

# Empfehlungen zur Prävention von Keuchhusten

Stand 2017

Empfehlungen des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) und der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF).

## Das Wichtigste in Kürze

Keuchhusten (Pertussis) ist eine akute bakterielle Infektionskrankheit der Atemwege. Der Auslöser ist meist das gramnegative Bakterium *Bordetella pertussis*, selten *B. parapertussis*.

Das klassische klinische Bild äussert sich durch andauernden Husten, Hustenanfälle, juchzendes Inspirium, Erbrechen nach dem Husten, Atemnot und/oder Zyanose, in den meisten Fällen ohne Fieber. Bei Säuglingen kann eine untypische Symptomatik auftreten (juchzendes Inspirium sowie starke Erkältungssymptomatik fehlen und Apnoe/Zyanose stehen im Vordergrund). Die grösste Krankheitslast in der Schweiz tragen ungeimpfte bzw. unvollständig geimpfte Säuglinge in den ersten sechs Lebensmonaten. Sie sind die Gruppe mit dem höchsten Komplikations- und Mortalitätsrisiko. Die Letalität von Keuchhusten liegt insgesamt bei ca. 0,05 Todesfällen pro 1000 Fällen; diese Rate liegt viermal höher bei Kindern im Alter von 0–5 Jahren mit 0,2 Todesfällen pro 1000 Fällen (und noch höher bei Säuglingen < 3 Monate mit ca. 10 Todesfällen/1000 Fällen). Pertussis betrifft alle Altersgruppen: 2015 wurde die höchste Inzidenz bei Kindern im Alter von 0 bis 5 Jahren festgestellt, gefolgt von Jugendlichen, Kindern zwischen 6 und 10 Jahren und Erwachsenen. Keuchhusten ist eine der häufigsten durch Impfung vermeidbaren Infektionskrankheiten in der Schweiz mit pro Jahr durchschnittlich 9400 Fällen (Daten des Sentinella-Netzwerks 2012–2014).

Die wichtigste Präventionsmassnahme zur Reduktion der Krankheitslast in der Bevölkerung ist die Impfung: Sie wird schwangeren Frauen und Säuglingen aber auch älteren Kindern, Jugendlichen und allen Erwachsenen empfohlen. Das Hauptziel ist der Schutz von Säuglingen vor einer Erkrankung und deren Komplikationen.

### Impfstoffe

Die zur Verfügung stehenden azellulären (a) Pertussisimpfstoffe enthalten gereinigte, inaktivierte Bakterienproteine und sind immer kombiniert mit anderen Impfantigenen, es gibt keinen monovalenten Impfstoff gegen Pertussis. Für Kinder im Alter von 2 Monaten bis 7 Jahren sind alle in der Schweiz empfohlenen Pertussisimpfstoffe (P<sub>a</sub>) mit Tetanus (T), Diphtherie (D) und Polio (IPV) Impfantigenen kombiniert (DTP<sub>a</sub>-IPV). Sie können zusätzlich Impfantigene gegen *Haemophilus influenzae*

Typ b (Fünffach-Impfung) und Hepatitis B (Sechsfach-Impfung) enthalten. Ab dem Alter von 4 Jahren können bei Kindern mit vollständiger Grundimmunisierung für Auffrischimpfungen Impfstoffe mit niedrigerer Antigen-dosierung gegen Pertussis (p<sub>a</sub>) in Kombination mit Diphtherie (d, ebenfalls niedrigere Dosierung) und Tetanus verwendet werden. Aufgrund der ausgeprägteren lokalen Reaktionen wird ab dem 8. Geburtstag immer mit einer geringeren Diphtherietoxoid- und Pertussisantigen-dosis geimpft. Diese dTP<sub>a</sub>-Impfstoffe sind zusätzlich in Kombination mit IPV erhältlich.

Die **Wirksamkeit** der Basisimpfung von Kindern beträgt ~90 % gegen schwere Krankheitsverläufe und ~70 % gegen alle Verläufe. Die Impfung der Mutter in der Schwangerschaft führt zu einer Schutzrate >90 % gegen alle Verlaufsformen einer Pertussisinfektion bei Neugeborenen.

Die Impfung mit den derzeit verfügbaren Impfstoffen schützt nicht dauerhaft gegen eine Erkrankung (wie auch die natürliche Infektion nicht); daher werden Auffrischimpfungen bis ins Erwachsenenalter empfohlen. Jugendliche und Erwachsene schützt die Impfung mit einem dTP<sub>a</sub>-Kombinationsimpfstoff (eine Dosis) je nach Studie zwischen 64 und 85 % vor einer laborbestätigten Pertussiserkrankung.

### Impfempfehlung gegen Pertussis nach Altersgruppe und Impfkategorien:

#### Säuglinge und Kinder bis zum Alter von 10 Jahren

##### Basisimpfung:

- Zur Grundimmunisierung von Säuglingen werden regulär 3 Dosen eines Impfstoffs mit pädiatrischer Dosierung (P<sub>a</sub>) im Alter von 2, 4 und 6 Monaten empfohlen. Auffrischimpfungen sollten in dieser Altersgruppe im Alter von 15–24 Monaten (4. Dosis, DTP<sub>a</sub>-IPV) und 4–7 Jahren erfolgen (5. Dosis, DTP<sub>a</sub>-IPV oder dTP<sub>a</sub>-IPV). Allfällige Nachholimpfungen sind in den Kapiteln 6.2 und 6.3 aufgeführt bzw. im aktuellen Impfplan nachzulesen.

*Für Säuglinge mit erhöhtem Risiko/  
Für Risikosituationen empfohlenen Impfungen*

- Eine beschleunigte Grundimmunisierung mit 3 Dosen im Alter von 2, 3 und 4 Monaten wird Säuglingen empfohlen, welche absehbar vor dem Alter von 5 Monaten eine Betreuungseinrichtung besuchen werden (Krippe etc.). Nach einem beschleunigten Impfschema muss die erste Auffrischimpfung (4. Dosis) bereits im Alter von 12–15 Monaten erfolgen.
- Eine beschleunigte Grundimmunisierung (3 Dosen im Alter von 2, 3, 4 Monaten) wird ebenfalls für frühgeborene Säuglinge (<33 SSW oder Geburtsgewicht <1500g) empfohlen.
- Dieses beschleunigte Schema kann bei allen Säuglingen während einer Epidemie in Erwägung gezogen werden.

**Jugendliche (≥11 Jahre) und Erwachsene**

*Basisimpfung:*

- **Jugendlichen** im Alter von 11–15 Jahren wird die Pertussisimpfung als Auffrischimpfung (i. d. R. die 6. Dosis) oder zur Primovakzination (1 Dosis) empfohlen. Diese soll zusammen mit den für die gleiche Altersgruppe empfohlenen Impfungen gegen Tetanus und Diphtherie durch die Impfung mit einer Dosis dTp<sub>a</sub> verabreicht werden.

*Nachholimpfungen für gegen Pertussis unvollständig oder ungeimpfte Jugendliche (fehlende Dosen gemäss Impfplan):* Ist ein Jugendlicher im Alter von 11–15 Jahren bereits vollständig gegen Diphtherie sowie Tetanus geimpft (inklusive der Dosis im jugendlichen Alter), so wird eine Impfung gegen Pertussis mit einem dTp<sub>a</sub>-Impfstoff nur empfohlen, wenn

- 1) weniger als 5 Pertussisdosen *und*
- 2) keine Pertussisimpfung seit dem Alter von 8 Jahren *und*
- 3) keine dT-Impfung in den letzten 2 Jahren verabreicht wurden.

Dies soll eine Hyperimmunisierung mit dT verhindern.

- **Allen Erwachsenen** wird im Alter von 25–29 Jahren die Impfung mit einer Dosis dTp<sub>a</sub> als Auffrischimpfung oder zur Primovakzination gegen Pertussis und zur Auffrischung gegen Tetanus und Diphtherie empfohlen. Das empfohlene minimale Intervall seit der letzten (d)T-Impfung beträgt zwei Jahre.

*Für Risikosituationen empfohlene Impfungen*

- Jeder **schwangeren Frau** wird zum Schutz ihres Kindes in den ersten Lebensmonaten eine Dosis dTp<sub>a</sub> vorzugsweise im 2. Trimester (13.–26. SSW) empfohlen (Nachholimpfung möglichst im 3. Trimester so früh wie möglich). **Eine Pertussisimpfung (dTp<sub>a</sub>) ist in jeder Schwangerschaft empfohlen**, unabhängig

vom Zeitpunkt der letzten Pertussisimpfung oder Pertussiserkrankung. Da die Impfung im 2. Trimester einer Schwangerschaft den Säugling optimal gegen Pertussis schützt, ist diese Impfstrategie zu priorisieren und zu fördern.

Erfolgte keine Pertussisimpfung in der Schwangerschaft, soll die Mutter sich entsprechend «Impfung von Kontaktpersonen mit Säuglingen <6 Monate» so früh wie möglich nach der Geburt impfen lassen. Ein minimales Intervall von 4 Wochen seit der letzten Tetanus-Impfung soll eingehalten werden. Die dTp<sub>a</sub>-Impfung kann gleichzeitig mit einer Influenza-Impfung verabreicht werden.

- Bei **regelmässigem Kontakt mit Säuglingen <6 Monate**: Unabhängig vom Alter wird Jugendlichen und Erwachsenen grundsätzlich eine umgehende Pertussisimpfung (dTp<sub>a</sub>) empfohlen, wenn regelmässiger Kontakt (beruflich oder familiär, inklusive Tagesmütter und Grosseltern) mit Säuglingen unter 6 Monaten besteht und die letzte Pertussisimpfung bzw. laborbestätigte Infektion ≥10 Jahre zurückliegt. Das minimale Intervall seit der letzten T-Impfung beträgt 4 Wochen.

**Kostenübernahme**

Die Kosten der Pertussisimpfung als Basisimpfung sowie für Risikopersonen/Risikosituationen werden von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen bzw. von der SUVA, wenn eine post-expositionelle Tetanusimpfung nach einem Unfall indiziert ist und eine Impfung gegen Pertussis gemäss aktuellem Impfplan gleichzeitig empfohlen wird. Die anderen Unfallversicherer sollten im Prinzip die Entscheidung der SUVA ebenfalls umsetzen. Wenn die Impfung aufgrund beruflicher Tätigkeiten indiziert ist, so werden die Kosten grundsätzlich vom Arbeitgeber übernommen.

**Unerwünschte Impferscheinungen (UIE)**

Bei der Grundimmunisierung von Säuglingen und Kleinkindern treten als unerwünschte Impferscheinungen innerhalb von 72 Stunden nach der Impfung mit Pertussis-Kombinationsimpfstoffen am häufigsten Reizbarkeit und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Induration und Rötung auf, gefolgt von Fieber, Schläfrigkeit und Appetitlosigkeit. Nach der 4. oder 5. Dosis werden häufiger Lokalreaktionen und Fieber beobachtet als nach der Primovakzination. Selten treten Krampfanfälle auf sowie unstillbares Weinen für länger als 3 Stunden. Schwere allergische Reaktionen sind sehr selten (<1/100000 Dosen).

Die häufigsten UIE bei Jugendlichen und Erwachsenen nach einer Impfung mit dTp<sub>a</sub> sind ebenfalls lokal an der Einstichstelle zu beobachten wie Schmerzen, Rötungen und Schwellungen. Starke Schwellungen der geimpften Extremität sind selten (<1/1000). Als systemische UIE werden häufig Kopfschmerzen und Müdigkeit beobachtet.

tet. Hohes Fieber tritt selten auf. Schwere Reaktionen allergischer Art, wie Anaphylaxie, kommen sehr selten (<1/100000) vor. Das Auftreten eines Guillain-Barré-Syndrom wurde im Zusammenhang einer dTp<sub>a</sub>-Impfung beschrieben, jedoch nicht häufiger als nach einer dT-Impfung.

Zur Impfung in der Schwangerschaft: dTp<sub>a</sub> als Totimpfstoff ist für Schwangere und das ungeborene Kind sicher. Ein erhöhtes Auftreten von UIE ist seit dem umfassenden Impfprogramm von Schwangeren in Grossbritannien wie in weiteren Ländern nicht beobachtet worden [1, 2]. Die Gabe von Tetanustoxoid-haltigen Impfstoffen in kurzen Abständen (2 Jahre und kürzer) zeigte in Studien mit nicht-schwangeren [3, 4] bzw. schwangeren Frauen [5] keinen Anstieg von UIE bzw. es konnten keine negativen Auswirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft sowie das ungeborene Kind beobachtet werden.

#### **Massnahmen zur Verhinderung der Pertussisübertragung auf Säuglinge <6 Monate**

Zusätzlich zur Impfung werden Massnahmen empfohlen, um Säuglinge jünger als 6 Monate in der Familie und in Gesundheits- bzw. Kinderbetreuungseinrichtungen vor der Übertragung von Pertussis zu schützen. Ausbrüche in Gesundheitseinrichtungen sollen verhindert bzw. bekämpft werden.

Diese Massnahmen (und welche Fälle wann zu melden sind) werden in diesen Richtlinien und Empfehlungen nicht aufgeführt sondern sind in separaten BAG-Publikationen beschrieben (siehe [6] und [7]).

Zusammengefasst gehören zu den empfohlenen Massnahmen neben der Impfung insbesondere:

- der Ausschluss von der Gesundheits-/Betreuungseinrichtung bzw. die Isolation (wenn möglich) der an Pertussis erkrankten Personen bis zum Ende der infektiösen Phase;
- eine Umgebungsuntersuchung, um allenfalls unabhängig von der Immunität eine post-expositionelle Chemoprophylaxe (PEP) bei folgenden asymptomatischen, engen Kontaktpersonen durchzuführen: exponierten Säuglingen jünger als 6 Monate und exponierten Familienmitgliedern von Säuglingen <6 Monate. Exponiertem Gesundheits- und Betreuungspersonal ohne anzunehmende Immunität<sup>1)</sup>, welches beruflich Kontakt zu Säuglingen jünger als 6 Monate hat, wird ebenfalls eine PEP empfohlen (Details siehe [6]).

Für die Umsetzung dieser Massnahmen in Gesundheits- und Betreuungseinrichtungen sollen behandelnde Ärzte dem Kantonsarzt/der Kantonsärztin innerhalb von 24 Stunden folgende Situationen melden:

1. einzelne bestätigte Pertussisfälle und
2. Ausbrüche von Pertussis, welche in Gesundheits- und Betreuungseinrichtungen auftreten und Säuglinge jünger als 6 Monate direkt oder indirekt einem Expositionsrisiko aussetzen [7]. Hierfür soll das Meldformular «Häufung von klinischen Befunden» genutzt werden.

<sup>1)</sup> Keine Pertussisimpfung (dTp<sub>a</sub>) oder keine laborbestätigte Erkrankung in den letzten 10 Jahren

#### Herausgeber

© Bundesamt für Gesundheit (BAG)

#### Aktuelle Version im Internet

[www.bag.admin.ch/bag/de/home/](http://www.bag.admin.ch/bag/de/home/) > Themen > Mensch & Gesundheit  
> Übertragbare Krankheiten > Infektionskrankheiten A-Z > Keuchhusten

#### Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit  
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit  
Abteilung Übertragbare Krankheiten  
3003 Bern  
Telefon 058 463 87 06  
[epi@bag.admin.ch](mailto:epi@bag.admin.ch)

#### Autoren

##### **Bundesamt für Gesundheit (BAG)**

Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit, Abteilung Übertragbare Krankheiten  
A. Ekrut, C. Bourquin, J.-L. Richard, Bern.

##### **Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und dessen Arbeitsgruppe Pertussis**

Mitglieder: C. Berger, Zürich; M. Bouvier Gallacchi, Bellinzona; P. Bovier, Lausanne; S. Capol, Einsiedeln; A. Diana, Chêne-Bougerie; P. Diebold, Monthey; C. Hatz, Zürich; U. Heininger, Basel; A. Iten, Genf; P. Landry, Neuenburg; M. Jamnicki Abegg, Vaduz; A. Niederer-Loher, St. Gallen; F. Spertini, Lausanne; S. Stronski Huwiler, Zürich; A. Zinkernagel, Zürich. Sekretariat: Bundesamt für Gesundheit, Sektion Impfprogramme und Bekämpfungsmassnahmen.

