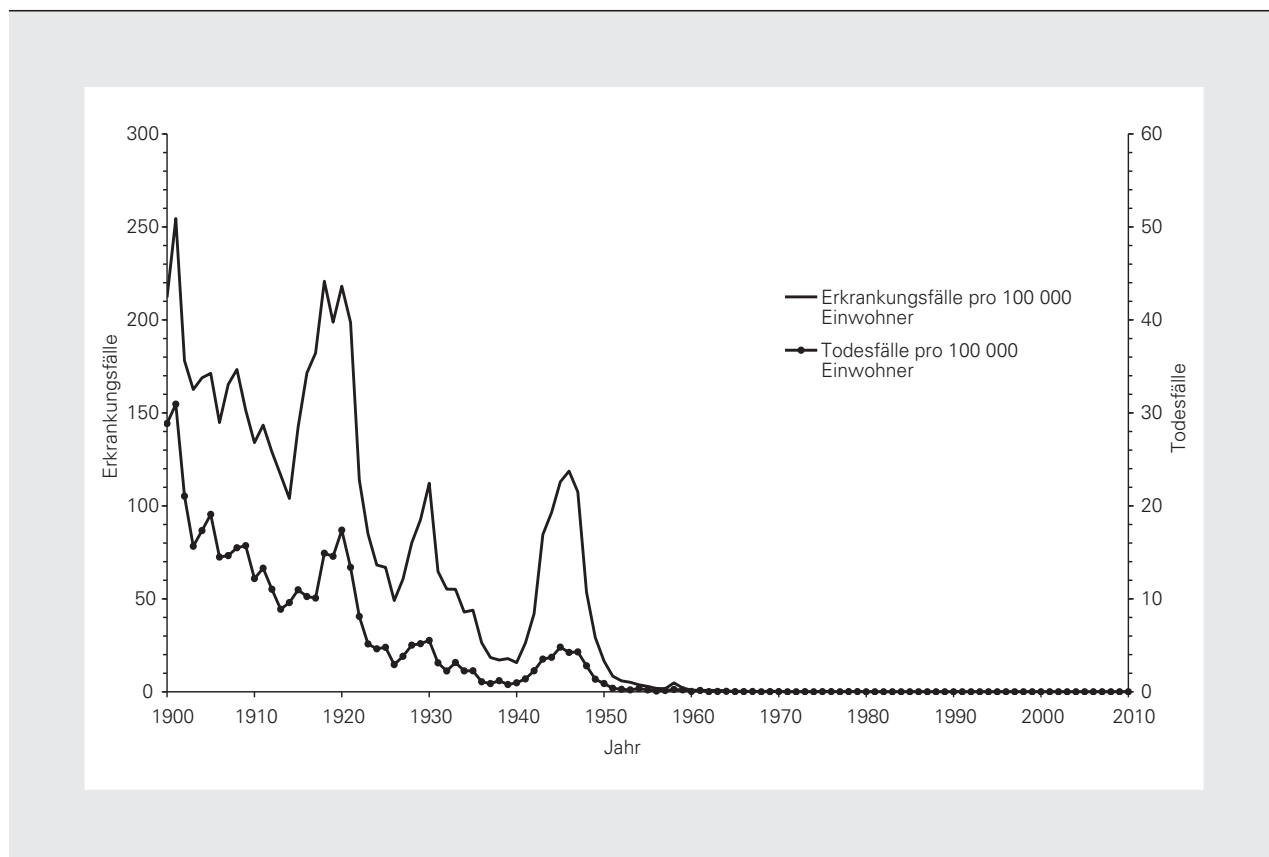
Die durch das Bakterium *Corynebacterium diphtheriae* verursachte Krankheit beginnt mit Halsschmerzen, Fieber und Schluckbeschwerden. Später treten Heiserkeit, pfeifender Atem, Lymphknotenschwellungen sowie Membranen in der Kehle und den Tonsillen auf, welche

die Atemwege verschliessen können und dadurch lebensbedrohlich werden. Einige Diphtheriebakterienstämme produzieren das Diphtherietoxin, welches schwere Komplikationen wie Herzmuskelentzündungen, Nieren- und Leberschädigungen oder Lähmungen verursachen kann. Die Sterblichkeit bei Diphtherie ist hoch, lässt sich aber durch eine Antitoxinbehandlung (falls verfügbar) von 50% auf 5–10% senken.

Abbildung 2 zeigt den eindrücklichen Rückgang der gemeldeten Erkrankungs- und Todesfälle nach Einführung der Diphtherieimpfung um 1930 und insbesondere nachdem diese Impfung ab dem Ende der 1940er-Jahre konsequent durchgeführt wurde. In der Schweiz wurde der letzte Fall von Diphtherie 1983 gemeldet. Eine vergleichbare Entwicklung kann in allen Ländern Westeuropas beobachtet werden [19, 20]. In den 1990er-Jahren trat in den ehemaligen Staaten der Sow-

jetunion eine grosse Diphtherieepidemie auf mit >150 000 Erkrankungsfällen und ca. 5000 Todesfällen [21–23]. 70% der Erkrankten waren >14 Jahre alt; die meisten waren früher geimpft worden. Folgende Gründe wurden für den Ausbruch verantwortlich gemacht: a) hohe Suszeptibilität bei Kindern (teilweise ungenügend wirksame Impfstoffe), b) nicht geschützte Erwachsene durch Abnahme der impfbedingten Immunität, c) ungenügende initiale Kontrollmassnahmen, d) grosse Bevölkerungsbewegungen, e) sozioökonomische Instabilität [21–23]. Trotz den in verschiedenen Ländern Westeuropas festgestellten ausgeprägten Immunitätslücken bei Erwachsenen (vgl. Kap. 2.5) hatte dieser Ausbruch nur wenige importierte Fälle in Westeuropa zur Folge. Von 1993–1996 bestand bei 23 der 67 in der Europäischen Union gemeldeten Fälle ein epidemiologischer Zusammenhang mit dem Ausbruch in Osteuropa

Abbildung 2
Diphtherie: gemeldete Erkrankungsfälle und Todesfälle pro 100 000 Einwohner 1900–2010 (BAG und BFS)



[24]. Diese Fälle hatten keine weitere Verbreitung der Diphtherie in Westeuropa zur Folge. Mögliche Erklärungen könnten sein, dass der festgelegte Laborgrenzwert höher ist als für einen Schutz notwendig oder/und dass die Fähigkeit, eine rasche Immunantwort zu generieren (immunologisches Gedächtnis), wichtiger ist [19]. Das Ausmass einer Epidemie wird zudem vor allem durch die Übertragung des Erregers durch Kinder bestimmt. Das bedeutet, dass die Suszeptibilität bei Kindern wahrscheinlich einen wesentlichen Parameter für das epidemische Potenzial darstellt [19].

