



## Richtlinien und Empfehlungen

# Allgemeine Empfehlungen zu Impfungen

Juni 2003

Bundesamt für Gesundheit (BAG), Schweizerische Kommission für Impffragen (SKIF)

### Das Wichtigste in Kürze

Ziel des Impfprogramms ist der Schutz der Bevölkerung vor potentiell gefährlichen Infektionskrankheiten durch wirksame, sichere und kostengünstige Impfstoffe. Generell empfohlen sind die Impfungen gegen Diphtherie (D/d), Tetanus (T), Pertussis (*P<sub>a</sub>* azellulär), Poliomyelitis (IPV inaktiviert), *Haemophilus influenzae*-b-Krankheit (Hib), Masern, Mumps, Röteln (MMR) und Hepatitis B. Um die Vorteile der im Impfplan empfohlenen Routineimpfungen möglichst auszuschöpfen und um die Impfrisiken zu minimieren, werden hier für Ärztinnen und Ärzte die Zusammensetzung und Verfügbarkeit dieser Impfungen, der Schutz und die Immunogenität, unerwünschte Impferscheinungen, die Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen und die Anwendung beschrieben. Das Idealalter

und die Impfabstände sind im regelmässig aktualisierten Impfplan (ehem. Supplementum VIII) ausführlich dargestellt, die einzelnen Impfungen in weiteren Richtlinien und Empfehlungen (siehe Anhang).

### Häufig verwendete Abkürzungen

#### Impfstoffe

D	Diphtherie (D: für Kinder, d: für Erwachsene)
HA	Hepatitis A
HB	Hepatitis B
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b
IPV	Inaktivierte Poliomyelitis-Vakzine
MMR	Masern-Mumps-Röteln
P	Pertussis
	( <i>P<sub>a</sub></i> : azellulär für Kinder, <i>p<sub>a</sub></i> : azellulär für Erwachsene, <i>P<sub>w</sub></i> : Ganzerreger)
T	Tetanus

#### Andere Abkürzungen

BAG	Bundesamt für Gesundheit
h	Stunde
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
KI	Kontraindikation
s.c.	subkutan
UIE	Unerwünschte Impferscheinung
WHO	Weltgesundheitsorganisation

#### **Herausgeber**

© Bundesamt für Gesundheit (BAG)

#### **Aktuelle Version im Internet**

[www.bag.admin.ch/infinfo](http://www.bag.admin.ch/infinfo)

#### **Weitere Informationen**

Bundesamt für Gesundheit  
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit  
Abteilung Übertragbare Krankheiten  
3003 Bern  
Telefon 031 323 87 06  
[epi@bag.admin.ch](mailto:epi@bag.admin.ch)

#### **Autoren**

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

Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit, Abteilung Übertragbare Krankheiten

##### **Schweizerische Kommission für Impffragen (SKIF)**

G. Bachmann, Zürich; H. Binz, Solothurn; C. Bourquin, Bern; D. Desgrandchamps, Baar; F. Gurtner, Bern; D. Koch, Bern; L. Matter, Basel; F. Méan, Lausanne; U. Schaad, Basel; J. Roffler, Genf; H-P. Roost, Bern; R. Seger, Zürich; C.-A. Siegrist, Genf; R. Steffen, Zürich; B. Vaudaux, Lausanne; H. Zimmermann, Bern.

Bearbeitung: D. Stürchler (Stürchler Epidemiologics), Büren.

#### **Referenzierungsvorschlag**

Bundesamt für Gesundheit, Schweizerische Kommission für Impffragen. Allgemeine Empfehlungen zu Impfungen. Richtlinien und Empfehlungen (ehemals Supplementum XVI). Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2003

Diese Publikation erscheint auch in französischer Sprache.

#### **BAG-Publikationsnummer**

BAG OeG 11.06 1500 d 1000 f 20EXT0609/20EXT06010

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier

## Inhaltsverzeichnis

Das Wichtigste in Kürze	1
Impressum	2
Einleitung	5
Ziele	5
Tabelle 1: Durch Impfungen verhütbare Krankheiten: WHO-Ziele und aktuelle Lage in der Schweiz	5
Rationale	5
Tabelle 2: Alter, Epidemiologie und zur Elimination nötige Immunität in der Bevölkerung Westeuropas	5
Impfstoffe	6
In der Schweiz verfügbare Routineimpfstoffe	6
Tabelle 3: In der Schweiz verfügbare und im Routine-Impfprogramm enthaltene Impfstoffe	6
Wirkstoffe	6
Hilfsstoffe	6
Kombinationsimpfstoffe	7
Kühlkette und Haltbarkeit	7
Klinische Schutzwirkung	7
Tabelle 4: Übersicht über den Schutzgrad und Schutzdauer nach Routineimpfungen	8
Immunogenität	8
Unerwünschte Impferscheinungen (UIE)	9
Definition	9
Abklärung	9
Erfassung	9
Tabelle 5: In den USA für Entschädigungsansprüche anerkannte Zeitintervalle für UIE	9
Lokale UIE	9
Systemische UIE	10
Tabelle 6: UIE nach Routineimpfungen, geordnet nach geschätzter Häufigkeit	10
Nicht kausal mit Impfungen verknüpfte UIE	11
Mikrobiologische Auswirkungen von Impfungen	11
Impfempfehlung	11
Tabelle 7: Übersicht über die in der Schweiz empfohlene Routineimpfungen	12
Kontraindikation (KI) und Vorsichtsmassnahmen (VM)	13
Tabelle 8: Kontraindikationen (KI), Vorsichtsmassnahmen (VM) und Impfmöglichkeiten	14
Anaphylaxie und schwere allergische Reaktionen	13
Interkurrente Erkrankungen	13
Schwere Impfreaktionen	13
Schwangerschaft und Stillperiode	13
Immunschwäche	13
Immunglobuline, Blut und Blutprodukte	15
Tabelle 9: Karenzfrist für Lebendimpfstoffe nach Ig und Blutprodukten	15

Besondere Situationen	15
Unterbrochene und verspätete Impfungen	15
Durchgemachte Infektionskrankheiten, Teilimmunität und Antikörper	15
Vorbestehende Krankheiten	15
Frühgeburten	16
Gesundheitsökonomie	16
Rechtsfragen	16
Impfvisite	16
Anhang 1: Glossar	17
Anhang 2: Richtlinien und Empfehlungen zum Thema Impfungen	18
Anhang 3: Beiträge zum Thema Impfungen im Bulletin BAG	18
Anhang 4: Evidenz und Gewichtung einer Empfehlung	19
Anhang 5: Kausalität von unerwünschten Impferscheinungen	19
Anhang 6: Adressen	20
Literatur	20

## Einleitung

Grundlagen für diese vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) und der Schweizerischen Kommission für Impffragen (SKIF) gemeinsam erarbeiteten Richtlinien und Empfehlungen sind die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die aktuelle Literatur. Die Empfehlungen richten sich an Ärztinnen und Ärzte<sup>1</sup> in der Schweiz, die sich mit Impfungen befassen. Sie informieren über das nationale Impfprogramm und die allgemeinen Impfempfehlungen. Ein Glossar erläutert Begriffe (Anhang 1). Die einzelnen Impfungen sind in spezifischen Richtlinien und Empfehlungen (Anhang 2) und Bulletin-Beiträgen (Anhang 3) abgehandelt. Nur aktive Immunisierungen und die dazu in der Schweiz zugelassenen und empfohlenen Produkte sind beschrieben. Die Impfempfehlungen sind wenn möglich mit Evidenzgraden (I–V) und Gewichten (A–E) versehen (Anhang 4).

<sup>1</sup> Aus Gründen der sprachlichen Vereinfachung wird auf die konsequente Nennung beider Geschlechter im weiteren Text verzichtet. Gemeint sind jedoch stets beide Geschlechter.

## Ziele

Erstes Ziel des Impfprogramms ist der Schutz der Bevölkerung vor potentiell gefährlichen Krankheiten mit wirksamen und sicheren Impfstoffen, die in der Schweiz auf dem Markt sind. Der Weg dazu ist die aktive Immunisierung der ganzen Bevölkerung. Weitere Ziele sind die Förderung und Überwachung der Durchimpfung, die Umsetzung der WHO-Ziele (Tabelle 1), die laufende Überwachung der Produkte-Sicherheit, die Koordination der Impfpromotion und die Evaluation der Qualität, Effizienz und Wirtschaftlichkeit des Programms.