#### Referenzierungsvorschlag

Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Empfehlungen zur Prävention von Keuchhusten. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2017.

Diese Publikation erscheint auch in französischer Sprache.

#### Artikelnummer

311.237.d

Bezugsadresse: Bundesamt für Bauten und Logistik BBL, Bundespublikationen, CH-3003 Bern;  
[www.bundespublikationen.admin.ch](http://www.bundespublikationen.admin.ch). (auch als PDF-Datei herunterladbar).

## Inhaltsverzeichnis

Das Wichtigste in Kürze	1
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
2. Erreger	7
3. Klinik	7
3.1. Symptome und klinischer Verlauf	7
3.2. Krankheitslast und Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko	7
3.3. Diagnostik	8
3.4. Therapie und Chemoprophylaxe	8
Tabelle 1: Empfohlene Antibiotika zur Behandlung und postexpositionellen Chemoprophylaxe von Pertussis nach Altersgruppe	
4. Epidemiologie	10
4.1. International	10
4.2. Schweiz	10
5. Pertussisimpfung	13
5.1. Impfstoffe und in der Schweiz zugelassene Produkte	13
Tabelle 2: In der Schweiz zugelassene Pertussisimpfstoffe (Stand Januar 2017)	
5.2. Immunogenität	14
5.3. Wirksamkeit	14
5.4. Unerwünschte Impferscheinungen	15
Tabelle 3: Häufigkeit der unerwünschten Impferscheinungen nach der Primovakzination	
5.5. Wechselwirkungen	16
5.6. Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen	16
5.7. Ökonomische Aspekte	17
6. Impfeempfehlungen zur Pertussisprävention	17
6.1. Ziele der Impfung und Durchimpfung in der Schweiz	17
Tabelle 4: Durchimpfung bei 2-, 8- und 16-Jährigen in der Schweiz 1999–2013	
6.2. Impfeempfehlung für Kinder ab 2 Monaten bis 7 Jahren	18
6.3. Impfeempfehlung für Kinder von 8 bis 15 Jahren	19
6.4. Impfeempfehlung für Erwachsene	19
Tabelle 5: Empfohlene Basisimpfungen gegen Pertussis	
Tabelle 1: Empfohlene Antibiotika zur Behandlung und postexpositionellen Chemoprophylaxe von Pertussis nach Altersgruppe	9
Tabelle 2: In der Schweiz zugelassene Pertussisimpfstoffe (Stand Januar 2017)	13
Tabelle 3: Häufigkeit der unerwünschten Impferscheinungen nach der Primovakzination	15
Tabelle 4: Durchimpfung bei 2-, 8- und 16-Jährigen in der Schweiz 1999–2013	18
Tabelle 5: Empfohlene Basisimpfungen gegen Pertussis	20
Literatur	21

## Abkürzungsverzeichnis

### Öffentliche Ämter / Kommissionen

BAG	Bundesamt für Gesundheit
BFS	Bundesamt für Statistik
EKIF	Eidgenössische Kommission für Impffragen
WHO	Weltgesundheitsorganisation

### Pertussis-Antigene

FHA	filamentöses Hämagglutinin
PRN	Pertactin
PT	Pertussistoxin

### Impfstoffe

DT	Kombinationsimpfstoff gegen Diphtherie und Tetanus
dT	Kombinationsimpfstoff gegen Diphtherie und Tetanus mit geringerer Diphtherietoxoid-Dosierung (d)
DTP <sub>a</sub>	Kombinationsimpfstoff gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis (P <sub>a</sub> = azellulärer Pertussisimpfstoff)
dTp <sub>a</sub>	Kombinationsimpfstoff gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis mit einer geringeren Diphtherietoxoid- (d) und Pertussisdosis (p <sub>a</sub> )
P <sub>w</sub>	Ganzzellimpfstoff gegen Pertussis
HB	Impfung gegen Hepatitis B Virus
Hib	Impfung gegen <i>Haemophilus influenzae</i> Typ b
HPV	Humane Papillomviren
IPV	inaktivierte Poliomyelitis-Vakzine

### Andere

Ig	Immunglobulin oder Antikörper
PEP	Postexpositionelle Prophylaxe
SPSU	Swiss Paediatric Surveillance Unit
SSW	Schwangerschaftswoche
UIE	Unerwünschte Impferscheinungen

## 1. Einleitung

Keuchhusten (Pertussis) ist eine der häufigsten durch Impfung vermeidbaren Infektionskrankheiten in der Schweiz. Diese respiratorische Erkrankung kann vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern teilweise schwere Komplikationen verursachen. Das wirksamste Mittel zur Prävention ist die Impfung schwangerer Frauen und die rechtzeitige Impfung im Säuglingsalter gemäss Impfeempfehlungen mit Auffrischimpfungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter. Die Verfügbarkeit von Impfstoffen zur Auffrischimpfung von älteren Kindern und Erwachsenen, die epidemiologische Entwicklung und die sich daraus ergebenden Anpassungen der Impfeempfehlungen begründen die Erarbeitung eines neuen zusammenfassenden Dokuments. Dieses vermittelt Wissensgrundlagen zu den bakteriellen *Bordetella*-Erregern, zur Krankheit Pertussis, zur Epidemiologie, zur Impfung und zu den in der Schweiz erhältlichen Impfstoffen und erläutert die Impfeempfehlungen. Primäres Ziel der Empfehlungen ist es, das Risiko einer Übertragung auf Säuglinge zu verringern und deren Erkrankung zu verhindern.

## 2. Erreger

Keuchhusten (Pertussis) ist eine akute bakterielle Infektionskrankheit der Atemwege, welche durch das gramnegative Bakterium *Bordetella pertussis* bzw. seltener durch *Bordetella parapertussis* verursacht wird. Das einzige natürliche Reservoir von *B. pertussis* ist der menschliche Nasen-Rachenraum. Mit Hilfe der äusseren Membran- und Adhäsionsproteine (z. B. filamentöses Hämagglutinin) besiedelt das Bakterium das zilienträgende respiratorische Epithel. Durch eine Vielzahl von Toxinen und Virulenzfaktoren (z. B. das Pertussis-Toxin und Pertactin) werden die Zilien gelähmt sowie das Gewebe geschädigt [8], was zu der charakteristischen respiratorischen Pertussis-Symptomatik führt. Die Übertragung des hochansteckenden Erregers erfolgt über Tröpfcheninfektionen durch Erkrankte [8, 9], die in den ersten 2–4 Wochen nach Auftreten der ersten Symptome infektiös sind. Die sekundären Ansteckungsraten in einer nicht-immunen Population, sei es in Gemeinschaftseinrichtungen oder in der Familie, können bei entsprechender Exposition 50 % bis 80 % erreichen [10, 11]. Eine chronische Kolonisierung wurde für *B. pertussis* bisher nicht nachgewiesen, jedoch sind oligo- und asymptomatische Infektionen bei älteren Kindern und Erwachsenen nachweisbar und spielen vermutlich eine Rolle bei der Übertragung auf Kinder [12, 13]. Über die Dauer dieser Infektionen ist jedoch wenig bekannt [14].

## 3. Klinik

### 3.1. Symptome und klinischer Verlauf

Pertussis kann sich sehr unterschiedlich manifestieren, angefangen von leichter respiratorischer Symptomatik für einige Tage (milde, atypische Fälle [15, 16]) bis hin zu dem mehrere Wochen andauernden charakteristischen Keuchhusten. Das klassische klinische Bild ist vor allem bei ungeimpften Kleinkindern typisch [15]: andauernder Husten (Median: 60 Tage), Hustenanfälle (82 %), juchzendes Inspirium (79 %), Erbrechen nach dem Husten (53 %), Atemnot (14 %), Fieber > 38 °C (5,7 %) und Zyanose (4 %).

Nach einer Inkubationszeit von 4–21 Tagen (im Durchschnitt 7–10 Tage) verläuft die Krankheit in typischen Fällen in drei Phasen [8, 9]: In der 1. Phase (Stadium catarrhale) tritt für 1–2 Wochen eine erkältungsähnliche Symptomatik auf, teilweise mit leichtem Fieber. In dieser Phase besteht die höchste Kontagiösität. Erkrankte Personen sind bis zu 3 Wochen nach dem Beginn der 2. Phase (Stadium convulsivum) infektiös; diese ist durch das Auftreten der typischen anfallartigen Hustenattacken charakterisiert. Letztere halten in der Regel mehrere Wochen bis zu Monaten an. In der 3. Phase (Stadium decrementi) klingen die Hustenanfälle über mehrere Wochen langsam ab.

Die durch die natürliche Infektion vermittelte Immunität ist dabei nicht dauerhaft: Sie sinkt je nach Studie nach 4–20 Jahren [17]. Nach einer Impfung liegt die Dauer des Impfschutzes zwischen 4–12 Jahren.

Säuglinge und Erwachsene erkranken häufiger an untypischen Symptomen: Die anfallartigen Hustenattacken fehlen bei Säuglingen unter 6 Monaten oft und lebensbedrohliche Apnoe-Anfälle stehen im Vordergrund [18]. Bei Jugendlichen und Erwachsenen kann langanhaltender trockener Husten ohne starke Ausprägung der drei Phasen auftreten [19, 20], so dass Pertussis in diesen Altersgruppen oft verspätet (und manchmal erst nach mehreren ärztlichen Konsultationen) oder nicht diagnostiziert wird. Atypische und somit unerkannte Pertussisfälle treten in unterschiedlicher Häufigkeit in allen Altersgruppen auf.

### 3.2. Krankheitslast und Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko

Pertussis ist in allen Altersgruppen anzutreffen, jedoch sind in den Entwicklungs- sowie industrialisierten Ländern Kinder am häufigsten betroffen; darunter am schwersten Säuglinge, vor allem in den ersten 6 Lebensmonaten. Im Folgenden wird deutlich, dass in der Schweiz ungeimpfte bzw. unvollständig geimpfte Säuglinge unter 6 Monaten die Gruppe mit dem höchsten Komplikations- und Hospitalisierungs- bzw. Mortalitätsrisiko darstellen.

Zwar wurde durch die Einführung der Pertussisimpfung die Anzahl Todesfälle stark reduziert, aber auch in industrialisierten Ländern mit hoher Durchimpfung gibt es nach wie vor Todesfälle, z. B. wurden 48 Todesfälle in England zwischen 2001 und 2011 gemeldet (alles Säuglinge) [21], gefolgt von einem Ausbruch mit 14 Todesfällen in 2012 [22]. In der Schweiz wurden zwischen 2000 und 2015 4 Todesfälle durch Pertussis registriert (Quelle BFS und

BAG-Meldesystem). Drei der vier Todesfälle betrafen Kinder im Alter unter 3 Monaten. Entsprechend stellen Säuglinge in den ersten 6 Lebensmonaten die Altersgruppe mit der höchsten **Letalität** dar: in industrialisierten Ländern sterben bis zu 1 % der Erkrankten in dieser Altersgruppe [23].

Eine prospektive Studie über einem Zeitraum von 6 Jahren aus Deutschland ergab bei Personen im Alter von 6 Tagen bis 41 Jahren eine **globale Komplikationsrate** von 5,8 %. In erster Linie handelt es sich um Pneumonien (20 bis 30 % je nach Alter), Apnoen (12,6 %) aber auch Enzephalopathien (0,8 %) mit zum Teil bleibenden Hirnschäden [15]. In der Schweiz traten in einer Studie der SPSU (Swiss Pediatric Surveillance Unit) von 2006–2010 bei 21 (16 %) von 127 hospitalisierten Kindern mit einer PCR-bestätigten Pertussiserkrankung eine oder mehrere Komplikationen auf: Pneumonien (n = 17), Krampfanfälle (n = 3) und Enzephalopathie (n = 1) [24]. 26 % der hospitalisierten Kinder mussten zeitweise intensivmedizinisch versorgt werden; 19 % benötigten eine Unterstützung der Atmung. Bei Erwachsenen werden Sinusitis (13 %), Otitis media, Inkontinenz (6 %), Pneumonien (4 %), Gewichtsverlust, Rippenbrüche, Enzephalopathie und Ohnmachtsanfälle als Komplikation einer Pertussiserkrankung beobachtet [20, 25, 26].

Das **Komplikationsrisiko** bei einer Infektion mit *B. pertussis* ist abhängig von Alter und der Immunität gegen Pertussis. In der oben erwähnten Studie aus Deutschland lag die Komplikationsrate bei 23,8 % für Säuglinge jünger als 6 Monate viermal höher im Vergleich zu 5,1 % bei Patienten älter als 6 Monate [15]. Im Gegensatz zu älteren Kindern steht bei Säuglingen jünger als 6 Monate die Apnoe als Komplikation im Vordergrund (0,1 % versus 15,9 %). Daten aus dem Sentinella-Netzwerk zeigen, dass Pertussis bei ungeimpften Personen häufiger Komplikationen (Komplikationsraten: ungeimpft: 5,1 %; 3 Dosen: 3,0 %;  $\geq 4$  Dosen: 1,7 %) und Hospitalisierungen verursacht (ungeimpft: 3,6 %;  $\geq 1$  Dose: 1,1 %) als bei Geimpften [27].

Die Erkrankung bedingt in der Schweiz pro Jahr bei durchschnittlich 55 Patienten eine Hospitalisation (37 davon explizit durch *B. pertussis*), was einer **Hospitalisierungsrate** von 0,7/100 000 Einwohner entspricht (Quelle: BFS). Die Altersverteilung der hospitalisierten Fälle zeigt ebenfalls auf, dass Säuglinge die Gruppe mit dem höchsten Komplikationsrisiko sind: Detaillierte Schweizer Daten zu den 64 hospitalisierten Fällen aus dem Jahr 2009 zeigen eindrücklich, dass 39 % aller Hospitalisierten jünger als 3 Monate bzw. 58 % jünger als <6 Monate alt waren. Etwa zwei Drittel der Hospitalisierten (64 %) waren jünger als 1 Jahr und 77 % jünger als 4 Jahre.

### 3.3. Diagnostik

Die Diagnose von Keuchhusten ist vor allem bei atypischer Symptomatik eine Herausforderung für den Kliniker. Der Nachweis von *Bordetellen* durch labordiagnostische Methoden hängt ab vom Krankheitsstadium, vom Impfstatus, von einer bereits begonnenen Antibiotikatherapie (erschwert den direkten Erregernachweis) und vom Alter des Patienten. Als Methoden zum Nachweis von *B. pertussis* Infektionen werden Kultur, Polymerasekettenreaktion (PCR) und Serologie genutzt [28–30].

#### *Empfohlene Methoden in Abhängigkeit vom Patientenalter und Krankheitsstadium*

Aus tiefen Nasopharyngealabstrichen oder nasopharyngealen Sekreten oder Material, das beim Absaugen gewonnen wurde, kann *B. pertussis* durch eine Kultur isoliert bzw. mittels PCR nachgewiesen werden. Unabhängig vom Krankheitsstadium ist bei Neugeborenen und jungen Säuglingen die PCR bzw. Kultur zur Diagnose geeignet, wohingegen der serologische Antikörpernachweis wegen interferierender maternaler Antikörper und/oder Impfungen nicht verwertbar ist. Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ist bis zu einer Woche nach Beginn des Hustens, wo verfügbar, die Kultur zur Diagnose in Betracht zu ziehen und generell bis zu 3 Wochen nach Hustenbeginn die PCR. Während späterer Krankheitsstadien (ab 3 Wochen nach Beginn des Hustens) empfiehlt sich der serologische Nachweis von IgG-anti-Pertussistoxin zur Diagnose einer Pertussisinfektion [30].