2.5 Impfschutz gegen Diphtherie bei Erwachsenen

Eine grosse 1995–1998 in sieben europäischen Ländern durchgeführte seroepidemiologische Studie zeigte, dass 14–50% der ≥ 30 -Jährigen keine nachweisbaren Diphtherietoxin-Antikörper hatten, Frauen häufiger als Männer [19]. Die in Deutschland und Italien sowie in Finnland (seit 1989) empfohlenen Boosterimpfungen alle 10 Jahre für Erwachsene hatten in dieser Studie keine Auswirkungen auf das Antikörperprofil. In den anderen vier Ländern (F, NL, S, UK) wurden nur für Reisende Boosterimpfungen alle 10 Jahre empfohlen.

In einer dänischen 1985 bei 237 Rekruten durchgeführten Studie waren 20 Jahre nach Primovakzination mit vier Dosen im Alter von 5, 6, 7 und 15 Monaten 16% nicht mehr geschützt ($< 0,01$ IU/ml; fehlender Schutz gegen Tetanus: 11%), und 41% wiesen niedrig positive Werte auf (0,01–0,09 IU/ml; für Tetanus: 26%) [25]. Nach der Auffrischimpfung waren alle Rekruten wieder geschützt. Acht Jahre später waren 98% (41 von 42) weiterhin geschützt [26].

In einer kleineren Studie aus Portugal wurden 22 Frauen im Alter von 30–49 Jahren, bei denen die Impfung im Alter unter 8 Jahren begonnen wurde und die 2–7 Dosen erhalten hatten, untersucht [12]. Alle Frauen, die mindestens 6 Dosen erhalten hatten, wiesen noch schützende Antikörperkonzentrationen auf ($n=5$) sowie 5 von 7 Frauen, die 5 Dosen erhalten hatten. Alle suszeptiblen Frauen hatten die letzte Dosis vor mindestens 25 Jah-

ren erhalten (10 von 22). Die 12 geschützten Frauen hatten die letzte Impfdosis vor 20–37 Jahren erhalten.

2.6 Bisherige Impfeempfehlungen und Durchimpfungsrate gegen Tetanus und Diphtherie in der Schweiz

Ab der zweiten Hälfte der 1940er-Jahre wurden Kinder zunehmend regelmässig gegen Tetanus und Diphtherie geimpft. Genauere Angaben zur Durchimpfung liegen aus dieser Zeit allerdings keine vor.

Aktuell werden in der Schweiz bis zum Alter von 15 Jahren 6 Dosen gegen Diphtherie und Tetanus empfohlen (4 Dosen bis zum 2. Geburtstag, die 5. Dosis im Alter von 4–7 Jahren). Die Durchimpfung bei Kindern und Jugendlichen ist in Tabelle 1 wiedergegeben (BAG-Daten für 2010 sind noch vorläufig): sie ist seit Jahren für die ersten drei Dosen sehr hoch, und für die Dosen 4 und 5 konnte ein Anstieg in den entsprechenden Altersgruppen auf 80–90% erreicht werden. T-Auffrischimpfungen alle 10 Jahre werden bei Erwachsenen seit mindestens 1964 für Personen in besonders gefährdeten Berufen und dT-Auffrischimpfungen seit mindestens 1976 empfohlen. Da für die Impfungen bei Erwachsenen kaum Daten zur Durchimpfung verfügbar sind, ist die Durchimpfung für die 10-jährigen

dT-Auffrischimpfungen nicht bekannt. Wie die Schweiz empfiehlt die Mehrzahl der Länder bei Verletzungen eine Tetanusauffrischimpfung für nicht oder unvollständig geimpfte Personen.

2.7 Diskussion/Schlussfolgerung

Der Vergleich von Impfstrategien unterschiedlicher Länder zeigt, dass eine regelmässige dT-Auffrischimpfung alle 10 Jahre bei Erwachsenen keinen grossen Einfluss auf den epidemiologischen Verlauf der Krankheiten hat. Studien stützen diese Beobachtung, indem gezeigt werden konnte, dass ein Grossteil der Erwachsenen, welche als Kinder und Jugendliche gegen Tetanus konsequent geimpft wurden, einen ausreichenden Schutz auch 20 Jahre nach der letzten Impfung aufweisen. Trotz sinkenden Antikörpertitern gegen Diphtherie im Erwachsenenalter konnte sich Diphtherie in Westeuropa über importierte Fälle nicht wieder ausbreiten. Die verfügbaren Daten und die Erfahrungen anderer Länder zeigen, dass bei einer hohen Durchimpfung im Kindesalter im Erwachsenenalter Auffrischimpfungen gegen Diphtherie und Tetanus nicht mehr alle 10 Jahre notwendig sind und das Intervall auf 20 Jahre ausgedehnt werden kann. Die Empfehlung für die dT-Auffrischimpfung für Erwachsene (siehe Empfehlungen) werden

Tabelle 1
Durchimpfung (%) bei 2-, 8- und 16-Jährigen bezüglich Diphtherie (D), Tetanus (T) und Pertussis (P) in der Schweiz, 1991–2010

2-Jährige	D3	D4	T3	T4	P3	P4
	1991	95	71	93	71	89
1998	94	72	93	72	88	68
1999–2003	95	84	96	84	93	81
2005–2007	95	84	96	85	94	84
2008–2010*	95	87	96	87	95	87

8-Jährige	D4	D5	T4	T5	P4	P5
	1999–2003	93	60	93	60	61
2005–2007	94	78	95	78	90	71
2008–2010*	95	80	95	80	93	78

16-Jährige	D5	D6	T5	T6	P4	P5
	1999–2003	82	51	82	52	13
2005–2007	88	63	88	64	33	8
2008–2010*	90	67	90	68	62	26

* Daten für 2010 noch vorläufig.

angepasst, da grundsätzlich nicht notwendige Impfdosen vermieden werden sollten und mit einer reduzierten Anzahl Impfdosen das Risiko von lokalen Hyperimmunisierungsreaktionen vermindert wird. Dies sollte sich positiv auf die Akzeptanz der Impfung auswirken.