## Rationale

Impfungen sind eine grosse, aber nicht voll ausgeschöpfte Errungenschaft der Medizin. Im Jahr 2000 registriert die WHO 11,6 Millionen Todesfälle durch Infektionskrankheiten, darunter eine Million durch Hepatitis B und 0,9 Millionen durch Masern

– beides durch Impfungen verhütbare Krankheiten [1].

Nimmt man die Vorimpfzeit als Grundlage, gäbe es heute in der Schweiz pro Jahr etwa 4000 Fälle von Diphtherie, 800 Fälle von Poliomyelitis, 180 Fälle von invasiven *Haemophilus influenzae* b Infektionen, 50 Fälle von Tetanus, mehrere Dutzend Fälle von kongenitalen Röteln und etwa 140 Pertussis-Todesfälle [2].

Impfungen betreffen das Individuum und die Gemeinschaft. Bei hoher Bevölkerungsimpunität wird die Zirkulation von Erregern unterbrochen (Tabelle 2). Hohe Bevölkerungsimpunität wird erreicht durch hohe Durchimpfung, und langfristig erhalten durch Auffrischungsimpfung oder natürliche Infektion. Mit einer Durchimpfung von >95% liessen sich pro Jahr in der Schweiz etwa 72000 Fälle von Masern, 56000 Fälle von Mumps und 48000 Fälle von Röteln verhindern.

Tabelle 1

### Durch Impfungen verhütbare Krankheiten: WHO-Ziele und aktuelle Lage in der Schweiz

Krankheit	WHO-Ziel (Jahr)	Aktuelle Lage in der Schweiz (1998–2001)
Diphtherie	Inzidenz <0,1/10 <sup>5</sup> (2010)	Letzter Fall 1983
Tetanus, neonatal	Elimination (2005)	Seit >20 Jahren keine neonatalen Fälle, gemeldete Tetanusfälle: 2–4/Jahr (0,03–0,06/10 <sup>5</sup> /J.)
Pertussis	Inzidenz <1/10 <sup>5</sup> (2010)	80–180/10 <sup>5</sup> /Jahr
Poliomyelitis	Elimination (2000)	Letzter Fall 1982 (Wildvirus, indigen)
Hib, invasiv	Inzidenz <1/10 <sup>5</sup> (2010)	Bei 0–15-Jährigen um 1/10 <sup>5</sup> /Jahr
Masern	Elimination (2007)	8–28/10 <sup>5</sup> /Jahr
Mumps	Inzidenz <1/10 <sup>5</sup> (2010)	113–390/10 <sup>5</sup> /Jahr
Röteln, kongenital	Inzidenz <1/10 <sup>5</sup> (2010)	Kongenitale Röteln: Um 0,6/10 <sup>5</sup> Neugeborene/Jahr Rötelnfälle: 16–25/10 <sup>5</sup> /Jahr
Hepatitis B	Neue Träger um –80% (2010)	Etwa 30–160 neue Träger/Jahr (200–300 akute Erkrankungen)

Tabelle 2

### Alter, Epidemiologie und zur Elimination nötige Immunität in der Bevölkerung Westeuropas, modifiziert nach [3]

Krankheit	Medianes Alter bei Primoinfektion (Jahre)	Intervall zwischen Epidemien (Jahre)	Durch Indexfall angesteckt (R <sub>0</sub> ) <sup>a</sup>	Für Elimination nötige Immunität (%)
Masern	4–5	2	15–17	92–95
Pertussis	4–5	3–4	15–17	92–95
Mumps	6–7	3	10–12	90–92
Röteln	9–10	3–5	7–8	85–87
Diphtherie	11–14	4–6	5–6	80–85
Poliomyelitis	12–15	3–5	5–6	80–85

<sup>a</sup> R<sub>0</sub> ist die durchschnittliche Zahl sekundärer Fälle, die ein Primärfall in einer 100% empfänglichen Bevölkerung verursacht.

## Impfstoffe

### In der Schweiz verfügbare Routineimpfstoffe

Für die Routineimpfungen stehen mono- und multivalente Produkte zur Verfügung. Mit dem Erscheinen neuer Produkte und dem Rückzug älterer Produkte ändert sich das Angebot laufend (Tabelle 3). Die in der Schweiz zugelassenen Impfstoffe sind auf der folgenden Internetseite abrufbar: [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)

### Wirkstoffe

**Lebendimpfstoffe** wie MMR enthalten abgeschwächte (attenuierte), lebende Erreger. Sie vermitteln Schutz, indem sich die Impferreger in der geimpften Person replizieren und dadurch eine Immunantwort hervorrufen. Dies bedeutet, dass milde, die natürliche Erkrankung imitierende Impferkrankungen vorkommen und dass zirkulierende Immunglobuline die Impfwirkung beeinträchtigen können. Die Attenuierung ist stabil; nur bei Polio-Impfviren ist Reversion zu neurotropen Wildviren beobachtet worden [4]. Dieser Impfstoff wurde daher in der Schweiz durch einen inaktivierten Impfstoff ersetzt.

**Inaktivierte Impfstoffe** enthalten durch Formalin oder andere Einwirkung denaturierte und gereinigte, tote Erreger («Ganzerreger» wie IPV und P<sub>w</sub>), Toxoide (wie D, T und P<sub>a</sub>) oder Antigene (Subunit, Split, oder rekombiniert wie bei HB und P<sub>a</sub>) (Tabelle 3).

Inaktivierte Impfstoffe enthalten in der Regel Adjuvantien und benötigen wiederholte Verabreichungen.

Bei der Diphtherieimpfung (D/d) ist die Dosis verschieden für Kinder <8 Jahre (D, mit  $\geq 30$  IU Toxoid) und Personen ab Alter 8 Jahre (d, mit  $\geq 2$  IU Toxoid). Wegen der besseren Verträglichkeit hat P<sub>a</sub> in der Schweiz P<sub>w</sub> auf dem Markt abgelöst [5–9]. Die P<sub>a</sub>-Impfstoffe enthalten neben Toxoid noch gereinigte *Bordetella*-Antigene (Pertactin, filamentöses Hämagglutinin). Neben den Produkten für Kinder (P<sub>a</sub>, mit 25 g Toxoid) gibt es auch Produkte für Personen ab Alter 8 Jahre (p<sub>a</sub>, mit weniger Toxoid) [10, 11]. Bei allen zur Zeit in der Schweiz verfügbaren Hib-Impfstoffen ist das Kapselpolysaccharid Polyribosylribitol-Phosphat (PRP) an T-Toxoid konjugiert.

### Hilfsstoffe

**Rückstände** (in Spuren vorhanden) ergeben sich aus der Produktion, durch Zelllinien (menschlicher, Primaten, boviner, oder aviärer Herkunft), rekombinierte Organismen (Hefe, *Escherichia coli*), Nährlösungen, **Antibiotika** (hauptsächlich Neomycin, Polymyxin oder Streptomycin) und **Denaturierungsmittel** (Formaldehyd, Glutaraldehyd). Um Antigene in Lösung zu bringen braucht es **Lösungsmittel**, **Puffer** (Phosphate, Karbonate) und **Stabilisatoren** (Medium 199, Polysorbit 80, hydrolysierte Gelatine, Humanalbumin). In inaktivierten Impfstoffen in messbaren Mengen vorhanden sind **Adjuvantien** (Aluminiumsalze, Alumi-

niumgehalt meist 0,1–0,5 mg) und **Konservierungsmittel** (Phenoxyäthanol, teilweise noch Thiomersal, Gehalt um 25–50 µg).