#### *Zur Kultur und PCR*

Der kulturelle Nachweis von *B. pertussis* ist die spezifischste Diagnostikmethode (100 %), jedoch weist sie eine limitierte Sensitivität auf (58 % im Vergleich zur PCR [31]). Die Anzucht von *B. pertussis* dauert 2–7 Tage (ggfs. kürzer bei *B. parapertussis*). Je länger der Husten andauert, desto niedriger fällt die Sensitivität von Kultur und PCR aus: Bereits eine Woche nach Hustenbeginn ist der direkte Nachweis per Kultur selten positiv. Dasselbe gilt ab 3 Wochen nach Hustenbeginn für die PCR. Studien zeigen des Weiteren, dass geimpfte Personen mit Pertussis eine niedrigere Rate positiver Kulturen aufweisen als ungeimpfte Erkrankte (bedingt durch die geringere Bakteriendichte im Nasopharynx) und eine erfolgreiche Kulturoisolation mit zunehmendem Patientenalter abnimmt [32]. Bei einer Antibiotikabehandlung kann der Erreger bis zu 5 Tage nach Therapiebeginn noch kulturell nachweisbar sein, was als Hinweis für die Kontagiosität herangezogen werden kann (mittels PCR ist *B. pertussis* jedoch deutlich länger nachweisbar [33]).

#### *Zur Serologie*

Als indirekter Test für eine Pertussisinfektion gilt die Serologie zum Nachweis von *B. pertussis*-spezifischer IgG (oder IgA)-Antikörper im Blut. Diese sind jedoch erst ab dem Stadium convulsivum oder später nachweisbar; bei Säuglingen kann die Immunantwort zusätzlich verzögert oder das Resultat durch mütterlich Antikörper verfälscht sein. Der antigenspezifische Antikörpernachweis ist dabei den Ganzzellassays überlegen. In der Routine wird IgG gegen das Pertussistoxin (PT) bevorzugt bestimmt, da bei über 90 % der Infizierten dieser Isotyp auftritt und nur PT ein *B. pertussis*-spezifisches Antigen ist. Es gilt zu beachten, dass man bei einer kürzlich (binnen 6–12 Monaten) geimpften Person nicht sicher zwischen der Impfantwort und einer akuten Infektion unterscheiden kann [30].

### 3.4. Therapie und Chemoprophylaxe

Für Therapie und postexpositionelle Chemoprophylaxe von Pertussis sind Antibiotika aus der Gruppe der Makrolide wirksam und Penizilline unwirksam. Mittel der Wahl sind die neueren Makrolide Azithromycin und Clarithromycin aufgrund der besseren Verträglichkeit und höheren Pa-



tientenakzeptanz bei gleichwertiger Wirksamkeit gegenüber Erythromycin [34–38]. Im Falle einer Unverträglichkeit gegen Makrolide kann alternativ auch Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMZ) eingesetzt werden. Tabelle 1 erläutert die empfohlenen Antibiotika zur Behandlung und PEP nach Altersgruppe.

Wird die Antibiotikatherapie noch im Stadium catarrhale begonnen, so kann diese die Dauer und Heftigkeit der Symptomatik positiv beeinflussen [8, 34]. Ab dem Auftreten der Hustenanfälle führt die antibiotische Therapie zu keiner klinischen Verbesserung. Sie bewirkt jedoch eine Reduktion bzw. Elimination von *B. pertussis* aus dem Nasopharynx. Daher empfiehlt sich eine antibiotische Be-

handlung auch noch im Stadium convulsivum, um die Infektionskette zu unterbrechen, solange der Patient noch *Bordetellen* ausscheidet (bis zu 21 Tagen nach Beginn des Hustens). Fünf Tage nach Beginn einer Antibiotikabehandlung sind bei Kindern und Jugendlichen bei fast allen Fällen keine vermehrungsfähigen *Bordetellen* mehr nachweisbar und die Infektiosität wird als sehr gering eingeschätzt. Die postexpositionelle Chemoprophylaxe mit Makroliden wird international als Massnahme eingesetzt, um Ausbrüche in Gesundheits- und Gemeinschaftseinrichtungen zu verhindern bzw. einzudämmen [11, 39–41] mit dem Ziel, primär Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko vor einer Infektion zu schützen [6].

Tabelle 1  
**Empfohlene Antibiotika zur Behandlung und postexpositionellen Chemoprophylaxe von Pertussis nach Altersgruppe [34].**

Altersgruppe	Erste Wahl		Bei Makrolidunverträglichkeit/-resistenz:
	Azithromycin	Clarithromycin	Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMZ) <sup>2)</sup>
<b>&lt;1 Monat</b> <sup>1)</sup>	10 mg/kg/Tag in einer Dosis für 5 Tage	nicht empfohlen	<b>kontraindiziert bis 2 Monate</b>
<b>1–5 Monate</b> <sup>1)</sup>	10 mg/kg/Tag in einer Dosis für 5 Tage	15 mg/kg/Tag in 2 Dosen für 7 Tage	<i>Ab dem Alter von 2 Monaten:</i> TMP 8 mg/kg/Tag, SMX 40 mg/kg/Tag in 2 Dosen für 14 Tage
<b>≥6 Monate und Kinder</b>	<i>Tag 1:</i> 10 mg/kg in einer Dosis (maximal 500 mg)  <i>Tag 2–5:</i> 5 mg/kg/Tag in einer Dosis (maximal 250 mg/Tag)	15 mg/kg/Tag in 2 Dosen für 7 Tage (maximal 1 g/Tag)	TMP 8 mg/kg/Tag, SMX 40 mg/kg/Tag in 2 Dosen für 14 Tage (maximal TMP 320 mg/Tag, SMX 1600 mg/Tag)
<b>Jugendliche / Erwachsene</b>	<i>Tag 1:</i> 500 mg in einer Dosis  <i>Tag 2–5:</i> 250 mg/Tag in einer Dosis	1 g/Tag in 2 Dosen für 7 Tage	TMP 320 mg/Tag, SMX 1600 mg/Tag in 2 Dosen für 14 Tage
<b>Schwangere</b> <sup>3)</sup>	<i>Tag 1:</i> 500 mg in einer Dosis  <i>Tag 2–5:</i> 250 mg/Tag in einer Dosis	nicht empfohlen	<b>kontraindiziert im letztem Trimenon</b>
<b>Nebenwirkungen/ Kontraindikationen</b>	Siehe entsprechende Fachinformationen		

<sup>1)</sup> Die in der Schweiz erhältlichen Makrolidantibiotika sind erst ab dem Alter von 6 Monaten zugelassen. Bei Säuglingen jünger als 6 Monate sind die publizierten Daten bezüglich Wirksamkeit gegen Pertussis und Verträglichkeit spärlich. Jedoch konnten kleinere Studien die Wirksamkeit bei 1–5 Monate alten Kindern nachweisen, und die vorhandenen Daten zeigen, dass Azithromycin (ab Geburt) wie Clarithromycin in der Altersgruppe 1–5 Monate gut und im Vergleich zu Erythromycin besser vertragen wird [34]. Da das Risiko von schweren Komplikationen bei Säuglingen jünger als 6 Monate mit Pertussis erhöht ist, wird Azithromycin oder Clarithromycin zur Behandlung bzw. postexpositionellen Chemoprophylaxe von Säuglingen ≥ 1 Monat bis <6 Monate verabreicht. Da es weniger Sicherheitsdaten zu Clarithromycin bei Säuglingen < 1 Monat gibt und es chemisch stärker Erythromycin ähnelt (potentiell höheres Risiko für hypertrophe Pylorusstenos), wird Azithromycin bei Säuglingen < 1 Monat vorgezogen.

<sup>2)</sup> Aufgrund eines erhöhten Risikos für Kernikterus bei Neugeborenen ist TMP-SMX bei Säuglingen < 2 Monate und Schwangeren im letztem Trimenon kontraindiziert.

<sup>3)</sup> Azithromycin: Tierexperimentelle Reproduktionsstudien ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung des Fetus. Clarithromycin: Tierexperimente ergaben einen Hinweis auf nachteilige Auswirkungen auf das Ungeborene (embryo-/fetotoxische Effekte), siehe entsprechende Fachinformationen. Daher wird Azithromycin als Mittel der Wahl bei Schwangeren empfohlen. Bei schwangeren Frauen gibt es jedoch keine gut kontrollierten Studien, so dass Azithromycin während der Schwangerschaft nur verabreicht werden sollte, wenn dies klar notwendig ist.

## 4. Epidemiologie

### 4.1. International

Vor der allgemeinen Verbreitung der Impfung gegen Keuchhusten gehörte diese Krankheit mit zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit, insbesondere bei Kindern. Alle drei bis fünf Jahre kam es zu einem Ausbruch. Die in grossem Ausmass praktizierte Durchimpfung in den 1950er- und 1960er-Jahren führte zu einem spektakulären Rückgang der Pertussisinzidenz (>90 %) und der damit einhergehenden Mortalität in den industrialisierten Ländern [42, 43]. Zahlreiche epidemiologische Daten zeigen, dass eine generalisierte Impfung von Kleinkindern die Infektionsrate senkt und der gesamten Bevölkerung eine gewisse Gruppenimmunität verschafft [44, 45]. Eine Eliminierung oder gar Ausrottung der Krankheit lässt sich derzeit aber nicht erreichen, da ein langfristig immunisierender Impfstoff fehlt.

Die WHO schätzt, dass im Jahr 2013 weltweit noch immer circa 63 000 Kinder im Alter von 0–5 Jahren an der Krankheit gestorben sind, vor allem Säuglinge [46].

Pertussis gehört in den Industrieländern, einschliesslich der Schweiz zu den impfverhütbaren Krankheiten mit der höchsten Inzidenz. Im Jahr 2012 meldeten 28 europäische Länder rund 42 500 Fälle. Das entspricht einer Inzidenz von fast 11/100 000 [47], ein starker Anstieg im Vergleich zu 2011 (17 000 Fälle, Inzidenz von 5/100 000). Die Inzidenz war am höchsten bei Kindern unter 5 Jahren und bei den 5-14-jährigen Kindern und Jugendlichen mit einer Inzidenz von jeweils 24/100 000 Fällen. Die Altersverteilung der Pertussisfälle und die bevölkerungsbezogene Inzidenz variieren erheblich von einem europäischen Land zum anderen, auch in Abhängigkeit von den jeweiligen Erfassungsmethoden [48]. Die tatsächliche Inzidenz von Pertussisfällen ist allerdings unbekannt, da die passive Krankheitsüberwachung bekanntermassen zu einer Unterschätzung führt [49]. Die Inzidenz von Infektionen mit *B. pertussis* kennt man noch weniger genau, weil sie häufig subklinisch oder atypisch verlaufen; dies vor allem bei geimpften Kindern und bei Erwachsenen [50, 51].

In zahlreichen Ländern mit hoher Durchimpfung ist die rückläufige Tendenz der Pertussisfälle in den letzten Jahren und Jahrzehnten unterbrochen worden bzw. es kam zu einer Trendwende [19]. Verschiedene Ursachen dieses Anstiegs werden diskutiert [52, 53a]: Ein grosser Einfluss wird den verbesserten diagnostischen Tests, der vermehrten Aufmerksamkeit für Erkrankungen bei Jugendlichen und Erwachsenen sowie der Abnahme der postvakzinalen Immunität (*waning immunity*) zugesprochen. Letztere kann sich möglicherweise durch den Rückgang der natürlichen Stimulation oder durch die Einführung azellulärer anstelle von Ganzkeimpfstoffen [54] noch verstärkt haben. Es wird ferner spekuliert, dass Mutationen des Bakteriums *B. pertussis* und daraus entstehende Unterschiede zwischen Impfstämmen und den sich im Umlauf befindlichen Bakterienstämmen [55] oder daraus resultierende schwerere Symptome den Anstieg ebenfalls beeinflussen.

Das Wiederauftreten von Pertussis geht oftmals einher mit einer Verlagerung der Altersverteilung der Fälle hin zu Jugendlichen und Erwachsenen [56]. In wenig oder un-

vollständig geimpften Bevölkerungen war die höchste Inzidenz mit 5–10 % pro Jahr bei Kindern bis 6 Jahren zu finden [57]. Heute ist die höchste Inzidenz generell bei nicht oder unzureichend geimpften Säuglingen sowie bei Jugendlichen und Erwachsenen zu beobachten [19, 56]. Jugendliche und Erwachsene machen derzeit einen wachsenden Anteil, wenn nicht sogar die Mehrheit der gemeldeten Fälle aus [47, 58].

Zahlreiche Studien belegen, dass die Infektion mit *B. pertussis* bei Erwachsenen häufig und endemisch verbreitet ist, aber oft asymptomatisch verläuft bzw. klinisch unerkannt bleibt [56, 59]. Die Rolle der Erwachsenen bei der Übertragung auf Kinder wird daher oft unterschätzt [20], sei es durch die Eltern (vor allem die Mutter) [60, 61], andere erwachsene Familienmitglieder wie z.B. Grosseltern [61] oder Gesundheitspersonal, insbesondere solches, das Kontakt zu Neugeborenen hat [62, 63]. Gemäss einer amerikanischen Studie wurden mehr als 66 % erkrankter Säuglinge von einem engen Familienmitglied angesteckt, am häufigsten waren Geschwister (36 %), dann die Mutter (21 %) und in 10 % der Fälle der Vater die Quelle [64]. Ausserhalb der Familie sind Krippen [65] und Schulen [66] häufige Ansteckungsorte, selbst in Bevölkerungen mit hoher Durchimpfung.

### 4.2. Schweiz

**Meldesystem:** Keuchhusten ist in der Schweiz keine meldepflichtige Krankheit. Seit Juni 1991 melden jedoch Allgemeinpraktiker, Internisten und Kinderärzte mit eigener Praxis klinische Keuchhustenfälle dem BAG freiwillig über das Sentinella-Meldesystem [67]. Die Hochrechnung der Sentinella-Daten auf die ganze Schweiz erlaubt eine Schätzung der Anzahl und der Inzidenz der Pertussisfälle mit Arztkonsultation. Zwischen April 2006 und März 2010 und seit 2013 wurden und werden Hospitalisationen infolge Pertussis im Meldesystem SPSU erfasst, einem nationalen Netzwerk der Pädiatriekliniken. Ferner führt das BFS eine Todesursachenstatistik und die medizinische Statistik der Spitäler nach Hauptdiagnose.

**Anzahl Fälle pro Jahr/Inzidenz:** Keuchhusten tritt in der Schweiz nach wie vor häufig auf (vgl. Abb. 1). Gemäss den Sentinella-Daten wurden während der letzten grossen Epidemie 1994–1995 46 000 klinische Fälle verzeichnet, mit einer Inzidenz von rund 370 Fällen pro 100 000 Einwohner im Jahr 1994 [27, 67]. Danach nahm die Inzidenz fast konstant ab bis auf einen Tiefstwert von 3000 Fällen im Jahre 2006 (Inzidenz: 40/100 000). Seither zeigt die Tendenz wieder nach oben, zunächst nur leicht mit 3500–3800 gemeldeten Fällen pro Jahr zwischen 2007 und 2009, dann aber deutlicher mit 5900 Fällen 2010 (Inzidenz: 76/100 000). Mit 13 200 Fällen und einer Inzidenz von 164/100 000 erreichte die Keuchhusten-Inzidenz im Jahr 2013 die höchste verzeichnete Rate der letzten 15 Jahre. Die Anzahl Fälle hat also zwischen 2009 und 2013 um 247 % zugenommen. 2014 ist die Anzahl Fälle dann auf 11 800 leicht gefallen (-11 %) [67]. 2015 wurde wieder das Niveau von 2012 erreicht. In den letzten fünf Jahren (2011–2015) wurden im Schnitt 87 % der gemeldeten Fälle mittels PCR getestet: In 17 % der untersuchten Proben wurde *B. pertussis* nachgewiesen. Jedes Jahr werden mehr Fälle bei Frauen als bei Män-

vern verzeichnet (Durchschnitt 1991–2015: 57 %; Spanne: 53–68 %). Im Jahresdurchschnitt während der Periode 2011–2015 betrug die Inzidenz bei Männern 78/100 000 und bei Frauen 109/100 000. Bestimmte Symptome wie Erbrechen, juchzendes Inspirium oder Hustenanfälle treten bei Patientinnen tendenziell häufiger auf [49]. Dies erklärt möglicherweise, weshalb die gemeldete Inzidenz bei Frauen generell, in allen Alterskategorien, insbesondere aber bei Erwachsenen, höher ausfällt [8].