3. PERTUSSIS (KEUCHHUSTEN)

3.1 Klinik

Pertussis ist eine akute bakterielle Infektionskrankheit der Atemwege. Das klinische Bild ist vor allem bei Kleinkindern typisch [27]: Anhaltender Husten (Median: 60 Tage), Hustenanfälle (82%), juchzendes Inspirium (79%), Erbrechen nach Hustenanfall (53%), Atemnot (14%), und Zyanose (4%). Komplikationen umfassen in erster Linie Pneumonien (20–30% je nach Alter), aber auch Enzephalopathien (0,8%). Säuglinge sind besonders von schweren Verläufen bis hin zu Lungen- und Herz-Kreislauf-Versagen mit Todesfolge betroffen [27–29]. Die Erhe-

bung im Rahmen der Swiss Paediatric Surveillance Unit *SPSU* zeigt, dass in den Jahren 2006–2010 jährlich durchschnittlich 32 Kinder, vorwiegend Säuglinge (89%; <6 Monate: 79%), hospitalisiert werden mussten [30]. Selbst wenn die Primovakzination im empfohlenen Alter begonnen wird (2, 4 und 6 Monate), sind Säuglinge erst ab dem Alter von 5 Monaten (d.h. 1 Monat nach der 2. Impfdosis) gut geschützt.

Bei Erwachsenen treten nur selten schwere Komplikationen auf, jedoch verursacht die Pertussiserkrankung auch beim Erwachsenen in vielen Fällen einen über mehrere Wochen andauernden Husten. Schlaf und Tagesaktivitäten können dadurch beträchtlich gestört sein. Zudem stellen Erwachsene ein relevantes Infektionsrisiko für Kleinkinder und insbesondere Säuglinge dar. In verschiedenen Studien zur intrafamiliären Übertragung waren in 29–68% der Indexfälle, die für eine Übertragung auf Säuglinge verantwortlich waren, Personen im Er-

wachsenenalter [31]. Dies bestätigt auch die *SPSU*-Erhebung: 84% der hospitalisierten Fälle mit Angaben zur Infektionsquelle (59%) sind höchstwahrscheinlich durch einen Elternteil (51%) und/oder ein Geschwister (60%) infiziert worden [30]. Schweizer Daten zur Übertragung von Pertussis durch Grosseltern fehlen, jedoch zeigen internationale Studien aus anderen Ländern, dass diese Personengruppe ebenfalls eine Rolle bei der Infektion von Säuglingen spielt [32].

3.2 Epidemiologie

Die Pertussisimpfung wurde in den 1940er-Jahren eingeführt und führte zu einer massiven Abnahme der Meldungen von Pertussiserkrankungen. Im Gegensatz zur Kontrolle von Diphtherie und Tetanus sind Pertussiserkrankungen in der Schweiz jedoch immer noch häufig (vgl. Abb. 3). Für die Jahre 2006–2010 wurde die Fallzahl auf durchschnittlich 4000 Fälle pro Jahr hochgerechnet. Die Daten aus dem Sentinella-Meldesystem zeigen, dass der letzte

Abbildung 3
Im Sentinella-System gemeldete klinische Keuchhustenfälle pro 1000 Konsultationen pro Monat, Juni 1991 bis August 2011 (Daten für 2011 provisorisch) [34]

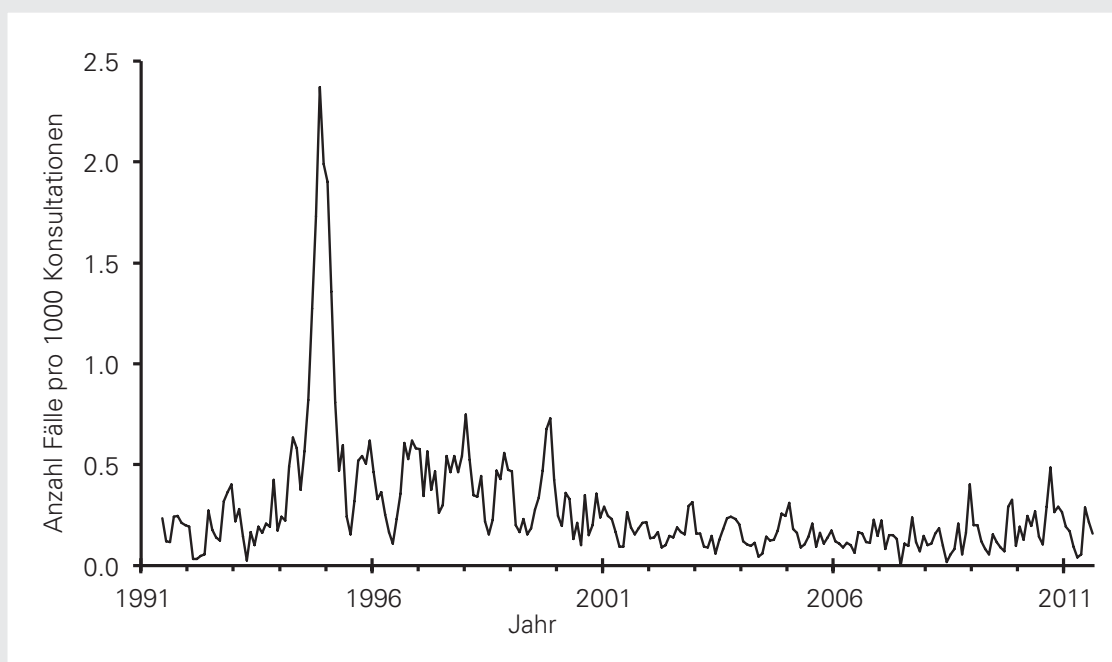
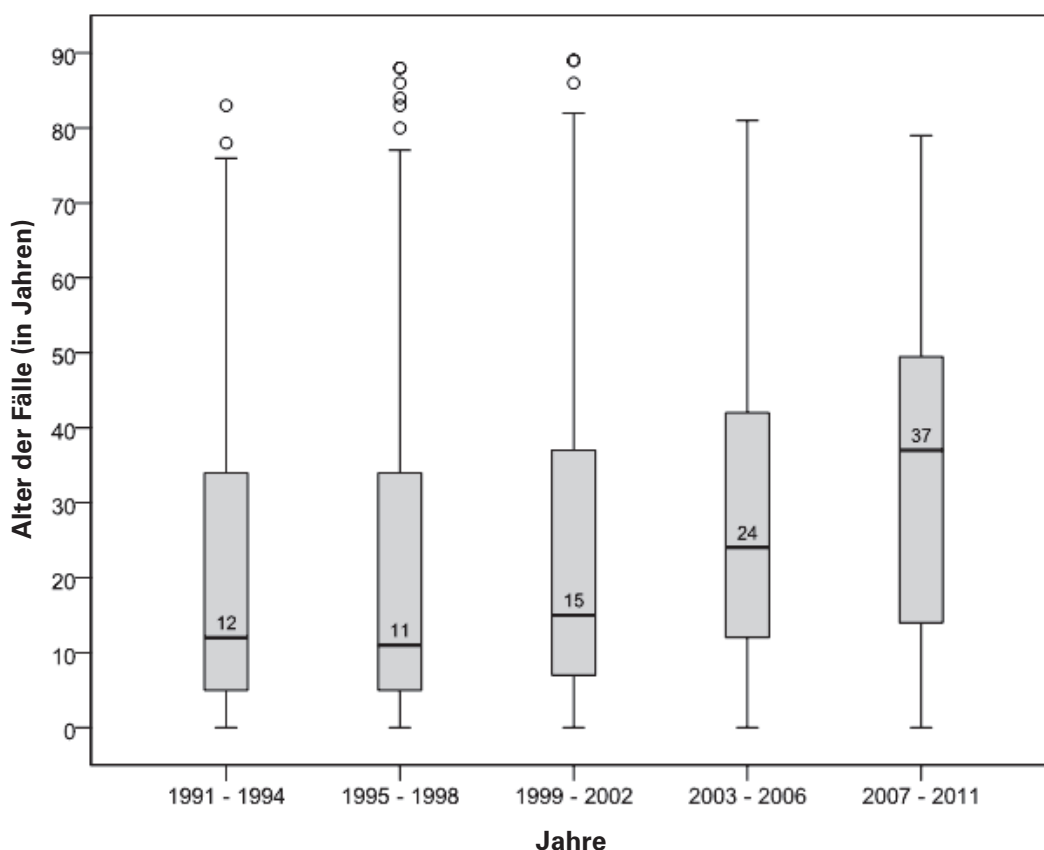