### Adjuvantien

Inaktivierte Impfstoffe benötigen Adjuvantien, welche Antigene verzögert freisetzen und dadurch die Immunogenität verstärken. Die oft verwendeten Aluminiumsalze regen lokal die zelluläre Immunität an und tragen zur Bildung von Rötung und Granulomen [12–15] an der Injektionsstelle bei, vor allem nach s.c. Injektion. Aluminiumsalze stimulieren die Produktion von IgG und gelegentlich von IgE [16,17]. Mit Makrophagen-Myofasziitis besteht kein nachgewiesener kausaler Zusammenhang [12]. Aluminiumhaltige Produkte sind i.m. zu injizieren. Mit 4 Gaben DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib erhält ein Kleinkind in der Schweiz in den ersten 2 Lebensjahren 1–2 mg Aluminium. Zum Vergleich: die Konzentration von Aluminium in Säuglingsnahrung beträgt 0,2–1,5 mg/L (in Frauenmilch 0,01 mg/L), was einer Zufuhr von 0,2–1,5 mg/Tag entspricht [18].

### Konservierungsmittel

Das heute nur noch ausnahmsweise als Konservierungsmittel verwendete Thiomersal (Äthylmercurithiosalzyllsäure) enthält Quecksilber (Hg) 19. Es kann allergische Reaktionen vom Spättyp verursachen [20]. Für Säuglinge in den USA (die neben DTP<sub>a</sub>-Hib und IPV in getrennten Injektionen routinemässig auch HB erhalten), bedeutete dies Hg-Dosen von 12,5–200 µg [19,20]. Bei Hg ist die Zufuhr und Aufnahme durch die Nahrung, das Trinkwasser und die

Tabelle 3

### In der Schweiz verfügbare und im Routine-Impfprogramm enthaltene Impfstoffe, Stand im 3. Quartal 2003<sup>a</sup>

-valent	Antigene	Typ	Bemerkungen	Route
mono	HB	Inaktiviert	Rekombiniert	im
	Hib	Inaktiviert	Konjugiert	im
	IPV	Inaktiviert	Ganzerreger (Salk)	im
	<i>Masern</i>	Attenuiert	Stamm Edmonston-Zagreb	sc
	T	Inaktiviert	Toxoid	im
bi	dT	Inaktiviert	Für Erwachsene und Kinder ab 8 Jahren	im
tri	DTP <sub>a</sub> (oder dTp <sub>a</sub> )	inaktiviert	(dTp <sub>a</sub> für Erwachsene und Kinder ab 8 Jahren)	im
	dT-IPV	Inaktiviert	Für Erwachsene und Kinder ab 8 Jahren	im
	<i>MMR</i>	Attenuiert		sc
tetra	DTP <sub>a</sub> -IPV	Inaktiviert		im
penta	DTP <sub>a</sub> -Hib-IPV	Inaktiviert		im
hexa	DTP <sub>a</sub> -Hib-IPV-HB	Inaktiviert		im

<sup>a</sup> Zu Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis und Text. *Kursiv*: kühlkettenpflichtige Impfstoffe.

Luft höher als diejenige durch Impfungen; in der Allgemeinbevölkerung liegt sie bei 7 µg/Tag (ohne Amalgam) [19]. Die theoretische Befürchtung, dass Impfstoffe mit Quecksilberzusätzen zu einer Quecksilberakkumulation bis hin zu neurotoxischen Spiegeln führen könnten, scheinen nicht gerechtfertigt. Eine kürzliche Studie zeigt, dass Thiomersal im Gegensatz zu Methyl-Quecksilber sehr schnell via Darm eliminiert wird, und dass die Quecksilberspiegel im Blut bei allen Neugeborenen deutlich unter dem Sicherheitswert geblieben sind [21]. Heute sind in der Schweiz für alle Routineimpfungen Produkte ohne Thiomersal verfügbar [22, 23].

### Stabilisatoren

Modifizierte Gelatine wird zur Stabilisierung von attenuierten Impfstoffen eingesetzt. Gelatine ist ein Allergen, das in zahlreichen Nahrungsmitteln vorkommt. Von 165 Personen mit systemischen Impfreaktionen hatten 60 (36%) IgE-Antikörper gegen Gelatine, einschliesslich 25 von 27 mit Anaphylaxie; dagegen wies keiner von 29 Geimpften ohne Impfreaktionen und keiner von 41 Geimpften mit lokalen Reaktionen IgE gegen Gelatine auf [24].

### Kontamination

Dank rigoroser Qualitätskontrollen ist die Gefahr mikrobieller Kontamination gering. Das Affen-Polyomavirus SV40 hat 1956–63 Zellkulturen und Chargen von IPV kontaminiert. SV40 ist bei Nagetieren onkogen. Dieses Virus wurde mit gewissen Tumoren (Osteosarkom, Mesotheliom, gewisse Non-Hodgkin Lymphome, Hirntumoren) in Verbindung gebracht. Es ist aber keineswegs erwiesen, dass eine Exposition mit dem SV40 effektiv die Ursache dieser Neoplasien ist. Die meisten Studien haben bei Personen, die mit SV40 kontaminierte Impfstoffe erhalten haben, keine erhöhte Krebsinzidenz ergeben [25, 245, 246]. Aviäre, defekte, endogene Retroviren und das aviäre Leukosevirus kommen in aviären Zelllinien vor [26]. Es gibt keine Hinweise, dass diese Viren mit den daraus hergestellten Produkten übertragen werden [27, 28]. In einzelnen Ländern sind Impfstoffe auf dem Markt, bei deren Produktion Rinder- oder Schafmaterial verwendet worden ist. Zwar ist das Risiko der Kontamination immunbiologischer Produkte nie Null, aber das Risiko einer Übertragung von Prionen ist rein theoretisch [29,30].

### Kombinationsimpfstoffe

Kombinationsprodukte enthalten Antigene von mindestens zwei Erregern (Tabelle 3). Sie reduzieren die Zahl der Injektionen [31]. Im Impfplan haben Kombinationsimpfstoffe einen hohen Stellenwert und für die Routineimpfungen sind sie die Mittel der Wahl [32].

### Interferenzen

Theoretisch können sich Komponenten potenzieren, neutral sein, oder sich antagonisieren. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationsprodukte ist gut dokumentiert [33–49].

Die *Verträglichkeit* der Kombinationsprodukte auf dem Schweizer Markt ist gleich gut oder besser als diejenige der am stärksten reaktogenen Einzelkomponenten [34–36, 38, 42, 43, 45, 47, 50–52]. Auch *immunologisch* sind die Kombinationsprodukte in der Regel neutral, das heisst, sie bewirken eine mit dem Monoprodukt vergleichbare Immunantwort [32]. Für Hib-DTP<sub>a</sub>-Kombinationsprodukte belegen allerdings mehrere Studien eine im Vergleich zu Hib-Monoprodukten schwächere Immunantwort [33, 34, 38, 40, 42–44, 51–54]. Höhere Dosen des Träger-Toxoids scheinen die Antwort auf Polyribosylribitol zu beeinträchtigen [55]. An T konjugiertes Hib-Kapselpolysaccharid ist jedoch derart gut immunogen, dass dieser antagonistische Effekt keine klinische Bedeutung hat [34].

### Antigenlast

Das Immunsystem wird täglich mit vielen Antigenen konfrontiert [56]. Im Vergleich zu Wilderregern weisen Impferreger deutlich weniger Antigene auf, bei Hib eines statt 10, bei HB eines statt vier [31, 50]. Zwar hat in den vergangenen Jahrzehnten die Zahl der Routineimpfungen zugenommen, gleichzeitig hat aber die Zahl der Antigene durch die Entwicklung reinerer Impfstoffe beträchtlich abgenommen, allein bei Pertussis mit der Umstellung von P<sub>w</sub> auf P<sub>a</sub> von etwa 3000 auf 2–5 [56]. Ferner werden einzelne Impfungen nicht mehr (Pocken, etwa 200 Antigene) oder immer weniger häufig (BCG) angewendet. Kombinationsimpfungen sind nicht «zuviel des Guten» und sie belasten das Immunsystem, welches darauf eingerichtet ist mit viel höheren Antigenbelastungen fertig zu werden, nicht übermässig.