*Inzidenz nach Alter:* Die durchschnittliche jährliche Inzidenz, hochgerechnet anhand der Sentinella-Daten von 2012–2015, zeigt, dass Kinder unter 6 Jahren mit einer durchschnittlichen jährlichen Inzidenz von 436 Fällen pro 100 000 Einwohner immer noch die am stärksten betrof-

fene Altersgruppe darstellen. Es folgen die Jugendlichen zwischen 11 und 15 Jahren (166 Fälle/100 000 Einwohner) und Erwachsene zwischen 41 und 45 Jahren (143 Fälle/100 000 Einwohner). Im Vergleich zur vorherigen Vierjahres-Periode (2008–2011) ist die durchschnittliche jährliche Inzidenz zwischen 2012 und 2015 für alle Altersgruppen stark angestiegen, vor allem bei den 21–25-Jährigen (+ 497 %) und den 26–30-Jährigen (+ 265 %), wie auch bei den 51–70-Jährigen (+ 373 %) (vgl. Abb. 2).

*Impfstatus:* Bei 27 % der von 2012 bis 2015 gemeldeten Sentinella-Fällen, blieb der Impfstatus unbekannt. Bei all diesen Fällen handelt es sich ausschliesslich um Erwachsene. 22 % der Fälle im Alter von  $\geq 3$  Monaten mit bekanntem Impfstatus waren überhaupt nicht geimpft

Abbildung 1  
**Entwicklung der Pertussisinzidenz und der jährlichen Fallzahlen zwischen 1992 und 2015 gemäss Hochrechnung der Sentinella-Daten auf die gesamte Schweiz**

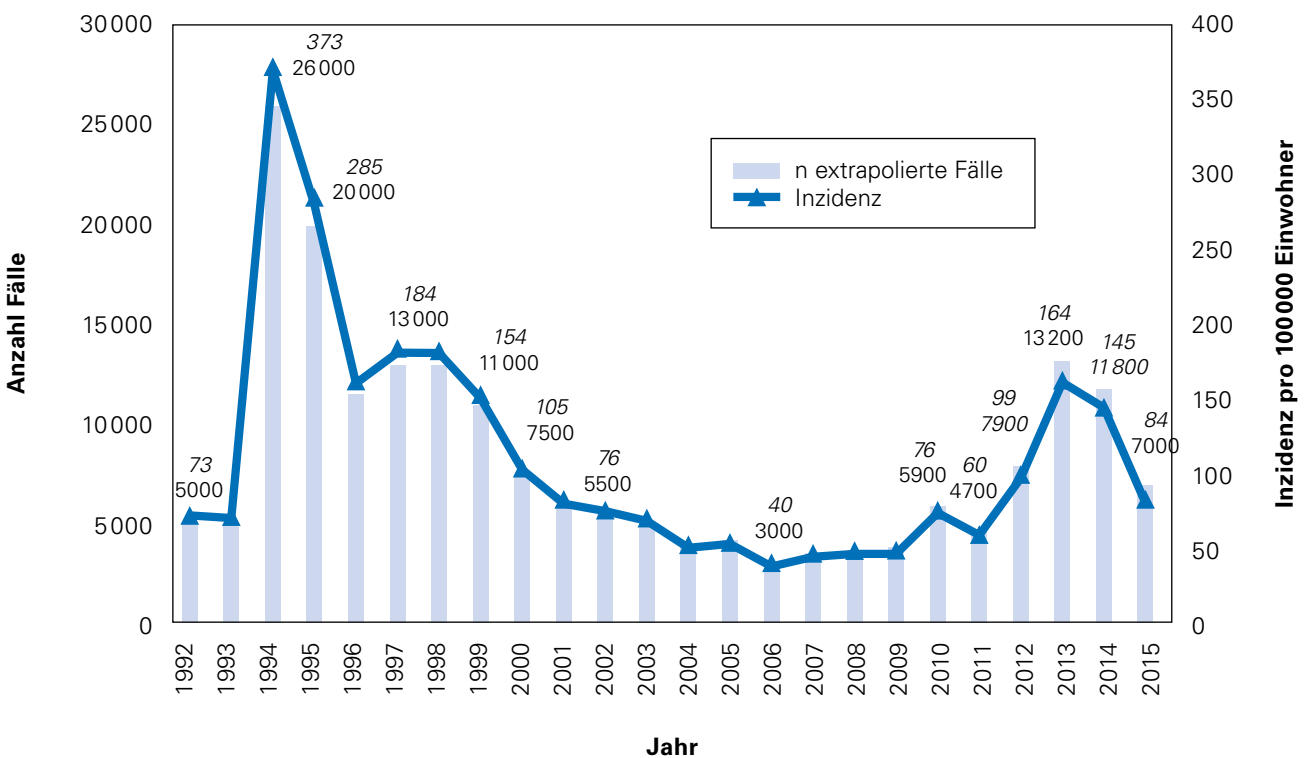
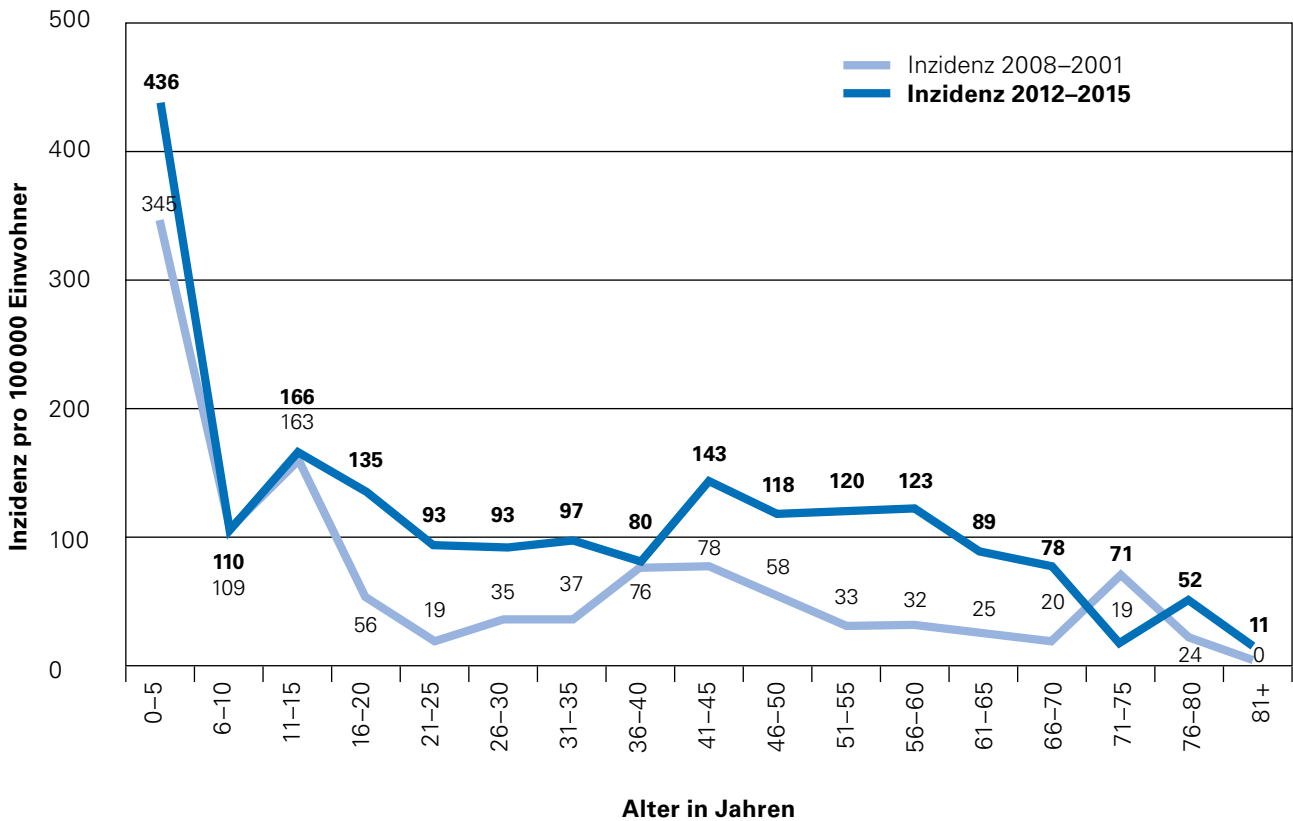


Abbildung 2  
**Inzidenz der klinischen Keuchhustenfälle pro 100 000 Einwohner nach Alter, hochgerechnet anhand der Sentinella-Meldungen von 2008–2011 und 2012–2015.**



(19% in der Periode von 1991–2006) [27]. Obwohl die Pertussisimpfung nicht immer einen langfristigen Schutz bietet, lassen die Sentinella-Daten den Schluss zu, dass nicht oder unvollständig geimpfte Personen ein höheres Erkrankungsrisiko tragen. So haben 2012–2015 27% der Sentinella-Fälle im Alter von 2–7 Jahren und 28% der 8–19-Jährigen weniger als drei Dosen einer Keuchhusten-Impfung erhalten, obwohl das in der allgemeinen Bevölkerung von 2011–2013 nur bei 4% der zweijährigen Kinder, bei 5% der 8-Jährigen und bei 9% der 16-Jährigen der Fall war [68]. Unter den von der SPSU gemeldeten Kindern, die zwischen 2006 und 2010 wegen einer mittels PCR bestätigten Pertussis hospitalisiert wurden [24], hatte fast die Hälfte (45%) das Alter für die erste Impfung bei Auftreten der Symptome noch nicht erreicht. Unter den Patientinnen und Patienten im Alter ab 7 Monaten waren 59% nicht geimpft, und nur 15% hatten mindestens drei Dosen erhalten hatten.

*Infektionsquelle:* Die Daten der SPSU bestätigen die Rolle der Familie, insbesondere der Eltern, als Infektionsquelle für Kleinkinder [24]. Von den hospitalisierten Fällen, bei denen man die Ansteckungsquelle kannte (59%), wurden 84% aller Wahrscheinlichkeit nach von einem Elternteil (51%) und/oder einem Geschwister angesteckt (60%).

## 5. Pertussisimpfung

### 5.1. Impfstoffe und in der Schweiz zugelassene Produkte

Gegen Pertussis kommen Totimpfstoffe zum Einsatz. Die zellulären Impfstoffe, welche ganze, hitze-inaktivierte Bakterienzellen enthalten, wurden in der Schweiz 1996 durch die azellulären Pertussisimpfstoffe (P<sub>a</sub>/p<sub>a</sub>) ersetzt. Letztere enthalten gereinigte und inaktivierte Bakterienproteine wie das Pertussistoxin (PT) und ein oder mehrere Hüllproteine (z. B. filamentöses Hämagglutinin (FHA) sowie das äussere Membranprotein Pertactin, PRN). Der Wechsel von zellulären auf azelluläre Impfstoffe wurde aufgrund der zur Diskussion stehenden Sicherheit von Ganzzellimpfstoffen und der daraus resultierenden niedrigeren Impfraten vollzogen. Studien zeigen, dass azelluläre Impfstoffe signifikant niedrigere Raten von milden lokalen und systemischen Nebenwirkungen verursachen; sei es während der Grundimmunisierung sowie nach der 4. und 5. Impfdosis. Ähnliche Beobachtungen liegen auch

für einige schwerere Nebenwirkungen wie Krampfanfälle vor.

Die Entwicklung von azellulären Impfstoffen wurde dadurch möglich, dass verschiedene für die Pathogenese von Pertussis und die für die Induktion einer protektiven Immunantwort wichtigen Komponenten des Erregers *Bordetella pertussis* identifiziert werden konnten. Die übrigen bakteriellen Komponenten, die für die Induktion der Immunität nicht nötig sind und die potentiell für das Auftreten von Nebenwirkungen verantwortlich gemacht werden können (z. B. Endotoxin), sind in diesen Impfstoffen nicht mehr enthalten. Welchen Beitrag jedes Protein im Einzelnen für die Induktion der Immunantwort leistet, ist bisher nicht bekannt, jedoch wird dem Pertussistoxin eine Schlüsselrolle zugesprochen [53b, 69].

In der Schweiz sind insgesamt sieben Kombinationsimpfstoffe mit azellulären (a) Pertussiskomponenten zugelassen und werden in Abhängigkeit des Alters empfohlen (siehe Tab. 2). Die einzelnen Produkte unterscheiden sich

Tabelle 2

**In der Schweiz zugelassene Pertussisimpfstoffe (Stand Januar 2017); in Kombination mit Diphtherie (D/d), Tetanus (T), Poliomyelitis (IPV), *H. influenzae* Typ B (Hib) und Hepatitis B (HB).**

Impfstoff	Produkt	Pertussis-Antigene			Andere Impfantigene
		P / p <sub>a</sub>			
		PT (µg)	FHA (µg)	PRN (µg)	
<b>Kinder &lt;4 Jahre *</b>					
<b>DTP<sub>a</sub>-IPV</b>	Infanrix®	25	25	8	D, T, IPV D, T, IPV
	Tetravac®	25	25	-	
<b>DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib</b>	Infanrix®	25	25	8	D, T, IPV, Hib D, T, IPV, Hib
	Pentavac®	25	25	-	
<b>DTP<sub>a</sub>-HB-IPV-Hib</b>	Infanrix®-hexa	25	25	8	D, T, IPV, Hib, HB
<b>Kinder 4–7 Jahre *</b>					
Zur Erstimmunisierung					
<b>DTP<sub>a</sub>-IPV</b>	Infanrix®	25	25	8	D, T, IPV D, T, IPV
	Tetravac®	25	25	-	
Zur Auffrischimpfung					
<b>DTP<sub>a</sub>-IPV</b> oder	Infanrix®	25	25	8	D, T, IPV D, T, IPV
	Tetravac®	25	25	-	
<b>dTp<sub>a</sub></b>	Boostrix®	8	8	2,5	d, T
<b>dTp<sub>a</sub>-IPV</b>	Boostrix-Polio®	8	8	2,5	d, T, IPV
<b>Kinder ≥ 8 Jahre * – Jugendliche – Erwachsene</b>					
<b>dTp<sub>a</sub></b>	Boostrix®	8	8	2,5	d, T
<b>dTp<sub>a</sub>-IPV</b>	Boostrix-Polio®	8	8	2,5	d, T, IPV

D= pädiatrische Diphtherietoxoid-Dosis (≥30 IU); d= reduziertes Diphtherietoxoid (≥2 IU); T= Tetanustoxoid; P= pädiatrische Pertussisantigen-Dosis; p= reduzierte Dosierung der Pertussisantigene; a= azellulär; PT= Pertussistoxin; FHA= filamentöses Hämagglutinin; PRN= Pertactin; IPV= inaktiviertes Poliomyelitis-Vakzine.