Abbildung 4

Sentinella-Daten 1991–2011: Medianes Alter der durch Allgemeinpraktiker und Internisten gemeldeten klinischen Keuchhustenfälle (Daten für 2011 provisorisch)



grössere Ausbruch in der Schweiz 1994–1995 mit hochgerechnet 46 000 klinischen Fällen erfolgte (vgl. Abb. 3) [33, 34]. Seit 1994 sank die jährliche Inzidenz von Pertussis kontinuierlich von 373 Fällen pro 100 000 Einwohner auf einen Tiefstand von 40/100 000 im Jahr 2006. Jedoch zeichnet sich seit einigen Jahren eine Trendwende ab: 2010 stieg die Inzidenz wieder auf 76/100 000 an.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Pertussis auch bei Jugendlichen und Erwachsenen relativ häufig vorkommt [35, 36]. In der Schweiz erhöhte sich das mediane Alter der von Sentinella-Allgemeinpraktikern und -Internisten gemeldeten Pertussisfälle von 11–12 Jahren im Zeitraum 1991–1998 auf

37 Jahre in den Jahren 2007–2011 (vgl. Abb. 4). Im Gegensatz dazu tendiert das mediane Alter der durch die Pädiater gemeldeten Fälle zu sinken (5 Jahre für die Periode 1991–2002, und 3 Jahre für die Periode 2007–2011).

In den letzten Jahren wurde eine klare Verschiebung der Altersverteilung aller gemeldeten Fälle in ein höheres Alter beobachtet. Von 2002–2006 waren 27% der klinischen Fälle Erwachsene ≥ 20 Jahre, in den Jahren 2007–2011 waren es 41%. Für den letzten Zeitraum waren sogar 27% der Fälle ≥ 40 Jahre alt.

Die höchste durchschnittliche Inzidenz von Pertussis, hochgerechnet aus den gemeldeten Sentinella-Fällen von 2007–2010, ist aber

weiterhin bei Kindern im Alter von 0–5 Jahren anzutreffen (311 Fälle pro 100 000 Einwohner), sowie bei den 6–10-Jährigen (107/100 000). Jenseits dieser Altersgruppen unterscheiden sich die Inzidenzen nicht gross: 38/100 000 bei 16–20-Jährigen, 25/100 000 bei 21–40-Jährigen und 32/100 000 bei Personen älter als 40 Jahre.

In den letzten Jahren (2008–2010) waren 45% der Patienten mit Pertussis zwischen 1–9 Jahren gar nicht gegen Pertussis geimpft. Unter den Patienten ≥ 20 Jahre waren 28% nicht geimpft, 38% hatten einen unbekanntem Impfstatus, und 34% waren geimpft; von Letzteren war bei 76% die Anzahl an erhaltenen Impfdosen unbekannt.

3.3 Impfungen von Erwachsenen

Die **Immunogenität** und die **Sicherheit** der azellulären Pertussisimpfstoffe für Erwachsene sind in zahlreichen Studien gut dokumentiert. Trotz reduzierter Antigendosierung für Erwachsene können mit einer einzigen Dosis höhere Pertussisantikörpertiter erreicht werden als bei Kindern nach 3-facher Impfung mit pädiatrischen Impfstoffen des gleichen Herstellers [37]. Diese Impfstoffe erweisen sich als nebenwirkungsarm und können zur Primovakzination gegen Pertussis von Erwachsenen eingesetzt werden [38]. Als Nebenwirkungen treten innerhalb der folgenden Tage nach der Impfung lokal am häufigsten Schmerzen (61–92%), Rötungen (21–33%) und Schwellungen (17–28%) an der Einstichstelle auf. Als systemische Nebenwirkungen geben die meisten Patienten Kopf-

schmerzen (19–37%, Grad 3: 0–15%) und Müdigkeit (16–40%; Grad 3: 0–8%) an; hohes Fieber trat selten auf ($\geq 37,5^\circ$ bei 1,2–19,0%; $\geq 39^\circ$ C bei 0–1,6%). Mit der Impfung assoziierte schwere Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt [37–43]. Einige Studien deuten darauf hin, dass die wiederholte und/oder in kurzen Intervallen durchgeführte Impfung gegen Tetanus zu einem Anstieg der lokalen Entzündungsbis hin zu Grad-3-Hypersensitivitätsreaktionen führen kann (siehe Kapitel 2.3). Im Hinblick auf eine allfällige Pertussisauffrischimpfung mit einem Tetanuskombinationsimpfstoff wurde mit Studien verifiziert, dass kürzere Intervalle von weniger als 5 Jahren zwischen einer dT- und dT_{p_a}-Impfung nicht vermehrt zu lokalen und systemischen Nebenwirkungen führen. Bei Kindern und Jugendlichen [44–46] sowie Erwach-

senen [47, 48] konnte gezeigt werden, dass ein Intervall von 2 Jahren zwischen den Impfungen respektive 4 Wochen bei Erwachsenen keinen Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil hatte.

