

AUS DER KINDERKLINIK UND KINDERPOLIKLINIK IM DR. VON HAUNERSCHEN
KINDERSPITAL DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Reinhardt

Reaktogenität einer Booster-Impfung mit azellulären Pertussis-Impfstoffen bei Jugendlichen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Thomas Malzer

aus
Marktrechwitz

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Johannes G. Liese, MSc

Mitberichterstatter: PD Dr. Frank Ebel

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 28.01.2010

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	7
2	HINTERGRUND	9
2.1	Pertussiserkrankung	9
2.2	Pertussisprävention	11
2.2.1	Pertussisimpfstoffe und deren Wirksamkeit	11
2.2.2	Sicherheit von Ganzkeim- und azellulären Impfstoffen	12
2.2.3	Sicherheit von aP-Impfstoffen in verschiedenen Altersstufen	13
2.2.3.1	Säuglinge (1. – 4. Impfung).....	13
2.2.3.2	Kleinkinder (5. Impfung)	14
2.2.3.3	Jugendliche (6. Impfung)	15
2.2.3.4	Erwachsene.....	16
2.2.3.5	Zusammenfassung	16
2.3	Fragestellung	16
3	ZIELE	18
4	METHODEN	20
4.1	Population	20
4.1.1	Auswahl der Probanden	20
4.1.1.1	Einschlusskriterien	20
4.1.1.2	Ausschlusskriterien	21
4.2	Untersuchungsmethoden	22
4.2.1	Studiendesign	22
4.2.2	Studienplan	22
4.3	Studien-Impfstoffe	23
4.3.1	COVAXiS®	23
4.3.2	REPEVAX®	23
4.3.3	IPV Méricieux®	24
4.4	Randomisierung	24
4.5	Definition unerwünschter Ereignisse	25
5	ERGEBNISSE	28

5.1	Studienteilnehmer	28
5.1.1	Soziodemografische Daten.....	29
5.1.2	Einhaltung des Studienprotokolls.....	29
5.2	Reaktogenität der Pertussisimpfung bei Jugendlichen.....	30
5.2.1	Lokale Reaktionen nach 5. bzw. 6. Dosis eines azellulären Impfstoffes.....	30
5.2.1.1	Lokale Reaktionen in Gruppe 1 (6. Dosis) und Gruppe 2 (5. Dosis).....	30
5.2.1.2	Große lokale Reaktion (≥ 10 cm) und Zunahme des Armumfangs	32
5.2.1.3	Lokalreaktionen in den drei unterschiedlichen Impfgruppen.....	34
5.2.1.4	Sofortreaktionen innerhalb von 15 Minuten nach der Impfung	35
5.2.2	Systemische Reaktionen.....	35
5.2.2.1	Systemische Reaktionen in Gruppe 1 (6. Dosis) und Gruppe 2 (5. Dosis)	35
5.2.2.2	Systemische Reaktionen in den drei unterschiedlichen Impfgruppen.....	36
5.2.3	Zusammenhang zwischen Gesamtreaktogenität und Zeitabstand zur letzten TD- oder Pertussisimpfung.....	39
5.2.4	Lokale Reaktionen bei sieben Probanden mit geringem Impfabstand	42
5.2.5	Sonstige unerwünschte Ereignisse	42
5.2.6	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	43
5.3	Vergleich der Reaktogenität der Pertussisimpfung bei Jugendlichen mit derjenigen bei Klein- und Schulkindern	43
6	DISKUSSION.....	47
7	ZUSAMMENFASSUNG	55
8	LITERATURVERZEICHNIS	57
9	ANHANG	61
10	DANKSAGUNG	70
11	LEBENS LAUF.....	71

Abkürzungen

aP	=	azelluläre Pertussisimpfung
BrkA	=	Bordetella resistance to killing genetic locus, frame A
CRF	=	Case Report Form
CRO	=	Clinical Research Organization
DNS	=	Desoxyribonukleinsäure
DTaP	=	Diphtherie-Tetanus-Pertussis (azellulär) Impfung
DTwP	=	Diphtherie-Tetanus-Pertussis (Ganzkeim) Impfung
FDA	=	Food and Drug Administration
FHA	=	Filamentöses Hämagglutinin
FIM	=	Fimbrien-Agglutinogene 2 und 3
FHA	=	Filament Hämagglutinin
I.E.	=	Internationale Einheiten
i.m.	=	intramuskulär
i.v.	=	intravenös
IPV	=	injizierbare Polio-Vakzine
KI	=	Konfidenzintervall
n. b.	=	nicht berechnet
PCR	=	Polymerase-Kettenreaktion
PRN	=	Pertactin
PT	=	Pertussis-Toxin
RKI	=	Robert Koch-Institut
STIKO	=	Ständige Impfkommission
TD	=	Tetanus- und Diphtherieimpfung
Tdap	=	Tetanus-Diphtherie-Pertussis (azellulär) Impfung ¹
UE	=	Unerwünschtes Ereignis
WHO	=	Weltgesundheitsorganisation
wP	=	Ganzkeim-Pertussisimpfung

¹ Reduzierter Antigenanteil für Diphtherie und Pertussis, für Auffrischimpfungen ab dem Schulalter zugelassen

1 EINLEITUNG

Pertussis (Keuchhusten) ist eine bakterielle Infektion der oberen Luftwege und wird durch den gram-negativen Erreger *Bordetella pertussis* verursacht. Hauptsymptom ist ein über mehrere Wochen anhaltender Husten. Besonders betroffen waren vor der Einführung der Pertussisimpfstoffe Säuglinge und Kleinkinder zwischen 2 und 6 Jahren, von denen viele unter schweren Hustenanfällen litten. Pertussis ist eine endemische Erkrankung, die alle 2 bis 5 Jahre einen Erkrankungsgipfel erreicht. Dieser phasenweise Verlauf scheint auch durch zunehmende Impfungen nicht verändert zu werden (Edwards 2004).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass im Jahr 2003 weltweit etwa 17,6 Millionen Menschen an Pertussis erkrankten (90 % in Entwicklungsländern) und ca. 279.000 daran starben (WHO 2005). Das WHO-Ziel einer Inzidenzrate von weniger als einem Fall pro 100.000 Einwohner in Europa bis zum Jahr 2000 konnte nicht erreicht werden. Nur Japan hat dieses Ziel bislang erreicht. Niedrige Inzidenzraten gibt es vor allem in Spanien (2,3), den USA (2,7), Frankreich (3,4) und Großbritannien (4). Besonders hohe Inzidenzraten finden sich in Australien (22–58) und in der Schweiz (180) (Tan 2005).

In Deutschland besteht eine Meldepflicht für Pertussis nur in den neuen Bundesländern. Die dortigen Durchimpfungsraten sanken nach der Wiedervereinigung vorübergehend von über 90 % auf etwa 75 % Mitte der 1990er-Jahre und stiegen danach wieder auf über 90 % an. Im selben Zeitraum stieg die Pertussis-Inzidenz von 0,4/100.000 Einwohner im Jahr 1990 über 8,6/100.000 Einwohner im Jahr 1998 zu einem Höchststand von 20,4/100.000 Einwohnern im Jahr 2000. Danach pendelte sie zwischen 11,3 und 12,3 pro 100.000 Einwohner von 2002 bis 2004 (RKI 2005, RKI 2006).

Der vom Robert Koch-Institut (RKI) von 2003 bis 2006 an 17.641 Kindern und Jugendlichen durchgeführte Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) ergab eine Lebenszeitprävalenz für eine klinisch manifeste Pertussis-Erkrankung von 8,7 %. Der stärkste Prävalenzanstieg von 4,0 % auf 12,3 % ergab sich von der Altersgruppe der 7- bis 10-Jährigen zu der der 11- bis 13-Jährigen. Im Alter von 14–17 Jahren hatte bereits jeder fünfte Jugendliche eine Keuchhusten-Erkrankung durchgemacht. In den alten Bundesländern war nach dieser Untersuchung Keuchhusten 3-mal so häufig wie in den neuen Bundesländern (Kamtsiuris 2007).

Zur Inzidenzschätzung von Pertussis bei Erwachsenen wurde von 2001 bis 2004 eine prospektive Sentinelstudie bei Hausärzten in Krefeld und Rostock durchgeführt. Dabei ergab

sich eine populationsbezogene Inzidenz von 169 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr für Krefeld und 160 pro 100.000 Einwohner und Jahr für Rostock. Dies lässt den Schluss zu, dass längerer Husten (> 14 Tage) bei Erwachsenen in etwa 10–20 % durch Pertussis verursacht ist (Riffelmann 2006).

Dies zeigt, dass Pertussis keineswegs nur eine Kinderkrankheit ist, sondern gerade in Ländern mit hohen Durchimpfungsraten in zunehmendem Maße auch Erwachsene betrifft. In den neuen Bundesländern nahm der Anteil der über 15-Jährigen im Zeitraum von 1980 bis 2003 von ca. 2 % auf über 80 % zu, während der Anteil der unter 15-Jährigen von 98 % auf 20 % sank.

Die zunehmenden Erkrankungen bei Jugendlichen und Erwachsenen erforderten eine Erweiterung des Impfschemas. Die STIKO empfahl ab dem Jahr 2000 die Impfung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 9–17 Jahren, 2005 wurde die Impfung für Erwachsene mit Kinderwunsch sowie für das Personal von Kindereinrichtungen empfohlen und 2006 kam die Empfehlung einer Auffrischimpfung bei Schulkindern (5–6 Jahre) hinzu. Da sich durch dieses erweiterte Impfschema eine steigende Zahl an mehrfach vorgeimpften Personen ergibt, ist die Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von weiteren Auffrischimpfungen daher besonders wichtig.

Zu diesem Thema wurde an der Kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie in 16 Kinderarztpraxen in Deutschland eine Phase IV-Studie zur Pertussis-Auffrischimpfung bei 10–14-jährigen Jugendlichen durchgeführt, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt werden.

2 HINTERGRUND

2.1 Pertussiserkrankung

Mehrere Komponenten wie das Pertussistoxin (PT, Exotoxin) tragen zur pathogenen Wirkung des Bakteriums bei: Das Toxin ermöglicht erstens die Anheftung an und das Eindringen in die Ziliar-Zellen des Respirationstraktes und spielt zweitens eine Rolle bei der Zell-Toxizität (Pittman 1984). Vielfach werden Antikörper gegen Pertussistoxin als die wichtigsten Vermittler des Impfschutzes angesehen. Filament-Hämagglutinin (FHA) fördert ebenfalls die Bindung und könnte auch eine immunmodulatorische Funktion haben. Es wirkt ebenfalls als starkes Antigen. Antikörper gegen FHA bei Geimpften korrelieren mit dem Impfschutz (He 1994). Weitere Komponenten sind das tracheale Zytotoxin, das die Ziliarzellen lähmt und zerstört, BrkA (*Bordetella* resistance to killing genetic locus, frame A), das *Bordetella* vor Komplement-vermittelter Zerstörung schützt sowie das hitzelabile Toxin und ein Endotoxin, deren Rollen unklar sind.

Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion, wobei der Erreger die Abwehr der Mucosa des oberen Respirationstrakts überwindet. Durch oben genannte Adhäsine (PT, FHA) gelingt die Anheftung an die Ziliarzellen (Hewlett 1997), doch der Erreger gelangt nicht in die Epithelschicht. PT dagegen dringt in die Blutbahn vor und löst damit die systemischen Effekte aus. Dies erklärt zwar die respiratorischen Symptome von Pertussis, die Pathogenese einer auftretenden Enzephalopathie bleibt allerdings unklar.

Die Diagnose kann durch Kultur, den Nachweis von Antigenen oder DNS (PCR) des Erregers oder durch Untersuchung der humoralen Immunantwort mittels Serologie erfolgen. Da der Pertussis-Erreger oft nur zu Krankheitsbeginn, wenn die Symptome noch unspezifisch sind, im oberen Nasopharynx nachweisbar ist, lässt sich die Diagnose im Direktnachweis oft nur schwer stellen. Die Methode der Wahl ist dabei trotz höheren technischen Aufwands die kulturelle Anzuchtung des Erregers nach Direktausstrich, der bei einer Studie an 1.865 Kindern in 63 Kinderarztpraxen 97 % der positiven Kulturen erfasste. Nach Versand im Transportmedium konnten lediglich 48 % der Kulturen isoliert werden (Liese 1994). In der Regel gelingt ein Direktnachweis mittels Kultur oder PCR etwa in den ersten 2–3 Wochen der Erkrankung, danach eher indirekt mittels Serologie.

Die Inkubationszeit dauert 7–10 Tage. Daran schließt sich das etwa 1–2-wöchige *Stadium catarrhale* mit relativ unspezifischen Symptomen wie Schnupfen, erhöhter Temperatur und Abgeschlagenheit an. Gerade durch diese unspezifischen Symptome ist hier die Ansteckungsgefahr am größten. Es folgt das *Stadium convulsivum* mit typischen stakkatoartigen Hustenattacken und bei Säuglingen häufig den gefürchteten Apnoen, an deren Ende das charakteristische inspiratorische Ziehen steht. Dabei kann es zum Auswürgen von zähem Schleim mit anschließendem Erbrechen kommen. Die Anfälle sind nachts häufiger und können im Extremfall 40–50-mal pro Tag auftreten. Im Blutbild zeigt sich eine deutliche Leukozytose bei relativer Lymphozytose. Schließlich geht die Krankheit ins *Stadium decrementi* über, das durch eine Abnahme der Anfallshäufigkeit und -intensität gekennzeichnet ist und ca. 3–6 Wochen andauert. Die häufigsten Komplikationen sind bakterielle Sekundärinfektionen wie Pneumonie und Otitis media, v. a. durch *Haemophilus influenza* und Pneumokokken. Bei stationär aufgenommenen Patienten kommt es neben Pneumonien (25–40 %) zu Apnoen (10–30 %), zerebralen Anfällen (2–3 %) und Enzephalopathien (0,6–2,6 %) (Hahn 1994, Liese 2003).

Eine frühzeitige antibiotische Behandlung, im optimalen Fall bereits im *Stadium catarrhale*, kann den Krankheitsverlauf verkürzen, während eine spätere Gabe (i. d. R. 3 Wochen nach Hustenbeginn) kaum Einfluss auf ihn hat. Allerdings kommt dadurch die Erregerausscheidung zum Stillstand und vermindert damit die Infektiosität des Patienten. Mittel der Wahl ist Erythromycin-Estolat über 14 Tage (Liese 2003). Andere Studien konnten jedoch zeigen, dass eine 7-tägige Gabe von Erythromycin-Estolat ebenso wirksam ist (Halperin 1997) und weniger Nebenwirkungen aufweist (Altunaiji 2007). Auch Clarithromycin und Azithromycin werden für die Behandlung empfohlen. Azithromycin findet vor allem bei Säuglingen unter einem Monat Verwendung, da hier beim Einsatz von Erythromycin die Gefahr einer hypertrophen Pylorusstenose besteht (Tiwari 2005).

Da die Therapie aufgrund der schwierigen Diagnosestellung meist zu spät beginnt, um den Krankheitsverlauf nennenswert zu beeinflussen, liegt das Hauptaugenmerk bei der Bekämpfung der Krankheit auf der Prävention und damit der Impfung. Gerade auch der Impfung von Kleinkindern, Schulkindern, Jugendlichen und Erwachsenen kommt dadurch eine große Bedeutung zu, da ungeimpfte Säuglinge, die von der Erkrankung am schwersten betroffen sind, durch die Herdenimmunität, d. h. durch eine hohe Durchimpfungsrate in der Population geschützt werden können.

2.2 Pertussisprävention

2.2.1 Pertussisimpfstoffe und deren Wirksamkeit

Vor der Entwicklung der Pertussis-Impfstoffe gab es Versuche mit passiver Immunisierung mit Pertussis-Hyperimmunglobulin i.m., die keine eindeutigen Vorteile für diese Behandlung zeigte (Balagtas 1971). Andererseits ergab eine Studie mit einer höheren Dosierung der Immunglobuline einen deutlichen Effekt auf die Dauer und die Anzahl der Hustenanfälle (Granström 1991). Eine wegen verzögerter Rekrutierung vorzeitig beendete Studie ergab bei 17 mit i.v. Immunglobulin behandelten Probanden keinen Hinweis auf einen therapeutischen Effekt (Halperin 2007).

Die ersten Ganzkeim-Impfstoffe (wP) wurden 1914 in den USA zugelassen und ab 1948 mit Diphtherie- und Tetanus-Toxoid (DTwP) kombiniert. In den 1930er-Jahren wurden eine große Zahl an experimentellen Impfstoffen entwickelt und klinische Studien durchgeführt. 1957 wurde in Großbritannien ein Ganzkeim-Pertussis-Impfstoff eingeführt, der letztlich nach einer dreifachen Grundimmunisierung einen Schutz von 80 % erreichte. Genauere Erkenntnisse über die Wirksamkeit der Ganzkeim-Impfstoffe erbrachten vor allem kontrollierte Studien, in denen die Ganzkeimimpfung mit der azellulären Impfung verglichen wurde.

Eine Vergleichsstudie an 16.780 Kindern im Alter zwischen 6 und 17 Wochen wurde 1993/1994 an 63 Kinderarztpraxen in Deutschland durchgeführt. Die Kinder erhielten im Alter von 2, 4 und 6 Monaten je nach Wunsch der Eltern einen azellulären Pertussis-Impfstoff kombiniert mit Diphtherie- und Tetanus-Toxoid (DTaP) (75 %), einen in Deutschland zugelassenen Diphtherie-Tetanus-Ganzkeimpertussis-Impfstoff (DTwP) (11 %), einen Diphtherie-Tetanus-Impfstoff (13 %) oder keine Impfung (2 %). Das Primärziel (Schutz gegen jeden Husten ≥ 7 Tage) wurde in 82 % der Fälle für den azellulären und in 96 % für den Ganzkeimimpfstoff erreicht. Das Sekundärziel (Schutz gegen anfallsartigen Husten ≥ 21 Tage) wurde bei 96 % für den azellulären und bei 97 % für den Ganzkeimimpfstoff erzielt (Liese 1997).

Ähnliches zeigte auch eine andere Studie, für die von 1991 bis 1993 10.271 Kinder im Alter von 2 bis 4 Monaten rekrutiert wurden. Hier lag der Schutz gegen jeden Husten ≥ 7 Tage bei 72 % für DTaP und 83 % für DTwP. Der Schutz gegen anfallsartigen Husten ≥ 21 Tage betrug 83 % für DTaP und 93 % für DTwP (Stehr 1998).

Eine schwedische Studie verglich 1996 die Wirksamkeit dreier verschiedener Impfstoffe an 9.829 Kindern, die im Alter von 2, 4 und 6 Monaten geimpft wurden (Gustafsson 1996). Die Wirksamkeit eines azellulären Zwei-Komponenten-Impfstoffs (PT, FHA) lag bei 58,9 %, die eines azellulären Fünf-Komponenten-Impfstoffs (PT, FHA, PRN, FIM 2 und 3) bei 85,2 % und die eines U.S.-amerikanischen Ganzkeim-Impfstoffs bei 48,3 %.

Eine Meta-Analyse über 52 Studien, die in den 1990er-Jahren durchgeführt wurden, kam zu dem Ergebnis, dass Ganzkeim-Impfstoffe im Durchschnitt eine Wirksamkeit von 78 % aufweisen – mit signifikanten Schwankungen zwischen 48 % und 92 %. Die Wirksamkeit der azellulären Impfstoffe lag insgesamt bei 73 % (67–70 % für Ein- oder Zwei-Komponenten-, 84 % für Drei-Komponenten-, 80 % für Vier-Komponenten- und 84 % für Fünf-Komponenten-Impfstoffe) (Casey 2005).

Es zeigt sich also, dass die Wirksamkeit der wP-Impfstoffe einer Variabilität unterliegt, wobei die Wirksamkeit in Deutschland hoch, ja sogar höher als die der aP-Impfung war. Der U.S.-amerikanische Kontrollimpfstoff zeigte dagegen in Schweden eine niedrigere Wirksamkeit. Die Wirksamkeit der aP-Impfstoffe ist dagegen insgesamt gut bei typischem Keuchhusten (paroxysmaler Husten > 21 Tage) und eher variabel bei unklaren Pertussis-Formen. Dabei scheinen die 5-Komponenten-Impfstoffe am wirksamsten zu sein.

2.2.2 Sicherheit von Ganzkeim- und azellulären Impfstoffen

Obwohl die Wirksamkeit der Ganzkeimimpfstoffe sehr gut war, konnte man mit deren Sicherheitsprofil nicht zufrieden sein. Der durch die immer weitere Verbreitung der Impfung verursachte Rückgang des Krankheitsbildes „Keuchhusten“, gepaart mit den realen häufigen Nebenwirkungen (Fieber, Lokalreaktionen), aber auch den unbewiesenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Ganzkeim-Impfstoffe wie Enzephalopathie oder Plötzlicher Kindstod, führten in einigen europäischen Ländern und Japan zu einem dramatischen Rückgang der Impfrate und damit zu einem Wiederanstieg der Erkrankungshäufigkeit, womit auch die durch Pertussis verursachten Todesfälle anstiegen. Daher bestand die Notwendigkeit, einen wirksamen Impfstoff zu entwickeln, dessen Sicherheitsprofil dem des bisherigen Ganzkeim-Impfstoffs überlegen war.

In Japan wurde wP aufgrund zweier Todesfälle innerhalb von 24 Stunden nach der Impfung ausgesetzt und im Herbst 1981 der erste azelluläre Pertussisimpfstoff eingeführt. Am 31. Juli 1996 wurde in den USA der erste azelluläre Pertussis-Impfstoff durch die FDA zugelassen.

Eine Analyse des *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) für die Jahre 1995 bis 1998 zeigt einen Rückgang von weniger schweren Ereignissen von 1.652 (1995) auf 357 (1998, 1. Hj.). Schwerwiegende Ereignisse reduzierten sich von 334 (1995) auf 93 (1998, 1. Hj.). Da in diesem Zeitraum der azelluläre Impfstoff nach und nach den Ganzkeim-Impfstoff ersetzte, nehmen die Autoren an, dass diese Zahlen auf die bessere Verträglichkeit der azellulären Impfstoffe zurückzuführen sind (Braun 2000).