### Kühlkette und Haltbarkeit

Impfstoffe sind immunbiologische Produkte, das heisst, sie altern und büssen durch Degradierung mit der Zeit an Aktivität ein. Unsachgemässe Lagerung und Handhabung beschleunigen diesen Prozess. Zu den abträglichen Umwelteinflüssen zählen Eis, Wärme und Licht. Alle Produkte sind nach den Angaben der Hersteller zu transportieren, zu lagern und zu verwenden [57–60]. Attenuierte Impfstoffe müssen in der Regel bei +2 °C bis +8 °C und vor Licht geschützt transportiert und gelagert werden, am besten in der originalen Verpackung. Neue Sendungen sind umgehend kühl zu lagern. Die Chargen-Nummer und die Haltbarkeit sind in ein Journal einzutragen. Spritzfertige Produkte sind nach Angaben der Hersteller vor Gebrauch aufzumischen. Lyophilisierte Produkte sind nach Angaben der Hersteller in Lösung zu bringen. Rekonstituierte Impfstoffe sollen innerhalb einer Stunde appliziert werden, sofern die Hersteller keine andern Angaben machen. Stechampullen sollen nur für die (hygienisch einwandfreie) Entnahme der Zimmertemperatur ausgesetzt sein. Impfstoffe dürfen nicht über das Verfalldatum hinaus verwendet werden. Bei inspektorisch auffälligen Produkten sind Hersteller und Swissmedic zu kontaktieren.

### Klinische Schutzwirkung

Jede Zulassung eines immunbiologischen Produktes erfordert ein umfangreiches Dossier zur Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit. Es ist nicht möglich, hier die Literatursystematisch aufzuarbeiten. Ältere Publikationen können sich zudem auf Produkte beziehen, die nicht mehr im Handel sind. Zu beachten ist ferner ein gewisser Publikations-Bias zugunsten wirtschaftlich attraktiver Produkte [61]. Einige Kennziffern sind in Tabelle 4 zusammengefasst.



Tabelle 4  
**Übersicht über den Schutzgrad und Schutzdauer nach Routineimpfungen.**

Antigen	Schutz (%)	Schutzdauer (Jahre)	Ausgewählte Referenzen
D/d	um 90	10 (?)	[62]
T	99	>10	[63, 64]
P <sub>w</sub>	36–98 <sup>a</sup>	>2	[6, 65, 68]
P <sub>a</sub>	70–90 <sup>a</sup>	>2	[6, 65, 68]
Hib	95	Lebenslang (?)	[69, 70]
IPV	95–99	Lebenslang (?)	[71, 72]
MMR	>90	Lebenslang (?)	[73]
HB	95	Lebenslang (?)	[74–76]

<sup>a</sup> Die Bandbreite erklärt sich durch unterschiedliche Definition und Diagnose der Pertussis-Erkrankung.

### Immunogenität

Zirkulierende Antikörper korrelieren nicht immer mit Schutz vor Erkrankung, besonders dann nicht, wenn Lymphozyten (Gedächtniszellen) oder sekretorische Ig zum Schutz beitragen. Postvaksinale Antikörpertestung ist nur ausnahmsweise angezeigt, etwa bei starker lokaler Reaktion auf Toxoidimpfstoffe oder bei Immunsuffizienz.

### Diphtherie

Der Antitoxin-Antikörpertiter im Serum scheint mit Schutz vor Diphtherie zu korrelieren. Titer  $\geq 0,1$  IE/mL zeigen Schutz an, Titer von 0,01–0,09 IE/mL unvollständigen Schutz, und Titer  $< 0,01$  IE/mL Empfänglichkeit [77, 78]. Impfung schützt nur ungenügend vor Hautdiphtherie und nicht vor Kolonisierung. Bei Ausbrüchen ist zu berücksichtigen, dass Träger auch unter Geimpften vorkommen [79].

### Tetanus

Der Antitoxin-Antikörpertiter im Serum korreliert mit Schutz vor Tetanus. Fälle von Durchbruch-Tetanus sind allerdings beschrieben, und der erforderliche Mindest-Antikörpertiter ist nicht eindeutig [63, 80–84]. Antitoxintiter lassen sich wie folgt interpretieren: Hyperimmune (Übergeimpfte) haben Titer  $\geq 5$  IE/mL, Geschützte haben Titer  $> 0,15$  IE/mL, Teilgeschützte haben Titer von 0,01–0,15 IE/mL und Ungeschützte haben Titer  $< 0,01$  IE/mL. Die Impf-Anamnese scheint prädiktiv: von 124 Tetanuspatienten in den USA 1995–97 starben 14; bei allen Todesfällen war der Impfstatus unbekannt oder ungenügend, dagegen verstarb keiner der 16 Patienten mit dokumentierter Serie von  $\geq 3$  Injektionen [63]. An ein besonderes Tetanus-Risiko ist

nicht nur bei verschmutzten Wunden, sondern auch bei chronischen Ulzera und bei Drogenkonsumenten mit Spritzenabszessen zu denken.

### Pertussis

Antikörpertiter und Schutz scheinen nur mangelhaft miteinander zu korrelieren [6, 85]; neuere Untersuchungen weisen auf eine Korrelation hin [86, 87]. Da bislang Surrogate für Schutz vor Pertussis gefehlt haben, war es schwierig, die Impfstoff-Zusammensetzung zu optimieren [6]. Impfung schützt nicht vor Kolonisierung mit *Bordetella pertussis* [88].

### Hib

Konjugation des Kapselpolysaccharids an Toxoid verbessert die Immunogenität und induziert ein immunologisches Gedächtnis. T-Toxoid scheint als Träger besonders gut geeignet [89]. Hohe Polyribosylribitol-Antikörper zeigen Schutz an, aber auch Personen mit niedrigen Titern können vor invasiver Erkrankung geschützt sein [90–92]. Besonders konjugierte Impfstoffe vermögen die Kolonisierung mit *H. influenzae b* zu vermindern [91, 93, 94].

### IPV

IPV induziert neutralisierende systemische und sekretorische Ig gegen alle drei Virustypen [71, 72, 95–97]. Nach IPV ist die Kolonisierung des Pharynx mit Polioviren massiv reduziert, weniger jedoch diejenige des Darms, so dass IPV-Geimpfte Polioviren mit dem Stuhl ausscheiden und weiterverbreiten können [98–100].

### MMR

Zu Schutz und Antikörpern siehe [73]. Bei Masern scheinen neutralisierende Antikörpertiter  $> 0,5$  IE/mL Schutz vor Erkrankung anzuzeigen [101]. Bei Rö-

teln werden IgG-Titer in Enzymimmunoassays von  $\geq 15$  IE/mL als protektiv angesehen [102]. Unklar ist die Lage bei Mumps.

### HB

HB-Impfung induziert anti-HBs und Gedächtniszellen. Die Titer betragen bei Respondern (langfristig Geschützten)  $\geq 100$  mIE/mL, bei Hyporespondern 10–90 mIE/mL, und bei Nonrespondern  $< 10$  mIE/mL [103]. Nach Routineimpfung in den Deltoidmuskel erreichen normalgewichtige Nichtraucher (Kinder und junge Erwachsene) zu 95% (Männer) bis 98% (Frauen) protektive Titer [104]. Etwa die Hälfte der Nonresponder wird nach drei weiteren Impfungen zu Respondern [105]. Der HBs-Antikörpertiter im Serum korreliert mit Schutz vor Erkrankung und Infektion; der Schutz geht Respondern wegen des immunologischen Gedächtnisses auch dann nicht verloren, wenn der HBs-Antikörpertiter auf  $< 10$  mIE/mL absinkt [106].

### Impfversager

Primäre Impfversager entwickeln nach Anwendung eines wirksamen Produkts keine messbare Immunantwort. Sekundäre Impfversager erkranken trotz initial messbarer Immunantwort. Anhand der genannten Seroparameter kann der Anteil der Primärversager eruiert werden. Nach einer MMR-Impfdosis ab Alter 12 Monate ist der Anteil der Primärversager auf 1% bis maximal 10% zu veranschlagen [110, 247]. Viele Primärversager reagieren auf eine zweite, nach einem Mindestabstand von 4 Wochen verabreichte Dosis, mit einer adäquaten Immunantwort. Nach Wiederholungsimpfung ist der Anteil der Primärversager  $< 2\%$  [73, 248]. Sekundäre Impfversager müssen klinisch eruiert werden. Nach drei Verabreichungen von konjugiertem Hib-Impfstoff gab es in Grossbritannien 2–3 Sekundärversager/100 000 Geimpfte [90].