Im Vergleich mit konventionellen dT-Impfstoffen unterscheidet sich das Nebenwirkungsprofil der Kombinationsimpfstoffe mit Pertussiskomponente nicht signifikant, und die Immunogenität bezüglich Diphtherie und Tetanus ist gleichwertig [36, 38, 40, 41, 43, 49].

Die **Wirksamkeit** der Pertussisimpfung bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 16–65 Jahren wurde in einer randomisierten doppelblinden Studie mit 2784 Teilnehmern über 2 Jahre geprüft und ergab eine Wirksamkeit von 92% (95%-Konfidenzintervall: 32–99%) [50]. Die Dauer des Impfschutzes ist noch nicht genau bekannt. Bis

Tabelle 2
In der Schweiz zur Verfügung stehende Impfstoffe gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis (z.T. kombiniert mit Polioimpfstoff) (Stand Dezember 2011)

Impfstoff	Produkt	Hersteller	Alter+	T (IE)	d(D) (IE)	Wirkstoffe			
						p(P) _a			
						PT (µg)	FHA (µg)	PRN (µg)	IPV Typ 1, 2, 3
Kinder ≥8 Jahre – Jugendliche – Erwachsene									
T	Tetanol pur®	Novartis	≥2 M	≥40	–	–	–	–	–
dT	Td-pur®	Novartis	≥8 J	≥20	≥2	–	–	–	–
dT-IPV	Revaxis®	SPMSD	≥8 J	≥20	≥2	–	–	–	40, 8, 32*
	Td-Virelon®	Novartis	≥8 J	≥20	≥2	–	–	–	40, 8, 32*
dT _{p_a} (-IPV)	Boostrix®	GSK	≥8 J	≥20	≥2	8	8	2.5	–
	BoostrixPolio®		≥8 J	≥20	≥2	8	8	2.5	40, 8, 32*
Kinder <8 Jahre									
T	Tetanol pur®	Novartis	≥2 M	≥40	–	–	–	–	–
DT	Diphtheria-Tetanus adsorbed pediat	Provaccine	2M–8J	≥40	≥30	–	–	–	–
DTP _a -IPV	Infanrix®-DTP _a -IPV	GSK	2M–8J	≥40	≥30	25	25	8	40, 8, 32*
	Tetavac®	SPSMD	2M–8J	≥40	≥30	25	25	–	40, 8, 32*
DTP _a -IPV-Hib	Infanrix®-DTP _a -IPV+Hib	GSK	2M–8J	≥40	≥30	25	25	8	40, 8, 32*
	Pentavac®	SPSMD	2M–8J	≥40	≥30	25	25	–	40, 8, 32*
DTP _a -HB-IPV-Hib	Infanrix®-hexa	GSK	2M–8J	≥40	≥30	25	25	8	40, 8, 32*

+ Altersempfehlung durch die eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF); T=Tetanustoxoid; d=reduziertes Diphtherietoxoid; IPV=inaktiviertes Poliomyelitis-Vakzine; _a=azellulär; p=reduzierte Dosis von Pertussisantigenen; PT=Pertussistoxin; FHA=filamentöses Hämagglutinin, PRN=Pertactin
* in D-Antigeneinheiten; IE=internationale Einheit

5 Jahre nach der dTp_a-Impfung von Erwachsenen lagen bei ca. 95% der Probanden noch protektive Antikörpertiter gegen dT vor, bei 85% der Probanden lag der Pertussisantikörpertiter höher als vor der Impfung [51]. Aufgrund der Immunogenitätsdaten geht man von einer Schutzdauer von etwa 10 Jahren aus [39].

3.4 Bisherige Impfpfehlungen und Durchimpfungsrate gegen Pertussis in der Schweiz

Gegen Pertussis werden seit 1996 fünf Dosen im Alter von 2, 4, 6, 15–24 Monaten sowie 4–7 Jahren empfohlen. Nachholimpfungen sind für Jugendliche (11–15 Jahre) angezeigt, die noch nicht fünf Dosen erhalten haben. Die Durchimpfung bezüglich der vierten und fünften Pertussisdosis ist bei den 2- und 8-Jährigen mittlerweile auf ein vergleichbares Niveau der Durchimpfung wie für Diphtherie und Tetanus angestiegen. Lücken bestehen noch bei den 16-Jährigen, insbesondere für die 5. Dosis. Die in diesem Alter empfohlenen Nachholimpfungen werden noch ungenügend umgesetzt (vgl. Tab.1).

3.5 Schlussfolgerungen

Trotz ähnlicher Durchimpfungsraten im Säuglings- und Kindesalter wie für die Tetanus- und Diphtherieimpfung ist Pertussis die häufigste impfvermeidbare Infektionskrankheit in der Schweiz. Die epidemiologischen Daten der letzten 10 Jahre zeigen, dass vermehrt Jugendliche und Erwachsene ein bedeutendes Reservoir und häufiger Überträger des Pertussiserregers auf Risikogruppen darstellen. Als Reaktion auf die sich verändernde epidemiologische Lage mit einer Verschiebung der Erkrankungen ins Erwachsenenalter

ist es daher angezeigt, auch bei jungen Erwachsenen einen verbesserten Impfschutz zu erreichen. Damit sollen nicht nur die Erwachsenen vor über mehrere Wochen andauerndem Husten geschützt werden, sondern vor allem auch das Infektionsrisiko für Säuglinge verringert werden. Empfohlen wird die einmalige Impfung von Erwachsenen mit einem dTp_a-Kombinationsimpfstoff, da deren Wirksamkeit gegen Pertussis sowie die Verträglichkeit im Vergleich mit dem dT-Impfstoff, auch nach einem kurzen Intervall zwischen zwei Impfungen mit Tetanuskomponente, durch Studien nachgewiesen wurde. Die Pertussis-(Auffrisch-)impfung bei Erwachsenen mit dem dTp_a-Kombinationsimpfstoff kann 2 Jahre nach der letzten T(d)-Impfung durchgeführt werden. Bei einer indizierten Impfung aufgrund beruflicher oder familiärer Kontakte mit Säuglingen (<6 Monate) und bei baldigem Kinderwunsch kann dieses Intervall auf 4 Wochen verkürzt werden.