In einer Vergleichsstudie in den USA wurden 1995 2.200 Kinder im Alter von 2, 4 und 6 Monaten mit 13 verschiedenen azellulären und zwei Ganzkeim-Impfstoffen geimpft. Dabei zeigte sich für die azellulären Impfstoffe eine signifikant niedrigere Häufigkeit und Schwere für alle erfassten Impfreaktionen wie z. B. Fieber, Rötung, Schwellung oder Schmerz sowie weit weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Beispielsweise trat eine Schwellung > 20 mm bei 4,2 % der Kinder mit azellulärem Impfstoff und bei 22,4 % der Kinder mit Ganzkeim-Impfstoff auf. Starke Schmerzen hatten 0,4 % der Kinder nach der azellulären Impfung, aber 14,3 % nach der Ganzkeim-Impfung. Ähnliche Verhältnisse ergaben sich auch für Rötungen > 20 mm (3,3 %, 16,4 %), starkes Unwohlsein (4,7 %, 12,4 %), Appetitlosigkeit (21,7 %, 35,0 %) oder für die Notwendigkeit der Einnahme von Antipyretika (55,9 %, 83,3 %) (Decker 1995).

Es zeigte sich also, dass die azellulären Impfstoffe ein weit besseres Sicherheitsprofil aufwiesen als die Ganzkeim-Impfstoffe. Die ersten Untersuchungen gab es für die dreifache Primärimmunisierung von Säuglingen im Alter von etwa 2, 4 und 6 Monaten. Doch auch das Sicherheitsprofil der neuen Impfstoffe als Booster-Impfung wurde untersucht.

2.2.3 Sicherheit von aP-Impfstoffen in verschiedenen Altersstufen

2.2.3.1 Säuglinge (1.–4. Impfung)

Wie unter 2.2.2 bereits beschrieben, war die Sicherheit der azellulären Impfstoffe bei der dreifachen Grundimmunisierung der der Ganzkeimimpfstoffe überlegen. Auch nach der dritten Impfung wurden bei den azellulären Impfstoffen eine niedrigere Reaktogenität beobachtet als bei den Ganzkeim-Impfstoffen.

Das zeigte beispielsweise auch eine Studie im Jahr 1994 an 480 gesunden Neugeborenen, die entweder drei azelluläre (DTaP, 3 Pertussis-Komponenten) oder drei Ganzkeim-Dosen Pertussis-Impfstoff erhielten (Podda 1994). Über alle drei Impfungen betrachtet waren auch hier die Reaktionen beim azellulären Impfstoff weniger stark. Beispielsweise trat bei 5,3 %

der azellulär Geimpften Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ auf, was bei den Kindern, die den Ganzkeim-Impfstoff erhielten, in 17,9 % der Fälle beobachtet wurde. Auch trat lediglich bei 10,2 % der Kinder in der ersten Gruppe eine Schwellung auf, was bei 25,6 % nach der Ganzkeim-Impfung der Fall war. Auch gab es in der aP-Gruppe nur eine geringe Zunahme der Impfreaktionen mit zunehmender Anzahl der Impfungen. Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ zeigte sich bei 2,0 % nach der ersten, bei 9,3 % nach der zweiten und bei 4,6 % nach der dritten azellulären Impfung. Eine Schwellung trat bei 9,1 % nach der ersten, bei 12,7 % nach der zweiten und bei 8,9 % nach der dritten Impfung auf. Dies steht im Gegensatz zu oben genannter Studie von Decker (Decker 1995), die sehr wohl eine Zunahme der Reaktogenität mit zunehmender Anzahl von Dosen feststellte.

Auch für die erste Boosterung, die von der STIKO im Alter von 11 bis 14 Monaten empfohlen wird, wurden Studien zur Reaktogenität der azellulären Impfstoffe durchgeführt. 1.293 Kinder im Alter zwischen 15 und 20 Monaten, die zuvor entweder drei Dosen eines azellulären Pertussisimpfstoffs in Kombination mit einer Diphtherie- und Tetanus-Impfung (DTaP) oder einen Ganzkeim-Pertussisimpfstoff (wP) erhalten hatten, wurden entweder mit DTaP oder DTwP geimpft. Ebenso wie bei der Grundimmunisierung zeigte sich eine niedrigere Rate von lokalen (Rötung: 29,5 %, 56,3 %; Schwellung: 23,2 %, 43,8 %) und systemischen (Fieber $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$: 22,6 %, 31,3 %) Reaktionen für DTaP im Vergleich zu DTwP. Dies galt sowohl für Kinder, die mit DTaP vorgeimpft waren, als auch für Kinder, die zuvor DTwP erhalten hatten. Es zeigte sich aber auch die Tendenz einer zunehmenden Reaktogenität bei steigender Anzahl der Impfungen (Pichichero 1997).

2.2.3.2 Kleinkinder (5. Impfung)

Auch die Reaktogenitäten einer fünften Impfung mit DTwP und DTaP wurden untersucht. Kinder zwischen 4 und 6 Jahren erhielten entweder DTaP oder DTwP, nachdem ihnen vorher entweder 4 DTaP- oder 4 DTwP-Dosen verabreicht worden waren. Dabei ergaben sich drei Gruppen: Kinder, die fünf Mal DTaP bekommen hatten, solche, die mit wP grundimmunisiert worden waren und DTaP als vierte und fünfte Dosis bekommen hatten sowie Kinder, die alle fünf Dosen als wP erhielten. Dabei zeigten sich in der letzten Gruppe (5x wP) die häufigsten Reaktionen. Reizbarkeit (40,0 %), Rötung (90,0 %) und Schmerz (100,0 %) waren in dieser Gruppe etwa doppelt so häufig wie in den anderen beiden (5x DTaP: 24,7 %, 45,7 %, 56,6 %; 3x DTwP + 2x DTaP: 20,4 %, 42,9 %, 67,4 %). Vor allem die Lokalreaktionen Schwellung, Rötung und Schmerz zeigten sich erneut häufiger nach der fünften im Vergleich zur vierten

Dosis, allerdings waren die systemischen Reaktionen Fieber und Reizbarkeit nach der fünften Dosis (4,0 %, 23,4 %) seltener als nach der vierten (17,7 %, 32,0 %) (Pichichero 2000). Dies könnte auf die vermutete Pathophysiologie der Lokalreaktionen zurückzuführen sein. Dabei handelt es sich wohl um eine Typ III Immunreaktion vom Arthus-Typ, bei der sich zunächst Antikörper (IgG) gegen ein lösliches Antigen bilden. Bei erneuter Exposition diffundieren Antikörper ins Gewebe und bilden an der Impfstelle Immunkomplexe, die den Ausgangspunkt für eine lokale Entzündungsreaktion bilden. Da Schwellungen des gesamten Arms mit zunehmender Zahl von DTaP-Impfungen häufiger auftraten, wurden daraufhin die Tdap-Impfstoffe mit reduziertem Antigen-Anteil entwickelt.

Da in den industrialisierten Ländern der wP-Impfstoff nach und nach durch den DTaP-Impfstoff ersetzt wurde, stellte sich vor allem die Frage, wie sich die Reaktogenität verhält, wenn fünfmal DTaP verabreicht wird. Eine Studie an 580 Kindern im Alter von 4 bis 6 Jahren zeigte erneut eine Zunahme der Lokalreaktionen Rötung und Schwellung von 38,7 % bzw. 21,7 % nach der vierten Dosis auf etwa 60 % nach der fünften Dosis. Gleichzeitig verringerten sich die systemischen Reaktionen Fieber und Unwohlsein von 25,0 % auf 3,8 % bzw. von 24,9 % auf 19,7 % (Liese 2001).

2.2.3.3 Jugendliche (6. Impfung)

Zur Reaktogenität der sechsten Dosis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren liegen relativ wenige Daten vor, da diese 5-fach vorgeimpften Kinder erst jetzt ins Jugendalter kommen und die 6. Impfung erst seit kurzem empfohlen wird. Eine amerikanische Studie von 2006 hat 229 Jugendliche nach der sechsten Impfung (Tdap) untersucht. In Gruppe 1 waren 26 Probanden, die fünf Mal DTaP erhalten hatten, in Gruppe 2 157 Probanden, die vorher fünf, vier oder drei Dosen DTWP und folglich keine, eine oder zwei Dosen DTaP erhalten hatten. Rötungen und Schwellungen traten in Gruppe 1 wesentlich seltener (23,1 %, 7,7 %) als in Gruppe 2 (38,6 %, 34,1 %) auf. Bei Schmerz lag Gruppe 1 mit 76,9 % etwas über Gruppe 2 mit 73,9 %. Ebenso für Fieber > 38° C, das bei 7,7 % in Gruppe 1 und in 6,8 % in Gruppe 2 auftrat (Pichichero 2006).

Eine deutsche Studie untersuchte die Reaktogenität einer sechsten Tdap-Impfung an 319 Jugendlichen, die zuvor entweder fünf Mal DTaP oder vier Mal DTaP plus einen weiteren azellulären Pertussis-Impfstoff erhalten hatten. Dabei waren bei denselben Probanden Rötung (47,7 %) und Schwellung (38,9 %) nach der sechsten Impfung seltener als nach der fünften Impfung (55,2 %, 52,6 %). Nach der sechsten Dosis berichteten die Probanden dagegen

häufiger über Schmerzen (62,2 %) im Vergleich zur fünften Dosis (55,2 %). Insgesamt wurde die sechste Dosis Tdap jedoch gut vertragen (Zepp 2006).

2.2.3.4 Erwachsene

1993 untersuchte eine amerikanische Studie die Sicherheit von DTaP im Erwachsenenalter. Da bei diesen Probanden noch keine regulären Impfungen mit DTaP durchgeführt worden waren, waren somit alle Probanden mit wP vorgeimpft. Diese Studie zeigte eine gute Verträglichkeit des azellulären Impfstoffs, der in vier verschiedenen Dosierungen verabreicht wurde (Edwards 1993).

Bei einer weiteren Studie aus dem Jahr 2000 wurden 104 gesunde Erwachsene, die vorher nicht geimpft waren und 103 gesunde Erwachsene, die vorher ≥ 4 wP-Impfungen erhalten hatten, mit einer Dosis eines azellulären Pertussis-Impfstoffs geimpft. Dabei zeigten sich Rötungen > 20 mm bei 2,9 %/1,0 % der Nicht-Vorgeimpften bzw. Vorgeimpften und Schwellungen > 20 mm bei 6,8 % und 1,0 % (Schmitt 2000).

2.2.3.5 Zusammenfassung

Die vielen unterschiedlichen Studien zeigen zunächst einmal, dass die azellulären Impfstoffe im Vergleich mit den Ganzkeim-Impfstoffen zu weniger lokalen und systemischen Reaktionen führen. Dies trifft auch auf die Boosterung im Alter von 11 bis 14 Monaten zu. Während die systemischen Reaktionen auch bei rein azellulären Vorimpfungen niedrig bleiben, zeigte sich bei der 5. Impfung im Kleinkinderalter, dass lokale Reaktionen mit zunehmender Häufigkeit der DTaP-Verabreichung zunahmen. Vor allem große lokale Schwellungen, die sich auf den gesamten Arm ausbreiteten, nahmen zu. Dies führte zur Entwicklung und Einführung des Antigen-reduzierten Tdap-Impfstoffs, bei dem diese Reaktionen auch bei der 6. Impfung seltener auftraten.

2.3 Fragestellung

Pertussis bleibt nach wie vor eine ernst zu nehmende und häufige Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen, aber auch bei Erwachsenen. Die Empfehlung einer dritten Auffrischung für Jugendliche im Alter von 9–17 Jahren durch die STIKO im Sommer 2000 und die zunehmende Verwendung der DTaP-Impfstoffe seit mehr als 10 Jahren führen nun dazu, dass erstmals Jugendliche, die ausschließlich DTaP vorgeimpft sind, eine sechste Pertussis-Impfung erhalten, bei der nun der Antigen-reduzierte Tdap-Impfstoff zum Einsatz kommt.

2 Hintergrund

Hierbei stellt sich die Frage nach der Verträglichkeit bei 5-fach azellulärer Vor-Impfung einerseits und gemischter wP/aP Vor-Impfung andererseits; insbesondere, da in allen Studien eine zunehmende Reaktogenität bei zunehmender Anzahl der azellulären DTaP-Impfungen gezeigt wurde. Um dem entgegen zu wirken, kommt nun bei der 6. Impfung der Antigen-reduzierte Tdap-Impfstoff zum Einsatz.

3 ZIELE

Bisher sind nur wenige Daten über Jugendliche vorhanden, die ausschließlich mit aP-Impfstoffen vorgeimpft wurden. Daher ist es unklar, ob es einen Unterschied in der Reaktogenität gibt, wenn Patienten rein aP oder gemischt wP/aP vorgeimpft sind. Zusätzlich ist die Reaktogenität einer 6. Dosis azellulären Pertussis-Impfstoffs nach 5 vorhergehenden Dosen noch nicht bekannt, da die meisten der Kinder, die fünf Dosen azellulären Impfstoff erhalten haben, noch nicht das entsprechende Alter für eine Boosterung im Jugendalter erreicht haben. Die Kohorte einer vorangegangenen Studie zur Sicherheit einer 5. DTaP-Impfung an 580 Kindern in 24 deutschen Kinderarztpraxen (Liese 2001) bot daher eine ausgezeichnete Gelegenheit zur Beantwortung dieser relevanten Fragen.

Zum ersten Mal konnten lokale und systemische Reaktionen in den folgenden zwei Gruppen untersucht werden: Gruppe 1, bestehend aus Personen, die zuvor fünf Dosen eines DTaP-Impfstoffs erhalten hatten und Gruppe 2, bestehend aus Vergleichspersonen desselben Alters, die zuvor als Kleinkinder eine primäre Immunisierung mit drei Dosen wP-Impfstoff und in der Folge mindestens eine 4. Pertussis-Impfung – aP oder wP – erhalten hatten.

Die Ziele der Studie waren folgende:

- Beschreibung und Charakterisierung lokaler und systemischer unerwünschter Ereignisse, die nach der 5. oder 6. Pertussis-Impfung mit Tdap (COVAXIS®) oder Tdap-IPV (REPEVAX®) in zwei Gruppen jugendlicher Probanden auftraten:
 - Gruppe 1: Jugendliche zwischen 10 und 14 Jahren, die in einer Vorgängerstudie fünf Dosen DTaP (BIKEN®) mit 2, 4, 6 und 15–20 Monaten sowie mit 4–6 Jahren erhalten hatten
 - Gruppe 2: Jugendliche im selben Alter, die drei Dosen eines wP-Pertussis-Impfstoffs und mindestens eine 4. Impfung mit aP oder wP zwischen dem 2. und 7. Lebensjahr erhalten hatten
- Beschreibung und Charakterisierung lokaler und systemischer unerwünschter Ereignisse nach der Impfung mit Tdap oder Tdap-IPV im Vergleich zur Reaktogenität nach der fünften Dosis DTaP in derselben Population (nur Gruppe 1).

Die Studie hatte folgende Endpunkte:

- Auftreten, Beginn, Dauer, Schweregrad (leicht, mittel, schwer) und Komplikationen (schwerwiegend/nicht-schwerwiegend) von abgefragten lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle innerhalb von 14 Tagen nach Impfung
- Auftreten, Beginn, Dauer, Schweregrad und Komplikationen von abgefragten systemischen Reaktionen innerhalb von 14 Tagen nach Impfung
- Auftreten, Art, Beginn, Dauer, Schweregrad und Zusammenhang zur Impfung von allen nicht-abgefragten unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von Tag 0 bis Tag 28.

4 METHODEN

4.1 Population

16 niedergelassene Kinderärzte in Deutschland, die an der Vorgängerstudie (siehe 2.2.3.2, Liese 2001) teilgenommen hatten, sowie die Ambulanz der Kinderklinik der LMU München rekrutierten die Probanden. Gruppe 1 bestand aus Probanden der Vorgängerstudie, die kontaktiert werden konnten und für die eine Pertussis-Auffrischung laut STIKO empfohlen war. Gruppe 2 bestand aus 10–14-jährigen Jugendlichen, die:

- mindestens drei Dosen Pertussis-wP-Impfstoff als Säuglinge und
- mindestens eine Pertussis-Booster-Impfung (aP oder wP) zwischen ihrem 2. und 7. Lebensjahr erhalten hatten und
- für die zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine azelluläre Pertussis-Impfung laut STIKO empfohlen war.

4.1.1 Auswahl der Probanden

4.1.1.1 Einschlusskriterien

- Eignung für die Impfung mit REPEVAX[®] oder COVAXIS[®] gemäß der deutschen Impfempfehlung für eine azelluläre Pertussis-Auffrischung im Alter von 9–17 Jahren. Die letzte Pertussisimpfung mehr als 5 Jahre zurückliegend.
- Unterschriebene und datierte Einverständnis- oder Zustimmungserklärung, die vor der ersten Studienhandlung eingeholt wird.
- Gute Gesundheit auf Basis der Krankengeschichte und darauf ausgerichteter körperlicher Untersuchung.
- Verfügbarkeit für die Dauer der Studie.
- Der Proband (und ein Elternteil oder Sorgeberechtigter) kann lesen und schreiben, versteht die Studiendokumente und ist geistig in der Lage, das Einverständnis/die Zustimmung zu erteilen.
- Weibliche Probanden dürfen bei Studieneintritt nicht schwanger sein bzw. eine Schwangerschaft vermuten und während der Studie keine Schwangerschaft planen.

- Entweder vorherige Teilnahme an der Vorgängerstudie (Gruppe 1) oder 10 bis 14 Jahre alt mit dokumentierten 3 Dosen Tetanus-, Diphtherie- und wP-Pertussis-Impfung im ersten Lebensjahr sowie mindestens eine Folgeimpfung gegen Pertussis zwischen dem 2. und 7. Lebensjahr (Gruppe 2).
- Telefonzugang.
- Orale Temperatur vor der Impfung $< 38,0^{\circ} \text{C}$.

4.1.1.2 Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Bekannte oder vermutete primäre oder erworbene Immunschwäche.
- Bösartige Erkrankung, Hyposensibilisierung oder immunsuppressive Therapie.
- Erhalt einer Pertussis-, Diphtherie- oder Tetanus-Impfung innerhalb der letzten 5 Jahre.
- Jede instabile chronische Erkrankung, einschließlich bösartige und kardiopulmonale Erkrankungen, renale, endokrinologische, hämatologische o. hepatische Dysfunktion.
- Bekannte neurologische Störung oder aktives Anfallsleiden (auch unter Medikation).
- Ärztlich diagnostizierte Pertussis-Erkrankung innerhalb der letzten 10 Jahre.
- Erhalt von Blutprodukten oder Immunglobulin innerhalb der letzten 3 Monate.
- Bekannte oder vermutete Allergie gegen einen der Impfstoffe oder eine ihrer Komponenten.
- Tägliche Anwendung nicht-steroidaler anti-inflammatorischer Substanzen.
- Impfung in den letzten 30 Tagen vor Studienbeginn oder geplante Impfung innerhalb von 28 Tagen nach der Studienimpfung.
- Abhängigkeit (Alkoholismus, intravenöser Drogengebrauch).
- Bekannte oder vermutete akute respiratorische Erkrankung mit aktiven Symptomen, einschließlich eines oder mehrere der folgenden: Rhinorrhö, Husten, Pharyngitis, respiratorische Probleme (Stridor, Kurzatmigkeit).
- Jeder Zustand, der aus Sicht des Prüfarztes ein Gesundheitsrisiko darstellen oder die Evaluierung der Impfung beeinträchtigen könnte.
- Sofortige Anaphylaxie, Enzephalopathie innerhalb von 7 Tagen oder Krampfanfall innerhalb von 3 Tagen nach einer Diphtherie-, Tetanus- oder Pertussisimpfung.
- Geplante Teilnahme an einer anderen Studie.
- Thrombozytopenie oder Bluterkrankheit, die eine Kontraindikation für eine i.m.-Injektion darstellen.

4.2 Untersuchungsmethoden

4.2.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine randomisierte, nicht-verblindete, multi-zentrische, post-marketing Phase IV-Studie zur Evaluation von Impfreaktionen nach Gabe eines Antigen-reduzierten Tdap-Impfstoffs mit oder ohne Polio-Komponente an Personen, die zuvor sowohl aP als auch wP geimpft wurden.

Vor dem Einschluss des ersten Probanden wurde das Studienprotokoll beim Paul-Ehrlich-Institut sowie bei der Ethikkommission der LMU München eingereicht und genehmigt. Die Durchführung erfolgte gemäß AMG und der Deklaration von Helsinki. Die Studie wurde von der Firma sanofi pasteur Inc. finanziell unterstützt.

4.2.2 Studienplan

Die Rekrutierung erfolgte wie unter 4.1 beschrieben. Die vorhergehenden Impfungen gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis wurden von allen Probanden anhand des Impfbuchs erfasst. Innerhalb jeder Gruppe wurden die Probanden 1:1 in zwei unterschiedliche Impfgruppen randomisiert. Die eine erhielt eine Dosis Tdap-IPV in den linken Arm, die andere eine Dosis Tdap in den linken und eine Dosis eines trivalenten inaktivierten Polioimpfstoffs (IPV) in den rechten Arm. Die Polioimpfung erfolgte nicht, wenn der Proband bereits die von der STIKO empfohlenen Polio-Impfungen erhalten hatte.

Den Probanden und ihren Eltern/Erziehungsberechtigten wurde erklärt, worauf sie nach der Impfung achten sollten und wie die abgefragten lokalen und systemischen Ereignisse während der 14 Tage nach der Impfung täglich in ein zur Verfügung gestelltes Tagebuch einzutragen sind. Zusätzlich zu den abgefragten unerwünschten Ereignissen notierten die Probanden täglich, ob ihr linker Oberarm eine merkliche allumfassende Schwellung aufwies. Falls dem so war, wurde der Umfang des linken und rechten Oberarms gemessen und im Tagebuch notiert.

Nach 14 Tagen schickten die Probanden oder ihre Eltern/Erziehungsberechtigten das ausgefüllte Tagebuch per Post an die Conreso GmbH (Neuhauser Str. 47, 80331 München), die die Studie durchführte. Von Tag 15 bis Tag 28 benutzten die Probanden oder ihre Eltern/Erziehungsberechtigten eine Erinnerungshilfe, auf der eventuell auftretende nicht-abgefragte unerwünschte Ereignisse notiert wurden.