\* Dosierung nach Alter: Impfstoffe mit pädiatrischer Dosierung (DTP<sub>a</sub>-X) sind bis zum Alter von 8 Jahren empfohlen. Ab dem Alter von 4 Jahren können jedoch bei Kindern mit vollständiger Grundimmunisierung Impfstoffe mit niedrigerer Antigendosierung gegen Pertussis (p<sub>a</sub>) und Diphtherie (d) für Auffrischimpfungen genutzt werden. Ab dem 8. Geburtstag soll immer mit einer geringeren Diphtherietoxoid- und Pertussisantigendosis geimpft werden.

zum einen in der Zusammensetzung und Quantität der verwendeten Pertussisantigene und zum andern in der Anzahl Impfantigene gegen weitere Infektionskrankheiten. Die in der Schweiz zugelassenen Pertussisimpfstoffe enthalten entweder zwei oder drei Pertussisantigene (PT, FHA und ggf. PRN). Impfstoffe, welche fünf Antigene von Pertussis enthalten (zusätzlich Fimbrien-Agglutinogene 2 und 3), sind in der Schweiz bisher nicht auf dem Markt. Die Pertussisimpfstoffe werden immer mit der Impfung gegen Diphtherie (D/d) und Tetanus (T) kombiniert; es gibt keinen monovalenten Pertussisimpfstoff. Als Antigen für die Tetanus- und Diphtherieimpfung nutzt man das jeweilige durch Formalin inaktivierte Toxin. Die pädiatrischen Pertussisimpfstoffe sind immer als quadrivalenter Kombinationsimpfstoff zusammen mit der Impfung gegen Poliomyelitis (DTP<sub>a</sub>-IPV) verfügbar oder als Fünffach-Impfung mit zusätzlichen Impfantigenen gegen *Haemophilus influenzae* Typ b (DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib) und als hexavalenter Impfstoff mit der Impfung gegen Hepatitis B als sechste Komponente (DTP<sub>a</sub>-HB-IPV-Hib). Ab dem Alter von 4 Jahren können bei Kindern mit vollständiger Grundimmunisierung Impfstoffe mit niedrigerer Antigendosierung gegen Pertussis (p<sub>a</sub>) in Kombination mit Diphtherie (d, ebenfalls niedrigere Dosierung) und Tetanus für Auffrischimpfungen verwendet werden. Aufgrund der ausgeprägteren lokalen Reaktionen wird ab dem 8. Geburtstag immer mit einer geringeren Diphtherietoxoid- und Pertussisantigendosis geimpft; dafür steht ein trivalenter dTp<sub>a</sub>- oder quadrivalenter dTp<sub>a</sub>-IPV-Impfstoff zur Verfügung. Alle Impfstoffe enthalten Aluminiumhydroxid und/oder Aluminiumphosphat als Adjuvans, eine Alkoholverbindung als Konservierungsmittel und manchmal Spuren von Antibiotika (Neomycin, Streptomycin und Polymycin B).

## 5.2. Immunogenität

### *Pädiatrische Dosierung (DTP<sub>a</sub>):*

Die Impfung mit 3 Dosen eines azellulären Impfstoffs im Säuglingsalter führt zu einem signifikanten Anstieg der antikörpervermittelten Immunantwort gegen Pertussis, welche meist gleichwertig ist oder höher liegt im Vergleich zu einem zellulären Impfstoff [70, 71].

### *Impfstoff mit reduzierter Dosis (dTp<sub>a</sub>):*

Die Immunogenität der azellulären Pertussisimpfstoffe mit reduzierter Dosierung (d/p) für Kinder im Vorschulalter, Jugendliche und Erwachsene ist in zahlreichen Studien gut dokumentiert [19, 72, 73]. Die Immunantwort einen Monat nach der Auffrischimpfung mit dTp<sub>a</sub>-IPV im Alter von 4–7 Jahren ist gleichwertig mit der Antwort nach einer Impfung mit einem pädiatrischen Impfstoff (DTP<sub>a</sub>-IPV) [74, 75]. Trotz reduzierter Antigendosierung können bei Jugendlichen und Erwachsenen mit einer einzigen p<sub>a</sub>-Dosis höhere Pertussis-Antikörpertiter erreicht werden als bei Kindern nach 3-facher Impfung mit pädiatrischen Impfstoffen des gleichen Herstellers [76–78]. Diese dTp<sub>a</sub>-IPV-Impfstoffe können zur Primovakzination gegen Pertussis von Jugendlichen und Erwachsenen eingesetzt werden [79].

## 5.3. Wirksamkeit

Neben der humoralen Immunantwort spielt die zelluläre Immunantwort eine wichtige Rolle in der Abwehr von *Bordetellen*. Bis heute ist kein zuverlässiges serologisches Korrelat für Schutz vor Erkrankung bekannt [53b, 69]. Aus diesem Grund ist die Wirksamkeit der Impfung nicht aus Immunogenitätsdaten ableitbar, sondern erfordert klinische Studien.

### *Pädiatrische Impfstoffe (DTP<sub>a</sub>):*

Alle getesteten pädiatrischen Pertussisimpfstoffe (nach 3–4 Dosen) vermochten in randomisierten kontrollierten klinischen Studien rund 84 % der Säuglinge gegen typische Pertussis (gemäss WHO-Definition) zu schützen [46]. Surveillance-Studien zeigen die Effektivität der Pertussisimpfung in der Praxis auf: Durch die Impfung von Säuglingen mit bereits 1 oder 2 Dosen kann die Pertussisinzidenz in dieser Altersgruppe gesenkt werden [80]. Das Hospitalisierungs- und Komplikationsrisiko liegt nach der Impfung von zwei Dosen um 85 bis 92 % tiefer [135–137]. Dabei ist bekannt, dass ein azellulärer Impfstoff mit drei Pertussisantigenen weniger effizient vor milden Pertussiserkrankungen schützt als ein solcher mit fünf Antigenen bzw. ein zellulärer Impfstoff [70, 81, 82]. Zur Dauer des Schutzes vor Pertussis nach einer Grundimmunisierung mit pädiatrischen azellulären Impfstoffen ist wenig bekannt, jedoch kommt es vielfach bereits im Vorschulalter nach kompletter vorausgegangener Immunisierung zum Anstieg von Durchbruchinfektionen [83, 84], was die empfohlene Boosterimpfung vor der Einschulung begründet (Altersgruppe 4–7 Jahre).

Auch die Dauer der Immunität nach vollständiger Impfung im Kindesalter mit 5 Dosen ist begrenzt. Nach aktuellen Studien kommt es bereits in den ersten 5 Jahren nach dem Erhalt der 5. Dosis im Kindesalter zu einer progressiven Abnahme der Schutzrate [85, 86]. In der Studie von Klein et al. sind 5 Jahre nach der letzten Dosis noch 42 % der Personen geschützt, falls die anfängliche Wirksamkeit 90 % betrug.

### *Impfstoff mit reduzierter Dosierung (dTp<sub>a</sub>):*

Die Wirksamkeit der Pertussisimpfung bei Jugendlichen in der Praxis wurde in zwei Studien über einen Zeitraum von einem oder zweieinhalb Jahren untersucht und lag im Bereich von 66–71 % (klinische Falldefinition) und zwischen 78 und 85 % (bei der alleinigen Berücksichtigung von laborbestätigten Fällen) [45, 87]. In einer randomisierten doppelblinden Studie mit 2784 Teilnehmenden wurde die klinische Wirksamkeit der Pertussisimpfung bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 16–65 Jahren über 2 Jahre geprüft und eine Wirksamkeit von 92 % festgestellt (95 %-Konfidenzintervall: 32–99 %) [88]. In einer publizierten Fallkontrollstudie aus den USA (2006–2011) bei Jugendlichen und Erwachsenen konnte eine moderate Wirksamkeit bei der Verhinderung von PCR-bestätigter Pertussis durch eine dTp-Impfung nachgewiesen werden: Diese lag im Vergleich zu negativen PCR-Kontrollen bei 53 % bzw. bei 64 % im Vergleich zu gepaarten («matched») Kontrollpersonen [89].

Bis 5 Jahre nach der dTp<sub>a</sub>-Impfung von Erwachsenen existierten bei ca. 95 % der Probanden noch protektive Antikörpertiter gegen dT, bei 85 % der Probanden lag der Pertussis-Antikörpertiter höher als vor der Impfung [90]. Aufgrund der Immunogenitätsdaten geht man von einer Schutzdauer von etwa zehn Jahren aus: Zehn Jahre nach der letzten dTp<sub>a</sub>-Impfung sind mindestens 62–82 % der Geimpften noch seropositiv gegen die drei Pertussis-Impfantigene (PT, FHA, PRN) [91–94]; die Antikörperkonzentrationen sinken jedoch auf ein Niveau ähnlich dem vor der letzten Impfung vor 10 Jahren [91, 94]. Die Auffrischimpfung von Erwachsenen (mit Kontakt zu Säuglingen <6 Monaten) im Intervall von 10 Jahren ist immunogen und wird gut vertragen [91–94]. Zur Wirksamkeit von dTp<sub>a</sub> als Auffrischimpfung im Alter von 4–7 Jahren liegen keine Daten vor. Jedoch werden einen Monat nach der Impfung von 4–7-Jährigen ähnlich hohe Antikörpertiter gemessen [74, 75] wie nach der Grundimmunisierung von Säuglingen mit einem äquivalenten Impfstoff pädiatrischer Dosierung, welche in einer Wirksamkeitsstudie mit Schutz korrelierten [95].

*Passiver Schutz des Neugeborenen durch die Impfung von Frauen während der Schwangerschaft:*

Aufgrund der oft sehr niedrigen Antikörpertiter gegen Pertussis bei der Mutter liegen die gemessenen Titer bei Neugeborenen auf ebenso niedrigem Niveau und fallen schnell unter die Nachweisgrenze [96, 97]. Neugeborene erhalten daher nur einen geringen und zeitlich begrenzten passiven Schutz gegen Pertussis. Die Halbwertszeit der mütterlichen Antikörper gegen Pertussis beim Säugling liegt je nach Antigen bei 36–55 Tagen [98]. Studien zeigen, dass Neugeborene von Müttern, welche vor oder während der Schwangerschaft geimpft wurden, signifikant höhere Titer in Nabelschnurblut und Blutproben aufweisen als Neugeborene, deren Mütter vor oder während der Schwangerschaft keine Pertussisimpfung erhielten [99–101]. Der optimale Zeitpunkt der Impfung während der Schwangerschaft für eine maximale Übertragung mütterlicher Antikörper auf das Ungeborene liegt je nach Studie am Anfang des zweiten [102] oder dritten Trimesters [103].

In einer Fallkontrollstudie aus der Schweiz konnte gezeigt werden, dass Säuglinge, die in den ersten 6 Lebensmonaten an Pertussis erkrankten (20 PCR-bestätigte Fälle), niedrigere spezifische Pertussisantikörper im Nabelschnurblut aufwiesen als 80 gesunde Säuglinge [104]. Dies kann als Hinweis auf Schutz durch mütterliche Antikörper gewertet werden, erlaubt aber keinen Rückschluss auf ein serologisches Schutzkorrelat.

In England konnte erstmals die Wirksamkeit eines Impfprogramms für schwangere Frauen zum Schutz von Säuglingen vor einer Erkrankung nachgewiesen werden. Zwischen Oktober 2012 und September 2013 wurden 64 % der schwangeren Frauen gegen Pertussis ab dem 2. Trimester geimpft. In der Altersgruppe der Säuglinge unter drei Monaten sank die Pertussis-Inzidenz am stärksten und erreichte 2013 niedrigere Werte als vor der Epidemie Ende 2011 [22]. Die Wirksamkeit der Impfung betrug 93 % (95 % CI, 81–97 %) in einer Fallkontrollstudie (mit 58 Fällen und 55 Kontrollen) für Säuglinge jünger als 2 Monate [105] und 91 % (95 % CI, 84–95 %) in einer Beobachtungsstudie basierend auf 82 PCR-bestätigten Fäl-

len jünger als 3 Monate [22]. Neben dem indirekten Effekt durch den Schutz der Mutter deuten die Daten letzterer Studie darauf hin, dass die Wirksamkeit zu einem grossen Teil dem direkten Schutz durch die transplazentare Antikörperübertragung zugesprochen werden kann. Erfolgt die Impfung der Frauen verspätet (6 Tage oder weniger vor Geburt mit quantitativ reduzierter passiver Immunisierung bzw. erst nach der Geburt), wurde eine Wirksamkeit von nur noch 38 % ermittelt.

**5.4. Unerwünschte Impferscheinungen (UIE)**

*DTP<sub>a</sub>-Impfstoffe:*

In Tabelle 3 werden die lokalen unerwünschten Impferscheinungen bzw. unerwünschten systemischen Ereignisse beispielhaft für den DTP<sub>a</sub>-IPV/Hib Impfstoff Pentavac<sup>®</sup> aufgezeigt, welche nach 1–3 Dosen und der im 2. Lebensjahr empfohlenen 4. Impfdosis auftreten können (siehe Fachinformationen). Bei der Primovakzination traten innerhalb von 72 Stunden nach der Impfung am häufigsten Reizbarkeit (15,2 %) auf und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Induration ≥ 2 cm (15,1 %) und Rötung (11,2 %), gefolgt von Fieber (38–38,9°C; 8,7 %) und Schläfrigkeit (9,7 %). Selten (<0,01 %) werden allergische Reaktionen sowie Krämpfe und hypoton-hyporesponsive Episoden beobachtet.

Nach der 4. Dosis (und 5. Dosis) treten häufiger lokale und systemische unerwünschte Impferscheinungen auf als nach der Primovakzination (siehe Tabelle 3). Dies liegt vermutlich an den von Dosis zu Dosis steigenden spezifischen Impfantikörpern, welche offenbar die Verträglichkeit beeinflussen. Im Vergleich zu einem DT-Impfstoff ohne Pertussiskomponente ist die Rate von unerwünschten Impferscheinungen nach der Impfung mit einem DT-P<sub>a</sub>-Impfstoff ähnlich und es gibt weniger UIE als nach der Impfung mit einem zellulären Pertussisimpfstoff (P<sub>w</sub>) [70, 81].

Tabelle 3  
**Häufigkeit\* der unerwünschten Impferscheinungen nach der Primovakzination (N > 4003, Dosis 1–3 summiert) und Auffrischimpfung (N = 590, Dosis 4) mit DTP<sub>a</sub>-IPV/Hib 72 h nach der Impfung**

Nebenwirkung	Dosis 1–3 (%)	Dosis 4 (%)
<b>Lokal</b>		
Rötung	11,2	28,5
Schwellung (> 2 cm)	15,1	29,8
<b>Systemisch</b>		
Fieber 38–38,9°C	8,7	23,1
Fieber >39°C	0,7	4,1
Ungewöhnliches Schreien	0,1	0,3
Reizbarkeit	15,2	15,3
Schläfrigkeit	9,7	5,8

\* Angaben gemäss Fachinformationen von Pentavac<sup>®</sup>

*dTp<sub>a</sub>-Impfstoffe:*

Als häufigste UIE bis 15 Tage nach einer dTp<sub>a</sub>-Auffrischimpfung bei **Kindern im Alter von 4–7 Jahren** (Studie mit 822 Kindern [75]) wurden lokal Schmerzen (56 %; Grad 3: 2,8 %), Rötungen (53 %, Durchmesser >5 cm: 10,6 %) und Schwellungen (45 %, Durchmesser >5 cm: 8,8 %) beobachtet. Fieber  $\geq 37,5^\circ\text{C}$  trat in 22 % der Geimpften auf, bei 6 % lag dieses über  $39^\circ\text{C}$ . Im Vergleich zu DTP<sub>a</sub>-IPV treten nach der Impfung mit dTp<sub>a</sub>-IPV als 5. Dosis lokale Impfreaktionen ähnlich häufig auf, jedoch scheinen starke gelenksübergreifende Schwellungen seltener beobachtet zu werden [74, 75, 106].

Nach der Gabe einer dTp<sub>a</sub>-Auffrischimpfung als 6. Pertussisdosis waren bei 319 **Jugendlichen** am häufigsten UIE an der Injektionsstelle wie Schmerzen (64 %), Rötungen (52 %) und Schwellungen (41 %) zu beobachten. Selten traten starke Schwellungen auf (0,9 %, ohne Folgeschäden) [107]. Schwere UIE sind im Zeitraum von 30 Tagen nach der Impfung von 2700 Jugendlichen mit dTp<sub>a</sub> nicht beobachtet worden [19].

Bei **Erwachsenen** treten als UIE innerhalb der ersten Tage nach einer dTp<sub>a</sub>-Impfung lokal am häufigsten Schmerzen (61–92 %), Rötungen (21–33 %) und Schwellungen (17–28 %) an der Einstichstelle auf [78, 79, 91, 108–111]. Als systemische UIE geben die meisten Geimpften Kopfschmerzen (19–37 %, Grad 3: 0–15 %) und Müdigkeit (16–40 %; Grad 3: 0–8 %) an; hohes Fieber blieb selten ( $\geq 37,5^\circ\text{C}$  bei 1,2–19,0 %;  $\geq 39^\circ\text{C}$  bei 0–1,6 %). Mit der Impfung assoziierte sehr schwere Nebenwirkungen wurden in diesen Studien nicht festgestellt.