4. IMPFSTOFFE FÜR ERWACHSENE GEGEN DIPHTHERIE, TETANUS UND PERTUSSIS

In der Schweiz sind gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis unterschiedliche Kombinationsimpfstoffe zur Auffrischimpfung bei Erwachsenen zugelassen (vgl. Tab. 2). Als Antigen wird für die Tetanus- und Diphtherieimpfung das jeweilige durch Formalin inaktivierte Toxin eingesetzt. Die azellulären Pertussisimpfstoffe, welche in der Schweiz seit 1996 die zellulären Impfstoffe ersetzen, enthalten gereinigte und inaktivierte Bakterienproteine wie das Pertussistoxin und das Hüllprotein

filamentöses Hämagglutinin und das äussere Membranprotein Pertactin. Einzeln kann nur gegen Tetanus geimpft werden, gegen Diphtherie und Pertussis sind Kombinationsimpfstoffe auf dem Markt. Die Impfstoffe für Erwachsene enthalten weniger Antigene von Diphtherie und Pertussis im Vergleich zu den Impfstoffen für Kinder <8 Jahre. Alle Impfstoffe enthalten Aluminiumhydroxid als Adjuvans.

5. NEUE IMPFEMPFEHLUNGEN

Mit dem Ziel, einen wirksamen Schutz gegen **Diphtherie** und **Tetanus** bei Erwachsenen unter Vermeidung unnötiger Impfdosen zu erreichen, wird das Intervall für die Auffrischimpfung bei Erwachsenen von 10 auf 20 Jahre im Alter von 25–64 Jahren verlängert. Aufgrund der reduzierten Persistenz von Antikörpern bei älteren Menschen beträgt ab dem 65. Lebensjahr das Intervall zwischen den Impfungen nach wie vor 10 Jahre.

Als direkter Schutz vor **Pertussis** bei Erwachsenen, jedoch primär als sekundärer Schutz von Säuglingen vor einer Ansteckung durch Erwachsene wird neu eine Auffrischimpfung bzw. allfällige Primovakzination gegen Pertussis im Erwachsenenalter von 25–29 Jahren (bis zum 30. Geburtstag) empfohlen. Die Wahl dieses Alters beruht auf der Altersverteilung der Schweizer Frauen zum Zeitpunkt der Geburt ihres ersten Kindes. In Ermangelung eines monovalenten Pertussisimpfstoffs wird anstelle einer dT-Impfung die Impfung von Erwachsenen mit einer Dosis des Impfstoffs mit Pertussiskomponente (dTp_a) empfohlen (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3

Impfschema für die dT-/dTp_a-Auffrischimpfungen bei Erwachsenen in Abhängigkeit von Alter, dT-Impfstatus und Intervall seit letzter T-Dosis

dT-Impfstatus	Alter 16–24 Jahre Intervall seit letzter T-Dosis		Alter 25–29 Jahre* Intervall seit letzter T-Dosis		Alter 30–64 Jahre Intervall seit letzter T-Dosis		Alter ≥65 Jahre Intervall seit letzter T-Dosis	
	<10 J.	≥10 J.	<2 J.	≥2 J.	<20 J.	≥20 J.	<10 J.	≥10 J.
Vollständig geimpft	0*	0*	0*	1 × dTp _a	0*	1 × dT*	0*	1 × dT*
Unvollständig geimpft (Nachholimpfungen)	1–3 × dT*		1 × dTp _a /0–2 × dT		1–3 × dT*		1–3 × dT*	

* bis zum 30. Geburtstag

* 1 × dTp_a – bei regelmässigem Kontakt (beruflich/familiär) mit Säuglingen unter 6 Monaten und wenn noch keine Impfung im Erwachsenenalter erfolgte und die letzte p_a-Impfung ≥10 Jahre zurückliegt. Das minimale Intervall seit der letzten T-Impfung beträgt 4 Wochen.

Für Erwachsene und Jugendliche, welche durch Beruf oder Familie aktuell oder in naher Zukunft regelmässigen Kontakt mit Säuglingen unter 6 Monaten haben, wird eine umgehende einmalige Pertussisimpfung unabhängig vom Alter empfohlen, wenn die letzte Impfung gegen diese Krankheit ≥ 10 Jahre zurückliegt (eine Impfung im Erwachsenenalter).

5.1 Empfohlene Basisimpfungen für Erwachsene

Bei Erwachsenen sind Auffrischimpfungen gegen Diphtherie und Tetanus mit 25, 45 und 65 Jahren empfohlen (Intervall von 20 Jahren) und danach wie bisher alle 10 Jahre. Nach vollständiger Impfung mit 6 Dosen im Kindesalter **ist eine dT-Impfung zwischen 16 und 24 Jahren nicht mehr notwendig.** Nachholimpfungen werden weiterhin empfohlen (vgl. Tabelle 3).

Mit 25–29 Jahren erhalten Erwachsene gleichzeitig mit der Diphtherie-Tetanus-Impfung eine einmalige Impfdosis gegen Pertussis durch die Verwendung des dTp_a-Impfstoffes als Auffrischimpfung oder allfällige Primovakzination. Das minimale Intervall seit der letzten T-Impfung beträgt 2 Jahre (siehe Tabelle 3).

5.2 Nachholimpfungen für Erwachsene

Das dT-/dTp_a-Impfschema in Abhängigkeit von Alter, dT-Impfstatus und Intervall seit letzter T-Dosis ist in Ta-

belle 3 dargestellt. Erfolgte keine dTp_a-Impfung im Alter von 25–29 Jahren, sind keine Nachholimpfungen gegen Pertussis empfohlen, solange kein regelmässiger Kontakt mit Säuglingen unter 6 Monaten besteht (s. Kap. 5.3).

5.3 Für Risikogruppen/Risikosituationen empfohlene Impfungen

a) Für Reisende kann in bestimmten Risikosituationen (hochendemische Diphtheriegebiete, begrenzter Zugang zu medizinischer Versorgung etc.) ein Intervall von weniger als 20 Jahren zwischen den dT-Auffrischimpfungen angezeigt sein; dies ist von Fall zu Fall zu entscheiden.

b) Immunsupprimierte Patienten: dT-Auffrischimpfungen sind weiterhin alle 10 Jahre empfohlen.

c) Regelmässiger Kontakt mit jungen Säuglingen unter 6 Monaten

Wenn durch Beruf (Gesundheitswesen, familienexterne Kinderbetreuung, Einsätze in Entwicklungsländern- und Katastrophengebieten) oder in der Familie (als Eltern, Geschwister oder Grosseltern) regelmässiger Kontakt mit Säuglingen unter 6 Monaten besteht oder in naher Zukunft bestehen wird, ist eine **einmalige** Impfung gegen Pertussis unabhängig vom Alter mit einem dTp_a-Impfstoff umgehend angezeigt, wenn eine Pertussisimpfung im

Alter von 25 bis 29 Jahren noch nicht erfolgt ist. Diese Impfung wird ebenso für Jugendliche und Erwachsene unter 25 Jahren empfohlen, wenn die letzte Pertussisimpfung ≥ 10 Jahre zurückliegt. Aufgrund des Nutzens einer möglichst raschen Impfung wird das minimale Intervall seit der letzten T-Impfung auf 4 Wochen verkürzt. Zukünftige Eltern sollten möglichst bereits vor der Schwangerschaft oder spätestens kurz nach der Geburt geimpft werden.