4.3 Studien-Impfstoffe

4.3.1 COVAXiS®

COVAXiS® ist ein Tetanus-Diphtherie-azellulärer 5-Komponenten Pertussis-Impfstoff (Tdap) mit reduzierten Diphtherie- und aP-Antigenen, zugelassen in Deutschland als Auffrischimpfung ab dem vollendeten 10. Lebensjahr.

Eine Impfdosis (0,5 ml) enthält:

Arzneilich wirksame Bestandteile:

Gereinigtes Tetanus-Toxoid	mind. 20 I.E. (5 Lf)
Gereinigtes Diphtherie-Toxoid	mind. 2 I.E. (2 Lf)
Pertussis-Antigene	
Gereinigtes Pertussis-Toxoid (PT)	2,5 µg
Gereinigtes filamentöses Hämagglutinin (FHA)	5 µg
Gereinigte Fimbrien-Agglutinogene 2 und 3 (FIM)	5 µg
Gereinigtes Pertactin (PRN)	3 µg
Aluminiumphosphat als Adsorbens	0,33 mg

Hilfsstoffe:

2-Phenoxyethanol als Konservierungsmittel, Wasser für Injektionszwecke

4.3.2 REPEVAX®

REPEVAX® ist ein Tetanus-Diphtherie-azellulärer 5-Komponenten Pertussis-inaktivierter Poliomyelitis-Impfstoff (Tdap-IPV) mit reduzierten Diphtherie- und aP-Antigenen, zugelassen in Deutschland als Auffrischimpfung ab dem vollendeten 3. Lebensjahr.

Eine Impfdosis (0,5 ml) enthält:

Arzneilich wirksame Bestandteile:

Gereinigtes Tetanus-Toxoid	mind. 20 I.E. (5 Lf)
Gereinigtes Diphtherie-Toxoid	mind. 2 I.E. (2 Lf)
Pertussis-Antigene	
Gereinigtes Pertussis-Toxoid (PT)	2,5 µg
Gereinigtes filamentöses Hämagglutinin (FHA)	5 µg
Gereinigte Fimbrien-Agglutinogene 2 und 3 (FIM)	5 µg
Gereinigtes Pertactin (PRN)	3 µg

Inaktivierte Polioviren Typ 1	40 D-Antigen-Einheiten
Inaktivierte Polioviren Typ 2	8 D-Antigen-Einheiten
Inaktivierte Polioviren Typ 3	32 D-Antigen-Einheiten
Aluminiumphosphat als Adsorbens	0,33 mg

Sonstige Bestandteile:

Phenoxyethanol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

Restmengen aus der Herstellung: Formaldehyd, Glutaraldehyd, Streptomycin, Neomycin, Polymyxin B

4.3.3 IPV Mériex®

IPV Mériex® ist ein inaktiverter Poliomyelitis-Impfstoff (IPV), zugelassen in Deutschland zur Grundimmunisierung ab dem vollendeten 2. Lebensmonat sowie als Auffrischimpfung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen entsprechend den aktuellen STIKO-Empfehlungen.

Eine Impfdosis (0,5 ml) enthält:

Arzneilich wirksame Bestandteile:

Inaktivierte Polioviren Typ 1	40 D-Antigen-Einheiten
Inaktivierte Polioviren Typ 2	8 D-Antigen-Einheiten
Inaktivierte Polioviren Typ 3	32 D-Antigen-Einheiten

Sonstige Bestandteile:

2-Phenoxyethanol, Ethanol, Formaldehyd, Medium 199 ohne Phenolrot, möglicherweise in Spuren vorhanden: Neomycin, Streptomycin und Polymyxin B (Restmengen aus der Herstellung)

4.4 Randomisierung

Jeder Proband erhielt eine Probandennummer, bestehend aus der Zentrumsnummer (1–17) und einer zweistelligen fortlaufenden Nummer, wobei die Zahlen 01–49 für Gruppe 1 und 50–99 für Gruppe 2 vergeben wurden.

Die Impfstoffzuteilung (Tdap/Tdap-IPV) erfolgte mittels einer Rubbelliste, auf der der Prüf- arzt das Feld der entsprechenden Nummer freilegte und so den Impfstoff für den entsprechenden Probanden feststellte.

4.5 Definition unerwünschter Ereignisse

Die folgenden Parameter wurden von den Probanden erfasst:

- Auftreten, Beginn, Dauer, Schweregrad und Bedeutung (schwerwiegend/nicht-schwerwiegend) der folgenden abgefragten Lokalreaktionen an der Injektionsstelle von Tag 0 bis Tag 14:
 - Schmerz an der Impfstelle
 - Rötung der Impfstelle
 - Schwellung der Impfstelle
 - Differenz des Oberarmumfangs im Falle einer Schwellung des gesamten Oberarms
- Auftreten, Beginn, Dauer, Schweregrad und Bedeutung (serious/non-serious) der folgenden abgefragten systemischen Reaktionen von Tag 0 bis Tag 14:
 - Fieber
 - Kopfschmerz
 - Unwohlsein
 - Myalgie
- Auftreten, Art, Beginn, Dauer, Schweregrad, Zusammenhang zur Impfung und Bedeutung (schwerwiegend/nicht-schwerwiegend) von allen nicht-abgefragten (spontanen) unerwünschten Ereignissen vom ersten Kontakt (Tag 0) bis zum dritten Kontakt (Tag 28–35).
- Auftreten, Art, Beginn, Dauer, Schweregrad und Zusammenhang zur Impfung aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während des kompletten Studienzeitraums.

Tabellen 4.1 und 4.2 zeigen die Definitionen und Unterteilungen der abgefragten Lokal- und systemischen Reaktionen, die in Tagebuch und CRF aufgeführt waren, und deren Schweregrade.

TABELLE 4.1: ABGEFRAGTE LOKALREAKTIONEN: DEFINITIONEN, TERMINOLOGIE UND SCHWEREGRADE

	Schmerz	Rötung	Schwellung	Differenz im Armumfang
Definition	Siehe Schweregrad-Skala	Vorhandensein einer Rötung, einschließlich des ungefähren Punkts des Nadeleintritts	Schwellung an oder nahe der Impfstelle. Schwellungen oder Ödeme werden durch eine Flüssigkeitsinfiltration im Gewebe verursacht und können, abhängig vom zur Verfügung stehenden Verteilungsraum, entweder weich (typisch) oder fest (weniger typisch) sein, und können daher am besten durch die Größe der Schwellung beschrieben werden.	Eine Schwellung des gesamten Arms wurde nach einigen Impfungen beobachtet. Falls der linke Arm im Vergleich zum rechten merklich geschwollen erscheint, werden der Umfang des linken Arms (am Punkt der maximalen Schwellung) und der Umfang des rechten Arms (an der gleichen anatomischen Stelle) gemessen und notiert.
Schweregrade	<u>Leicht</u> : Gut toleriert <u>Mittel</u> : Ausreichend unangenehm, um normales Verhalten oder Aktivitäten zu beeinflussen <u>Schwer</u> : Behindernd, verhindert die Durchführung üblicher Aktivitäten oder macht eine medizinische Behandlung nötig oder führt zur Krankschreibung	<u>Leicht</u> : < 2,5 cm <u>Mittel</u> : ≥ 2,5 bis < 5 cm <u>Schwer</u> : ≥ 5 cm	<u>Leicht</u> : < 2,5 cm <u>Mittel</u> : ≥ 2,5 bis < 5 cm <u>Schwer</u> : ≥ 5 cm	<u>Leicht</u> : < 2,5 cm <u>Mittel</u> : ≥ 2,5 bis < 5 cm <u>Schwer</u> : ≥ 5 cm

TABELLE 4.2: ABGEFRAGTE SYSTEMISCHE REAKTIONEN: DEFINITIONEN, TERMINOLOGIE UND SCHWEREGRADE

	Fieber	Kopfschmerz	Unwohlsein	Myalgie
Definition	Orale Temperatur ≥ 37,5° C	Schmerzen oder Beschwerden im Kopf oder an der Kopfhaut (keine Migräne!)	Allgemeines Krankheitsgefühl. Unwohlsein bedeutet allgemeine Unannehmlichkeiten, Krankheit oder ein Mangel an Wohlbefinden, das in Zusammenhang mit einem Krankheitsstadium stehen kann. Es kann von einem Gefühl der Erschöpfung oder mangelnder Energie begleitet werden, so dass die normalen Tätigkeiten nicht mehr erledigt werden können.	Muskelschmerzen sind häufig und können mehr als einen Muskel gleichzeitig betreffen. Muskelschmerzen können auch das weiche Gewebe, das die Muskeln umgibt, mit einbeziehen. Diese Strukturen, die oft als Bindegewebe bezeichnet werden, bestehen aus Bändern, Sehnen und Faszien. Dies bezieht sich nicht auf Muskelschmerz an der Injektionsstelle, der als lokaler Schmerz erfasst werden sollte.
Schweregrade	<u>Leicht:</u> ≥ 37,5° C – 38,0° C Oral <u>Mittel:</u> ≥ 38,1° C – 39,0° C Oral <u>Schwer:</u> ≥ 39,1° C Oral	<u>Leicht:</u> Merklich, aber ohne Einfluss auf die täglichen Aktivitäten <u>Mittel:</u> Beeinflusst die täglichen Aktivitäten <u>Schwer:</u> Verhindert die täglichen Aktivitäten	<u>Leicht:</u> Merklich, aber ohne Einfluss auf die täglichen Aktivitäten <u>Mittel:</u> Beeinflusst die täglichen Aktivitäten <u>Schwer:</u> Verhindert die täglichen Aktivitäten	<u>Leicht:</u> Merklich, aber ohne Einfluss auf die täglichen Aktivitäten <u>Mittel:</u> Beeinflusst die täglichen Aktivitäten <u>Schwer:</u> Verhindert die täglichen Aktivitäten

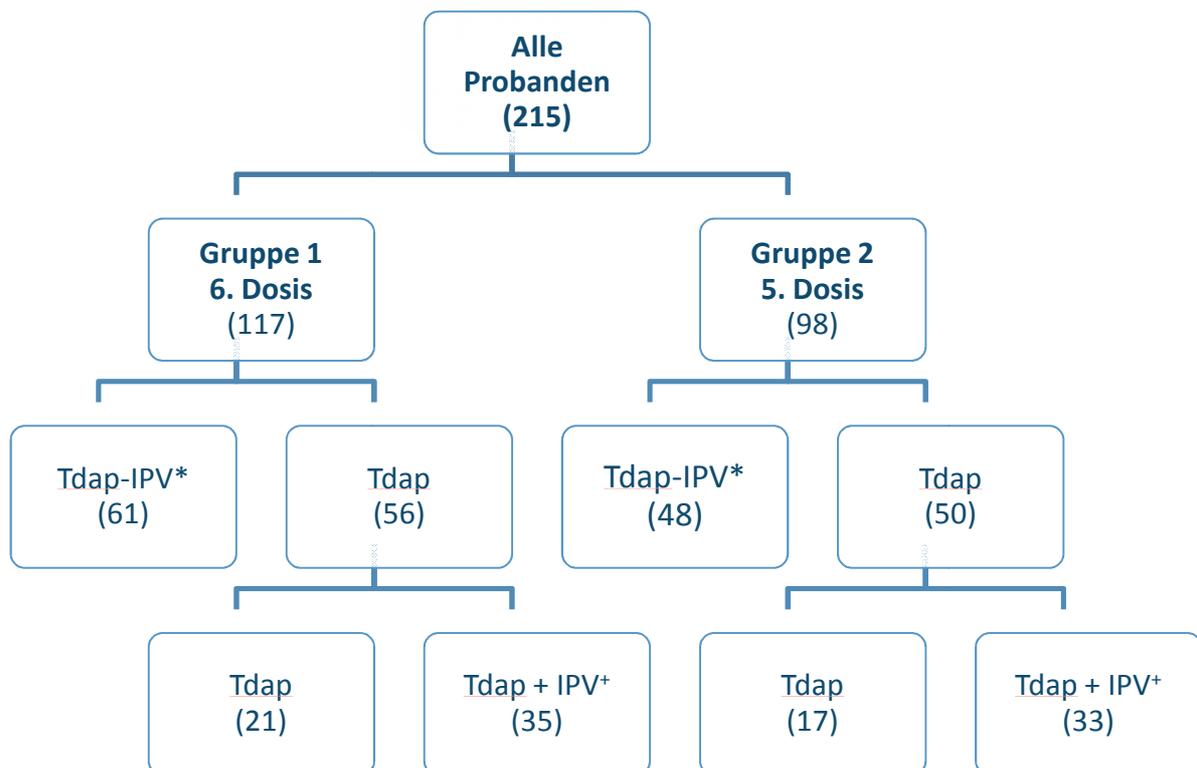
5 ERGEBNISSE

5.1 Studienteilnehmer

In 16 Kinderarztpraxen und der Ambulanz der Kinderklinik der LMU München wurden von 23 Prüfärzten 215 Probanden in zwei Gruppen randomisiert (Abb. 5.1).

Probanden der Gruppe 1 (n=117) erhielten nach Protokoll die 6. Pertussisimpfung und Probanden der Gruppe 2 (n=98) die 5. Pertussisimpfung.

ABBILDUNG 5.1: ÜBERBLICK ÜBER GRUPPEN-VERTEILUNG UND IMPFSTOFF-RANDOMISIERUNG DER 215 JUGENDLICHEN ZWISCHEN 10 UND 14 JAHREN



* kombinierte Tdap-IPV-Impfung: REPEVAX®

+ separate, zeitgleiche Impfung von Tdap und IPV: COVAXiS® und IPV Mérioux®

5.1.1 Soziodemografische Daten

Eine Zusammenfassung der demografischen Daten aller Probanden findet sich in Tabelle 5.1.

Das mittlere Alter der Probanden betrug 12,4 Jahre (10,0 bis 16,0).

TABELLE 5.1: GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG VON 215 PROBANDEN, DIE EINE 5. BZW. 6. PERTUSSISIMPFUNG ERHIELTEN

	Alle Probanden n = 215	Gruppe 1 6. Dosis n = 117	Gruppe 2 5. Dosis n = 98
GESCHLECHT			
MÄNNLICH	123 (57 %)	62 (53 %)	61 (62 %)
WEIBLICH	92 (43 %)	55 (47 %)	37 (38 %)
ALTER (in Jahren)			
DURCHSCHNITT	12,4	12,3	12,6
MEDIAN	12,0	12,0	13,0
IQR*	12-13	12-13	12-13
SCHWANKUNGSBEREICH	10-16	11-13	10-16

* IQR = Interquartillänge (25. – 75. Perzentile)

5.1.2 Einhaltung des Studienprotokolls

Es gab keine schwerwiegenden Protokollverstöße, so dass alle 215 Probanden Teil der Auswertung sind (intent to treat). Ein Proband brachte sein Tagebuch nicht zurück, so dass keine Sicherheitsdaten für Tag 0 bis Tag 14 verfügbar sind. Dieser Proband ist Teil der Sicherheitsanalyse, wurde aber bei der Berechnung der Häufigkeitsraten für lokale und systemische Reaktionen nicht berücksichtigt. Bei 18 Probanden (8 in Gruppe 1, 10 in Gruppe 2) kam es zu Protokollverstößen.

Kein Proband brach die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. 197 (91,6 %) Probanden schlossen die Studie protokollgerecht ab. Es gab keine geringfügigen und 8 (6,8 %) größere Verstöße in Gruppe 1 und 8 geringfügige und 2 größere Verstöße in Gruppe 2.

Neun von 18 Verstößen (50 %) betrafen das Zeitintervall seit der letzten Tetanus- und Diphtherie-Impfung, das kürzer als fünf Jahre war (4 in Gruppe 1, 5 in Gruppe 2). Vier (0 in Gruppe 1, 4 in Gruppe 2) davon waren geringfügige Verstöße, da die Impfung zwischen drei und fünf Jahren zurücklag. Fünf (4 in Gruppe 1, 1 in Gruppe 2) waren größere Verstöße, da die letzte Impfung weniger als drei Jahre zurücklag.

Die restlichen neun Protokollverstöße (4 in Gruppe 1, 5 in Gruppe 2) hatten folgende Gründe: Ein Proband war zu alt (16 Jahre, Gruppe 2), ein Proband erhielt während der Studie eine andere Impfung (Gruppe 2), ein Proband konnte nicht mehr kontaktiert werden (Gruppe 2), vier Probanden der Gruppe 1 hatten lediglich vier aP-Impfungen erhalten und zwei Probanden in Gruppe 1 hatten zwei Dosen wP- und zwei Dosen aP-Impfstoff erhalten (Tabelle 9.1).

Eine Zwischenauswertung der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen ohne die Probanden mit Protokollverstößen (per protocol) ergab keinen Unterschied im Vergleich zu der Auswertung, die diese Protokollverstöße enthielt. Daher beziehen sich alle Ergebnisse auf die Gesamtgruppe (intent to treat).

5.2 Reaktogenität der Pertussisimpfung bei Jugendlichen

5.2.1 Lokale Reaktionen nach 5. bzw. 6. Dosis eines azellulären Impfstoffes

5.2.1.1 Lokale Reaktionen in Gruppe 1 (6. Dosis) und Gruppe 2 (5. Dosis)

TABELLE 5.2 HÄUFIGKEIT DER LOKALREAKTIONEN BEI 214 PROBANDEN ZWISCHEN 10 UND 14 JAHREN INNERHALB VON 14 TAGEN NACH DER IMPFUNG (GESAMT, GRUPPE 1, GRUPPE 2)

	GESAMT n = 214 % (n)	GRUPPE 1 (6. Dosis) n = 117 % (n)	GRUPPE 2 (5. Dosis) n = 97 % (n)	p-Wert*
JEDE LOKALE REAKTION	82,2 (176)	76,1 (89)	89,7 (87)	0,0115
SCHMERZ				
Jeder Schmerz	80,4 (172)	72,6 (85)	89,7 (87)	0,0018
Leicht	46,7 (100)	48,7 (57)	44,3 (43)	n. b.
Mittel	26,6 (57)	17,9 (21)	37,1 (36)	n. b.
Schwer	7,0 (15)	6,0 (7)	8,2 (8)	n. b.
RÖTUNG				
Jede Rötung	21,5 (46)	16,2 (19)	27,8 (27)	0,0457
Leicht (< 2,5 cm)	9,8 (21)	6,0 (7)	14,4 (14)	n. b.
Mittel (≥ 2,5 - ≤ 5,0 cm)	1,9 (4)	1,7 (2)	2,1 (2)	n. b.
Schwer (> 5,0 cm)	9,3 (20)	8,5 (10)	10,3 (10)	n. b.
SCHWELLUNG				
Jede Schwellung	19,2 (41)	20,5 (24)	17,5 (17)	0,6054
Leicht (< 2,5 cm)	8,4 (18)	11,1 (13)	5,2 (5)	n. b.
Mittel (≥ 2,5 - ≤ 5,0 cm)	3,3 (7)	4,3 (5)	2,1 (2)	n. b.
Schwer (> 5,0 cm)	6,5 (14)	5,1 (6)	8,2 (8)	n. b.
ARMUMFANG				
Jede Zunahme	8,9 (19)	6,8 (8)	11,3 (11)	0,3349
Leicht (< 2,5 cm)	6,5 (14)	6,0 (7)	7,2 (7)	n. b.
Mittel (≥ 2,5 - ≤ 5,0 cm)	2,3 (5)	0,9 (1)	4,1 (4)	n. b.
Schwer (> 5,0 cm)	-	-	-	n. b.

* Wilcoxon-Mann-Whiney-U-Test, zweiseitig, 95% KI
n. b. = nicht berechnet

176 von 214 (82,2 %) Probanden zeigten eine Lokalreaktion, 89 von 117 (76,1 %) in Gruppe 1 und 87 von 97 (89,7 %) in Gruppe 2. Dies ist ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,0115.

Schmerz, die häufigste Lokalreaktion, trat bei 172 (80,4 %) der Probanden auf. 85 von 117 (72,6 %) in Gruppe 1 und 87 von 97 (89,7 %) in Gruppe 2. Fast 50 % der Probanden hatten leichte Schmerzen, 57 von 117 (48,7 %) in Gruppe 1 und 43 von 97 (44,3 %) in Gruppe 2. Mittlere und starke Schmerzen waren in Gruppe 2 häufiger (36/97, 8/97; 37,1 %, 8,2 %) als in Gruppe 1 (21/117, 7/117; 17,9 %, 6,0 %).

Zu einer Rötung kam es bei 46 (21,5 %) der 214 Probanden. 19 von 117 (16,2 %) in Gruppe 1 und 27 von 97 (27,8 %) in Gruppe 2. Eine leichte Rötung berichteten 7 von 117 Probanden (6,0 %) in Gruppe 1 und 14 von 97 Probanden (14,4 %) in Gruppe 2. Mittlere und starke Rötungen waren in Gruppe 2 häufiger (2/97, 10/97; 2,1 %, 10,3 %) als in Gruppe 1 (2/117, 10/117; 1,7 %, 8,5 %).

Eine Schwellung trat bei 41 (19,2 %) der 214 Probanden auf. 24 von 117 (20,5 %) in Gruppe 1 und 17 von 97 (17,5 %) in Gruppe 2. Eine leichte Schwellung berichteten 13 von 117 (11,1 %) in Gruppe 1 und 5 von 97 (5,2 %) in Gruppe 2. Mittlere Schwellungen traten in Gruppe 2 weniger häufig auf (2/97, 2,1 %) als in Gruppe 1 (5/117, 4,3 %), starke Schwellungen waren in Gruppe 2 aber etwas häufiger (8/97, 8,2 %) als in Gruppe 1 (6/117, 5,1 %).

Von allen 41 Probanden mit jeglicher lokaler Schwellung hatten 11 (26,8 %) auch eine Zunahme des Armumfangs; 7 (17,0 %) leicht, 4 (9,8 %) mittel und keiner stark.

Von allen 19 Probanden mit jeglicher Zunahme des Armumfangs hatten 11 (57,9 %) auch eine lokale Schwellung; 4 (21,1 %) waren leicht, 2 (10,5 %) mittel und 5 (26,3 %) stark.