Zigarettenraucher und Übergewichtige scheinen schlechter auf Impfungen anzusprechen als Nichtraucher [104, 107]. Zur verminderten Ansprechbarkeit bei Immunschwäche siehe S. 13.



## Unerwünschte Impf- erscheinungen (UIE)

### Definition

UIE sind Symptome, klinische Zeichen, auffällige Laborbefunde oder andere Erscheinungen, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung stehen, unabhängig davon, ob eine kausale Verknüpfung besteht oder nicht (Anhang 5). Auch Unfälle fallen unter diese Definition.

### Abklärung

UIE sind wie andere gesundheitliche Störungen abzuklären. Bei schweren Komplikationen (z. B. Meningitis) nach attenuierten Impfstoffen soll der mikrobiologische Nachweis des Impferregers angestrebt werden. Bei schweren Immunreaktionen ist ein Spezialarzt beizuziehen. Schwere allergische Reaktionen sollen auf die Desensibilisierung und Vermeidbarkeit abgeklärt werden.

### Erfassung

#### Meldepflicht

Ärzte müssen vermutete schwerwiegende oder bisher nicht bekannte UIE und vermutete Produktmängel melden, Todesfälle und lebensbedrohliche UIE unverzüglich [108, 109] (Meldeformulare unter <http://www.swissmedic.ch>). Meldungen nehmen die Abteilungen für klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universitätsspitäler Basel, Bern, Genf, Lausanne und Zürich und das regionale Pharmakovigilanzzentrum Lugano entgegen (Anhang 6), dringliche Meldungen auch die Swissmedic. Gesundheitliche Störungen gelten als UIE, wenn 1. ein zeitlicher Zusammenhang (im allgemeinen 4–8 Wochen, Tabelle 5) mit einer Impfung besteht, 2. die Erscheinung Hauptanlass ist für den Arztbesuch, und 3. diese keine eindeutige andere Ursache hat. Zu melden sind insbesondere alle ausgeprägten Lokalreaktionen, hohes Fieber, allergische Erscheinungen, Organerkrankungen wie Arthritis oder Polyradikulitis, abnorme Laborbefunde wie Thrombopenie oder Anämie, Spitaleinweisungen und bleibende Schäden.

### Andere Erfassungsmethoden

UIE können in retrospektiven oder prospektiven Studien erfasst werden, etwa in Health Maintenance Organisationen (HMO) [111, 112]. Erscheinungen vor Impfung können mit denjenigen nach Impfung verglichen werden; die Differenz nachher–vorher ergibt die der Impfung zuzuschreibende (wahre) Häufigkeit. Vor und nach HB-Impfung wurden 1130 Kinder auf UIE untersucht. Nach Impfung hatten 48% der Kinder UIE; nach Abzug der Hintergrundrate verblieb eine Häufigkeit von 11% [113]. In gleicher Art wurde untersucht, ob Impfungen Schübe von Multipler Sklerose auslösen können [114], siehe s. 11.

### Interpretation

UIE sind nicht gleichzusetzen mit Kausalität (Anhang 5). Zur Erfassung seltener UIE sind grosse Kollektive nötig. Bei Kombinationsprodukten kann es unmöglich sein, eine UIE einer bestimmten Komponente zuzuordnen. Meldedaten weisen teilweise erhebliche Dunkelziffern auf. In den USA werden auf diesem Weg nur  $\frac{1}{3}$  aller Fälle von Impfpoliomyelitis, 25–33% aller postvakzinalen Krampfanfälle, und <5% aller Exantheme und Thrombopenien erfasst [115]. Pharmakovigilanz tendiert zur Überbewertung von schweren UIE. 1982–91 gingen in Spanien 183 Vigilanzmeldungen über UIE bei Kindern <14 Jahren ein, darunter waren vier (2%) Kinder mit schweren UIE: ein anaphylaktischer Schock nach MMR, zwei Reye-Synndrome nach Acetylsalicylat und MMR, und eine letale Enzephalitis nach DTP-IPV [116].

### Lokale UIE

Schmerz, Rötung und Schwellung sind die häufigsten lokalen UIE nach Routineimpfungen [6, 9, 13, 117, 118]. Nach dT geben bis zu 80% der Erwachse-

nen lokale UIE an [63, 118, 119]. Lokale UIE nach DTP<sub>a</sub> nehmen mit der Zahl der Verabreichungen zu [9, 117]. Faktoren, die lokale UIE nach Toxoid-Impfstoffen begünstigen, sind eine Anamnese von schweren lokalen UIE, zu hohe Zahl der Verabreichungen (Überimpfung), zu kurzer zeitlicher Abstand (weniger als 5–10 Jahre), Applikation s.c. statt i.m., und zu hohe Dosis (D statt d). Analoge Produkte weisen oft ähnliche UIE-Profile auf [9, 120]; das Profil identischer Produkte kann aber regional variieren [121].

### Schmerzen

Schmerzen geben nach T bis zu 80% der Geimpften an [64, 119, 122], nach HB bis zu 50% [74–76], und nach P<sub>a</sub> 2–10% der Kinder [6, 9, 65, 68, 69] und bis zu 60% der Erwachsenen [123].

### Rötungen

Rötungen werden nach P<sub>a</sub> bei bis zu 35% der Geimpften beobachtet [6, 9, 65, 68].

### Schwellungen

Schwellungen sind nach Impfungen ebenfalls häufig. Eine klinische Studie zeigte, dass von 1015 mit einem DTP<sub>a</sub>-Impfstoff grundimmunisierten Kindern, die im Alter von 15–18 Monaten mit demselben Impfstoff geboostert wurden, 2% eine Schwellung im Bereich der ganzen Extremität erlitten [249]. In allen Fällen erfolgte eine spontane Normalisierung innert 1–4 Tagen. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit der übrigen Literatur, wonach nach Boosterung mit DTP<sub>a</sub> (4. oder 5. Dosis) in 1–3% z.T. sehr ausgeprägte Lokalreaktionen von 1–7 Tage Dauer auftreten können [124–126]. Auch wenn die Schwellung sehr ausgeprägt ist und sich gelenkübergreifend manifestieren kann, handelt es sich um ein selbst limitierendes Ereignis. Schwellungen gelten

Tabelle 5

**In den USA für Entschädigungsansprüche anerkannte Zeitintervalle für UIE, modifiziert nach [110].**

Intervall	Art der UIE	Antigene	
0–4 Stunden	Anaphylaxie	Alle	
Tage	0–3	P <sub>w</sub> /P <sub>a</sub> -haltige	
	2–28	Neuritis des Plexus brachialis	T-haltige
	5–15	Enzephalitis oder Enzephalopathie	MMR
	7–30	Thrombozytopenische Purpura (<50 000/μL)	Masern-haltige
7–42	Chronische Arthritis	Röteln-haltige	

nicht als Kontraindikation für eine weitere Anwendung [117]. Auch ausgedehntere Reaktionen klingen meist nach wenigen Tagen ab und heilen folgenlos aus [13, 117].

**Andere UIE**

Toxoidimpfstoffe können durch Komplexbildung eine verzögerte, entzündliche (Arthus-)Reaktion mit Granulombildung und Nekrose auslösen [127]. In diesen Fällen ist es nützlich, den Antitoxin-Titer zu bestimmen. Über regionale Lymphadenopathien [128] und postvazinale Abszesse [129, 130] wird im Zusammenhang mit Routineimpfungen kaum berichtet. Brachialneuritis ist eine sehr seltene Komplikation nach DT/dT. Sie hat eine Häufigkeit von 5–10/Million geimpfte Erwachsene [63].

**Systemische UIE**

Fieber und Reizbarkeit sind bei Kindern die häufigsten systemischen UIE. Zu den zeitlichen Intervallen und zur Häufigkeit seltener oder schwerer UIE siehe die Tabellen 5 und 6.