Im Vergleich mit konventionellen dT-Impfstoffen unterscheidet sich das Nebenwirkungsprofil der Kombinationsimpfstoffe mit Pertussiskomponente bei Jugendlichen und Erwachsenen nicht signifikant. Die Immunogenität bezüglich Diphtherie und Tetanus ist gleichwertig [76, 112, 113].

Anaphylaktische Reaktionen können auf Impfungen sehr selten auftreten [114]. Die wissenschaftliche Evidenz spricht für eine mögliche Kausalität zwischen dem Tetanustoxoid und einer Anaphylaxie; die Kausalität ist unklar für das Diphtherietoxoid- und die Pertussisantigene [115]. Nach der Anwendung von Tetanustoxoid-haltigen Impfstoffen ist sehr selten über unerwünschte Impferscheinungen am zentralen oder peripheren Nervensystem berichtet worden (<1/100000 Impfungen; z.B. Guillain-Barré-Syndrom [116, 117] oder Brachial-Neuritis). Die wissenschaftliche Evidenz reicht nicht aus, um eine Kausalität auszuschliessen oder nachzuweisen [115].

**Schwangerschaft:** Einzelne Studien mit insgesamt 250 Personen haben die Sicherheit der Auffrischimpfung mit azellulären Pertussisimpfstoffen bei schwangeren Frauen erfasst [3, 100, 101, 118, 119]: Schwere UIE und Auswirkungen auf die Schwangerschaft und das Kind sind dabei nicht in Verbindung mit der Impfung beobachtet worden. Weltweit werden seit 1970 zur Prävention des neonatalen Tetanus schwangere Frauen gegen Tetanus geimpft. Die Impfung mit Tetanustoxoid-haltigen Impfstoffen erweist sich als nicht teratogen [120]. Seit England 2012 das Impfprogramm gegen Pertussis bei schwangeren Frauen eingeführt hat (mit einer Impfrate von >60 %), zeigen erste publizierte Daten einer Beobachtungsstudie zur Impfsicherheit mit 20000 geimpften

schwangeren Frauen, dass kein erhöhtes Risiko für UIE für die Mutter, den Verlauf der Schwangerschaft und für das Kind besteht [1]; dies konnte auch nicht bei einem kurzem Abstand (<2 Jahre) zur letzten Tetanusimpfung beobachtet werden [5]. Die meisten Studien, welche die Sicherheit der Pertussisimpfung mit Pertussis-Ganzzell-Impfstoffen während der Schwangerschaft untersuchten, wurden in den 1930er bis 1950er Jahren durchgeführt. Auch in diesen wurden keine negativen Auswirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, die Geburt und das Kind erkennbar [96].

*Abstand zwischen Kombinationsimpfstoffen mit Tetanus-komponenten:*

Im Hinblick auf eine allfällige Pertussis-Auffrischimpfung mit einem Tetanustoxoidhaltigen-Kombinationsimpfstoff wurde mit Studien verifiziert, dass Intervalle von 2 Jahren und weniger zwischen einer dT- und dTp<sub>a</sub>-Impfung nicht vermehrt zu lokalen und systemischen Nebenwirkungen führen. Bei Kindern und Jugendlichen [121–123] sowie Erwachsenen [3–5, 124] konnte gezeigt werden, dass ein Intervall von 2 Jahren und kürzer zur letzten T-Impfung keinen Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil hat.

### 5.5. Wechselwirkungen

Es ist möglich, DTP<sub>a</sub>- bzw. dTp<sub>a</sub>-Impfung gleichzeitig mit – aber nicht am selben Injektionsort – anderen im jeweiligen Lebensalter indizierten Impfungen (z. B. gegen Pneumokokken, Masern-Mumps-Röteln, Meningokokken Gruppe C, HPV, Varizellen oder Influenza) zu applizieren. In der Schwangerschaft kann die dTp<sub>a</sub>-Impfung gleichzeitig mit der Impfung gegen Influenza verabreicht werden [125, 126].

### 5.6. Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen

*Kontraindikation für die Impfung mit einem DTP<sub>a</sub> oder dTp<sub>a</sub>-Impfstoff (alle Altersgruppen)*

- Frühere nachgewiesene anaphylaktische Reaktion auf einen der Impfstoffbestandteile (Antigene oder Zusatzstoffe). Aufgrund der Unsicherheit, gegen welche Komponenten des Impfstoffes sich die Immunreaktion richtet, können ohne Abklärungen durch einen Allergologen keine weiteren Impfungen durchgeführt werden, welche eines der Antigene oder einen der weiteren Inhaltsstoffe enthalten.

*Vorsichtsmassnahmen:* Situationen, welche nachfolgend aufgeführt sind, bedürfen einer sorgfältigen Prüfung, ob der Nutzen einer Pertussisimpfung für die Person grösser als die Risiken beurteilt wird. Die Vor- und Nachteile einer DTP<sub>a</sub>- oder dTp<sub>a</sub>-Impfung sind mit den Sorgeberechtigten oder der zu impfenden Person eingehend zu besprechen und in der Krankengeschichte zu dokumentieren.

*Für folgende Situationen sind Vorsichtsmassnahmen bei einer Impfung mit einem DTP<sub>a</sub> oder dTp<sub>a</sub>-Impfstoff empfohlen (alle Altersgruppen):*

- Akute Erkrankung mit oder ohne Fieber. Die Impfung ist zu verschieben.
- Allergische, nicht-anaphylaktische Reaktionen auf eine frühere Impfung.



- Eine Enzephalopathie ungeklärter Ursache innert 7 Tagen nach einer früheren Pertussisimpfung. Die Verabreichung einer DTP<sub>a</sub>/dTp<sub>a</sub>-Impfung kann weiterverfolgt werden, sobald der neurologische Status besser definiert und stabilisiert ist. Diese Vorsichtsmassnahme basiert auf der fehlenden wissenschaftlichen Evidenz, die eine Kausalität zwischen Enzephalopathie und einer Tetanus-Diphtherie- und Pertussis-haltigen Impfung nachweisen bzw. ausschliessen lässt [115].
- Guillain-Barré-Syndrom (innert 6 Wochen) oder Arthus-typische Hyperreaktion nach früherer Tetanus-Impfung. Das Auftreten des Guillain-Barré-Syndroms wird nach einer Impfung mit Tetanus-haltigen Impfstoffen sehr selten beschrieben, jedoch sind die Daten hinsichtlich einer Kausalität nicht eindeutig [116, 117].

Für folgende Situationen sind Vorsichtsmassnahmen zuzüglich für Kinder (bis zum Alter von 8 Jahren) bei einer Impfung mit einem DTP<sub>a</sub> oder dTp<sub>a</sub>-Impfstoff empfohlen:

- Zerebraler Krampfanfall mit oder ohne Fieber innert 3 Tagen nach einer vorherigen DTP<sub>w</sub>/DTP<sub>a</sub>-Impfung (w = Ganzzellimpfstoff).
- Eine bereits vor der Impfung bestehende unklare und progrediente neurologische Erkrankung (inkl. infantile Spasmen, unkontrollierte Epilepsie, fortschreitende Enzephalopathie). Die Verabreichung der DTP<sub>a</sub>/dTp<sub>a</sub>-Impfung wird empfohlen, sobald der neurologische Status besser definiert und stabilisiert ist. Diese Vorsichtsmassnahme soll verhindern, dass die Impfung mit einer neurologischen Erkrankung in Verbindung gebracht wird.

Nach folgenden Symptomen, welche sich innert 48 Stunden nach einer vorherigen DTP<sub>w</sub>/DTP<sub>a</sub>-Impfung manifestierten, kann hingegen eine weitere Impfung von Kindern mit einem DTP<sub>a</sub>-Impfstoff ohne Vorbehalt durchgeführt werden. In früheren Empfehlungen formulierte Vorsichtsmassnahmen treffen aufgrund der heutigen Erkenntnisse nicht mehr zu und sind nicht mehr gültig:

- Persistierendes unstillbares Weinen  $\geq 3$  Stunden
- Fieber ungeklärter Ursache unabhängig von der Schwere
- Hypoton-hyporesponsive Episoden

Nach der Impfung mit azellulären Impfstoffen werden u. a. die oben genannten UIE weniger häufig beobachtet als nach der Impfung mit zellulären Pertussisimpfstoffen [70, 81]. Des Weiteren werden diese UIE nicht durch die azellulären Pertussiskomponente verursacht, da letztere nach einer DT-Impfung mit der gleichen Rate auftreten wie nach einer DTP<sub>a</sub>-Impfung [70, 81]. Diese und weitere Studien [127, 128] zeigen ebenfalls, dass Kinder, welche schwere lokale und systemische Reaktionen nach einer DTP<sub>w</sub>/DTP<sub>a</sub>-Impfung entwickelten (wie oben genannte), kein erhöhtes Risiko für ein erneutes Auftreten bei nachfolgenden pertussis-haltigen Impfungen aufwiesen.

- Bei zerebralen Krampfanfällen in der Familienanamnese sowie einer persönlichen Vorgeschichte von zerebralen Krampfanfällen (unabhängig von einer Impfung) ohne neurologische Verschlechterung und ohne

Assoziation mit Fieber kann die Pertussisimpfung von Kindern mit DTP<sub>a</sub> wie empfohlen durchgeführt werden [129]. Besteht eine Vorgeschichte von Krampfanfällen in Assoziation mit Fieber, ohne Anzeichen einer neurologischen Verschlechterung, kann die Pertussisimpfung von Kindern mit DTP<sub>a</sub> ebenfalls wie empfohlen stattfinden.

In folgenden Situationen kann ohne Aufschub gegen Pertussis geimpft werden (alle Altersgruppen):

- Plötzlicher Kindstod in der Familie
- Nebenwirkungen nach Pertussisimpfungen in der Familie
- Frühere Pertussisinfektion

### 5.7. Ökonomische Aspekte

Durch die Einführung der Impfung in den 1940er Jahren und einer beständigen hohen Impfquote bei Säuglingen (>95% mit drei Dosen) liess sich die Krankheitslast von Pertussis stark senken. Trotzdem ist Pertussis in der Schweiz wie in vielen anderen industrialisierten Ländern weiterhin in allen Altersgruppen endemisch. Eine ökonomische Analyse der aktuell verursachten Kosten durch Pertussis in der Schweiz gibt es nicht. Internationale wirtschaftliche Analysen zeigen, dass ein Grossteil der durch Pertussis verursachten Kosten zum Einen durch die Hospitalisierung von Säuglingen und entsprechende intensivmedizinische Behandlungen verursacht werden [130] und zum anderen durch den Verlust der Produktivität bei der Arbeit sowie reduzierte soziale Aktivitäten (indirekte Kosten) [131]. Daten zur Kosteneffizienz der Impfdosis vor dem Schuleintritt sind nicht konklusiv [130, 132]. Aufgrund der hohen Inzidenz bei Jugendlichen erweist sich die Routineimpfung von Jugendlichen in den meisten Analysen als Kosten-Nutzeneffizient [131]. Die gezielte Impfung von Erwachsenen im Umfeld von Säuglingen gilt als effizienter als regelmässige Auffrischimpfungen aller Erwachsenen [130], doch ist die Implementierung der so genannten «Cocoon-Strategie» anspruchsvoll [133].

## 6. Impfeempfehlungen

### 6.1. Ziele der Impfung und Durchimpfung in der Schweiz

Das weltweit primäre Ziel der Impfung gegen Pertussis ist, die Säuglinge, insbesondere in den ersten Lebensmonaten, als Gruppe mit dem höchsten Komplikationsrisiko vor einer Erkrankung bzw. vor einem schweren Verlauf zu schützen [46]. Deshalb wird die Impfung der Mutter in der Schwangerschaft empfohlen, welche zum effizienten Schutz durch passive Immunisierung der Säuglinge in den ersten Lebensmonaten beiträgt. Ebenso wichtig ist die Impfung von Säuglingen und Kleinkindern ab dem Alter von 2 Monaten sowie die gezielte Impfung der Kontaktpersonen von Säuglingen < 6 Monate («Cocooning»). Des Weiteren sollen Kinder im Alter von 4–7 Jahren, Jugendliche (seit 2013) [120] und Erwachsene (seit 2012) [112] jeweils eine Auffrischimpfung erhalten, um durch eine reduzierte *B. pertussis* Zirkulation in der Bevölkerung das Übertragungsrisiko auf noch ungeschützte Säuglinge zu verringern. Da eine Infektion wie auch die Impfung mit

Tabelle 4

**Durchimpfung (%) bei 2-, 8- und 16-Jährigen bezüglich 3., 4. oder 5. Pertussisimpfdosis (P<sub>w</sub>/P<sub>a</sub>) in der Schweiz, 1999–2013 [68]**

Zeitraum	2-Jährige		8-Jährige		16-Jährige	
	3 Dosen	4 Dosen	4 Dosen	5 Dosen	4 Dosen	5 Dosen
1999–2003	93	81	61	19	13	3
2005–2007	94	84	90	71	33	8
2008–2010	95	87	93	78	62	26
2011–2013	96	89	94	82	92	82

den bestehenden Impfstoffen nur eine zeitlich begrenzte Immunität bewirkt und eine temporäre Kolonisation nicht verhindert wird, ist eine Elimination von Pertussis derzeit nicht möglich.

In der Schweiz liegt die Durchimpfung gegen Pertussis mit 3 Dosen (Grundimmunisierung) bzw. 4 Dosen bei den 2- und 8-Jährigen wie in vielen industrialisierten Ländern bei sehr hohen 96 % bzw. 94 % (siehe Tabelle 4, 2011–2013). Bis 1995 wurde mit 3 Dosen eines zellulären Pertussisimpfstoffes geimpft (siehe Tabelle 4, Durchimpfungsraten 1999–2003). Mit Einführung der azellulären Impfstoffe wurden zusätzlich eine 4. und 5. Dosis eingeführt. Bezüglich der 4. und 5. Pertussisdosis ist die Durchimpfung seit 2008 bei den 2- und 8-Jährigen weiter angestiegen und ist mittlerweile vergleichbar mit der Durchimpfung von Diphtherie und Tetanus. Lücken bestehen bei 2-Jährigen für die 4. Dosis, bei 8- und 16-Jährigen für die 5. Dosis [68]. Die Durchimpfungsrate von Erwachsenen gegen Pertussis ist nicht bekannt.

### 6.2. Impfpflicht für Kinder ab 2 Monaten bis 7 Jahre

In der Schweiz werden im Alter von 2 Monaten bis 7 Jahre insgesamt 5 Impfdosen gegen Pertussis mit Kombinationsimpfstoffen mit Pertussiskomponente empfohlen (ab dem Alter von 4 Jahren kann für Auffrischimpfungen ein Impfstoff mit reduzierter Dosierung (dT<sub>p</sub><sub>a</sub>-IPV) verwendet werden:

#### Basisimpfung

- Die Grundimmunisierung von Säuglingen erfolgt derzeit mit 3 Impfdosen im Alter von 2, 4 und 6 Monaten.
- Auffrischimpfungen werden im Alter von 15–24 Monaten und 4–7 Jahren empfohlen (vorzugsweise vor Eintritt in die Schule).

#### Für Säuglinge mit erhöhtem Risiko/für Risikosituationen empfohlene Impfungen

*Beschleunigte Grundimmunisierung von Säuglingen: Impfung im Monat 2, 3 und 4 sowie erste Auffrischimpfung (4. Dosis) bereits im Alter von 12–15 Monaten:*

- Säuglinge, welche eine Betreuungseinrichtung besuchen, sollen soweit möglich einen Monat vor dem Eintritt mindestens 2 Dosen eines Pertussisimpfstoffes erhalten haben. Ein beschleunigtes Impfschema wird daher seit 2013 für Säuglinge empfohlen, welche die Einrichtung absehbar vor dem Alter von 5 Monaten besuchen werden [120].
- Für frühgeborene Säuglinge (<33 SSW oder Geburtsgewicht <1500g) ist ebenfalls ein beschleunigtes Impfschema empfohlen [134].
- Für alle Säuglinge kann die beschleunigte Grundimmunisierung während einer Epidemie in Erwägung gezogen werden.