Der Vergleich der Häufigkeiten von Lokalreaktionen in Gruppe 1 und Gruppe 2 zeigte signifikant häufigeres Auftreten von Schmerz ($p=0,0018$) und Rötung ($p=0,0457$) in der Gruppe 2 (zweiseitiger Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test). Kein signifikanter Unterschied ergab sich zwischen den Gruppen für Schwellungen ($p=0,6054$) (zweiseitiger Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test) (Tabelle 9.2).

Die Dauer der Lokalreaktionen war in Gruppe 2 länger. Vor allem für Schmerz war dies signifikant ($p<0,0001$), allerdings war es für Rötung ($p=0,8863$) und Schwellung ($p=0,6832$) nicht signifikant (Tabelle 9.3).

Auch der Schweregrad der Lokalreaktionen war in Gruppe 1 geringer, erneut am deutlichsten für Schmerz ($p=0,0314$), während es für Rötung ($p=0,3345$) und Schwellung ($p=0,1183$) nicht so deutlich war (Tabelle 9.4).

Bei 267 von 278 (96 %) Lokalreaktionen mussten keine Behandlungsmaßnahmen unternommen werden. Sieben Probanden (4,1 %) nahmen für die lokale Schmerzbehandlung Medikamente aus der Hausapotheke (Paracetamol, Aspirin, Ibuprofen). Zwei Probanden (1,2 %) aus Gruppe 2 suchten die Praxis auf und bekamen Paracetamol verschrieben. Einer dieser beiden Probanden kam auch wegen Rötung und Schwellung in die Praxis, der andere nur wegen Schmerz.

5.2.1.2 Große lokale Reaktion (≥ 10 cm) und Zunahme des Armumfangs

5 von 214 Probanden (2,3 %; 1 in Gruppe 1 (0,9 %), 4 in Gruppe 2 (4,1 %)) berichteten über eine lokale Schwellung von mehr als 10,0 cm. 5 Probanden (2,3 %; 1 in Gruppe 1 (0,9 %), 4 in Gruppe 2 (4,1 %)) hatten eine Zunahme des Armumfangs von mehr als 2,5 cm. Die maximale Differenz der Armumfänge betrug 4,2 cm, die maximale lokale Schwellung 17,5 cm bei ein und demselben Probanden der Gruppe 2. Kein Proband berichtete über eine große Lokalreaktion, die definiert war als schwere Zunahme des Oberarmumfangs des geimpften Arms mit einer Differenz $\geq 5,0$ cm im Vergleich zum kontralateralen Oberarm.

Tabelle 5.3 zeigt die 5 Probanden mit einer lokalen Schwellung $\geq 10,0$ cm und ihre Begleitsymptome. Tabelle 5.4 zeigt die 5 Probanden mit einer Zunahme des Armumfangs $> 2,5$ cm und ihre Begleitsymptome.

TABELLE 5.3 DAUER, MAXIMALE AUSDEHNUNG UND BEGLEITSYMPTOME DER 5 PROBANDEN MIT EINER LOKALEN SCHWELLUNG $\geq 10,0$ CM

Proband	Gruppe	Lokale Schwellung			Zunahme des Oberarmumfangs		Andere Symptome		
		Maximale Ausdehnung (cm)	Tag der maximalen Ausdehnung	Dauer in Tagen	Maximale Ausdehnung (cm)	Dauer in Tagen	Symptom	Dauer in Tagen	Maximaler Schweregrad
1159	2 (5. Dosis)	17,5	3.	3	4,2	9	Schmerz	6	2
							Rötung	5	3
							Unwohlsein	3	1
							Myalgie	3	1
1653	2 (5. Dosis)	15,0	2.	2	-	-	Schmerz	7	1
							Rötung	7	2
							Fieber	1	1
							Kopfschmerz	1	1
							Unwohlsein	1	1
							Myalgie	1	2
0650	2 (5. Dosis)	11,5	2.	2	-	-	Schmerz	4	2
							Rötung	5	3
							Fieber	2	2
							Kopfschmerz	2	2
							Unwohlsein	2	2
							Myalgie	3	2
1663	2 (5. Dosis)	11,0	3.	3	1,5	3	Schmerz	5	1
							Rötung	7	3
1402	1 (6. Dosis)	10,0	3.	1	1,5	1	Schmerz	3	1
							Rötung	3	1
							Myalgie	2	2

Schweregrad der Reaktionen: 1=leicht, 2=mittel, 3=stark

TABELLE 5.4 DAUER, MAXIMALE AUSDEHNUNG UND BEGLEITSYMPTOME DER 5 PROBANDEN MIT EINER MITTELSCHWEREN ZUNAHME DES ARMUMFANGS ($\geq 2,5 - 5,0$ CM)

Proband	Gruppe	Mittlere Zunahme des Oberarmumfangs			Lokale Schwellung		Andere Symptome		
		Maximale Ausdehnung (cm)	Tag der maximalen Ausdehnung	Dauer in Tagen	Maximale Ausdehnung (cm)	Dauer in Tagen	Symptom	Tage	Maximale Intensität
1159	2 (5. Dosis)	4,2	2.	9	17,5	3	Schmerz	6	2
							Rötung	5	3
							Unwohlsein	3	1
							Myalgie	3	1
1157	2 (5. Dosis)	3,0	2.	5	8,0	5	Schmerz	6	2
							Rötung	5	3
1201	1 (6. Dosis)	3,0	1. + 2.	2	-	-	Schmerz	1	1
							Rötung	4	3
1656	2 (5. Dosis)	3,2	1.	11	3,5	4	Schmerz	7	3
							Rötung	8	1
1658	2 (5. Dosis)	3,6	2.	4	3,2	4	Schmerz	5	2
							Rötung	3	1

Schweregrad der Reaktionen: 1=leicht, 2=mittel, 3=schwer

5.2.1.3 Lokalreaktionen in den drei unterschiedlichen Impfgruppen

Der Vergleich der Lokalreaktionen der Tdap-IPV-Gruppe mit denen der Tdap-Gruppe zeigte, dass die Gesamt-Reaktogenität in der Tdap-Gruppe höher war (76,9 % gegen 87,7 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,0486$). Die größte Differenz ergab sich für Schmerz mit 74,1 % in der Tdap-IPV-Gruppe und 86,8 % in der Tdap-Gruppe. Es zeigte sich, dass die Reaktionsrate in Gruppe 2 (5. Dosis) in beiden Impfstoffgruppen höher war.

Um herauszufinden, ob die gleichzeitige Gabe von IPV der Grund für die höhere Reaktogenität in der Tdap-Gruppe war, wurde diese Gruppe in eine Tdap-Gruppe ohne Polioimpfung und eine Tdap-IPV-Kombinations-Gruppe unterteilt.

Die Reaktogenität war auch in der nur-Tdap-Gruppe mit 84,2 % höher als in der Tdap-IPV-Gruppe mit 76,9 %. Allerdings war der Unterschied nicht signifikant ($p=0,3701$). Die höhere Gesamtreaktogenität war das Ergebnis eines erhöhten Vorkommens von Schmerz in der Tdap-Gruppe. Rötung, Schwellung und eine Zunahme des Armumfangs waren in der Tdap-IPV-Gruppe häufiger.

Dieselbe Analyse erfolgte für die Gruppe, die Tdap und zeitgleich eine separate IPV-Impfung erhalten hatte. Wie erwartet war die Gesamt-Reaktogenität in dieser Gruppe die höchste (89,7 %) aller Untergruppen. Es traten signifikant weniger Lokalreaktionen in der Tdap-IPV-Kombinations-Gruppe auf im Vergleich zur Gruppe mit Tdap und separater IPV-Impfung ($p=0,0437$). Im Gegensatz zur nur-Tdap-Gruppe war hier die Häufigkeit aller Reaktionen höher. Dabei ergab sich der größte Unterschied für Schmerz (74,1 % zu 88,2 %). Allerdings gab es für die Lokalreaktionen keinen signifikanten Unterschied zwischen der nur-Tdap-Gruppe und der Gruppe mit Tdap und separater IPV-Impfung ($p=0,5383$) (Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test, zweiseitig, 95 % KI).

TABELLE 5.5 LOKALREAKTIONEN BEI 214 PROBANDEN ZWISCHEN 10 UND 14 JAHREN, DIE INNERHALB VON 14 TAGEN NACH EINER PERTUSSIS-AUFFRISCH-IMPfung MIT UNTERSCHIEDLICHEN AZELLULÄREN IMPFSTOFFEN (TDAP-IPV-KOMBINATION, TDAP UND SEPARATE IPV, TDAP) AUFTRATEN

LOKAL- REAKTIONEN	Tdap-IPV-Kombinationsimpfstoff			Tdap + IPV (Tdap-Seite)			Tdap		
	Alle	Gruppe 1 (6. Dosis)	Gruppe 2 (5. Dosis)	Alle	Gruppe 1 (6. Dosis)	Gruppe 2 (5. Dosis)	Alle	Gruppe 1 (6. Dosis)	Gruppe 2 (5. Dosis)
	n = 108 % (n)	n = 61 % (n)	n = 47 % (n)	n = 68 % (n)	n = 35 % (n)	n = 33 % (n)	n = 38 % (n)	n = 21 % (n)	n = 17 % (n)
JEDE REAKTION	76,9 [†] (83)	68,9 (42)	87,2 (41)	89,7 [‡] (61)	88,6 (31)	90,9 (30)	84,2 [‡] (32)	76,2 (16)	94,1 (16)
SCHMERZ	74,1 (80)	63,9 (39)	87,2 (41)	88,2 (60)	85,7 (30)	90,9 (30)	84,2 (32)	76,2 (16)	94,1 (16)
RÖTUNG	19,4 (21)	16,4 (10)	23,4 (11)	30,9 (21)	22,9 (8)	39,4 (13)	10,5 (4)	4,8 (1)	17,7 (3)
SCHWELLUNG	17,6 (19)	16,4 (10)	19,1 (9)	27,9 (19)	34,3 (12)	21,2 (7)	7,9 (3)	9,5 (2)	5,9(1)
ARMUMFANGS- ZUNAHME	9,3 (10)	4,9 (3)	14,9 (7)	11,8 (8)	11,4 (4)	12,1 (4)	2,6 (1)	4,8 (1)	- -

[†] $p=0,0437$; ^{*} $p=0,3701$; [‡] $p=0,5383$ (Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test, zweiseitig, 95 % KI)

5.2.1.4 Sofortreaktionen innerhalb von 15 Minuten nach der Impfung

Innerhalb der ersten 15 Minuten nach der Impfung traten unter Überwachung im jeweiligen Prüfarzt-Zentrum keine Reaktionen auf.

5.2.2 Systemische Reaktionen

5.2.2.1 Systemische Reaktionen in Gruppe 1 (6. Dosis) und Gruppe 2 (5. Dosis)

TABELLE 5.6 ANTEIL DER 214 JUGENDLICHEN ZWISCHEN 10 UND 14 JAHREN MIT SYSTEMISCHEN REAKTIONEN INNERHALB VON 14 TAGEN NACH IMPFUNG MIT TDAP-IPV ODER TDAP (ALLE, GRUPPE 1, GRUPPE 2)

	ALLE n = 214 % (n)	Gruppe 1 (6. Dosis) n = 117 % (n)	Gruppe 2 (5. Dosis) n = 97 % (n)	p-Wert*
JEDE SYSTEMISCHE REAKTION	79,0 (169)	72,6 (85)	86,6 (84)	0,0177
FIEBER	9,3 (20)	4,3 (5)	15,5 (15)	0,0081
KOPFSCHMERZ				
Jeder Kopfschmerz	42,1 (90)	34,2 (40)	51,5 (50)	0,0124
Leicht	28,5 (61)	23,9 (28)	34,0 (33)	n.b.
Mittel	9,3 (20)	6,8 (8)	12,4 (12)	n.b.
Schwer	4,2 (9)	3,4 (4)	5,2 (5)	n.b.
UNWOHLSEIN				
Jedes Unwohlsein	39,3 (84)	34,2 (40)	45,4 (44)	0,1218
Leicht	27,6 (59)	23,9 (28)	32,0 (31)	n.b.
Mittel	9,8 (21)	8,5 (10)	11,3 (11)	n.b.
Schwer	1,9 (4)	1,7 (2)	2,1 (2)	n.b.
MYALGIE				
Jede Myalgie	66,4 (142)	59,0 (69)	75,3 (73)	0,0137
Leicht	41,1 (88)	41,0 (48)	41,2 (40)	n.b.
Mittel	18,2 (39)	13,7 (16)	23,7 (23)	n.b.
Schwer	7,0 (15)	4,3 (5)	10,3 (10)	n.b.

* Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test, zweiseitig, 95% KI
n.b. = nicht berechnet

Von allen 214 Probanden zeigten 169 (79,0 %) systemische Reaktionen, 85 (72,6 %) von 117 Probanden in Gruppe 1 und 84 (86,6 %) von 97 in Gruppe 2. Dieser Unterschied war mit $p=0,0177$ signifikant.

Fieber hatten 20 (9,3 %) der 214 Probanden, 5 von 117 in Gruppe 1 (4,3 %) und 15 von 97 in Gruppe 2 (15,5 %), $p=0,0081$.

Kopfschmerzen hatten 90 (42,1 %) aller 214 Probanden, 40 von 117 in Gruppe 1 (34,2 %) und 50 von 97 in Gruppe 2 (51,5 %), $p=0,0124$. Leichte Kopfschmerzen traten bei 28

(23,9 %) von 117 Probanden der Gruppe 1 und bei 33 (34,0 %) von 97 Probanden der Gruppe 2 auf. Mittlere und schwere Kopfschmerzen waren in Gruppe 1 weniger häufig (8/117, 4/117; 6,8 %, 3,4 %) als in Gruppe 2 (12/97, 5/97; 12,4 %, 5,2 %).

Unwohlsein hatten 84 (39,3 %) der 214 Probanden, 40 (34,2 %) von 117 in Gruppe 1 und 44 (45,4 %) von 97 in Gruppe 2, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Leichtes Unwohlsein trat bei 28 (23,9 %) Probanden in Gruppe 1 und bei 31 (32,0 %) Probanden in Gruppe 2 auf. Mittleres und schweres Unwohlsein war in Gruppe 2 häufiger (11/97, 2/97; 11,3 %, 2,1 %) als in Gruppe 1 (10/117, 2/117; 8,5 %, 1,7 %).

Myalgie hatten 142 (66,4 %) der 214 Probanden, 69 (59,0 %) in Gruppe 1 und 73 (75,3 %) in Gruppe 2, $p=0,0137$. Leichte Myalgie trat bei 48 (41,0 %) Probanden der Gruppe 1 und bei 40 (41,2 %) Probanden der Gruppe 2 auf. Mittlere und schwere Myalgien waren in Gruppe 1 weniger häufig (16/117, 5/117; 13,7 %, 4,3 %) als in Gruppe 2 (23/97, 10/97; 23,7 %, 10,3 %).

Ein Vergleich der Häufigkeiten der systemischen Reaktionen in beiden Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied für Fieber ($p=0,0081$) (zweiseitiger Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test), Kopfschmerz ($p=0,0124$) und Myalgie ($p=0,0137$) und einen weniger klaren Vorteil ($p=0,1218$) für Gruppe 1 bei Unwohlsein (Tabelle 9.5).

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich für die Schweregrade der systemischen Reaktionen Kopfschmerz ($p=0,7445$), Fieber ($p=0,8143$) und Unwohlsein ($p=1,0000$) zwischen den beiden Gruppen. Myalgie war allerdings in Gruppe 1 weniger schwerwiegend als in Gruppe 2 ($p=0,0645$) (Tabelle 9.6).

Die Dauer der systemischen Reaktionen war in Gruppe 1 etwas kürzer (ca. 0,5 Tage). Dieser Unterschied war für Myalgie ($p=0,0068$) signifikant, nicht jedoch für Fieber ($p=0,2663$), Unwohlsein ($p=0,5225$) und Kopfschmerz ($p=0,7244$) (Tabelle 9.7).

5.2.2.2 Systemische Reaktionen in den drei unterschiedlichen Impfgruppen

Beim Vergleich der systemischen Reaktionen in der Tdap-IPV-Kombinations-Gruppe mit denen in der Tdap-Gruppe zeigte sich, dass die Gesamt-Reaktogenität in der Tdap-Gruppe etwas höher (76,9 % gegen 81,1 %) ist. Dies war allerdings weniger deutlich als bei den Lokalreaktionen und nicht signifikant ($p=0,5036$). Der größte Unterschied ergab sich bei Kopfschmerz mit 35,2 % in der Tdap-IPV-Kombinations-Gruppe und 49,0 % in der Tdap-

Gruppe. Es zeigte sich erneut, dass in beiden Impfstoffgruppen die Reaktionsraten generell in Gruppe 2 (5. Dosis) höher waren.

Erneut wurde die Tdap-Gruppe aufgeteilt in eine nur-Tdap-Gruppe und eine Gruppe, die Tdap und zeitgleich eine separate IPV-Impfung erhalten hatte.

Die Gesamt-Reaktogenität war in der nur-Tdap-Gruppe mit 76,3 % fast genauso hoch wie in der Tdap-IPV-Kombinations-Gruppe mit 76,9 %. Der größte Unterschied zeigte sich bei Fieber (8,3 %, 15,8 %) und Kopfschmerz (35,2 %, 47,4 %). Unwohlsein und Myalgie waren in beiden Gruppen in etwa gleich häufig.

Erneut wurde dieselbe Auswertung auch für die Gruppe mit Tdap und separater IPV-Impfung durchgeführt. Wie erwartet war die Gesamt-Reaktogenität in dieser Gruppe die höchste (83,8 %) aller Untergruppen ($p=0,3380$). Außer Fieber sind alle systemischen Reaktionen erneut häufiger in dieser Gruppe. Im Gegensatz zu den Lokalreaktionen ergab sich ein – allerdings nicht signifikanter – Unterschied in der Gesamt-Reaktogenität zwischen der nur-Tdap-Gruppe (76,3 %) und der Gruppe mit Tdap und separater IPV-Impfung (83,8 %, $p=0,4384$).

TABELLE 5.7 SYSTEMISCHE REAKTIONEN BEI 214 PROBANDEN ZWISCHEN 10 UND 14 JAHREN, DIE INNERHALB VON 14 TAGEN NACH EINER PERTUSSIS-AUFRISCHIMPFUNG MIT UNTERSCHIEDLICHEN AZELLULÄREN IMPFSTOFFEN (TDAP-IPV-KOMBINATION, TDAP UND SEPARATE IPV, TDAP) AUFTRATEN

SYSTEMISCHE REAKTIONEN	Tdap-IPV-Kombinationsimpfstoff			Tdap + IPV (Tdap-Seite)			Tdap		
	Alle n = 108 % (n)	Gruppe 1 (6. Dosis) n = 61 % (n)	Gruppe 2 (5. Dosis) n = 47 % (n)	Alle n = 68 % (n)	Gruppe 1 (6. Dosis) n = 35 % (n)	Gruppe 2 (5. Dosis) n = 33 % (n)	Alle n = 38 % (n)	Gruppe 1 (6. Dosis) n = 21 % (n)	Gruppe 2 (5. Dosis) n = 17 % (n)
JEDE REAKTION	76,9 ⁺ (83)	70,5 (43)	85,1 (40)	83,8 [#] (57)	80,0 (28)	87,9 (29)	76,3 [#] (29)	66,7 (14)	88,2 (15)
FIEBER	8,3 (9)	3,3 (2)	14,9 (7)	7,4 (5)	2,9 (1)	12,1 (4)	15,8 (6)	9,5 (2)	23,5 (4)
KOPFSCHMERZ	35,2 (38)	26,2 (16)	46,8 (22)	50,0 (34)	48,6 (17)	51,5 (17)	47,4 (18)	33,3 (7)	66,7 (11)
UNWOHLSEIN	34,3 (37)	24,6 (15)	46,8 (22)	48,5 (33)	48,6 (17)	48,5 (16)	36,8 (14)	38,1 (8)	35,3 (6)
MYALGIE	63,9 (69)	54,1 (33)	76,6 (36)	73,5 (50)	74,3 (26)	72,7 (24)	60,5 (23)	47,6 (10)	76,5 (13)

⁺ $p=0,3380$; ^{*} $p=1,0000$; [#] $p=0,4384$ (Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test, zweiseitig, 95 % KI)

Tabelle 5.8 zeigt die Einschätzung des Prüfarztes zum Zusammenhang zwischen systemischer Reaktion und Impfung.

TABELLE 5.8 EINSCHÄTZUNG DES PRÜFARZTES ZUM ZUSAMMENHANG ZWISCHEN SYSTEMISCHEN REAKTIONEN UND IMPFUNG BEI 214 JUGENDLICHEN ZWISCHEN 10 UND 14 JAHREN

	ZAHL DER EREIGNISSE n=336	SYSTEMISCHE REAKTION OHNE ZUSAMMENHANG ZUR IMPFUNG % (n)	SYSTEMISCHE REAKTION MIT ZUSAMMENHANG ZUR IMPFUNG % (n)
FIEBER	20	10,0 % (2)	90,0 % (18)
KOPFSCHMERZ	90	43,3 % (39)	56,7 % (51)
UNWOHLSEIN	84	34,5 % (29)	65,5 % (55)
MYALGIE	142	7,0 % (10)	93,0 % (132)

Bei 256 von 336 (76,2 %) systemischen Reaktionen sahen die Prüfarzte zumindest einen möglichen Zusammenhang mit der Impfung. Vor allem für Fieber und Myalgie wurde zumindest ein möglicher Zusammenhang angenommen (18/20, 90,0 %; 132/142, 93,0 %). Dagegen wurde ein Zusammenhang zwischen Impfung und Kopfschmerzen oder Unwohlsein seltener angenommen (51/90, 56,7 %; 55/84, 65,5 %). In Gruppe 1 wurde ein Zusammenhang bei 114 von 154 (74,0 %) Ereignissen gesehen, in Gruppe 2 bei 142 von 182 (78,0 %).