**Fieber**

Fieber in den ersten Tagen nach Impfung ist nicht ungewöhnlich; nach DTP<sub>a</sub> wird es bei bis 25% der Geimpften beobachtet [6, 9, 63, 65, 68], nach MMR bei bis 20% [73] und nach IPV bei 5–40% [71, 72]. Nach der ersten Gabe DTP<sub>a</sub> haben 0–7% der Kinder Fieber ≥38 °C, nach der vierten Gabe 6–27% [117]. Fieber >40°C tritt bei

etwa 1% der Kinder nach DTP<sub>w</sub> und bei etwa 0,1% nach DTP<sub>a</sub> auf [6, 131].

**Reizbarkeit**

Reizbarkeit wird nach IPV bei 20–60% der geimpften Kinder beobachtet [71, 72], nach Hib bei bis 25% [69, 70].

**Impfexantheme**

Lebendviren können mitigierte Impfinfektionen verursachen. Impförteln haben eine Häufigkeit von etwa 5%, Impfmasern eine Häufigkeit von etwa 2% [73].

**Untröstbares Weinen**

Weinen während mehr als 3 Stunden tritt bei etwa 1% der Kinder nach DTP<sub>w</sub> und bei 0,1–0,2% nach DTP<sub>a</sub> auf [131]. Diese UIE klingt spontan und folgenlos ab.

**Hypoton-hyporesponsive Episoden**

Solche Episoden treten einige Stunden (6–12) nach Impfung mit DT oder DTP<sub>w</sub>/DTP<sub>a</sub> auf. Betroffene Säuglinge sind während Minuten, selten Stunden, apathisch («hyporesponsiv») und schlaff («hypoton»); sie erholen sich ebenso rasch und spontan [132].

**Krämpfe**

Meist handelt es sich um (kurzdauernde) Fieberkrämpfe; sie können in den Stunden 0–72 (meist 0–48) nach DTP<sub>w</sub> bzw. DTP<sub>a</sub> (bei 0,02–0,08% der Kinder) [131], und in den Tagen 8–14 nach MMR auftreten [133]. Postvazinale Fieberkrämpfe haben keine Langzeitfolgen [133].

**Enzephalitis und Enzephalopathie**

Kennzeichnend sind (längerdauernde) Konvulsionen und Bewusstseinstörung. Zwischen Enzephalopathie und P-haltigen Impfstoffen scheint kein kausaler Zusammenhang zu bestehen [134–137, 140, 141]. Enzephalitiden nach Masernimpfung wurden beschrieben, ein kausaler Zusammenhang konnte aber nicht nachgewiesen werden [142].

**Idiopathische thrombopenische Purpura**

Sie tritt nach natürlicher Infektion (1:3000) und seltener nach MMR-Impfung (1:30 000) auf. Die Rekonvaleszenz kann Monate dauern [73].

**Anaphylaxie**

Zeichen der Anaphylaxie sind Atemnot und Schock innerhalb von Minuten nach Applikation einer Impfung. Zeichen schwerer allergischer Reaktionen sind in- und expiratorischer Stridor, Ödeme im Mund- oder Kehlkopfbereich und generalisierte Urtikaria. Alle in einem Impfstoff enthaltenen Substanzen kommen als Anaphylaktogene in Betracht. Die produktespezifische Zusammensetzung ist begleitend. In Betracht kommen insbesondere *Antibiotika* (*Neomycin, Polymyxin, Streptomycin*), *Fremdproteine* (bakterielle Proteine, Hefe, Gelatine, Hühnerei) und die *Impfantigene*. Auch Hilfsstoffe wie Polysorbat 80 kommen als Reaktogene in Betracht [143]. Von Gummi abgegebene und injizierte Latexpartikel können besonders bei Diabetikern allergische Reaktionen auslösen [144,145].

Tabelle 6

**UIE nach Routineimpfungen, geordnet nach geschätzter Häufigkeit**

Erscheinung	Antigen	Häufigkeit/10 <sup>6</sup> Dosen	Quellen
Untröstbares Weinen (≥3 h)	DTP <sub>w</sub>	um 4000	[6]
	DTP <sub>a</sub>	um 400	[6]
Hypoton-hyporesponsive Episode	DT/dT	um 900	[132]
	DTP <sub>w</sub>	um 360	[132]
	DTP <sub>a</sub>	um 30	[132]
Fieberkrämpfe	MMR	250–340 <sup>a</sup>	[133]
	DTP <sub>w</sub>	um 220	[6]
	DTP <sub>a</sub>	um 50	[6]
Thrombopenische Purpura	MMR	34–45	[73]
Enzephalitis/Enzephalopathie	DTP <sub>w</sub>	0,0–10,5	[134–138]
	MMR	0,6–4,7 <sup>a</sup>	[73]
Anaphylaxie	DTP	um 20	[110]
	HB	1,7	[139]
	DT/dT	um 0,6	[62, 63]

<sup>a</sup> Pro 10<sup>6</sup> Geimpfte (in Programmen mit einer einzigen MMR Verabreichung entspricht dies in etwa den Dosen).

### Nicht kausal mit Impfungen verknüpfte UIE

Manche UIE sind nach dem aktuellen Stand des Wissens nicht kausal mit Impfungen assoziiert: bei hoher Durchimpfung ganzer Bevölkerungen sind zeitliche Koinzidenzen vorhersehbar.

#### Guillain-Barré-Syndrom

GBS ist nach MMR [146], Polioimpfung [147] und DT/dT/T [148] beschrieben. In den USA hat GBS eine Inzidenz von 0,3/Million Personen-Wochen. Nach einer Million Impfungen ist daher innert 6 Wochen nach Impfung mit 1,8 koinzidenten Fällen zu rechnen [148].

#### Multiple Sklerose (MS) [149]

In den USA ergab der Vergleich von 192 MS-Patienten aus zwei grossen Kohorten mit 645 Kontrollen kein erhöhtes MS-Risiko nach HB-Impfung [150]. Ebenfalls in den USA war die Inzidenz demyelinisierender Erkrankungen (MS, Myelitis, Optikusneuritis) bei 27299 HB-Geimpften 3 Jahre nach Impfung fast gleich ( $15/10^5$ ) wie bei 107469 ungeimpften Bevölkerungskontrollen von gleichem Alter und Geschlecht ( $17/10^5$ ) [151]. In Frankreich ergab der Vergleich der postvaxinalen Monate 0–2 (Risikoperiode) und 3–12 (Kontrollperiode) bei 643 neuen MS-Episoden keinen Hinweis auf Reaktivierung durch T-, HB- oder Grippe-Impfung [114].

#### Entzündliche Darmkrankheiten

Masernviren können intrazellulär persistieren; in Enterozyten von Kindern mit regressivem Autismus und Enterokolitis häufiger als bei Kontrollkindern [153]. Es wurde postuliert, dass Impfmasern Colitis ulcerosa, Morbus Crohn oder chronische Enterocolitis bei autistischen Kindern auslösen könnten. Eine Studie an 142 Patienten (75 mit Morbus Crohn und 67 mit Colitis ulcerosa) und 432 Kontrollen ergab jedoch keine derartigen Hinweise, weder aufgrund des Impfstatus noch des Alters bei Beginn der Krankheit [154].

#### Autismus

In Grossbritannien nahm die Inzidenz der neu diagnostizierten Fälle von Autismus von 3/100 000 Personen-Jahre (1988) auf 21/100 000 Personen-Jahre (1999) zu, während die MMR-Durchimpfung konstant auf >95% blieb [155]. Aus dieser und weiteren Unter-

suchungen geht hervor, dass zwischen MMR und dem Auftreten von Autismus (ohne oder mit Enterocolitis) kein kausaler Zusammenhang besteht [155–159, 250, 251].

#### Asthma

Asthmatische Erkrankungen bei Kindern nehmen an Häufigkeit zu. Diese Zunahme scheint jedoch ohne Zusammenhang mit frühkindlichen Impfungen [160]. Im Gegenteil kommen als Auslöser von Asthma Erreger in Betracht (Pneumokokken, Influenzaviren, vielleicht auch *Bordetella pertussis*), die durch Impfungen verhütbar sind [161–164].