#### Nachholimpfungen für Kinder im Alter von 2 Monaten bis 7 Jahren

*Bei ungeimpften Kindern (gegen Pertussis sowie Diphtherie, Tetanus und Polio):*

##### Alter 6–11 Monate

- Ungeimpfte Kinder im Alter von 6–11 Monaten erhalten 2 Dosen (DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib) im Abstand von 1 Monat für einen raschen Schutz, sowie eine dritte Dosis mit 15–24 Monaten und eine vierte Dosis als dT<sub>p</sub><sub>a</sub>-IPV oder DTP<sub>a</sub>-IPV mit 4–7 Jahren. Eine 5. Dosis (dT<sub>p</sub><sub>a</sub>-IPV) wird für das Alter 11–15 Jahre empfohlen.

##### Alter 12 Monate–3 Jahre

- Ungeimpfte Kinder im Alter von 12 Monaten bis 3 Jahren erhalten drei Dosen (DTP<sub>a</sub>-IPV(-Hib)) zum Zeitpunkt 0, 2, 8 Monate, die vierte Dosis (als dT<sub>p</sub><sub>a</sub>-IPV oder DTP<sub>a</sub>-IPV) mit 4–7 Jahren (mindestens 2 Jahre nach der dritten Dosis). Eine 5. Dosis wird für das Alter 11–15 Jahre empfohlen.

##### Alter 4–7 Jahre

- Ungeimpfte Kinder im Alter von 4–7 Jahren erhalten drei Dosen DTP<sub>a</sub>-IPV im Abstand von 0, 2 und 8 Monaten. Als 4. Dosis wird dT<sub>p</sub><sub>a</sub>-IPV zwischen 11 und 15 Jahren empfohlen (mindestens 2 Jahre nach der 3. Dosis).

*Bei unvollständig gegen Pertussis geimpften Kindern:*

Bei Nachholimpfungen von unvollständig geimpften Kindern gilt es, verschiedene Faktoren zu berücksichtigen: das aktuelle Alter, die Anzahl bereits erhaltener Impfdosen und das Alter anlässlich der früheren Impfungen. Die maximale Anzahl nachzuholender Impfdosen liegt nie höher als die Anzahl der Nachholimpfungen bei einer nicht geimpften Person gleichen Alters. Bei irregulären Impfungen kann das Impfschema komplex sein. Als Entscheidungshilfe siehe entsprechende Tabellen des aktuellen Impfplans.

### 6.3. Impfpflicht für Kinder von 8–15 Jahren

Ab dem Alter von 8 Jahren wird immer mit einer niedrigeren Dosierung der Diphtherie (d)- und Pertussisantigene (p<sub>a</sub>) geimpft.

#### Basisimpfung

- Eine Auffrischimpfung (oder allfällige Primovakzination) gegen Pertussis wird allen Jugendlichen im Alter von 11–15 Jahren empfohlen (1 Dosis). Sie soll gleichzeitig mit der für diese Altersgruppe zeitgleich empfohlenen Impfung gegen Diphtherie-Tetanus (dT) unter Verwendung des Pertussis-Kombinationsimpfstoffs (dT<sub>p<sub>a</sub></sub>) erfolgen. Ist eine Tetanus-Prophylaxe nach einer Verletzung bei Jugendlichen (11–15 Jahre) indiziert, so soll die Gelegenheit genutzt werden, einen Kombinationsimpfstoff mit Pertussiskomponente (dT<sub>p<sub>a</sub></sub>) zu verwenden. Die Impfung von Jugendlichen gegen Pertussis wird empfohlen, da die Inzidenz in dieser Altersgruppe in den letzten Jahren angestiegen ist und mittlerweile nach Kindern jünger als 6 Jahre die Zweithöchste aufweist (siehe Kapitel 4.2). Durch die Impfung soll zum einen die Krankheitslast in dieser Gruppe vermindert werden sowie durch eine erwartete reduzierte Zirkulation in der Bevölkerung auch das Übertragungsrisiko auf Säuglinge [120].

#### Impfung bei Kontakt mit Säuglingen

Es gelten die gleichen Empfehlungen wie für Erwachsene in Risikosituationen (= Kontakt mit Säuglingen <6 Monate) – siehe Kapitel 6.4.

#### Nachholimpfungen für Kinder und Jugendliche im Alter von 8–15 Jahren

*Alter 8–10 Jahre:*

- Gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis *ungeimpfte* Kinder im Alter von 8–10 Jahren erhalten 2 Dosen dT<sub>p<sub>a</sub></sub>(-IPV) zum Zeitpunkt 0 und 2 Monate, eine dritte Dosis als dT(-IPV) (ohne Pertussis) zum Zeitpunkt 8 Monate und die vierte Dosis (dT<sub>p<sub>a</sub></sub>(-IPV)) im Alter von 11 Jahren.
- *Unvollständig* gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis geimpfte Kinder im Alter von 8–10 Jahren erhalten maximal 2 Dosen dT<sub>p<sub>a</sub></sub>.
- Kinder im Alter von 8–10 Jahren, die vollständig gegen Diphtherie und Tetanus (5 Dosen), aber *nicht oder unvollständig gegen Pertussis* geimpft sind, sollten maximal eine zusätzliche Dosis dT<sub>p<sub>a</sub></sub> im Abstand von mindestens 4 Wochen nach der letzten DT-Dosis erhalten.

*Alter 11–15 Jahre:*

- *Ungeimpfte oder unvollständig gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis* geimpfte Jugendliche im Alter von 11–15 Jahren erhalten eine einzige dT<sub>p<sub>a</sub></sub>-Auffrischimpfung, unabhängig von der Anzahl früherer Pertussisdosen; allfällige weitere fehlende Dosen gegen Diphtherie, Tetanus und Poliomyelitis werden als dT(-IPV) verabreicht.

*Vermeidung einer Hyperimmunisation gegen Tetanustoxoid:* Jugendliche im Alter von 11–15 Jahren, welche bereits vollständig gegen dT geimpft sind (einschliesslich der Dosis im Alter von 11–15 Jahren), erhalten eine Pertussis-Auffrischimpfung (dT<sub>p<sub>a</sub></sub>), wenn sie

- 1) weniger als 5 Pertussisdosen (<4 respektive <3 Dosen, wenn die Primovakzination ab dem Alter von 12 Monaten respektive 4 Jahren begonnen wurde) *und*
- 2) keine Pertussisimpfung seit dem Alter von 8 Jahren *und*
- 3) keine dT-Impfung in den letzten 2 Jahren erhalten haben.

### 6.4. Impfpflicht für Erwachsene

#### Basisimpfung

- Im Alter von 25–29 Jahren sollen alle Erwachsene gleichzeitig mit der Diphtherie-Tetanus-Impfung eine Impfdosis gegen Pertussis unter Verwendung des dT<sub>p<sub>a</sub></sub>-Impfstoffes erhalten (als Auffrischimpfung oder Primovakzination). Ein minimales Intervall von 2 Jahren seit der letzten Tetanus-Impfung soll eingehalten werden.

#### Für Risikosituationen empfohlene Impfungen

- Jeder **schwangeren Frau** wird zum Schutz ihres Kindes in den ersten Lebensmonaten eine Dosis dT<sub>p<sub>a</sub></sub> vorzugsweise im 2. Trimester (13.–26. SSW) empfohlen (Nachholimpfung möglichst im 3. Trimester so früh wie möglich). **Eine Pertussisimpfung (dT<sub>p<sub>a</sub></sub>) ist in jeder Schwangerschaft empfohlen**, unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Pertussisimpfung oder Pertussiserkrankung.  
Erfolgte keine Pertussisimpfung während der Schwangerschaft, soll die Mutter sie entsprechend «Impfung von Kontaktpersonen mit Säuglingen <6 Monate» so früh wie möglich nach der Geburt erhalten (siehe unten). Ein minimales Intervall von 4 Wochen seit der letzten Tetanus-Impfung soll eingehalten werden.
- Bei **regelmässigem Kontakt mit Säuglingen <6 Monate:** Unabhängig vom Alter wird Jugendlichen und Erwachsenen grundsätzlich eine umgehende Pertussisimpfung (dT<sub>p<sub>a</sub></sub>) empfohlen, wenn regelmässiger Kontakt (beruflich oder familiär – auch die Grosseltern) mit Säuglingen unter 6 Monaten besteht und die letzte Pertussisimpfung bzw. laborbestätigte Infektion ≥10 Jahre zurückliegt. Das minimale Intervall seit der letzten T-Impfung beträgt 4 Wochen.

Tabelle 5  
**Empfohlene Basisimpfungen gegen Pertussis in Kombination mit Diphtherie und Tetanus  
 (inklusive der zeitgleichen Impfung gegen Polio und *Haemophilus influenzae*)**  
 Stand 2017

Alter <sup>1)</sup>		Diphtherie (D / d) Tetanus (T) Pertussis (P <sub>a</sub> / p <sub>a</sub> )	<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b (Hib)	Poliomyelitis (IPV)
<b>Säuglinge</b>	2 Monate <sup>2)</sup>	DTP <sub>a</sub>	Hib	IPV
	4 Monate <sup>2)</sup>	DTP <sub>a</sub>	Hib	IPV
	6 Monate <sup>2)</sup>	DTP <sub>a</sub>	Hib	IPV
	12 Monate <sup>2)</sup>			
<b>Kinder</b>	15–24 Monate	DTP <sub>a</sub>	Hib	IPV
	4–7 Jahre	DTP <sub>a</sub> /dTp <sub>a</sub> <sup>3)</sup>		IPV
<b>Jugendliche</b>	11–15 Jahre	dTp <sub>a</sub> <sup>4)</sup>		
<b>Erwachsene</b>	25–29 Jahre	dTp <sub>a</sub> <sup>5)</sup>		
	45 Jahre	dT <sup>5)</sup>		
	65 Jahre	dT <sup>5)</sup>		

- <sup>1)</sup> Zur Präzisierung des Alters: 4–7 Jahre bedeutet vom 4. Geburtstag bis zum Tag vor dem 8. Geburtstag. Unter 7 Jahre bedeutet bis zum Tag vor dem 7. Geburtstag. Über 7 Jahre bedeutet ab dem 8. Geburtstag.
- <sup>2)</sup> Ein beschleunigtes Impfschema (Alter 2–3–4, 12–15 Monate) ist für Frühgeborene (<33 SSW) sowie für alle Säuglinge empfohlen, welche absehbar vor dem Alter von 5 Monaten eine Betreuungseinrichtung besuchen werden.
- <sup>3)</sup> Die fünfte Pertussis-Dosis sollte vorzugsweise vor Eintritt in die Schule verabreicht werden. Ab dem Alter von 4 Jahren können bei Kindern mit vollständiger Grundimmunisierung Impfstoffe mit niedrigerer Antigendosierung gegen Pertussis (p<sub>a</sub>) und Diphtherie (d) für Auffrischimpfungen verwendet werden. Aufgrund der ausgeprägteren lokalen Reaktionen wird ab dem 8. Geburtstag immer mit einer geringeren Diphtherietoxoid- und Pertussisantigendosis geimpft.
- <sup>4)</sup> Nachholimpfungen gegen Pertussis: maximal eine Dosis bei 11- bis 15-Jährigen oder 2 Dosen bei 8- bis 10-Jährigen.
- <sup>5)</sup> Auffrischimpfungen sind regulär mit 25 (dT<sub>a</sub>), 45 (dT) und 65 (dT) Jahren und danach alle 10 Jahre (dT) empfohlen. Eine einmalige Pertussisimpfung wird im Alter von 25–29 Jahren empfohlen (mindestens 2 Jahre nach der letzten dT-Impfung). Bei Patientinnen und Patienten mit einer Immunsuffizienz sind dT-Auffrischimpfungen weiterhin alle 10 Jahre empfohlen. Reisende: Kürzere Intervalle als 20 Jahre (oder 10 Jahre) können je nach Risikosituation indiziert sein (z. B. hochendemische Diphtheriegebiete, begrenzter Zugang zu medizinischer Versorgung).