In den meisten Fällen war keine Behandlung der systemischen Reaktionen notwendig (Fieber: 55,0 % (11/20), Kopfschmerz: 83,3 % (75/90), Unwohlsein: 92,9 % (78/84), Myalgie: 95,8 % (136/142)). Medikamente aus der Hausapotheke wurden von den Eltern in 25 % bei Fieber (5/20), 12 % bei Kopfschmerzen (11/90), 2 % bei Unwohlsein (2/84) und 3 % bei Myalgie (4/142) verabreicht. Ein Besuch in der Praxis mit zusätzlicher Verschreibung eines Medikaments war in 20 % bei Fieber (4/20), 4 % bei Kopfschmerz (4/90), 5 % bei Unwohlsein (4/84) und 1 % bei Myalgie (2/142) notwendig. In Gruppe 1 war in 140 von 154 Fällen (90,9 %) keine Behandlung nötig, in Gruppe 2 war dies bei 160 von 182 (77,3 %) der Fall. Kein Proband musste wegen einer systemischen Reaktion ins Krankenhaus. Keine systemische Reaktion trat innerhalb von 15 Minuten nach der Impfung auf.

5.2.3 Zusammenhang zwischen Gesamtreaktogenität und Zeitabstand zur letzten TD- oder Pertussisimpfung

TABELLE 5.9 ZEITABSTAND (IN MONATEN) ZUR LETZTEN IMPFUNG (DIPHtherIE, TETANUS, PERTUSSIS) IN DEN BEIDEN STUDIENGRUPPEN

	GRUPPE 1 (6. Dosis)				GRUPPE 2 (5. Dosis)			
	DURCH-SCHNITT	MEDIAN	IQR	SCHWANKUNGS-BEREICH	DURCH-SCHNITT	MEDIAN	IQR	SCHWANKUNGS-BEREICH
LETZTE DIPHtherIE-IMPfUNG	93,63	94,67	93,50 – 96,23	22,87 – 152,33	86,23	82,02	69,07 – 94,93	52,70 – 160,47
LETZTE TETANUS-IMPfUNG	93,11	94,67	93,50 – 96,23	22,87 – 152,33	86,79	82,02	69,07 – 95,87	52,70 – 160,47
LETZTE PERTUSSIS-IMPfUNG	96,72	96,37	93,70 – 96,37	31,00 – 152,33	132,19	138,47	124,37 – 147,90	44,30 – 163,07

Der durchschnittliche Zeitabstand zur letzten Tetanus- und/oder Diphtherie-Impfung war in Gruppe 2 im Median ein Jahr kürzer (Median: 6,8 Jahre) als in Gruppe 1 (Median: 7,9 Jahre). Allerdings war, wie zu erwarten, der durchschnittliche Zeitabstand zur letzten Pertussis-Impfung in Gruppe 2 im Median 3,5 Jahre länger (Median: 11,5 Jahre) als in Gruppe 1 (Median: 8,0 Jahre), da Probanden der Gruppe 1 im Rahmen der Vorgängerstudie eine zusätzliche, damals noch nicht allgemein empfohlene Impfung im Alter von 4–6 Jahren erhalten hatte.

Um den Einfluss des Abstands zur letzten TD-Impfung zu untersuchen, wurden die Probanden in zwei Gruppen unterteilt. Bei den 58 Probanden der einen Gruppe betrug der Abstand zur letzten Tetanus- und/oder Diphtherie-Impfung zwischen 60 und 86 Monate. Bei den 149 Probanden der zweiten Gruppe betrug er mehr als 86 Monate.

TABELLE 5.10 LOKALREAKTIONEN BEI PROBANDEN IN ZWEI GRUPPEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM ABSTAND ZUR LETZTEN TETANUS- UND/ODER DIPHTHERIE-IMPfung

	Abstand zur letzten Tetanus-/ Diphtherie-Impfung 60-86 Monate n = 58 % (n)	Abstand zur letzten Tetanus-/ Diphtherie-Impfung >86 Monate n = 149 % (n)	p-Werte*
JEDE LOKALREAKTION	89,7 (52)	78,5 (117)	0,0731
SCHMERZ			
Jeder Schmerz	89,7 (52)	75,8 (113)	0,0333
Leicht	43,1 (25)	49,7 (74)	n.b.
Mittel	36,2 (21)	20,8 (31)	n.b.
Schwer	10,3 (6)	5,4 (8)	n.b.
RÖTUNG			
Jede Rötung	36,2 (21)	15,4 (23)	0,0021
Leicht (< 2,5 cm)	15,5 (9)	6,7 (10)	n.b.
Mittel (≥ 2,5 - ≤ 5,0 cm)	3,5 (2)	1,3 (2)	n.b.
Schwer (> 5,0 cm)	15,5 (9)	7,4 (11)	n.b.
SCHWELLUNG			
Jede Schwellung	25,9 (15)	15,4 (23)	0,1087
Leicht (< 2,5 cm)	6,9 (4)	8,7 (13)	n.b.
Mittel (≥ 2,5 - ≤ 5,0 cm)	3,5 (2)	2,7 (4)	n.b.
Schwer (> 5,0 cm)	13,8 (8)	4,0 (6)	n.b.

* Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test, zweiseitig, 95 % KI
n.b. = nicht berechnet

Nur 5 von 117 Probanden (4,3 %) der Gruppe 1 (6. Dosis), aber 53 von 98 Probanden (54,1 %) der Gruppe 2 (5. Dosis) waren in der Gruppe mit einem Impfabstand von 60–86 Monaten. Dies war zu erwarten, da die Probanden der Gruppe 1 bereits im Alter von 4–6 Jahren im Rahmen der Vorgängerstudie eine DTaP-Auffrischimpfung erhalten hatten, während diese Auffrischimpfung bei den Probanden der Gruppe 2 nach den STIKO-Empfehlungen erst später, d. h. ab einem Alter von 5–6 Jahren, und zusätzlich zeitlich verzögert angezeigt war. Es zeigte sich entsprechend dem Vergleich von Gruppe 1 und Gruppe 2, dass die Gesamtreaktogenität von der Gruppe mit dem kürzeren Abstand zur letzten Impfung zur Gruppe mit dem längeren Abstand von 89,7 % auf 78,0 % sank ($p=0,0731$). Der größte Rückgang fand sich für Rötung mit 36,2 % in der ersten und 15,4 % in der zweiten Gruppe ($p=0,0015$). Auch für Schmerz ($p=0,0333$) und Schwellung ($p=0,1087$) zeigte sich eine Abnahme.

Die Korrelationskoeffizienten für einen Zusammenhang zwischen dem Abstand zur letzten Impfung und dem Schweregrad der Lokalreaktionen erreichte ein Maximum bei 0,21. Daher

ergibt sich lediglich eine schwache (falls überhaupt eine) Korrelation zwischen den Reaktionen Schmerz, Rötung und Schwellung und dem Abstand zur letzten Tetanus- oder Diphtherie-Impfung. Die Graphen für die Korrelationen finden sich in den Abschnitten 9.8–9.10 im Anhang.

Eine zusätzliche Analyse (Tabellen 5.11–5.13) zeigte, dass das Auftreten von Lokalreaktionen in der Gruppe mit größerem Impfabstand ähnlich häufig war wie in der Gesamtgruppe. Lediglich Rötung und Schwellung waren bei den Probanden der Gruppe 2, die den kürzeren Impfabstand hatten, etwas häufiger (27,8 %, 17,5 %) als beim längeren Impfabstand (17,5 %, 4,9 %). Daher war die Gruppe mit einem größeren Abstand zur letzten T/D-Impfung (die auch die größere Gruppe war) hauptverantwortlich für die Ergebnisse in der Gesamtgruppe. Die Unterschiede in der Häufigkeit der Lokalreaktionen zwischen Gruppe 1 (6. Dosis) und Gruppe 2 (5. Dosis) waren demnach nicht durch den kürzeren Impfabstand verursacht.

TABELLE 5.11 AUFTRETEN VON SCHMERZ IN GRUPPE 1 UND GRUPPE 2 IN DER GESAMTGRUPPE IM VERGLEICH ZUR GRUPPE MIT > 86 MONATEN ZUR LETZTEN T/D-IMPfung

SCHMERZ	Gruppe 1	Gruppe 2
	(6. Dosis) % (n)	(5. Dosis) % (n)
Alle (n=214) (Gruppe 1 = 117, Gruppe 2 = 97)	72,6 (85)	89,7 (87)
TD > 86 (n=149) (Gruppe 1 = 109, Gruppe 2 = 41)	70,6 (77)	90,0 (46)

TABELLE 5.12 AUFTRETEN VON RÖTUNG IN GRUPPE 1 UND GRUPPE 2 IN DER GESAMTGRUPPE IM VERGLEICH ZUR GRUPPE MIT > 86 MONATEN ZUR LETZTEN T/D-IMPfung

RÖTUNG	Gruppe 1	Gruppe 2
	(6. Dosis) % (n)	(5. Dosis) % (n)
Alle (n=214) (Gruppe 1 = 117, Gruppe 2 = 97)	16,2 (19)	27,8 (27)
TD > 86 (n=149) (Gruppe 1 = 109, Gruppe 2 = 41)	14,7 (16)	17,5 (7)

TABELLE 5.13 AUFRETEN VON SCHWELLUNG IN GRUPPE 1 UND GRUPPE 2 IN DER GESAMTGRUPPE IM VERGLEICH ZUR GRUPPE MIT > 86 MONATEN ZUR LETZTEN T/D-IMPfung

SCHWELLUNG	Gruppe 1 (6. Dosis)		Gruppe 2 (5. Dosis)	
	%	(n)	%	(n)
Alle (n=214) (Gruppe 1 = 117, Gruppe 2 = 97)	20,5	(24)	17,5	(17)
TD > 86 (n=149) (Gruppe 1 = 109, Gruppe 2 = 41)	19,3	(21)	5,0	(2)

5.2.4 Lokale Reaktionen bei sieben Probanden mit geringem Impfabstand

Sieben Probanden (4 in Gruppe 1, 3 in Gruppe 2) erhielten ihre letzte T/D-Impfung vor weniger als fünf Jahren. Die Lokalreaktionen dieser Probanden wurden separat analysiert.

TABELLE 5.14 LOKALREAKTIONEN BEI 7 PROBANDEN MIT PROTOKOLLVERSTÖßEN BEIM IMPFABSTAND

PROBAND	REAKTION	SCHWEREGRAD*
0151	Schmerz, Zunahme des Armumfangs	1, 1
0201	Schmerz, Schwellung	3, 1
0250	Schmerz, Schwellung	2, 1
0251	Schmerz, Rötung, Schwellung	2, 1, 2
0252	Schmerz	1
0253	Schmerz	2
1250	Schmerz, Rötung	2, 1

* 1=leicht, 2=mittel, 3=schwer

Die Probanden berichteten leichten (n=2), mittleren (n=4) oder schweren (n=1) Schmerz. Drei Probanden gaben leichte oder mittlere Schwellungen an, zwei Probanden hatten eine leichte Rötung und ein Proband eine leichte Zunahme des Armumfangs. Es traten keine großen Lokalreaktionen auf.

5.2.5 Sonstige unerwünschte Ereignisse

Insgesamt wurden 57 unerwünschte Ereignisse (UE) bei 44 von 214 Probanden (20,6 %) berichtet. 11 der 57 UE (19,3 %) standen nach dem Urteil des Prüfarztes in Zusammenhang mit der Impfung. 35 Ereignisse traten bei 27 von 117 Probanden (23,1 %) in Gruppe 1 und 22 Ereignisse traten bei 17 von 97 Probanden (17,5 %) in Gruppe 2 auf. Die häufigsten Ereignisse waren Erkältungen (20/57, 35,1 %), Übelkeit (6/57, 10,5 %) und Ausschlag (4/57, 7,0 %). Die UE, die nach dem Urteil der Prüfarzte in Zusammenhang zur Impfung standen, finden sich in Tabelle 9.11 im Anhang.

5.2.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei keinem Probanden trat während des Studienverlaufs ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.

5.3 Vergleich der Reaktogenität der Pertussisimpfung bei Jugendlichen mit derjenigen bei Klein- und Schulkindern

In der Vorgängerstudie wurde die Reaktogenität einer 5. Dosis Biken DTaP (nicht-antigenreduziert) an 580 Probanden im Alter von 4–6 Jahren untersucht, die zuvor vier Dosen Biken DTaP erhalten hatten. Für 241 dieser 580 Probanden lagen Sicherheitsdaten von Tag 0 bis Tag 14 vor. Diese Daten wurden mit denen verglichen, die in der aktuellen Studie zur 6. Dosis (Gruppe 1) eines azellulären Antigen-reduzierten Pertussis-Impfstoffs (Tdap) erhoben wurden. Alle 117 Probanden der Gruppe 1 (6. Dosis) waren auch Teilnehmer der Vorgängerstudie zur 5. Dosis.

Zunächst wurden die Häufigkeiten der Lokalreaktionen Schmerz, Rötung und Schwellung bei allen 241 Probanden der Vorgängerstudie (5. Dosis Biken DTaP) mit denen aller 117 Probanden der Gruppe 1 (6. Dosis mit Tdap) verglichen.

TABELLE 5.15 VERGLEICH DER LOKALREAKTIONEN BEI 241 PROBANDEN DER VORGÄNGERSTUDIE (5. DOSIS) UND 117 PROBANDEN DER GRUPPE 1 DER AKTUELLEN STUDIE (6. DOSIS)

	5. Dosis n = 241		6. Dosis n = 117	
	%	(n)	%	(n)
SCHMERZ*				
Jeder Schmerz	60,6	(146)	72,6	(85)
Leicht	41,5	(100)	48,7	(57)
Mittel	17,4	(42)	18,0	(21)
Schwer	1,7	(4)	6,0	(7)
RÖTUNG⁺				
Jede Rötung	58,1	(140)	16,2	(19)
Leicht	11,1	(27)	6,0	(7)
Mittel	16,2	(39)	1,7	(2)
Schwer	30,7	(74)	8,6	(10)
SCHWELLUNG[#]				
Jede Schwellung	58,5	(141)	20,5	(24)
Leicht	17,0	(41)	11,1	(13)
Mittel	19,5	(47)	4,3	(5)
Schwer	22,0	(53)	5,1	(6)

*SCHMERZ: 5. Dosis: leicht = leichte Reaktion bei Berührung, mittel = Weinen oder Protest bei Berührung, schwer = Weinen bei Bewegung des Arms

6. Dosis: leicht = leicht auszuhalten, mittel = ausreichend unangenehm, um normale Aktivitäten zu behindern, schwer = behindernd, unfähig zur Ausübung normaler Aktivitäten, benötigt medizinische Betreuung oder hat Arbeitsunfähigkeit zur Folge

⁺RÖTUNG: 5. Dosis: leicht < 2,5 cm, mittel 2,5 – 5,0 cm, schwer > 5,0 cm

6. Dosis: leicht < 2,5 cm, mittel ≥ 2,5 – < 5,0 cm, schwer ≥ 5,0 cm

[#]SCHWELLUNG: 5. Dosis: leicht < 2,5 cm, mittel 2,5 – 5,0 cm, schwer > 5,0 cm

6. Dosis: leicht < 2,5 cm, mittel ≥ 2,5 – < 5,0 cm, schwer ≥ 5,0 cm

Rötung und Schwellung waren nach der 6. Dosis seltener mit 19 (16,2 %) und 24 (20,5 %) von 117 Probanden im Vergleich zu 140 (58,1 %) und 141 (58,5 %) von 241 Probanden nach der 5. Dosis. Schmerz war mit 85 von 117 Probanden (72,6 %) nach der 6. Dosis häufiger als nach der 5. Dosis (146/241, 60,6 %). Allerdings war die Verteilung der Schweregrade vergleichbar.

Auch schwere Rötungen ($\geq 5,0$ cm) und schwere lokale Schwellungen ($\geq 5,0$ cm) traten nach der 6. Dosis lediglich bei 10 bzw. 6 der 117 Probanden auf (8,6 %, 5,1 %). Nach der 5. Dosis waren sie mit 74 bzw. 53 Fällen bei 241 Probanden häufiger (30,7 %, 22,0 %). Allerdings waren die Schmerzen nach der 6. Dosis bei 7 von 117 Probanden (6,0 %) schwer, was nach der 5. Dosis nur bei 4 von 241 Probanden (1,7 %) der Fall war.

Die Korrelationen der Schweregrade und Dauer von Schmerz, Rötung und Schwellung nach der 5. und nach der 6. Dosis wurden berechnet. Die größte Übereinstimmung in der Reaktion nach der 5. und 6. Impfung ($r=0,2625$, $p=0,0141$) zeigte sich beim Schweregrad der Rötung (Tabelle 9.12).

In einer weiteren Analyse verglichen wir die Reaktionen derselben Probanden nach der 5. und nach der 6. Dosis. Alle 117 Probanden unserer Studie waren auch Probanden der Vorgängerstudie, in der sie die 5. Pertussis-Impfung erhalten hatten. Lediglich für 214 der 580 Probanden der Vorgängerstudie wurden die Sicherheitsdaten über 14 Tage erfasst. 87 der 117 Probanden der Gruppe 1 konnten mit der Vorgängerstudie verglichen werden. Bei den fehlenden 30 Probanden handelte es sich entweder um Probanden, für die keine Daten über 14 Tage nach der Impfung vorlagen, oder um Probanden, die nicht ihr Einverständnis zum Vergleich der Daten gegeben hatten. Der Vergleich der Reaktogenität derselben 87 Probanden nach ihrer 5. und nach ihrer 6. Dosis ergab folgendes:

TABELLE 5.16 LOKALREAKTIONEN DERSELBEN 87 PROBANDEN NACH IHRER 5. UND 6. PERTUSSIS-IMPfung

	5. Dosis n = 87	6. Dosis n = 87
	% (n)	% (n)
SCHMERZ*		
Jeder Schmerz	63,2 (55)	72,4 (63)
Leicht	42,5 (37)	50,6 (44)
Mittel	18,4 (16)	16,1 (14)
Schwer	2,3 (2)	5,8 (5)
RÖTUNG⁺		
Jede Rötung	56,3 (49)	11,5 (10)
Leicht	10,3 (9)	4,6 (4)
Mittel	17,2 (15)	2,3 (2)
Schwer	28,7 (25)	4,6 (4)
SCHWELLUNG[#]		
Jede Schwellung	59,8 (52)	14,9 (13)
Leicht	21,8 (19)	9,2 (8)
Mittel	13,8 (12)	4,6 (4)
Schwer	24,1 (21)	1,2 (1)

^{*}, ⁺, [#]: vergleiche Tabelle 5.15

Schmerzen waren bei den Probanden nach der 6. Dosis etwas häufiger und traten dort bei 63 der 87 Probanden (72,4 %) auf. Dagegen traten sie nach der 5. Dosis nur bei 55 der 87 Probanden (63,2 %) auf. Die Verteilung auf die Schweregrade war in beiden Gruppen ähnlich, allerdings traten schwere Schmerzen häufiger nach der 6. Dosis auf.

Die 87 Probanden dokumentierten häufiger Rötungen nach der 5. Dosis (49, 56,3 %) als nach der 6. Dosis (10, 11,5 %). Die Rötungen waren nach der 5. Dosis auch ausgeprägter, da es in 25 Fällen (28,7 %) zu schweren Rötungen kam, während dies nur bei 4 Probanden (4,6 %) nach der 6. Impfung der Fall war.

Auch Schwellungen gab es vermehrt nach der 5. Impfung (52, 59,8 %) im Vergleich zur 6. Impfung (13, 14,9 %). Erneut waren die Ereignisse nach der 5. Dosis schwerer. Dort traten 21 schwere Schwellungen auf (24,1 %), im Gegensatz zu 1 nach der 6. Impfung (1,2 %).

In Tabelle 5.17 sind die Probanden mit schweren Reaktionen (Schmerz, Schwellung, Rötung) nach der 5. Impfung und ihre jeweiligen Reaktionen nach der 6. Impfung aufgeführt. 75 % der Probanden mit schweren Lokalreaktionen nach der 5. Dosis mit DTaP zeigten keinerlei Lokalreaktion nach der 6. Dosis mit TdaP. Eine schwere Rötung ($\geq 5,0$ cm) wurde nach der 6. Dosis bei 8 % der Probanden mit schwerer Rötung nach der 5. Dosis beobachtet. Eine schwere Schwellung ($\geq 5,0$ cm) wurde nach der 6. Dosis bei 5 % der Probanden mit einer schweren Schwellung nach der 5. Dosis erfasst. Und schwerer Schmerz wurde nach der 6. Dosis bei 50 % der Probanden mit schwerem Schmerz nach der 5. Dosis (n=2) beobachtet.

TABELLE 5.17 PROBANDEN MIT SCHWEREN RÖTUNGEN, SCHWELLUNGEN ODER SCHMERZEN NACH DER 5. DOSIS UND DEREN REAKTIONEN NACH DER 6. DOSIS

	5. Dosis	6. Dosis			
	Schwer*	Keine	Leicht⁺	Mittel[#]	Schwer*
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
RÖTUNG	25 (100)	20 (80)	2 (8)	1 (4)	2 (8)
SCHWELLUNG	21 (100)	15 (71)	4 (19)	1 (5)	1 (5)
SCHMERZ	2 (100)	1 (50)	-	-	1 (50)

^{*}, ⁺, [#]: vergleiche Tabelle 5.15

6 DISKUSSION

Azelluläre Pertussis-Impfstoffe werden seit mehr als zehn Jahren eingesetzt. Um den nachlassenden Impfschutz zu verlängern und dadurch z. B. auch jüngere Geschwister zu schützen, empfahl die STIKO im Jahr 2000 eine Pertussis-Auffrischimpfung im Alter von 9–17 Jahren. Dadurch ergibt sich erstmals die Situation, dass Jugendliche, die bereits fünf aP-Impfungen erhalten hatten, eine sechste azelluläre Pertussis-Impfung bekommen werden. Zur Sicherheit einer solchen sechsten Impfung lagen bisher keine Sicherheitsdaten vor.

Die vorliegende Studie untersuchte das Sicherheitsprofil einer Pertussisimpfung bei 215 Jugendlichen zwischen 10 und 14 Jahren, die zuvor entweder 5 Dosen DTaP (Gruppe 1) oder 3 Dosen Ganzkeim-Pertussis-Impfstoff und mindestens eine Pertussis-Auffrischung erhalten hatten (Gruppe 2). Die durchgeführte Vorgängerstudie zur fünften azellulären Pertussisimpfung ermöglichte es darüber hinaus, die Reaktionen nach der 5. und 6. Impfung zu vergleichen.