#### Diabetes

Seit einigen Jahren wird eine Zunahme des Typ I Diabetes beobachtet, deren Ursache auf frühkindliche Umwelteinflüsse zurückgeführt wird [165, 166]. Dazu zählen insbesondere konnatale Röteln und perinatale Infektionen [167–169]. In mehreren gross angelegten Studien konnte kein Zusammenhang zwischen Impfungen von Säuglingen oder Kleinkindern mit inaktivierten oder attenuierten Impfstoffen und Diabetes nachgewiesen werden [169–172].

#### Autoimmunkrankheiten

Tierexperimentell und nach natürlicher Infektion sind Autoimmunantikörper nachweisbar [172, 173]. Obwohl nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen, gibt es keine epidemiologischen Hinweise dafür, dass Autoimmunkrankheiten wie rheumatoide Arthritis und Lupus erythematodes durch Routineimpfungen ausgelöst werden können [167, 170, 172, 174]. Personen mit Autoimmunkrankheiten dürfen routinemässig geimpft werden [173, 174].

#### Plötzlicher Kindstod (SIDS)

Eine Studie an 303 SIDS Fällen und 1515 Kontrollen weist darauf hin, dass Geimpfte möglicherweise eher seltener SIDS erleiden als Ungeimpfte [175]. Dies könnte mit der Prävention des Keuchhustens (Apnoe) erklärt werden.

#### Mikrobiologische Auswirkungen von Impfungen

##### Serotypen

Bei *Haemophilus influenzae* scheint der nach Hib-Impfung theoretisch befürchtete Ersatz des invasiven Sero-

typs b durch die vorwiegend nicht-invasiven nicht-b Serotypen nicht von Bedeutung [176]. Bei Pneumokokken gibt es dagegen Hinweise darauf, dass Serotypen, die nicht in den konjugierten Impfstoffen enthalten sind, nach Impfung an Bedeutung gewinnen [177–178].

#### Antigene Varianten

Sie dienen als Erklärung für eine grosse Pertussis-Epidemie, die sich in den Niederlanden 1996–97 bei guter Durchimpfung ereignete [179, 180]. Ähnliche Varianten sind allerdings auch in Italien und Finnland aufgetreten, ohne dass es zu Pertussis-Ausbrüchen gekommen wäre [5]. Auch neutralisierenden Impfantitoxine Wildtoxin gleich gut wie genetisch deutlich modifiziertes Pertussistoxin [181]. Von HB-Viren sind ebenfalls Varianten beschrieben, welche die Impfantwort durchbrechen sollen [182]. Tatsächlich genügt es, im Labor eine einzige Aminosäure des HBsAg zu ersetzen (Glycin durch Arginin an Position 145) um dessen Bindung an durch die Impfung hervorgerufenen anti-HBs zu beeinträchtigen [183]. Die Verbreitung und Bedeutung varianter HB-Viren ist allerdings umstritten [74, 184]; sie scheinen hauptsächlich ein Risiko für Neugeborene HBsAg-positiver Mütter darzustellen [185]; nach Impfung von Neugeborenen nicht infizierter Müttern sind keine Infektionen gemeldet worden. Auch von Poliowildviren ist Antigen-Poly-morphismus beschrieben [4, 100].

## Impfempfehlung

### Routine- und Indikationsimpfungen

Die Routineimpfungen umfassen DTP<sub>a</sub>, Hib, IPV, MMR, HB und dT (Tabelle 7). Diese Impfungen sind allen Personen in der Schweiz empfohlen (I–A). Zu den Einzelheiten siehe Impfplan (ehem. Supplementum VIII).

Im Gegensatz zu Routineimpfungen sind Indikationsimpfungen Risikogruppen vorbehalten: beruflich Exponierten (HB, Varizellen, Zeckenenzephalitis, Tollwut u.a.), Reisenden (Gelbfieber, HA, Meningokokken, Tollwut, u.a.), Senioren (Influenza, Pneumokokken, dT-Rappel) und Personen mit chronischen Krankheiten (Influenza, Meningokokken, Pneumokokken).

Tabelle 7

**Übersicht über die in der Schweiz empfohlenen Routineimpfungen** (Bezüglich aktuellen Änderungen vgl. Impfplan, ehem. Supplementum VIII)

	Säuglinge			Vorschulkinder			Schulkinder, Jugendliche und Erwachsene
	2 Mt.	4 Mt.	6 Mt.	12 Mt.	15–24 Mt.	4–7 J.	
Hib	1.	2.	3.		4.		–
DTP <sub>a</sub>	1.	2.	3.		4.	5.	Td alle 10 Jahre
IPV	1.	2.	3.		4.	5.	Bei Risiko alle 10 Jahre
MMR		–		1.	2.		Auf zwei Impfungen ergänzen
HB		–			–		Drei (zwei <sup>a</sup> ) Impfungen

<sup>a</sup> Gilt nur für Jugendliche im Alter von 11–15 Jahren und Gen HB-Vax<sup>®</sup> (Schema: Monate 0 und 4–6, Dosis: je 10 µg HBsAg) [186].

**Alter**

Viele Faktoren bestimmen das optimale Impfalter:

1. Immunität: ob und wie lange Säuglinge Leihschutz von der Mutter erhalten, Alter in dem sie eine eigene Immunantwort aufbauen.
2. Epidemiologie: zeigt auf, wie intensiv ein Erreger zirkuliert, welche Altersgruppe am stärksten von der Erkrankung und deren Komplikationen betroffen ist.
3. Impfung: Wirksamkeit, Dauer des Impfschutzes, Sicherheit, Kosten.
4. Akzeptanz: von Seiten der Bevölkerung und der Fachleute. Die Primovakzination der Säuglinge mit DTP<sub>a</sub>-Hib-IPV findet gute Akzeptanz und ist Bestandteil der Impfprogramme vieler Länder (I–A).

**Zahl der Verabreichungen**

Die für einen optimalen Impfschutz nötige Zahl von Impfungen hängt von den oben beschriebenen Faktoren ab und ist im Impfplan beschrieben (I–A). Die Häufigkeit und Stärke lokaler UIE nimmt mit der Zahl der DTP<sub>a</sub>-Verabreichungen zu [9, 117]. Die empfohlene Anzahl sollte nicht überschritten werden. Überimpfung kommt besonders mit T-Toxoid vor und kann verstärkte Reaktionen zur Folge haben [82, 83, 187]. Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit und Verträglichkeit ist Überimpfung unerwünscht [117, 118, 188, 189].

**Abstände**

Die für einen optimalen Impfschutz nötigen Abstände sind im Impfplan beschrieben und in Studien dokumentiert (II–A) [190–194]. Zu kurze Abstände können die Immunantwort beeinträchtigen. Zu respektierende *Mindestabstände* sind: 4 Wochen zwischen DTP<sub>a</sub>-Hib-IPV 1–2 und 2–3, MMR 1–2 und HB 1–2; 8 Wochen zwischen Hib 3–4, 4 Monate zwischen HB 2–3; und 6 Monate zwischen DTP<sub>a</sub> 3–4

und 4–5 [32]. Verschiedene Impfstoffe können gleichzeitig oder mit irgend einem Intervall (Tage, Wochen) an verschiedenen Stellen verabreicht werden. Werden zwei Lebendimpfstoffe nicht simultan verabreicht, ist hingegen ein Mindestabstand von 4 Wochen einzuhalten. Immunologische Gründe für *Maximalabstände* gibt es nicht (jede verabreichte Dosis zählt. Bei unvollständiger Impfung werden nur die fehlenden Dosen verabreicht). Verschiebungen sind zwar epidemiologisch unerwünscht aber vertretbar, wenn klinische Gründe (interkurrente Erkrankungen) vorliegen (V–B).