## Literatur

1. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014; 349: g4219.
2. Moro PL, Cragan J, Tepper N et al. Enhanced surveillance of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccines in pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2011–2015. *Vaccine* 2016; 34 (20): 2349–53.
3. Talbot EA, Brown KH, Kirkland KB et al. The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: Experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak. *Vaccine* 2010; 28 (50): 8001–7.
4. 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(5): 315–21.
5. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO et al. Association of Tdap Vaccination With Acute Events and Adverse Birth Outcomes Among Pregnant Women With Prior Tetanus-Containing Immunizations. *JAMA* 2015; 314 (15): 1581–7.
6. Bundesamt für Gesundheit. Massnahmen zur Verhinderung und Bekämpfung von Pertussis-Ausbrüchen in Gesundheits- und Kinderbetreuungseinrichtungen zum Schutz von Säuglingen jünger als 6 Monate. *Bull BAG* 2013 (13): 188–92.
7. Bundesamt für Gesundheit. Meldung von Pertussis in Gesundheits- und Betreuungseinrichtungen mit Säuglingen jünger als 6 Monate. *Bull BAG* 2014 (49): 853.
8. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin.Microbiol.Rev.* 2005; 18 (2): 326–82.
9. Heymann DL (Hrsg.). *Control of Communicable Diseases Manual*. 19. Aufl. Washington D.C.: American Public Health Association; 2008.
10. Heininger U, Cherry JD, Stehr K et al. Comparative Efficacy of the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine and Lederle whole-cell component DTP vaccine in German children after household exposure. *Pertussis Vaccine Study Group. Pediatrics* 1998; 102: 546–53.
11. Steketee RW, Wassilak SG, Adkins W. N. Jr. et al. Evidence for a high attack rate and efficacy of erythromycin prophylaxis in a pertussis outbreak in a facility for the developmentally disabled. *J.Infect.Dis.* 1988; 157 (3): 434–40.
12. Cromer BA, Goydos J, Hackell J et al. Unrecognized pertussis infection in adolescents. *Am.J.Dis.Child* 1993; 147 (5): 575–7.
13. Long SS, Welton CJ, Clark JL. Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlates of infection and symptomatology. *J.Infect.Dis.* 1990; 161 (3): 480–6.
14. Krantz I, Alestig K, Trollfors B, Zackrisson G. The carrier state in pertussis. *Scand.J.Infect.Dis.* 1986; 18(2): 121–3.
15. Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics* 1997; 100(6): E10.
16. Zackrisson G, Taranger J, Trollfors B. History of whooping cough in nonvaccinated Swedish children, related to serum antibodies to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin. *J.Pediatr.* 1990; 116(2): 190–4.
17. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2005; 24(5 Suppl): S58.
18. Heininger U. Update on pertussis in children. *Expert.Rev.Anti.Infect.Ther.* 2010; 8(2): 163–73.
19. Heininger U, Cherry JD. Pertussis immunisation in adolescents and adults--*Bordetella pertussis* epidemiology should guide vaccination recommendations. *Expert. Opin.Biol.Ther.* 2006; 6 (7): 685–97.
20. Wirsing von König C. H., Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect.Dis.* 2002; 2(12): 744–50.
21. van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G et al. The number of deaths among infants under one year of age in England with pertussis: results of a capture/recapture analysis for the period 2001 to 2011. *Euro.Surveill* 2013; 18(9).
22. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014; 384(9953): 1521–8.
23. G.L. Mandell, J.E. Bennet, R. Dolin (Hrsg.). *Principles and practice of infectious diseases: Bordetella pertussis*. 7. Aufl. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
24. SPSU-Jahresbericht 2010. *Bull BAG* 2011(38): 817–8.
25. De Serres G, Shadmani R, Duval B et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J.Infect.Dis.* 2000; 182(1): 174–9.
26. Postels-Multani S, Schmitt HJ, Wirsing von König C. H. et al. Symptoms and complications of pertussis in adults. *Infection* 1995; 23(3): 139–42.
27. Wymann MN, Richard JL, Vidondo B, Heininger U. Prospective pertussis surveillance in Switzerland, 1991–2006. *Vaccine* 2011; 29(11): 2058–65.
28. Zouari A, Smaoui H, Kechrid A. The diagnosis of pertussis: which method to choose? *Crit Rev.Microbiol.* 2012; 38(11): 121.
29. Wendelboe AM, Van Rie A. Diagnosis of pertussis: a historical review and recent developments. *Expert Rev.Mol.Diagn.* 2006; 6(6): 857–64.
30. Guiso N, Berbers G, Fry NK et al. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 2011; 30(3): 307–12.
31. Dragsted DM, Dohn B, Madsen J, Jensen JS. Comparison of culture and PCR for detection of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* under routine laboratory conditions. *J.Med.Microbiol.* 2004; 53(Pt 8): 749–54.
32. Placebo-controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden-protective efficacy and adverse events. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet* 1988; 1(8592): 955–60.
33. Dierig A, Beckmann C, Heininger U. Antibiotic treatment of pertussis: are 7 days really sufficient? *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(4): 444–5.
34. Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm. Rep.* 2005; 54(RR-14): 1–16.
35. Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S et al. Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin. *J.Pediatr.* 1996; 129(5): 761–4.
36. Langley JM, Halperin SA, Boucher FD, Smith B. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics* 2004; 114(1): e96.
37. Lebel MH, Mehra S. Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis: a prospective, randomized, single blind trial. *Pediatr.Infect.Dis.* 2001; 20(12): 1149–54.
38. Pichichero ME, Hoeger WJ, Casey JR. Azithromycin for the treatment of pertussis. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2003; 22(9): 847–9.
39. Cramer S, Heininger U. Successful control of a pertussis outbreak in a university children's hospital. *Int J.Infect.Dis.* 2008; 12(6): e85.
40. Goins WP, Edwards KM, Vnencak-Jones CL et al. A comparison of 2 strategies to prevent infection following pertussis exposure in vaccinated healthcare personnel. *Clin.Infect.Dis.* 2012; 54(7): 938–45.
41. Leekha S, Thompson RL, Sampathkumar P. Epidemiology and control of pertussis outbreaks in a tertiary care center and the resource consumption associated with these outbreaks. *Infect.Control Hosp.Epidemiol* 2009; 30(5): 467–73.
42. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010; 85: 385–400.
43. Roush SW, Murphy TV. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA* 2007; 298(18): 2155–63.
44. Taranger J, Trollfors B, Bergfors E et al. Mass vaccination of children with pertussis toxoid--decreased incidence in both vaccinated and nonvaccinated persons. *Clin. Infect.Dis.* 2001; 33(7): 1004–10.
45. Rank C, Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis vaccine effectiveness after mass immunization of high school students in Australia. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2009; 28(2): 152–3.
46. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 2015; 85(35): 433–60.
47. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 - vaccine-preventable diseases.
48. Tozzi AE, Pandolfi E, Celentano LP et al. Comparison of pertussis surveillance systems in Europe. *Vaccine* 2007; 25(2): 291–7.
49. Jenkinson D. Whooping cough: what proportion of cases is notified in an epidemic? *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)* 1983; 287(6386): 185–6.
50. de Melker HE, Versteegh FG, Schellekens JF et al. The incidence of *Bordetella pertussis* infections estimated in the population from a combination of serological surveys. *J.Infect.* 2006; 53(2): 106–13.
51. Ward JF, Cherry JD, Chang SJ et al. *Bordetella Pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin.Infect.Dis.* 2006; 43(2): 151–7.
52. Rohani P, Drake JM. The decline and resurgence of pertussis in the US. *Epidemics*. 2011; 3(3-4): 183–8.
- 53a. Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012 – the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N.Engl.J.Med.* 2012; 367(9): 785–787.
- 53b. Cherry JD, Gornbein J, Heininger U, Stehr K. A search for serologic correlates of immunity to *Bordetella pertussis* cough illnesses. *Vaccine* 1998; 16(20): 1901–6.
54. Klein NP, Bartlett J, Fireman B et al. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics* 2013; 131(6): e1716.
55. Mooi FR, Van der Maas NA, de Melker HE. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation - two sides of the same coin. *Epidemiol Infect.* 2013; 1–10.
56. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet* 2006; 367(9526): 1926–36.
57. Schellekens J, Wirsing von König C. H., Gardner P. Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2005; 24(5 Suppl): S19.
58. Muscat M. EUVAC.Net; European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Pertussis surveillance report 2003–2007; 2009. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/pertussis\\_report\\_2003\\_2007\\_euvacnet.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/pertussis_report_2003_2007_euvacnet.pdf)
59. de Greeff SC, de Melker HE, van Gageldonk PG et al. Seroprevalence of pertussis in The Netherlands: evidence for increased circulation of *Bordetella pertussis*. *PLoS One.* 2010; 5(12): e14183.

60. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50(10): 1339–45.
61. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007; 26(4): 293–9.
62. Alexander EM, Travis S, Booms C et al. Pertussis outbreak on a neonatal unit: identification of a healthcare worker as the likely source. *J. Hosp. Infect.* 2008; 69(2): 131–4.
63. Paterson JM, Sheppard V. Nosocomial pertussis infection of infants: still a risk in 2009. *Commun. Dis. Intell. Q. Rep* 2010; 34(4): 440–3.
64. Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N et al. Sources of Infant Pertussis Infection in the United States. *Pediatrics* 2015; 136(4): 635–41.
65. Hochwald O, Bamberger ES, Rubin L et al. A pertussis outbreak among daycare children in Northern Israel: who gets sick? *Isr. Med. Assoc. J.* 2010; 12(5): 283–6.
66. Khetsuriani N, Bisgard K, Prevots DR et al. Pertussis outbreak in an elementary school with high vaccination coverage. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001; 20(12): 1108–12.
67. Bundesamt für Gesundheit. Pertussis - Sentinelia Meldungen Juni 1991 bis August 2015. *Bull BAG* 2016(8): 137–9.
68. Bundesamt für Gesundheit. Durchimpfung von 2-, 8- und 16-jährigen Kindern in der Schweiz, 2011–2013. *Bull BAG* 2015(28): 538–43.
69. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998; 16(20): 1907–16.
70. Greco D, Salmasso S, Mastrantonio P et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *Progetto Pertosse Working Group. N. Engl. J. Med.* 1996; 334(6): 341–8.
71. Edwards KM, Meade BD, Decker MD et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response. *Pediatrics* 1995; 96(3 Pt 2): 548–57.
72. Bechini A, Tiscione E, Boccalini S et al. Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers): a review of evidences and recommendations. *Vaccine* 2012; 30(35): 5179–90.
73. Gabutti G, Trucchi C, Conversano M et al. Booster vaccination: the role of reduced antigen content vaccines as a preschool booster. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 541319.
74. Ferrera G, Cuccia M, Mereu G et al. Booster vaccination of pre-school children with reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a randomized, controlled trial in children primed according to a 2+1 schedule in infancy. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8(3): 355–62.
75. Sängler R, Behre U, Krause K et al. Booster vaccination and 1-year follow-up of 4-8-year-old children with a reduced-antigen-content dTpa-IPV vaccine. *Eur J Pediatr* 2007; 166(12): 1229–36.
76. Pichichero ME, Blatter MM, Kennedy WA et al. Acellular pertussis vaccine booster combined with diphtheria and tetanus toxoids for adolescents. *Pediatrics* 2006; 117(4): 1084–93.
77. Knuf M, Zepp F, Meyer C et al. Immunogenicity of a single dose of reduced-antigen acellular pertussis vaccine in a non-vaccinated adolescent population. *Vaccine* 2006; 24(12): 2043–8.
78. Blatter M, Friedland LR, Weston WM et al. Immunogenicity and safety of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and three-component acellular pertussis vaccine in adults 19-64 years of age. *Vaccine* 2009; 27(5): 765–72.
79. 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(11): 2729–39.
80. Nilsson L, Lepp T, von SK et al. Pertussis vaccination in infancy lowers the incidence of pertussis disease and the rate of hospitalisation after one and two doses: analyses of 10 years of pertussis surveillance. *Vaccine* 2012; 30(21): 3239–47.
81. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(6): 349–55.
82. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L et al. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. *Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. Lancet* 1997; 350(9091): 1569–77.
83. Sin MA, Zenke R, Ronckendorf F et al. Pertussis outbreak in primary and secondary schools in Ludwigslust, Germany demonstrating the role of waning immunity. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28(3): 242–4.
84. Gustafsson L, Hessel L, Storsaeter J, Olin P. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. *Pediatrics* 2006; 118(3): 978–84.
85. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A et al. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(11): 1012–9.
86. Misegades LK, Winter K, Harriman K et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA* 2012; 308(20): 2126–32.
87. Wei SC, Tatti K, Cushing K et al. Effectiveness of adolescent and adult tetanus, reduced-dose diphtheria, and acellular pertussis vaccine against pertussis. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51(3): 315–21.
88. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(15): 1555–63.
89. Baxter R, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A et al. Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study. *BMJ* 2013; 347: f4249.
90. McIntyre PB, Burgess MA, Egan A et al. Booster vaccination of adults with reduced-antigen-content diphtheria, Tetanus and pertussis vaccine: immunogenicity 5 years post-vaccination. *Vaccine* 2009; 27(7): 1062–6.
91. Booy R, van der Meeren O, Ng SP et al. A decennial booster dose of reduced antigen content diphtheria, tetanus, acellular pertussis vaccine (Boostrix) is immunogenic and well tolerated in adults. *Vaccine* 2010; 29(1): 45–50.
92. Kovac M, Rathi N, Kuriyakose S et al. Immunogenicity and reactogenicity of a decennial booster dose of a combined reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and inactivated poliovirus booster vaccine (dTpa-IPV) in healthy adults. *Vaccine* 2015; 33(22): 2594–601.
93. Vandermeulen C, Theeten H, Rathi N et al. Decennial administration in young adults of a reduced-antigen content diphtheria, tetanus, acellular pertussis vaccine containing two different concentrations of aluminium. *Vaccine* 2015; 33(26): 3026–34.
94. Mertola J, Van Der Meeren, Olivier, He Q et al. Decennial administration of a reduced antigen content diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine in young adults. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51(6): 656–62.
95. Schmitt HJ, von König, C H, Neiss A et al. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA* 1996; 275(1): 37–41.
96. Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect. Dis.* 2007; 7(9): 614–24.
97. Healy CM, Munoz FM, Rench MA et al. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J. Infect. Dis.* 2004; 190(2): 335–40.
98. Van Savage J, Decker MD, Edwards KM et al. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J. Infect. Dis.* 1990; 161(3): 487–92.
99. Leuridan E, Hens N, Peeters N et al. Effect of a pre-pregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30(7): 608–10.
100. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204(4): 334–5.
101. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD et al. Immune Responses in Infants Whose Mothers Received Tdap Vaccine During Pregnancy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013.
102. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin. Infect. Dis.* 2016.
103. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of Timing of Maternal Combined Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis (Tdap) Immunization and Protection of Young Infants. *Clin. Infect. Dis.* 2012.
104. Heining U, Riffelmann M, Bar G et al. The protective role of maternally derived antibodies against *Bordetella pertussis* in young infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32(6): 695–8.
105. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012–2013. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 60(3): 333–7.
106. Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 2003; 14(3): 196–8.
107. Zepp F, Knuf M, Habermehl P et al. Safety of reduced-antigen-content tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in adolescents as a sixth consecutive dose of acellular pertussis-containing vaccine. *J. Pediatr.* 2006; 149(5): 603–10.
108. Grimprel E, Sonnenburg F von, Sängler R et al. Combined reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and polio vaccine (dTpa-IPV) for booster vaccination of adults. *Vaccine* 2005; 23(28): 3657–67.
109. Turnbull FM, Heath TC, Jalaludin BB et al. A randomized trial of two acellular pertussis vaccines (DTpa and pa) and a licensed diphtheria-tetanus vaccine (Td) in adults. *Vaccine* 2000; 19(6): 628–36.
110. Van Damme P, Burgess M. Immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in adults. *Vaccine* 2004; 22(3-4): 305–8.
111. Van der Wielen M, Van Damme P, Joossens E et al. A randomized controlled trial with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTpa) vaccine in adults. *Vaccine* 2000; 18(20): 2075–82.
112. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen. Optimierung der Auffrischimpfungen gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis (dT/dTpa) bei Erwachsenen. *Bull BAG* 2011(51): 1161–71.
113. Frampton JE, Keam SJ. Reduced-antigen, combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine, adsorbed (Boostrix) US formulation: use as a single-dose booster immunization in adolescents aged 10–18 years. *Paediatr. Drugs* 2006; 8(3): 189–95.
114. Bohle K, Davis RL, Marcy SM et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112(4): 815–20.
115. Institute of Medicine. Diphtheria Toxoid-, Tetanus Toxoid-, and Acellular Pertussis-Containing Vaccines. In: Stratton K, Ford A, Rusch E, Wright Clayton E (Hrsg.). *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*: National Academy of Sciences; 2011, 525–597.

116. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M et al. Guillain-Barre syndrome – a classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. *Clin.Rev.Allergy Immunol.* 2012; 42(2): 121–30.
117. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barre syndrome. *Drug Saf* 2009; 32(4): 309–23.
118. Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK et al. Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *Am. J.Obstet.Gynecol.* 2012; 207(1): 59–7.
119. Munoz FM, Bond NH, Maccato M et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(17): 1760–9.
120. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen. Anpassung der Impfempfehlung gegen Pertussis: für Jugendliche, Säuglinge in Betreuungseinrichtungen und schwangere Frauen. *Bull BAG* 2013(9): 118–23.
121. David ST, Hemsley MC, Pasquali PE et al. 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(6): 465–9.
122. 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(3): 195–200.
123. Knuf M, Vetter V, Celzo F et al. Repeated administration of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and poliomyelitis vaccine (dTpa-IPV; Boostrix IPV). *Hum.Vaccin.* 2010; 6(7): 554–61.
124. 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); 2006.
125. Regan AK, Tracey LE, Blyth CC et al. A prospective cohort study assessing the reactogenicity of pertussis and influenza vaccines administered during pregnancy. *Vaccine* 2016; 34(20): 2299–304.
126. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO et al. Safety of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis and Influenza Vaccinations in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 126(5): 1069–74.
127. Vermeer-de Bondt PE, Labadie J, Rumke HC. Rate of recurrent collapse after vaccination with whole cell pertussis vaccine: follow up study. *BMJ* 1998; 316(7135): 902–3.
128. Gold M, Goodwin H, Botham S et al. Re-vaccination of 421 children with a past history of an adverse vaccine reaction in a special immunisation service. *Arch.Dis.Child* 2000; 83(2): 128–31.
129. Ramsay M, Begg N, Holland B, Dalphinis J. Pertussis immunisation in children with a family or personal history of convulsions: a review of children referred for specialist advice. *Health Trends* 1994; 26(1): 23–4.
130. de Greeff SC, Lugner AK, van den Heuvel, D. M. et al. Economic analysis of pertussis illness in the Dutch population: implications for current and future vaccination strategies. *Vaccine* 2009; 27(13): 1932–7.
131. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JL. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin.Infect.Dis.* 2004; 39(1): 20–8.
132. Edmunds WJ, Brisson M, Melegaro A, Gay NJ. The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2002; 20(9–10): 1316–30.
133. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population. *Clin.Infect.Dis.* 2011; 52(2): 157–62.
134. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen, Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie, Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie. Impfung von Frühgeborenen. Richtlinien und Empfehlungen. Bern; 2009.
135. Quinn HE, Snelling TL, Macartney KK, McIntyre PB. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics* 2014; 133(3): 513–9.
136. Juretzko P, von KR, Hermann M et al. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany. *Clin.Infect.Dis.* 2002; 35(2): 162–7.
137. Bisgard KM, Rhodes P, Connelly BL et al. Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998–2001. *Pediatrics* 2005; 116(2): 285–294.