Folgende lokale und systemische Reaktionen wurden beobachtet: 176 der 214 Probanden (82,2 %) hatten Lokalreaktionen und 169 (79,0 %) hatten systemische Reaktionen. Die häufigste Lokalreaktion waren Schmerzen (80,4 %), gefolgt von Rötung (21,5 %), Schwellung (19,2 %) und einer leichten bis mittleren Zunahme des Armumfangs (8,9 %). Vor allem Schmerz war mit 89,7 % in Gruppe 2 signifikant häufiger ($p=0,0018$) als in Gruppe 1 (72,6 %). Aber auch Rötungen und eine Zunahme des Armumfangs waren in Gruppe 2 häufiger. Lediglich Schwellungen wurden mit 17,5 % zu 20,5 % etwas seltener, jedoch nicht signifikant, in Gruppe 2 beobachtet. Die häufigste systemische Reaktion war Myalgie (66,4 %), gefolgt von Kopfschmerz (42,1 %), Unwohlsein (39,3 %) und Fieber (9,3 %). Sämtliche systemischen Reaktionen waren in Gruppe 2 häufiger, was vor allem für Fieber mit 4,3 % zu 15,5 % signifikant war ($p=0,0081$). Aber auch Kopfschmerzen (34,2 %, 51,5 %), Unwohlsein (34,2 %, 45,4 %) und Myalgie (59,0 %, 75,3 %) wurden in Gruppe 2 häufiger beobachtet. Die meisten Reaktionen waren leicht oder mittelschwer. Es trat kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis nach den Impfungen auf.

Obwohl die Probanden der Gruppe 1 (6. Dosis) eine Pertussis-Vorimpfung mehr erhalten hatten, war die Gesamtrate an lokalen und systemischen Reaktionen in dieser Gruppe überraschenderweise niedriger als in Gruppe 2 (5. Dosis), die insgesamt nur 5 Dosen Pertussisimpfstoff erhalten hatten. Wenn man diese fünfte Dosis Tdap nach vorheriger wP-Impfung mit der 5. Dosis DTaP der Vorgängerstudie nach 4facher azellulärer Impfung (DTaP) vergleicht, fällt eine deutliche Reduktion der Reaktogenität auf. Die lokalen Reaktionen

Rötung und Schwellung traten in der Vorgängerstudie bei 58,1 % bzw. 58,5 % der Probanden nach ihrer 5. Dosis DTaP auf. In unserer Studie betrug die Häufigkeit nur 27,8 % bzw. 17,5 %. Es wurde also im Vergleich zur Impfung mit DTaP eine deutliche Reduktion der Reaktogenität bei Impfung mit Tdap festgestellt. Dies war in beiden Gruppen der Fall, also sowohl nach Vorimpfung mit wP-Impfstoff, als auch nach Vorimpfung mit DTaP. Dies erklärt sich durch die Verwendung des Antigen-reduzierten Tdap-Impfstoffs, bei dem generell weniger Reaktionen auftreten als bei der Verwendung von DTaP (Knuf 2006).

Aber auch zwischen den beiden Gruppen gab es deutliche Unterschiede. Die Gesamtreaktogenität war in Gruppe 1 (6. Dosis) bei reiner azellulärer Vorimpfung niedriger als in Gruppe 2 (5. Dosis). Daher stellt sich die Frage, weshalb die Gruppe, die einmal mehr vorgeimpft war, weniger stark auf eine Folgeimpfung reagierte.

Möglich wäre zum Beispiel die Ausbildung einer gewissen Toleranz gegen die Impfung, ähnlich wie dies gegen Allergene bei einer Hyposensibilisierung der Fall ist. Ähnliche Reaktionen wurden bereits vor mehr als 40 Jahren beschrieben. Dabei beobachtete man bei der Impfung von Neugeborenen mit DTwP eine sogenannte „Immuntoleranz“. Die Antikörperanstiege waren nach der Primär- und Boosterimpfung geringer als bei Kindern, die erst später im Leben geimpft wurden (Provenzano 1965, Barrett 1959). Dies würde dann in Gruppe 1 mit fünf Vorimpfungen stärker zum Tragen kommen als in Gruppe 2 nach vier Vorimpfungen. Bei vorhergehenden Studien mit DTaP kam es zu einer Zunahme der Lokalreaktionen bei zunehmender Zahl der Folgeimpfungen mit azellulärem Impfstoff, was gegen die Ausbildung einer Toleranz spricht (Rennels 2000). In unserer Studie bestand der einzige Unterschied zwischen den beiden Gruppen in den Vorimpfungen. Gruppe 1 war fünfmal mit DTaP vorgeimpft, während Gruppe 2 dreimal DTwP und eine weitere Boosterung (DTwP oder DTaP) erhalten hatte.

Eine amerikanische Studie von 2006 hat 229 Jugendliche nach der sechsten Impfung (Tdap) untersucht. In Gruppe 1 waren 26 Probanden, die fünf Mal DTaP erhalten hatten, in Gruppe 2 157 Probanden, die vorher fünf, vier oder drei Dosen DTwP und folglich keine, eine oder zwei Dosen DTaP erhalten hatten. Rötungen und Schwellungen traten in Gruppe 1 wesentlich seltener (23,1 %, 7,7 %) als in Gruppe 2 (38,6 %, 34,1 %) auf. Bei Schmerz lag Gruppe 1 mit 76,9 % etwas über Gruppe 2 mit 73,9 %. Ebenso für Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, das bei 7,7 % in Gruppe 1 und in 6,8 % in Gruppe 2 auftrat (Pichichero 2006). Daher erscheint es unwahrscheinlich, dass eine Toleranzentwicklung Ursache der geringeren Reaktionen in Gruppe 1

ist. Es wäre möglich, dass die Probanden, die DTwP vorgeimpft waren, durch die größere Reaktogenität dieser Vorimpfungen eine stärkere Reaktion bei einer Boosterung zeigten.

Eine weitere mögliche Erklärung im Sinne eines Selektions-Bias könnte darin liegen, dass unter Umständen in Gruppe 1 (5x DTaP) nur die Probanden der Vorgängerstudie an unserer Studie teilnahmen, die zuvor bei der 5. Impfung mit DTaP wenig bis keine Reaktionen gezeigt hatten. Das könnte bedeuten, dass möglicherweise diejenigen Probanden selektiert wurden, die eher geringfügig auf eine Impfung reagieren. Ein solcher Selektions-Bias kann aber nach den vorliegenden Daten ausgeschlossen werden. In der Vorgängerstudie traten bei allen 241 Probanden Schmerz, Rötung und Schwellung bei 60,6 %, 58,1 % und 58,5 % auf. Von diesen 241 Probanden konnten für 87 der 117 Probanden der Gruppe 1 die Daten der Vorgängerstudie herangezogen werden. Deren Raten für Schmerz, Rötung und Schwellung in der Vorgängerstudie lagen mit 63,2 %, 56,3 % und 59,8 % ähnlich hoch wie die der Gesamtgruppe. Daraus kann man schließen, dass keine Selektion derjenigen Probanden stattfand, die nach der Vorimpfung mit der 5. Dosis DTaP weniger Nebenwirkungen gezeigt hatten.

Schließlich könnte auch der Zeitabstand zur letzten Pertussis-Impfung eine Rolle spielen. Da die Probanden der Gruppe 1 eine Pertussis-Impfung mehr erhalten hatten, lag diese im Schnitt auch weniger lange zurück als in Gruppe 2. Der mittlere Abstand zur letzten Pertussis-Impfung betrug in Gruppe 1 96 Monate und in Gruppe 2 138 Monate, was einen Unterschied von mehr als 42 Monaten bzw. 3,5 Jahren ausmacht. Aus dieser Sicht kann der zeitliche Abstand zur letzten Pertussisimpfung also auch keine Erklärung liefern. Obwohl dieser in Gruppe 1 etwa 3,5 Jahre kürzer ist als in Gruppe 2, zeigen sich in Gruppe 2 die häufigeren Reaktionen. Häufig diskutiert wird bei Lokalreaktionen auch der zeitliche Abstand zur letzten TD-Impfung, der ebenfalls untersucht wurde. Dabei zeigte sich, dass die durchschnittliche Zeitspanne zur letzten TD-Impfung in Gruppe 2 etwa 12 Monate kürzer war (Median: 82 Monate) als in Gruppe 1 (Median: 95 Monate). Da dieses Ergebnis durchaus einen Grund für die unterschiedliche Verteilung der Reaktionen in den beiden Gruppen liefern konnte, wurden zur weiteren Analyse alle Probanden in zwei Gruppen eingeteilt: Eine mit Probanden, deren letzte TD-Impfung 60–86 Monate zurück lag und eine mit Probanden, deren letzte TD-Impfung mehr als 86 Monate zurück lag. Im Vergleich zu 78,5 % in der Gruppe mit dem längeren Abstand zur letzten TD-Impfung war die lokale Reaktogenität in der Gruppe mit dem kürzeren Impfabstand mit 89,7 % leicht erhöht. Dabei zeigten sich kleine, aber signifikante Unterschiede bei Schmerz und Rötung. Eine Korrelationsanalyse zeigte aber lediglich

einen leichten Zusammenhang zwischen dem Zeitabstand zur letzten TD-Impfung und dem Auftreten von Lokalreaktionen. Eine stratifizierte Analyse in beiden Zeitabstands-Gruppen bestätigte auch, dass die Unterschiede in den Lokalreaktionen zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 unabhängig von den relativ kleinen Unterschieden im Zeitabstand waren.

Dies deckt sich mit einer Studie von 2006 von Halperin, die den Zusammenhang zwischen dem Zeitabstand der letzten TD-Impfung und einer Tdap-Impfung bezüglich der Reaktivität untersucht hatte. Dort traten ebenfalls lediglich relativ kleine Unterschiede in der Häufigkeit der Lokalreaktionen bei unterschiedlichen Intervallen zur letzten TD/Td-Impfung auf (Halperin 2006). Die häufigsten Rötungen (40,9 %) traten bei einem Impfabstand von 6 Jahren auf, die wenigsten (32,3 %) bei einem Abstand von 10 Jahren. Schwellungen waren am häufigsten (27,7 %) bei einem Impfabstand von 5 Jahren und am seltensten (17,4 %) bei einem Impfabstand von 10 Jahren. Ein ähnliches Verhältnis zeigte sich bei Schmerzen, die mit 86,9 % bei einem Impfabstand von 7 Jahren am häufigsten und mit 81,7 % bei einem Abstand von 10 Jahren am seltensten waren (Halperin 2006). Es ist daher unwahrscheinlich, dass eine Abstandsdifferenz von entscheidender Bedeutung war.

In keiner der beiden Gruppen gab es sehr schwere Lokalreaktionen wie z. B. einen Fall von schwerer Zunahme des Armumfangs nach der Impfung. Im Vergleich zur Vorimpfung mit wP-Impfstoff wurde eine solche Schwellung des gesamten Oberarms häufiger beschrieben, wenn die Probanden ihre 4. oder 5. Dosis DTaP bei reiner Vorimpfung mit nicht-antigenreduziertem azellulärem Impfstoff erhalten hatten (Rennels 2000, Skowronski 2003, Gold 2003). Rennels zeigte im Jahr 2000, dass bei 121 Kindern im Alter von 4 bis 6 Jahren, die ihre 5. Dosis DTaP erhalten hatten, eine Schwellung > 5 cm bei 8,3 % bis 27,3 % (je nach verwendetem Impfstoff) auftrat. Nach der 4. Dosis DTaP lag diese Rate nur zwischen 1,6 % und 10,0 % (Rennels 2000). Eine solche Schwellung des gesamten Oberarms trat bei der Vorgängerstudie nach der 5. DTaP-Impfung bei 2,8 % der Probanden auf. In unserer Studie kam es lediglich bei einem Probanden in Gruppe 2 zu einer maximalen Zunahme des Armumfangs von 4,5 cm. Beim selben Probanden kam es zu einer lokalen Schwellung mit einem Durchmesser von maximal 17,5 cm, was auch die größte lokale Schwellung im Rahmen der Studie war. Insgesamt trat bei fünf Probanden eine mittlere Zunahme des Armumfangs zwischen 2,5 und 5,0 cm auf. Vier dieser fünf Probanden zeigten auch eine lokale Schwellung und bei allen fünf kam es zu Rötung und Schmerz. Fünf Probanden berichteten von einer Schwellung, die größer als 10,0 cm war: 3 davon hatten auch eine leichte bis mittlere Zunahme des Armumfangs; alle hatten Schmerzen und Rötungen an der Impfstelle.

Alle Lokalreaktionen waren vorübergehend, dauerten maximal zwei Wochen und waren nicht mit wesentlichen systemischen Reaktionen der Impflinge assoziiert. Interessanterweise waren vier der fünf Probanden mit einer Zunahme des Armumfangs von mehr als 2,5 cm und vier der fünf Probanden mit einer lokalen Schwellung größer als 10,0 cm Probanden der Gruppe 2. Dies deckte sich mit der erhöhten Häufigkeit von Lokalreaktionen in dieser Gruppe. Auch in einer anderen Studie (Zepp 2006) mit Tdap als 6. Pertussisimpfung trat kein Fall von schwerer Zunahme des Armumfangs auf, was darauf hindeutet, dass die reduzierte Antigenosis des Tdap-Impfstoffs oder der längere Zeitabstand zur letzten Pertussisimpfung eine solche Reaktion verhindern könnte.

Die Probanden beider Gruppen (Gruppe 1 + Gruppe 2) wurden entweder in die Tdap-IPV-Kombinations-Gruppe oder in die Tdap-Gruppe randomisiert. In der Tdap-Gruppe entschied der Prüfarzt, ob auch eine separate IPV-Impfung angezeigt war. Beim Vergleich der Lokalreaktionen in den verschiedenen Impfgruppen zeigte sich, dass Probanden, die eine zusätzliche separate Impfung mit IPV in den anderen Arm erhalten hatten, häufiger Schmerz (88,2 %), Rötung (30,9 %) und Schwellung (27,9 %) sowie eine Zunahme des Armumfangs auf der Seite der Tdap-Impfung (11,8 %) zeigten als Probanden, die nur eine Impfung (Tdap-IPV-Kombination) erhalten hatten (74,1 %, 19,4 %, 17,6 %, 9,3 %). Dies könnte durch die zusätzliche Impfung und die dadurch insgesamt gesteigerte Impfreaktion aufgrund vermehrter Zufuhr zusätzlicher potentiell reaktogener Bestandteile verursacht sein, da der Vergleich zwischen der Tdap-IPV-Kombinationsgruppe und der Tdap-Gruppe ohne zusätzliches IPV (84,2 %, 10,5 %, 7,9 %, 2,6 %) diesen Effekt nicht im gleichen Ausmaß zeigte. Lediglich Schmerz trat in der Tdap-Gruppe (ohne IPV) häufiger auf. Rötung, Schwellung und eine Zunahme des Armumfangs waren in der Gruppe mit Tdap und separater IPV-Impfung häufiger.

Diese Unterschiede in den beiden Impfgruppen waren bei den systemischen Reaktionen weniger klar zu erkennen. Jugendliche, die Tdap ohne IPV bekommen hatten, zeigten häufiger Fieber (15,8 %) als Probanden mit Tdap und separater IPV (7,4 %) und auch häufiger als Probanden, die die Tdap-IPV-Kombination bekommen hatten (8,3 %). Allerdings waren Kopfschmerz (50,0 %), Unwohlsein (48,5 %) und Myalgie (73,5 %) häufiger in der Gruppe mit Tdap und separater IPV-Impfung als in der (nur) Tdap-Gruppe (47,4 %, 36,8 %, 60,5 %).

Marshall et al. beschreiben in ihrer Studie von 2006 ähnliche Ergebnisse. Dort erhielten Kinder zwischen 4 und 6 Jahren entweder die kombinierte DTaP-IPV-Impfung oder DTaP plus IPV als separate Injektion als vierte Pertussis-Impfung. Schmerz trat dort häufiger in der

DTaP-IPV-Gruppe auf (80,1 %) als in der DTaP+IPV-Gruppe (64,1 %), Rötungen waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig (77,2 %, 77,8 %) und Schwellungen waren wie in unserer Studie in der DTaP+IPV-Gruppe etwas (nicht signifikant) häufiger (65,3 %, 60,2 %). In der Gruppe, die DTaP und eine gesonderte Impfung mit IPV erhalten hatte, waren Schwellungen ≥ 5 cm häufiger als in der Gruppe mit DTaP-IPV. Allerdings wurde im Rahmen dieser Studie zeitgleich ein MMR-Impfstoff verabreicht, was die Vergleichbarkeit etwas einschränkt (Marshall 2006). Auch Zepp et al. beobachteten bei ihrer Studie zur 6. Dosis, dass beispielsweise schwere Schwellungen des Oberarms nur bei 0,4 % nach kombinierter Tdap-IPV-Impfung, aber bei 1,5 % nach getrennter Tdap- und IPV-Impfung auftraten (Zepp 2006).

Zusätzlich gaben 87 Probanden der Gruppe 1 ihre Einwilligung, die Daten dieser Studie mit denen der Studie zur 5. Pertussis-Impfung zu vergleichen. Beim Vergleich der Gesamtreaktogenität von 117 Probanden der Gruppe 1 in der aktuellen Studie zur 6. Dosis und 241 Probanden der Vorgängerstudie zur 5. Dosis zeigten sich in der aktuellen Studie nach der 6. azellulären Impfung weniger Rötungen (16,2 %) und Schwellungen (20,5 %), aber mehr Schmerz (72,6 %) als in der Vorgängerstudie nach der 5. azellulären Impfung (58,1 %, 58,5 %, 60,6 %). Auch waren in der Vorgängerstudie schwere Rötungen mit 30,7 % und schwere Schwellungen mit 22,0 % gegen 8,6 % und 5,1 % häufiger. Schmerzen dagegen waren in der aktuellen Studie schwerwiegender (6,0 %, 1,7%). Insgesamt zeigte sich, dass bei Impfung mit Tdap im Vergleich zu DTaP die objektiv beurteilbaren Reaktionen wie Rötung und Schwellung seltener auftreten. Insgesamt ist die Impfung also gut verträglich. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam auch die Zepp-Studie von 2006 für einen anderen azellulären Impfstoff (s. u.).

Die Reaktogenität derselben 87 Probanden nach der 5. und 6. Dosis wurde ebenfalls verglichen. Dabei zeigten sich nach der 6. Dosis wie schon beim Vergleich der Gesamtgruppen weniger Rötungen (11,5 %, 56,3 %) und Schwellungen (14,9 %, 59,8 %) und mehr Schmerz (72,4 %, 63,2 %) als nach der 5. Dosis.

Eine Analyse von Probanden, die in der Vorgängerstudie schwere Rötungen, Schwellungen oder Schmerzen zeigten, und deren Reaktionen in der aktuellen Studie, lässt vermuten, dass es keinen individuellen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lokalreaktionen nach der 5. Dosis im Alter von 4–6 Jahren und dem Auftreten von Lokalreaktionen bei den gleichen Probanden nach der 6. Dosis im Alter von 10–14 Jahren gab. Von insgesamt 48 Probanden mit ausgeprägten Reaktionen (Rötung, Schwellung, Schmerz; Definitionen siehe Tabelle 5.17) nach der 5. azellulären Impfung kam es lediglich bei 4 Probanden (8 %) zu einer erneuten

ausgeprägten Reaktion nach der 6. azellulären Impfung. Dies entspricht der Häufigkeit in der Gesamtgruppe. Die hohe Reaktogenität nach der 5. Impfung prädisponierte also nicht für eine erhöhte Reaktogenität nach der 6. Tdap-Impfung.

75 % der Probanden mit schweren Lokalreaktionen nach der 5. Dosis DTaP hatten keinerlei Lokalreaktion nach der 6. Dosis mit Tdap. Da auch gezeigt werden konnte, dass die 117 Probanden der Gruppe 1 in der aktuellen Studie im Hinblick auf die Verteilung der Schweregrade eine vergleichbare Reaktogenität wie alle Probanden in der Vorgängerstudie aufwiesen, kann ein Selektions-Bias zugunsten der Probanden mit geringerer Reaktogenität in der Vorgängerstudie ausgeschlossen werden.

In der bereits erwähnten Studie (Zepp 2006) wurde die Reaktogenität bei 319 Probanden nach ihrer 6. Dosis eines anderen azellulären antigenreduzierten 3-Komponenten-Pertussis-Impfstoffs (Boostrix[®], Firma GlaxoSmithKline) untersucht. Diese Studie ist im Hinblick auf die Studienpopulation und deren Vorimpfungen gut mit den Probanden der Gruppe 1 in unserer Studie vergleichbar. Das Auftreten von Schmerz (63,6 %) war ähnlich dem in Gruppe 1 (6. Dosis) in unserer Studie (72,6 %). Rötungen (51,7 %) und Schwellungen (41,4 %) waren häufiger als in unserer Studie (16,2 %, 20,5 %), was für eine höhere Reaktogenität des bei Zepp et al. verwendeten Impfstoffs (Boostrix, GSK) spricht. Vor allem PT und FHA sind darin mit 8 µg deutlich höher dosiert als bei unseren Impfstoffen (2,5 µg, 5 µg) von Sanofi Pasteur. Das geringere Auftreten von lokalen Symptomen wie Rötung, Schwellung oder eine schwere Schwellung des gesamten Oberarms könnte generell durch eine bessere Verträglichkeit der Antigen-reduzierten Tdap-Impfstoffe erklärt werden. Und es wird auch deutlich, dass es innerhalb der reduzierten Tdap-Impfstoffe verschiedener Hersteller Unterschiede gibt.

Das in beiden Studien beobachtete häufigere Auftreten von Schmerzen gegenüber der 5. Dosis im Kleinkind- und Schulanfängeralter ist wohl auch die Folge einer nur eingeschränkten Vergleichbarkeit. Bei der Vorgängerstudie zur 5. Dosis waren die Probanden im Schnitt knapp 5 Jahre alt. Während die objektiv messbaren Reaktionen wie Rötung und Schwellung mit nahezu derselben Skala für leichte, mittlere und schwere Reaktionen ermittelt wurden, war dies bei der subjektiven Größe Schmerz in zweierlei Hinsicht schwierig. Zum einen erfolgte die Beurteilung der Schmerzintensität nach der 5. Dosis durch die Eltern, während sie nach der 6. Dosis von den Probanden selbst beurteilt wurde. Daraus ergeben sich zum anderen auch unterschiedliche Kriterien für die Bewertungsskalen von Schmerz, was die Vergleichbarkeit einschränkt. Nach der 5. Dosis wurde von den Eltern die Reaktion des Kindes auf Berührung oder Bewegung des Arms zur Beurteilung der Schmerzreaktion herangezogen.