Die Impfung von schwangeren Frauen gegen Pertussis während des 2. oder 3. Trimesters, wie in den USA bereits empfohlen, ist nicht kontraindiziert, sondern verbessert den sofortigen Schutz durch die Übertragung der Antikörper auf das Neugeborene.

d) Beschäftigte im Gesundheitswesen

Basisimpfungen und Auffrischimpfungen respektive Nachholimpfungen gegen Diphtherie und Tetanus sowie eine einmalige Basisimpfung gegen Pertussis gemäss obenstehender Empfehlungen. Bei beruflicher Tätigkeit mit Säuglingen unter 6 Monaten wird bei einer indizierten Pertussisimpfung das minimale Intervall seit der letzten T-Impfung von 2 Jahren auf 4 Wochen verkürzt. Aufgrund der noch begrenzten Erfahrungen mit der Pertussisimpfung von Erwachsenen können regelmässige Auffrischimpfungen gegenwärtig nicht empfohlen werden.

Tabelle 4
Tetanusprophylaxe bei Verletzungen

Impfstatus	Saubere, oberflächliche Wunden		Alle anderen Wunden ¹⁾	
	dT-/dTp _a -/dT-IPV/DTP _a -IPV ₂₎	Anti-T-IgG ³⁾	dT/-/dTp _a -/dT-IPV/DTP _a -IPV ₂₎	Anti-T-IgG ³⁾
<3 Dosen/unbekannt	Ja	Nein	Ja	Ja
≥ 3 Dosen	ja/nein ⁴⁾	Nein	ja/nein ⁵⁾	nein

¹⁾ Dazu gehören tiefe und/oder verschmutzte (mit Staub, Erde, Speichel, Stuhl kontaminierte) Wunden, Verletzungen mit Gewebszertrümmerung und reduzierter Sauerstoffversorgung oder Eindringen von Fremdkörpern (z.B. Biss-, Quetsch-, Riss-, Stich-, Schusswunden) sowie schwere Verbrennungen oder Erfrierungen, Gewebsnekrosen, septische Aborte.

²⁾ Verabreichung eines Kombinationsimpfstoffes mit Diphtherie. Bei Kindern unter 8 Jahren Verabreichung einer Kombination mit Diphtherie (D, Kinderdosierung), Pertussis (P_a) und Polio (IPV). Bei Kindern im Alter von 8–15 Jahren und Erwachsenen von 25–29 Jahren kann ebenfalls die Verabreichung einer Dosis dTp_a angezeigt sein.

³⁾ Anti-T-IgG: Tetanus-Immunglobulin.

⁴⁾ Auffrischimpfung mit dT(p_a), falls letzte dT-Dosis ≥ 10 Jahre (Alter <25 Jahre und ≥ 65 Jahre) respektive ≥ 20 Jahre (Alter 25–64 Jahre) zurückliegt.

⁵⁾ Auffrischimpfung mit dT(p_a), falls letzte dT-Dosis ≥ 5 Jahre (Alter <25 Jahre und ≥ 65 Jahre) respektive ≥ 10 Jahre (Alter 25–64 Jahre) zurückliegt.

5.4 Tetanusprophylaxe bei Verletzungen

Ab dem Alter von 25 Jahren werden auch bei Verletzungen die Auffrischungsintervalle verdoppelt in Abhängigkeit von der Verletzungsart und des Infektionsrisikos; d.h., bei leichten Verletzungen mit geringem Risiko wird die dT/dTp_a-Auffrischimpfung nur empfohlen, wenn die letzte Impfung ≥ 20 Jahre bzw. bei Verletzungen mit erhöhtem Risiko die letzte Impfung ≥ 10 Jahre zurückliegt. Die Verabreichung von Immunglobulin bleibt unverändert und ist weiterhin nur bei nicht oder unvollständig geimpften Personen indiziert (vgl. Tab. 4).

6. KOSTENÜBERNAHME

Die Kosten für die dT/dTp_a-Auffrischimpfungen/Primovakzination von Erwachsenen werden gemäss diesen Empfehlungen von der obligatorischen Krankenversicherung übernommen. Die Kosten für zusätzliche Impfungen, welche bei Reisen indiziert sind, müssen durch diese selber getragen werden. Gegebenenfalls können diese Kosten durch eine Zusatzversicherung abgedeckt sein. ■