Nach der 6. Dosis beurteilten die Probanden die Schmerzen selbst im Hinblick auf Einschränkungen ihrer täglichen Aktivitäten. Diese Beurteilung der Schmerzen durch den Probanden selbst kann gerade bei Jugendlichen durchaus dazu führen, dass nach der 6. Dosis Schmerzen häufiger berichtet wurden als in der Vorgängerstudie, obwohl die objektiv messbaren Reaktionen geringer gewesen sein mögen.

Zusammenfassend zeigte unsere Studie, dass Jugendliche nach der 6. Dosis eines azellulären Pertussis-Impfstoffs (Tdap) mehr Schmerz und weniger Rötung und Schwellung zeigten als nach der 5. Dosis mit DTaP. Insgesamt kann jedoch festgestellt werden, dass eine 6. Impfung mit Tdap sowohl nach rein azellulärer Vorimpfung als auch nach Vorimpfung mit wP-Impfstoff sicher und gut verträglich ist.

Weitere Studien sind sicherlich notwendig, um die Sicherheit der Tdap-Impfstoffe auch im Erwachsenenalter beurteilen zu können. Eine Erwachsenenimpfung wird von der STIKO lediglich als Indikationsimpfung bei Frauen mit Kinderwunsch und engen Haushaltskontaktpersonen sowie als Impfung aufgrund eines erhöhten beruflichen Risikos (Mitarbeiter in Pädiatrieeinrichtungen, Geburtshilfe etc.) empfohlen. Es braucht weitere Untersuchungen über die Sicherheit als Boosterimpfung bei Erwachsenen, die sechsmal mit azellulärem Impfstoff vorgeimpft wurden.

Gerade die erwiesenermaßen gute Verträglichkeit der Antigen-reduzierten Tdap-Impfstoffe könnte dazu beitragen, die Impfraten wieder zu steigern.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Pertussis (Keuchhusten) ist eine endemische Erkrankung, deren Lebenszeitprävalenz auf 8,7 % angestiegen ist (KiGGS).

Der Erreger der Erkrankung ist *Bordetella pertussis*, der durch Tröpfcheninfektion übertragen wird. Die Erkrankung verläuft in den drei Stadien *Stadium catarrhale*, *Stadium convulsivum* und *Stadium decrementi*. Da die Therapie durch die schwierige Diagnosestellung meist zu spät beginnt, um den Krankheitsverlauf nennenswert zu beeinflussen, kommt der Prävention durch Impfung eine besondere Bedeutung zu.

Durch die Empfehlung der STIKO für eine Booster-Impfung im Alter von 9–17 Jahren und die Einführung der azellulären Impfstoffe Mitte der 1990er-Jahre bekommen nun mehr und mehr Jugendliche eine 6. Dosis eines azellulären Impfstoffs verabreicht.

Das erste Ziel der Phase IV-Studie war die Beschreibung und Charakterisierung lokaler und systemischer unerwünschter Ereignisse nach Impfung mit Tdap oder Tdap-IPV in zwei Gruppen. Gruppe 1 bestand aus Jugendlichen zwischen 10 und 14 Jahren, die in einer Vorgängerstudie fünf Dosen DTaP (BIKEN[®]) mit 2, 4, 6 und 15–20 Monaten sowie mit 4–6 Jahren erhalten hatten. In Gruppe 2 waren Jugendliche im selben Alter, die drei Dosen eines wP-Pertussis-Impfstoffs und mindestens eine 4. Impfung mit aP oder wP zwischen dem 2. und 7. Lebensjahr erhalten hatten. Das zweite Ziel war die Beschreibung und Charakterisierung lokaler und systemischer unerwünschter Ereignisse nach Impfung mit Tdap oder Tdap-IPV im Vergleich zur Reaktogenität nach der 5. Dosis DTaP in derselben Population.

Es wurden 215 Probanden im Alter von 10–16 Jahren (Median: 12,0) rekrutiert, davon 117 in Gruppe 1 (6. Dosis) und 98 in Gruppe 2 (5. Dosis).

Lokale Reaktionen traten bei 82,2 % der Probanden auf und waren in Gruppe 2 mit 89,7 % häufiger als in Gruppe 1 mit 76,1 %. Die häufigste Lokalreaktion war in beiden Gruppen Schmerz, gefolgt von Rötung, Schwellung und einer Zunahme des Armumfangs. Schwerwiegende Schmerzen waren selten. Die Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 waren für Schmerz und Rötung signifikant.

Bei keinem Probanden kam es zu einer schwerwiegenden Schwellung des gesamten Armes. Die maximale Differenz der Armumfänge betrug 4,2 cm und die maximale lokale Schwellung 17,5 cm bei demselben Probanden der Gruppe 2.

Beim Vergleich der Lokalreaktionen in den unterschiedlichen Impfstoffgruppen ergab sich der größte Unterschied zwischen der Tdap-IPV-Kombinationsgruppe (76,9 %) und der

Gruppe, die Tdap und eine separate IPV-Impfung erhalten hatte (89,7 %). Diese Gruppe zeigte in allen Kategorien häufigere Reaktionen.

Es kam zu keinen Sofortreaktionen innerhalb von 15 Minuten nach der Impfung. Die meisten der Lokalreaktionen erforderten keine Behandlung. Sieben Probanden nahmen Medikamente aus der Hausapotheke (Paracetamol, Aspirin, Ibuprofen), zwei Probanden aus Gruppe 2 suchten die Praxis auf und bekamen Paracetamol verschrieben.

Zu systemischen Reaktionen kam es bei 79,0 % der Probanden. Auch hier waren die Reaktionen in Gruppe 2 (86,6 %) häufiger als in Gruppe 1 (72,6 %). Die häufigste systemische Reaktion war Myalgie, gefolgt von Kopfschmerz, Unwohlsein und Fieber. Signifikant waren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für Fieber, Kopfschmerz und Myalgie. Auch bei den systemischen Reaktionen zeigte sich eine etwas höhere Reaktogenität in der Gruppe mit Tdap und einer separaten IPV-Impfung im Vergleich zur Tdap-IPV-Gruppe. Auch hier waren in dieser Impfstoff-Gruppe alle Reaktionen außer Fieber häufiger.

Den größten kausalen Zusammenhang mit der Impfung sahen die Prüfarzte für Myalgie und Fieber, weniger für Unwohlsein und Kopfschmerz. In den meisten Fällen war keine Behandlung der systemischen Reaktionen notwendig.

Sonstige unerwünschte Ereignisse waren Erkältungen (35,1 %), Übelkeit (10,5 %) und Ausschlag (7,0 %). In der Studie kam es zu keinem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis.

Im Vergleich zu den Lokalreaktionen nach der 5. Impfung traten nach der 6. Impfung häufiger Schmerzen auf. Rötungen und Schwellungen waren allerdings seltener. Dies zeigte sich auch beim Vergleich der Lokalreaktionen bei denselben 87 Probanden nach der 5. und 6. Impfung. Von den Probanden mit schweren Rötungen nach der 5. Impfung zeigten 80 % keine Reaktion und lediglich 8 % erneut eine schwere Reaktion nach der 6. Impfung. Ähnlich verhielt es sich bei den Probanden mit schweren Rötungen. Somit konnte keine individuelle Veranlagung für schwere Reaktionen gezeigt werden.

Diese Studie zeigte, dass eine 6. Impfung mit Tdap bei Jugendlichen sowohl nach fünf azellulären Impfungen als auch nach einer Vorimpfung mit Ganzkeim-Impfstoff gut verträglich ist. Lokale Reaktionen sind nach Impfung mit Tdap bei Jugendlichen deutlich seltener als nach Impfung mit DTaP.

Weitere Untersuchungen der Reaktogenität und Immunogenität von Pertussis-Auffrischimpfungen im Erwachsenenalter erscheinen notwendig, um das Reaktionsprofil der azellulären Pertussisimpfung zu überwachen.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Altunaiji, S., Kukuruzovic, R., et al. (2007). "Antibiotics for whooping cough (pertussis)." Cochrane Database Syst Rev(3): CD004404.
- Balagtas, R. C., Nelson, K. E., et al. (1971). "Treatment of pertussis with pertussis immune globulin." J Pediatr **79**(2): 203-8.
- Barrett, C. D., Timm, E. A., et al. (1959). "Multiple antigen for immunization against poliomyelitis, diphtheria, pertussis, and tetanus. II. Response of infants and young children to primary immunization and eighteen-month booster." Am J Public Health Nations Health **49**(5): 644-55.
- Braun, M. M., Mootrey, G. T., et al. (2000). "Infant immunization with acellular pertussis vaccines in the United States: assessment of the first two years' data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)." Pediatrics **106**(4): E51.
- Casey, J. R. and Pichichero, M. E. (2005). "Acellular pertussis vaccine safety and efficacy in children, adolescents and adults." Drugs **65**(10): 1367-89.
- Decker, M. D., Edwards, K. M., et al. (1995). "Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions." Pediatrics **96**(3 Pt 2): 557-66.
- Edwards, K. M. and Decker, M. D. (2004). Pertussis Vaccine. Vaccines. S. A. Plotkin and W. A. Orenstein. Philadelphia, W.B. Saunders Company: 471-528.
- Edwards, K. M., Decker, M. D., et al. (1993). "Adult immunization with acellular pertussis vaccine." Jama **269**(1): 53-6.
- Gold, M. S., Noonan, S., et al. (2003). "Local reactions after the fourth dose of acellular pertussis vaccine in South Australia." Med J Aust **179**(4): 191-4.
- Granström, M., Olinde-Nielsen, A. M., et al. (1991). "Specific immunoglobulin for treatment of whooping cough." Lancet **338**(8777): 1230-3.
- Gustafsson, L., Hallander, H. O., et al. (1996). "A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine." N Engl J Med **334**(6): 349-55.
- Hahn, H. and Arvard, M. (1994). Bordetellen. Medizinische Mikrobiologie. H. Hahn, D. Falke and P. Klein. Berlin, Springer-Verlag: 361-366.
- Halperin, S. A., Bortolussi, R., et al. (1997). "Seven days of erythromycin estolate is as effective as fourteen days for the treatment of Bordetella pertussis infections." Pediatrics **100**(1): 65-71.
- Halperin, S. A., Mills, E., et al. (1995). "Acellular pertussis vaccine as a booster dose for seventeen- to nineteen-month-old children immunized with either whole cell or acellular pertussis vaccine at two, four and six months of age." Pediatr Infect Dis J **14**(9): 792-7.

- Halperin, S. A., Scheifele, D., et al. (1999). "Comparison of a fifth dose of a five-component acellular or a whole cell pertussis vaccine in children four to six years of age." *Pediatr Infect Dis J* **18**(9): 772-9.
- Halperin, S. A., Sweet, L., et al. (2006). "How soon after a prior tetanus-diphtheria vaccination can one give adult formulation tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine?" *Pediatr Infect Dis J* **25**(3): 195-200.
- Halperin, S. A., Vaudry, W., et al. (2007). "Is pertussis immune globulin efficacious for the treatment of hospitalized infants with pertussis? No answer yet." *Pediatr Infect Dis J* **26**(1): 79-81.
- He, Q., Viljanen, M. K., et al. (1994). "Antibodies to filamentous hemagglutinin of *Bordetella pertussis* and protection against whooping cough in schoolchildren." *J Infect Dis* **170**(3): 705-708.
- Hewlett, E. L. (1997). "Pertussis: current concepts of pathogenesis and prevention." *Pediatr Infect Dis J* **16**(4 Suppl): 78-84.
- Kamtsiuris, P., Atzpodien, K., et al. (2007). "Prävalenz von somatischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland." *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **5/6**: 686-700.
- Knuf, M., Habermehl, P., et al. (2006). "Assessment of nine candidate DTP-vaccines with reduced amount of antigen and/or without adjuvant as a fourth (booster-) dose in the second year of life." *Vaccine* **24**(27-28): 5627-36.
- Liese, J. G., Stojanov, S., et al. (2001). "Safety and immunogenicity of Biken acellular pertussis vaccine in combination with diphtheria and tetanus toxoid as a fifth dose at four to six years of age. Munich Vaccine Study Group." *Pediatr Infect Dis J* **20**(10): 981-8.
- Liese, J. G. M., Heininger, U., et al. (2003). Keuchhusten. *Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. H. Scholz. München, Futuramed-Verlag: 419-427.
- Liese, J. G. M., Hoppe, J. E., et al. (1994). "Pertussisdiagnostik durch Erregerisolation mittels Direktausstrich von Nasopharyngealabstrichen." *Monatsschr Kinderheilkd* **142**: 967-970.
- Liese, J. G. M., Meschievitz, C. K., et al. (1997). "Efficacy of a two-component acellular pertussis vaccine in infants." *Pediatr Infect Dis J* **16**(11): 1038-44.
- Marshall, H., Nolan, T., et al. (2006). "A comparison of booster immunisation with a combination DTPa-IPV vaccine or DTPa plus IPV in separate injections when co-administered with MMR, at age 4-6 years." *Vaccine* **24**(35-36): 6120-8.
- Pichichero, M. E., Casey, J. R., et al. (2006). "Acellular pertussis vaccine boosters combined with diphtheria and tetanus toxoid boosters for adolescents: safety and immunogenicity assessment when preceded by different 5-dose DTaP/DTwP schedules." *Clin Pediatr (Phila)* **45**(7): 613-20.

- Pichichero, M. E., Deloria, M. A., et al. (1997). "A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15- to 20-month-old children." *Pediatrics* **100**(5): 772-88.
- Pichichero, M. E., Edwards, K. M., et al. (2000). "Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four- to six-year-old children." *Pediatrics* **105**(1): e11.
- Pittman, M. (1984). "The concept of pertussis as a toxin-mediated disease." *Pediatr Infect Dis* **3**(5): 467-486.
- Podda, A., De Luca, E. C., et al. (1994). "Comparative study of a whole-cell pertussis vaccine and a recombinant acellular pertussis vaccine. The Italian Multicenter Group for the Study of Recombinant Acellular Pertussis Vaccine." *J Pediatr* **124**(6): 921-6.
- Provenzano, R. W., Wetterlow, L. H., et al. (1965). "Immunization and antibody response in the newborn infant. I. Pertussis inoculation within twenty-four hours of birth." *N Engl J Med* **273**(18): 959-65.
- Rennels, M. B., Deloria, M. A., et al. (2000). "Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines." *Pediatrics* **105**(1): e12.
- Riffelmann, M., Littmann, M., et al. (2006). "Pertussis bei Erwachsenen: Häufigkeit, Symptome und Kosten." *Dtsch Med Wochenschr* **131**(50): 2829-2834.
- Robert Koch-Institut (RKI) (2005). "Zum Auftreten von Pertussis in den neuen Bundesländern: Zunahme der Erkrankungshäufigkeit und Änderung der Morbiditätsstruktur." *Epidemiologisches Bulletin* **23/2005**: 195-198.
- Robert Koch-Institut (RKI) (2006). "Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut zur Pertussis-Schutzimpfung, Stand Januar 2006." *Epidemiologisches Bulletin* **3/2006**: 21-23.
- Schmitt, H. J., Mohnike, K., et al. (2000). "Immunogenicity and reactogenicity of the Biken acellular pertussis vaccine in young adults." *Vaccine* **19**(4-5): 403-8.
- Skowronski, D. M., Remple, V. P., et al. (2003). "Injection-site reactions to booster doses of acellular pertussis vaccine: rate, severity, and anticipated impact." *Pediatrics* **112**(6 Pt 1): e453.
- Stehr, K., Cherry, J. D., et al. (1998). "A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine." *Pediatrics* **101**(1 Pt 1): 1-11.
- Tan, T., Trindade, E., et al. (2005). "Epidemiology of pertussis." *Pediatr Infect Dis J* **24**(5 Suppl): S10-8.
- Tiwari, T., Murphy, T. V., et al. (2005). "Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines." *MMWR Recomm Rep* **54**(RR-14): 1-16.

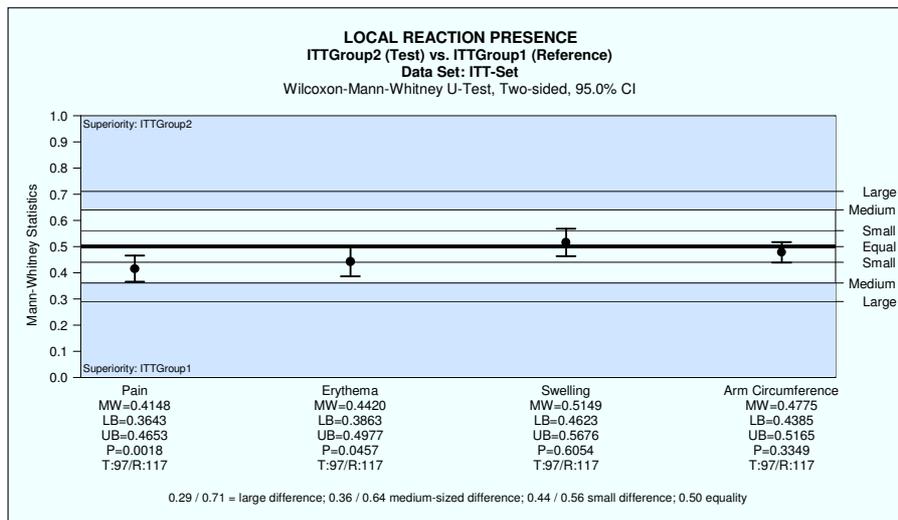
- Woo, E. J., Burwen, D. R., et al. (2003). "Extensive limb swelling after immunization: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System." Clin Infect Dis **37**(3): 351-8.
- World Health Organization (WHO) (2005). "Pertussis vaccines - WHO position paper." Wkly Epidemiol Rec **80**(4): 31-39.
- Zepp, F., Knuf, M., et al. (2006). "Safety of reduced-antigen-content tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in adolescents as a sixth consecutive dose of acellular pertussis-containing vaccine." J Pediatr **149**(5): 603-610.

9 ANHANG

9.1 Protokollverstöße

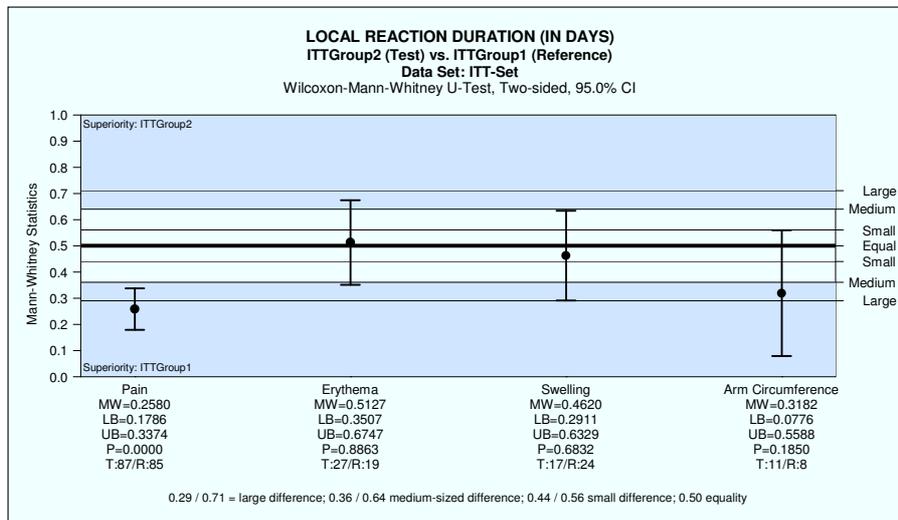
PROBAND	GRUPPE	BESCHREIBUNG	PROTOKOLLVERSTOSS
0151	2	Letzte TD vor 4 Jahren und 347 Tagen	Leicht
0201	2	Letzte TD vor 4 Jahren und 357 Tagen	Leicht
0250	1	Letzte TD vor 2 Jahren und 124 Tagen	Mittel
0251	1	Letzte TD vor 2 Jahren und 200 Tagen	Mittel
0252	1	Letzte TD vor 2 Jahren und 200 Tagen	Mittel
0253	1	Letzte TD vor 1 Jahr und 321 Tagen	Mittel
1152	2	Letzte TD vor 4 Jahren und 322 Tagen	Leicht
1153	2	Encepur-Impfung 23 Tage nach Studienimpfung	Leicht
1155	2	16 Jahre und 151 Tage alt	Leicht
1163	2	Letzte TD vor 4 Jahren und 229 Tagen	Leicht
1164	2	3 Dosen aP innerhalb des ersten Lebensjahrs	Mittel
1001	1	Nur 4 aP	Mittel
1003	1	Nur 4 aP	Mittel
1004	1	Nur 4 aP	Mittel
1005	1	Nur 4 aP	Mittel
1250	2	Letzte Tetanus-Impfung vor 2 Jahren und 58 Tagen	Mittel
1651	2	2 Dosen WP und 2 Dosen aP	Leicht
1652	2	2 Dosen WP und 2 Dosen aP	Leicht

9.2 Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test für das Auftreten von Lokalreaktionen in Gruppe 1 und Gruppe 2



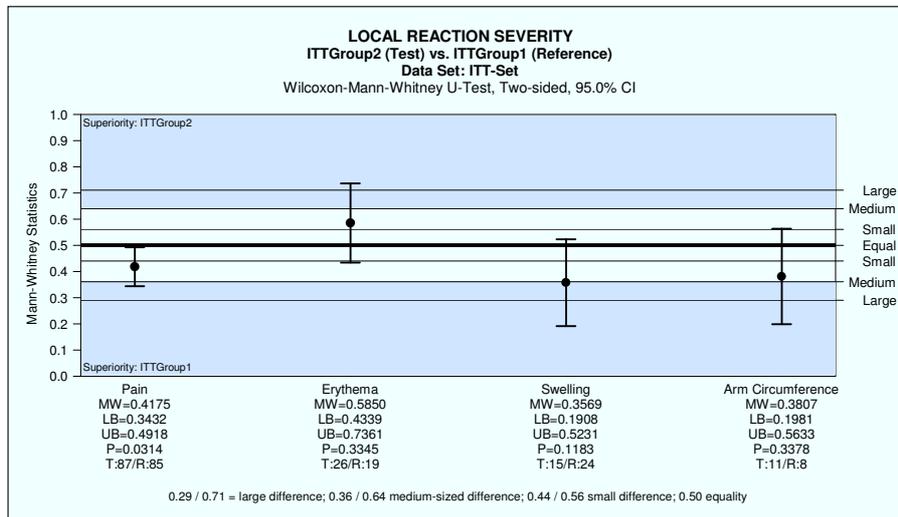
Signifikant weniger Schmerz und Rötung in Gruppe 1.

9.3 Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test für die Dauer von Lokalreaktionen in Gruppe 1 und Gruppe 2



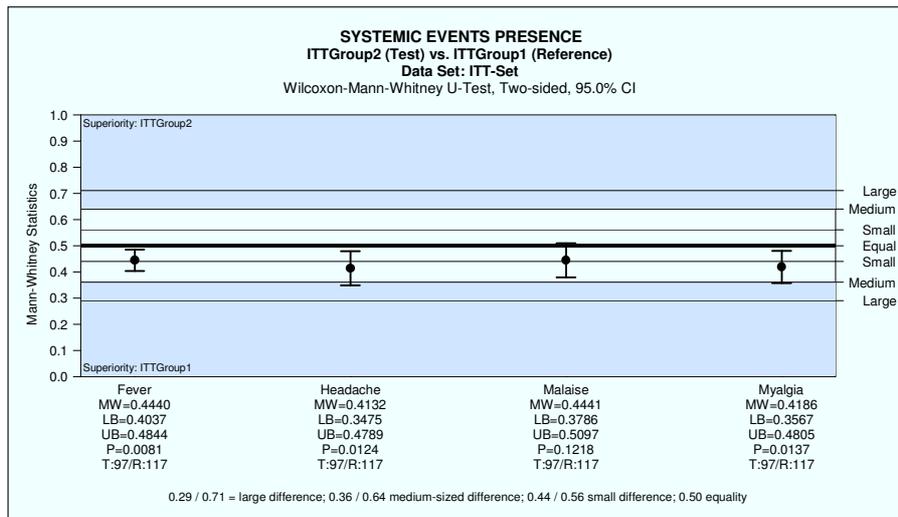
Signifikant kürzere Schmerzdauer in Gruppe 1.

9.4 Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test für die Schweregrade von Lokalreaktionen in Gruppe 1 und Gruppe 2



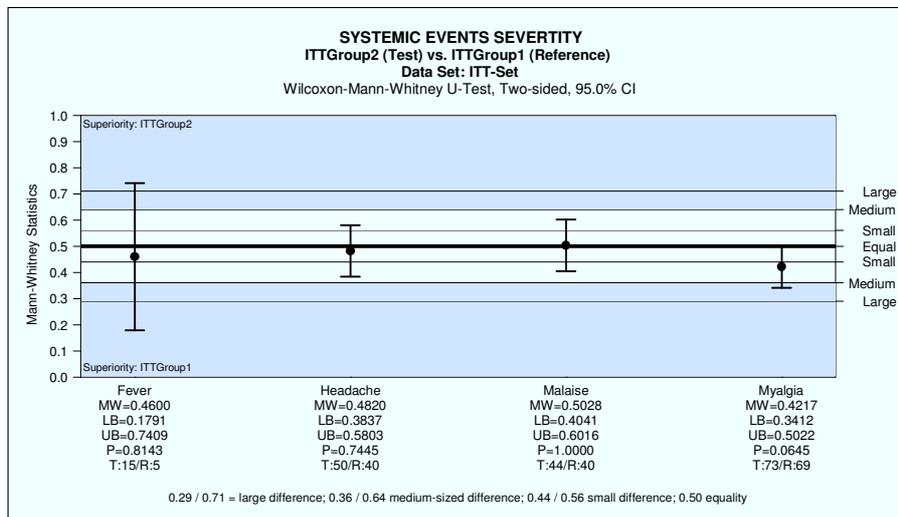
Signifikant wenig schwerwiegender Schmerz in Gruppe 1.

9.5 Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test für das Auftreten von systemischen Reaktionen in Gruppe 1 und Gruppe 2



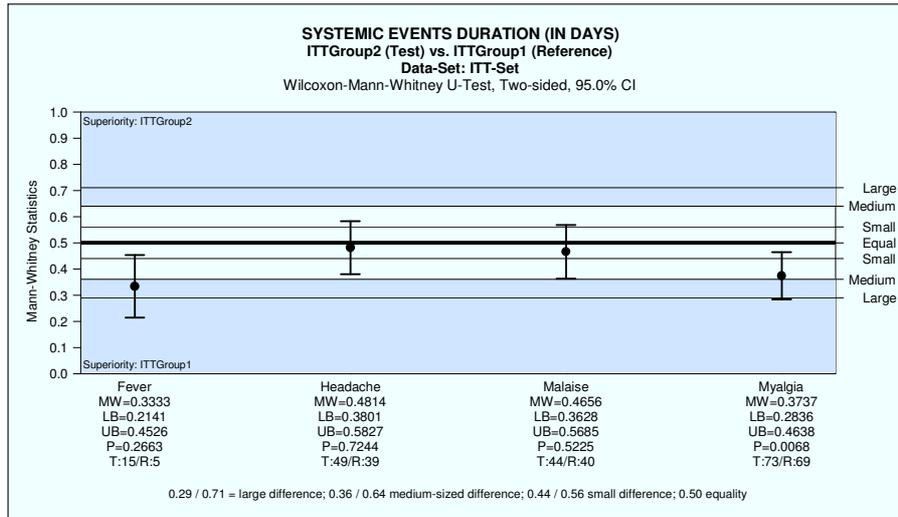
Signifikant weniger Fieber, Kopfschmerz und Myalgie in Gruppe 1.

9.6 Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test für die Schweregrade von systemischen Reaktionen in Gruppe 1 und Gruppe 2



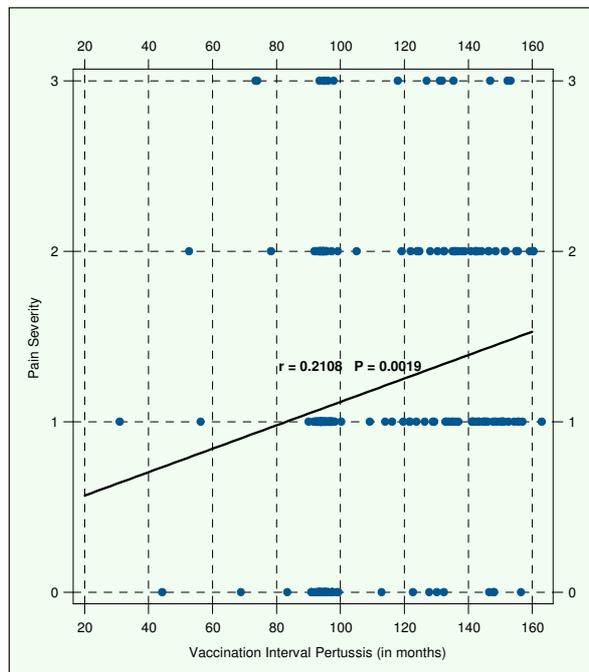
Keine signifikanten Werte, lediglich eindeutig weniger schwerwiegende Myalgie in Gruppe 1.

9.7 Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test für die Dauer von systemischen Reaktionen in Gruppe 1 und Gruppe 2

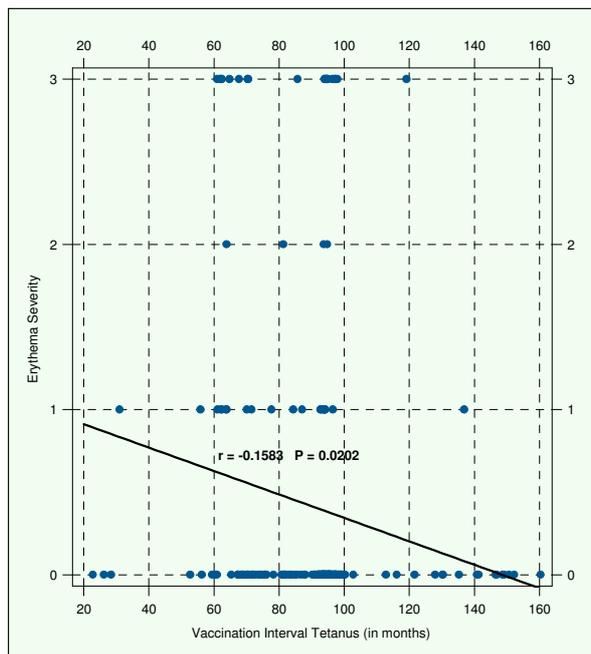
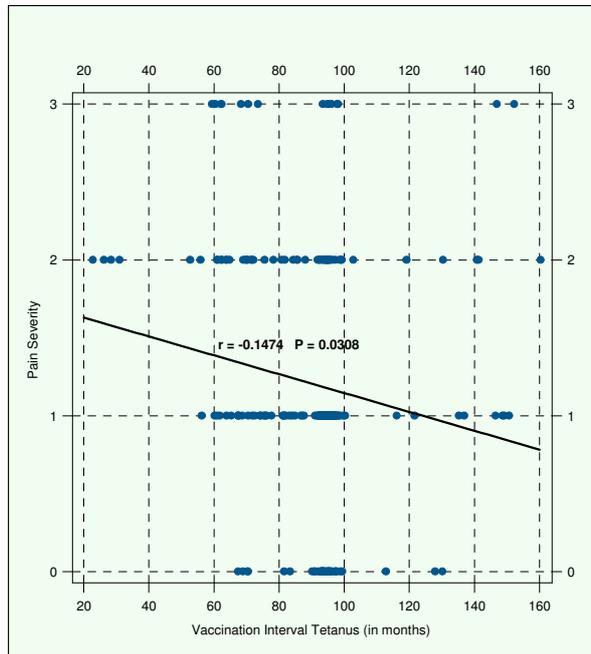


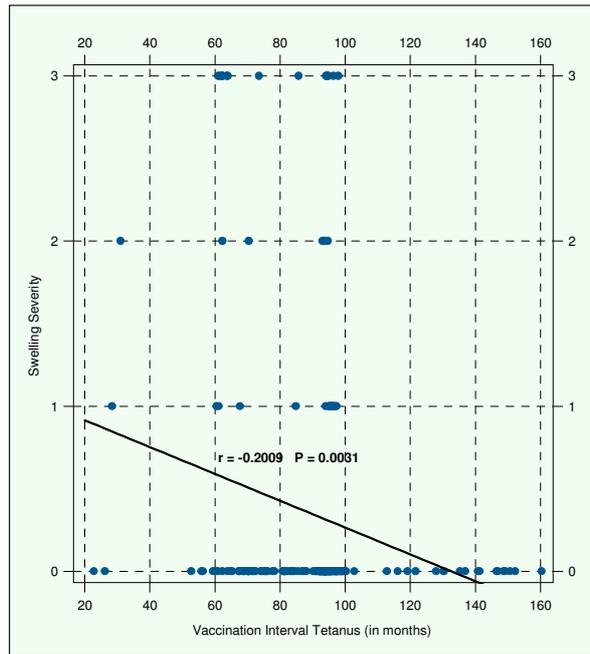
Signifikant kürzere Dauer von Myalgie in Gruppe 1.

9.8 Signifikantes Ergebnis der Korrelation zwischen dem Abstand zur letzten Pertussis-Impfung und dem Auftreten/Schweregrad von Schmerz bei allen 241 Probanden

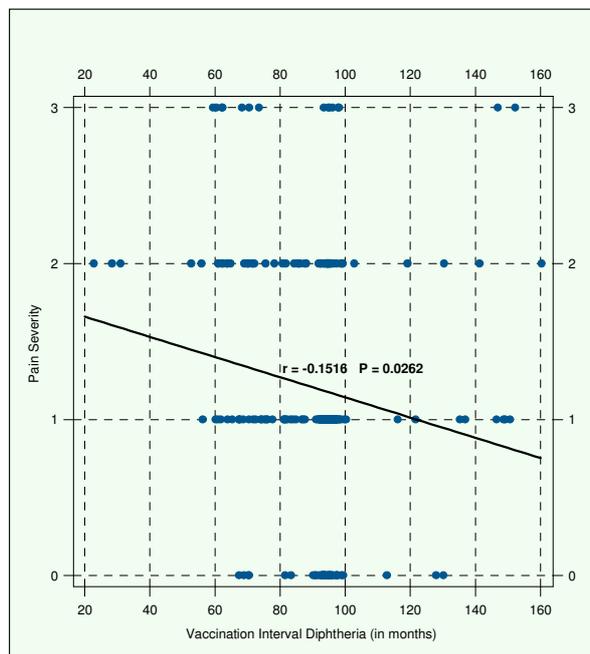


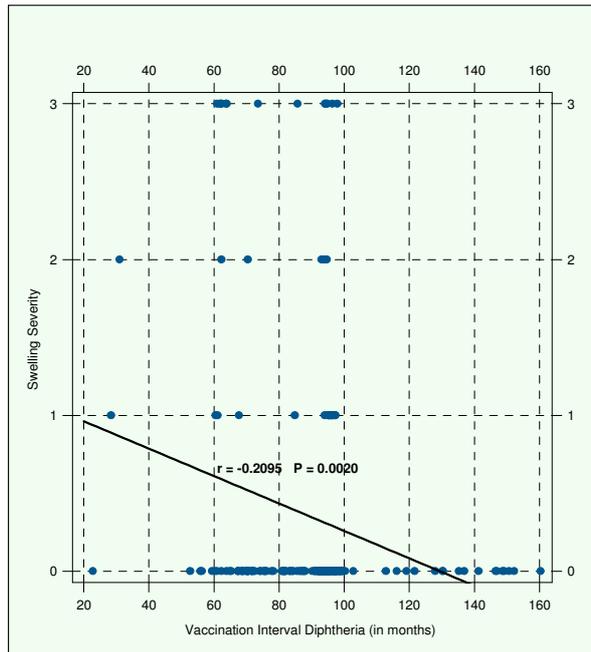
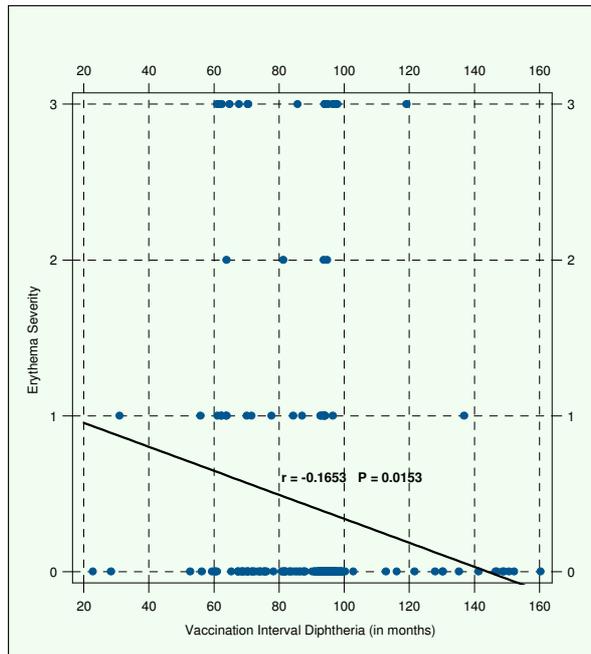
9.9 Signifikante Ergebnisse der Korrelationen zwischen dem Abstand zur letzten Tetanus-Impfung und dem Auftreten/Schweregrad von Schmerz, Rötung und Schwellung bei allen 241 Probanden





9.10 Signifikante Ergebnisse der Korrelationen zwischen dem Abstand zur letzten Diphtherie-Impfung und dem Auftreten/Schweregrad von Schmerz, Rötung und Schwellung bei allen 241 Probanden

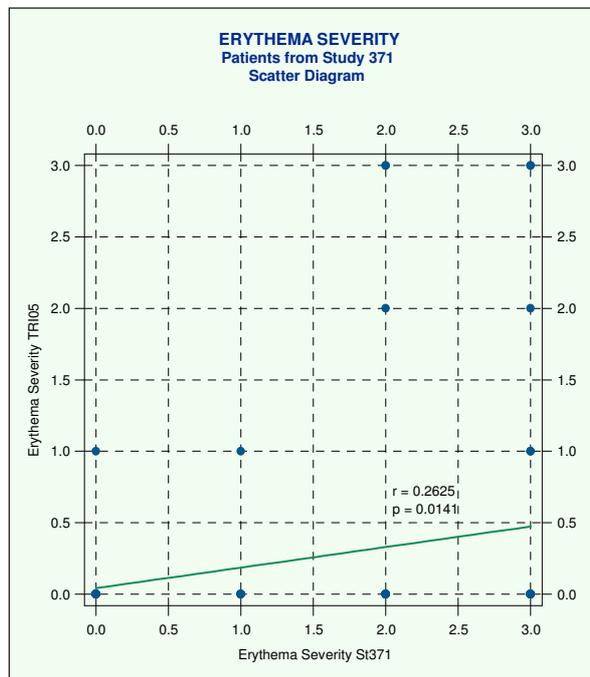


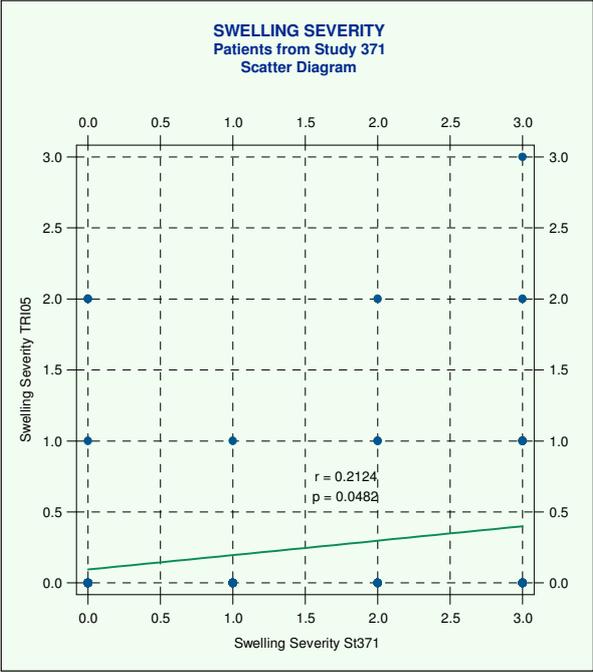


9.11 Unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von 28 Tagen nach der Impfung auftraten und für die vom Prüfarzt ein Zusammenhang zur Impfung gesehen wurde

PROBAND	DIAGNOSE	IMPfung	TAGE NACH IMPfung	BEGINN	ENDE	SCHWERE-GRAD	BEHAND-LUNG
0201	Kopfschmerz	08.05.2006	12	20.05.2006	20.05.2006	1	0
0254	Juckreiz	15.05.2006	1	16.05.2006	23.05.2006	1	0
0552	Erbrechen	30.05.2006	0	30.05.2006	31.05.2006	2	0
0552	Übelkeit	30.05.2006	1	31.05.2006	31.05.2006	2	0
0611	Druckschmerzhafter Lymphknoten in der linken Axilla	22.03.2006	1	23.03.2006	25.03.2006	2	0
0613	Schwindel	18.04.2006	2	20.04.2006	20.04.2006	1	0
0651	Juckreiz an der Impfstelle	15.02.2006	4	19.02.2006	28.02.2006	1	0
0950	Übelkeit	10.07.2006	1	11.07.2006	12.07.2006	3	0
1302	Schmerz in der linken Axilla	17.02.2006	2	19.02.2006	22.02.2006	1	0
1409	Hautausschlag am Hals	20.03.2006	6	26.03.2006	01.04.2006	2	0
1554	Hämatom an der Impfstelle	01.06.2006	1	02.06.2006	11.06.2006	1	0

9.12 Signifikante Ergebnisse der Korrelationen zwischen der aktuellen und der Vorgängerstudie für den Schweregrad von Rötung und Schwellung





10 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Johannes Liese für die engmaschige und engagierte Betreuung und die genaue und durchdachte Korrektur der Arbeit.

Frau Marion Ocak (MD Research) danke ich für ihre große Hilfe in statistischen Fragen.

Herrn Jürgen Schäfer und Herrn Roland Popp von der Conreso GmbH danke ich für ihre Unterstützung bei diesem Projekt.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern, die mich während meines gesamten Studiums unterstützt haben. Ganz besonders danke ich meiner Frau für die Korrekturlesung, ihre Unterstützung und die aufmunternden Worte.

Bei folgenden Ärzten möchte ich mich für die freundliche Zusammenarbeit und Überlassung von Patientendaten bedanken: Herrn Breiner, Herrn Dr. Büsching und Herrn Dr. Kühn, Herrn Dr. Domay, Herrn Dr. Erdl und Herrn Dr. Hultsch, Herrn Dr. Helm, Herrn Dr. Knapp, Herrn Dr. Küstermann, Herrn Dr. Rieber, Herrn Moser, Herrn Dr. Mühlshlegel und Herrn Dr. Götz, Herrn Dr. Pfletschinger, Herrn Dr. Stechele, Herrn Dr. Tempel, Frau Dr. Tichmann und Herrn Dr. Wörnle, Herrn Dr. Valentin, Herrn Dr. Vomstein und Herrn Dr. Oesterle, Herrn Dr. Weinans.

Außerdem danke ich den Kindern und Jugendlichen für die Teilnahme an den Studien sowie deren Eltern für ihre Unterstützung bei der Erhebung der Daten.

11 LEBENS LAUF

Geboren am 03.07.1974 in Marktredwitz/Bayern.

Ausbildung:

1981–1985	Grundschule Waldsassen
1985–1987	Hauptschule Waldsassen
1987–1994	Max-Reger-Gymnasium Amberg, Abitur
05/1996	Immatrikulation an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen zum Studium der Humanmedizin
05/1998	Wechsel an die Ludwig-Maximilians-Universität München
11/2002	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2004	Approbation
06/2003–08/2008	Clinical Research Associate bei Conreso GmbH, München
seit 09/2008	Manager Risk Management bei Daiichi-Sankyo Europe GmbH, München