Bundesamt für Gesundheit
Eidgenössische Kommission
für Impffragen

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 031 323 87 06

Literatur

- WHO. Tetanus vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 20: 198-208.
- WHO. Diphtheria vaccine. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 3: 24-31.
- New Zealand Ministry of Health. Immunisation Handbook 2011; <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/indexmh/immunisation-handbook-2011?Open>.
- Department of Health (UK). Immunisation against infectious diseases The Green Book 2006; http://www.dh.gov.uk/en/Publications-andstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_079917.
- Department of Health and Aging (Au). The Australian Immunisation Handbook 9th Edition 2008.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). Tetanus in der Schweiz, 1974-2007. *Bull BAG* 2009; 41: 761-5.
- Bracebridge S, Crowcroft N, White J. Tetanus immunisation policy in England and Wales – an overview of the literature. *Commun Dis Public Health* 2004; 7: 283-6.
- Olander RM, Auranen K, Harkanen T, Leino T. High tetanus and diphtheria antitoxin concentrations in Finnish adults-Time for new booster recommendations? *Vaccine* 2009; 27: 5295-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Tetanus surveillance – United States, 2001-2008. *MMWR* 2011; 60: 365-9.
- Simonsen O, Badsberg JH, Kjeldsen K, Moller-Madsen B, Heron I. The fall-off in serum concentration of tetanus antitoxin after primary and booster vaccination. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C* 1986; 94: 77-82.
- Simonsen O, Bentzon MW, Kjeldsen K, Venborg HA, Heron I. Evaluation of vaccination requirements to secure continuous antitoxin immunity to tetanus. *Vaccine* 1987; 5: 115-22.
- Goncalves G, Santos MA, Frade JG, Cunha JS. Levels of diphtheria and tetanus specific IgG of Portuguese adult women, before and after vaccination with adult type Td. Duration of immunity following vaccination. *BMC Public Health* 2007; 7: 109-20.
- Gentili G, D'Amelio R, Wirz M, et al. Prevalence of hyperimmunization against tetanus in Italians born after the introduction of mandatory vaccination of children with tetanus toxoid in 1968. *Infection* 1993; 21: 80-2.
- Wirz M, Gentili G, Rosmini F, et al. Prevalence of hyperimmunization against tetanus in a national sample of 18-26 year old immune subjects in Italy. *Vaccine* 1987; 5: 211-4.
- Peebles TC, Levine L, Eldred MC, Edsall G. Tetanus-toxoid emergency boosters: a reappraisal. *N Engl J Med* 1969; 280: 575-81.
- Edsall G, Elliott MW, Peebles TC, Eldred MC. Excessive use of tetanus toxoid boosters. *JAMA* 1967; 202: 111-3.
- Wassilak S, Roper MR, Kretsinger K, Orenstein WA. Tetanus toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5 ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2008: p. 805-40.
- Jackson LA, Yu O, Belongia EA, et al. Frequency of medically attended adverse events following tetanus and diphtheria toxoid vaccine in adolescents and young adults: a Vaccine Safety Datalink study. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 165.
- Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, et al. The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 113-25.
- World Health Organization. Data, statistics and graphics by subject 2011; http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/timeseries/tsincidencette.htm.
- Dittmann S, Wharton M, Vitek C, et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 1: S10-S22.
- Hardy IR, Dittmann S, Sutter RW. Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union. *Lancet* 1996; 347: 1739-44.
- Vitek C, Wharton M. Diphtheria in the Former Soviet Union: Reemergence of a Pandemic Disease. *Emerging infectious diseases* 1999; 4: 1-15.
- European Communicable Disease Bulletin. Diphtheria in the 1990s - do we all have the answers? *Eurosurveillance* 1997; 2: 59-68.
- Simonsen O, Klaerke M, Klaerke A, et al. Revaccination of adults against diphtheria. II: Combined diphtheria and tetanus revaccination with different doses of diphtheria toxoid 20 years after primary vaccination. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C* 1986; 94: 219-25.
- Simonsen O, Kristiansen M, Aggerbeck H, Hau C, Heron I. Fall-off in immunity following diphtheria revaccination – an 8 year follow-up study. *APMIS* 1996; 104: 921-5.
- Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in Bordetella pertussis infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics* 1997; 100: E10.
- Halasa NB, Barr FE, Johnson JE, Edwards KM. Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? *Pediatrics* 2003; 112: 1274-8.
- SurrIDGE J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child* 2007; 92: 970-5.
- SPSU-Jahresbericht 2011.
- Heininger U. Update on pertussis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 163-73.
- Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, et al. Transmission of Bordetella pertussis to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 293-9.
- Wymann MN, Richard JL, Vidondo B, Heininger U. Prospective pertussis surveillance in Switzerland, 1991-2006. *Vaccine* 2011; 29: 2058-65.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). Pertussis – Sentinella Meldungen Juni 1991 bis August 2011. *Bull BAG* 2011; in press.
- Von Konig CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 744-50.
- Heininger U, Cherry JD. Pertussis immunisation in adolescents and adults – Bordetella pertussis epidemiology should guide vaccination recommendations. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 685-97.

37. Blatter M, Friedland LR, Weston WM, Li P, Howe B. Immunogenicity and safety of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and three-component acellular pertussis vaccine in adults 19-64 years of age. *Vaccine* 2008; 27: 765-72.
38. Theeten H, Rumke H, Hoppener FJ, et al. Primary vaccination of adults with reduced antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis or dTpa-inactivated poliovirus vaccines compared to diphtheria-tetanus-toxoid vaccines. *Curr Med Res Opin* 2011; 23: 2729-39.
39. Booy R, Van der Meeren O, Ng SP, Celzo F, Ramakrishnan G, Jacquet JM. A decennial booster dose of reduced antigen content diphtheria, tetanus, acellular pertussis vaccine (Boostrix) is immunogenic and well tolerated in adults. *Vaccine* 2010; 29: 45-50.
40. Grimprel E, von Sonnenburg F, Sanger R, Abitbol V, Wolter JM, Schuerman LM. Combined reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and polio vaccine (dTpa-IPV) for booster vaccination of adults. *Vaccine* 2005; 23: 3657-67.
41. Turnbull FM, Heath TC, Jalaludin BB, Burgess MA, Ramalho AC. A randomized trial of two acellular pertussis vaccines (DTpa and pa) and a licensed diphtheria-tetanus vaccine (Td) in adults. *Vaccine* 2000; 19: 628-36.
42. Van Damme P, Burgess M. Immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in adults. *Vaccine* 2004; 22: 305-8.
43. VanderWielen M, VanDamme P, Joossens E, Francois G, Meurice F, Ramalho A. A randomised controlled trial with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTpa) vaccine in adults. *Vaccine* 2000; 18: 2075-82.
44. David ST, Hemsley MC, Pasquali PE, Larke B, Buxton JA, Lior LY. Enhanced surveillance for adverse events following immunization: Two years of dTap catch-up among high school students in Yukon, Canada (2004, 2005). *Can J Public Health* 2006; 97: 465-9.
45. Halperin SA, Sweet L, Baxendale D, et al. How soon after a prior tetanus-diphtheria vaccination can one give adult formulation tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 195-200.
46. Knuf M, Vetter V, Celzo F, Ramakrishnan G, Van der Meeren O, Jacquet JM. Repeated administration of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and poliomyelitis vaccine (dTpa-IPV; Boostrix IPV). *Hum Vaccin* 2010; 6: 554-61.
47. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène de France. Selection maladies transmissibles. Relatif à la réduction du délai entre deux vaccinations diphtérie, tétanos, poliomyélite lors de la survenue d'un ou plusieurs cas de coqueluche (séance du 24 mars 2006). http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Avis_du_24_mars_2006_relatif_a_la_reduction_du_delai_entre_deux_vaccinations_diphterie_tetanos_poliomyelite_lors_de_la_survenue_d_un_ou_plusieurs_cas_de_coqueluche-2.pdf.
48. Beytout J, Launay O, Guiso N, et al. Safety of Tdap-IPV given one month after Td-IPV booster in healthy young adults: a placebo-controlled trial. *Hum Vaccin* 2009; 5: 315-21.
49. McIntyre PB, Turnbull FM, Egan AM, Burgess MA, Wolter JM, Schuerman LM. High levels of antibody in adults three years after vaccination with a reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2004; 23: 380-5.
50. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 1555-63.
51. McIntyre PB, Burgess MA, Egan A, Schuerman L, Hoet B. Booster vaccination of adults with reduced-antigen-content diphtheria, Tetanus and pertussis vaccine: immunogenicity 5 years post-vaccination. *Vaccine* 2009; 27: 1062-6.