**Impfdosis**

In der Vakzinologie bezeichnet «Dosis» die Antigenmenge und die Zahl der Verabreichungen. Hier ist die Antigenmenge gemeint. Zur Dosierung sind die Angaben der Hersteller zu konsultieren. Die Dosis ist oft unabhängig vom Körpergewicht (II–C). Die Impfdosis ist für normale Säuglinge und Frühgeburten gleich [195, 196]. Bei Frühgeburten mit Gewicht <2000 g geht die HB-Impfung allerdings schlechter an als bei normalgewichtigen Geburten und erfordert eine serologische Verifizierung [197]. Hyporesponder, Non-Responder und Dialysepatienten benötigen mehr HB-Verabreichungen oder höhere HB-Dosen als Responder (I–B). Bei D/d ist bis zum Alter 7 Jahre «D» zu wählen [122], ab Alter 8 Jahre «d» (III–B).

**Weg**

Attenuierte Impfstoffe werden in der Regel subkutan (s.c.) appliziert, inaktivierte Impfstoffe wegen der besseren Verträglichkeit intramuskulär (i.m.) (III–C) [198] (Tabelle 3). Bei HB-Impfung ist die Injektion i.m. besser immunogen als diejenige s.c. [107, 199, 200]. Nach Injektion s.c. wird ein Antigen langsamer mobilisiert als nach Injektion i.m.,

und es besteht ein erhöhtes Risiko von Granulomen und Impfversagen [201, 202].

**Ort**

Wegen der geringen Behinderung ist der nicht-dominante Deltoideusmuskel für Kleinkinder und Erwachsene der Ort der Wahl (V–C) [203]. Bei Säuglingen soll in den anterolateralen Oberschenkel injiziert werden, weil dort die Muskelmasse am grössten ist (V–C) [32]. Der Glutäalmuskel ist als Injektionsort wegen schlechterer Verträglichkeit und Immunogenität zu meiden (III–C) [107, 203]. Simultane Injektionen sollen an verschiedenen Orten erfolgen, wenn ipsilateral mit einem Mindestabstand von 2,5 cm (V–C).

**Applikation**

Sie muss hygienisch einwandfrei erfolgen (III–B). Nach Desinfektion mit Alkohol soll gewartet werden, bis die Haut trocken ist, damit Alkohol nicht ins Gewebe gelangt oder attenuierte Impferreger beeinträchtigt (IV–C). Für s.c.-Injektionen wird eine kurze Nadel in eine angehobene Hautfalte eingeführt [32, 195, 198]. Für i.m.-Injektionen wird je nach Fett- und Muskelmasse eine 22–25 mm (im Extremfall bis 38 mm) lange Nadel durch die straff gespannte Haut gestossen [32, 195, 198, 201]. Frauen haben am Oberarm mehr Fettgewebe als Männer, und kurze Nadeln können den Muskel verfehlen [204]. Mit längeren Nadeln lassen sich s.c., sterile Abszesse vermeiden [195]. Auf die Häufigkeit von lokalen UIE nach DTP-IPV hat die Länge der Nadel keinen Einfluss [203]. Verschiedene Produkte dürfen nicht in der Spritze gemischt oder hintereinander durch die sitzende Nadel injiziert werden (IV–B) [37]. Einwegmaterial ist verletzungssicher zu entsorgen (I–A).



### **Austauschbarkeit**

In der Regel können mono- und multivalente Produkte des *gleichen Herstellers* untereinander ausgetauscht werden, weil bei der Zulassung Äquivalenz belegt wird (III–B) [37]. Für analoge Produkte *verschiedener Hersteller* ist die Austauschbarkeit hingegen meist nicht nachgewiesen. Austauschbarkeit darf vermutet werden, wenn Laborsurrogate gleichartige serologische Resultate ergeben. Dies gilt für die Impfstoffe D, T, Hib, IPV und HB (III–B) [37, 205, 206]. Für die Primovakzination sind P<sub>a</sub>-haltige Impfstoffe verschiedener Hersteller nicht austauschbar (III–B) [5, 37, 117]. Fehlende Studien oder Verfügbarkeit sollten jedoch kein Hindernis gegen Impfung sein. In diesem Fall wählt der Arzt dasjenige Produkt, das er für richtig hält (IV–C) [117, 205].

### **Kontraindikation (KI) und Vorsichtsmassnahmen (VM)**

Unter **Vorsichtsmassnahmen** (VM) sind in der Tabelle 8 Situationen aufgeführt, bei denen die Impfung indiziert sein kann, wenn nach sorgfältiger Prüfung der Nutzen für die Person grösser als die Risiken beurteilt wird. In solchen Situationen sind die Vor- und Nachteile der Impfung mit den Eltern oder der zu impfenden Person eingehend zu besprechen und in der Krankengeschichte zu dokumentieren.

**Kontraindikationen** (KI) schliessen eine weitere Anwendung aus. Vor jeder Impfung ist ausdrücklich nach Kontraindikationen zu fragen.

### **Anaphylaxie und schwere allergische Reaktionen**

Allergie auf Hühnereiwiss gilt nicht als Kontraindikation gegen die MMR-Impfung [209–211]. Im Gegensatz zu MMR, die auf Hühnerfibroblasten produziert werden, benötigen Influenza- und Gelbfieberimpfviren Kultur in embryonierten Hühnereiern. Bei diesen Impfstoffen ist eine schwere allergische Reaktion auf Hühnereiwiss weiterhin eine Kontraindikation [32]. Neomycin verursacht am ehesten Kontaktdermatitis, eine verzögerte, zelluläre Immunreaktion. Sie gilt nicht

als Kontraindikation, im Gegensatz zur seltenen Anaphylaxie auf Neomycin [32, 212].

### **Interkurrente Erkrankungen**

Wann noch oder nicht mehr geimpft werden darf, ist individuell zu entscheiden. Bei akuter, schwererer Erkrankung ist die Impfung aufzuschieben (IV–B). Aufschub birgt das Risiko der verpassten Impfgelegenheit [213]. Bei Bettlägrigkeit wegen Unpässlichkeit ist Impfung verantwortbar. Leichtere Erkrankungen mit oder ohne Fieber sind für Impfung kein Hinderungsgrund (II–B) [214, 215]. Respiratorische Krankheiten, Otitis media oder Durchfallkrankheiten im Kindesalter beeinträchtigen den Impferfolg nicht [208].

### **Schwere Impfreaktionen**

Bei anamnestisch «schweren Reaktionen» auf frühere Impfung ist in vielen Fällen eine Wiederimpfung problemlos möglich [216, 217]. Trotzdem empfiehlt es sich, in der Anamnese nach Erklärungen zu suchen (z.B. Überimpfung) und wenn nötig den Antitoxin-Antikörpertiter zu bestimmen (V–C).

### **Schwangerschaft und Stillperiode**

Bei bestehender Schwangerschaft sind *Lebendimpfstoffe* kontraindiziert (II–A). Akzidentelle Impfung mit MMR ist jedoch *keine* Indikation für eine Interruptio (Vgl. Empfehlungen zur Prävention von Masern, Mumps und Röteln, ehem. Supplementum XII). Frauen mit Kinderwunsch sollten nach MMR einen Monat lang verhüten [219]. Inaktivierte Impfstoffe wie dT, HB und IPV dürfen oder sollen, wenn angezeigt, in der Schwangerschaft angewendet werden (II–A) [32, 220, 221]. Nur theoretisch sind die Bedenken bezüglich Immuntoleranz [220]. Neugeborene profitieren von mütterlichem Leihschutz – sofern dieser vorhanden ist [222]. Mütterliche Ig, besonders IgG1, passieren die Plazenta in den letzten 4–6 Gestationswochen in hohem Masse [220]. Die Halbwertszeit diaplazentar transferierter IgG im Neugeborenen ist 3–4 Wochen [220]. Stillen beeinflusst die Routineimpfungen nicht, weder beim Kind, noch bei der Mutter.

### **Immunschwäche**

Bei Verdacht auf zelluläre Immunschwäche sind alle Lebendimpfstoffe kontraindiziert, sowohl virale (MMR, orale Poliomyelitis, Varizellen, Gelbfieber), als auch bakterielle (BCG, *Salmonella typhi*) (IV–A). Verdacht auf Immunschwäche besteht:

- Bei *Kortikosteroiden*: Systemische Anwendung von Prednison oder einem Äquivalent mit einer Dosis von 2 mg/kg/Tag oder ≥20mg/Tag während >14 Tagen, bis 1 Monat nach Therapieende. (Topische oder inhalative Anwendung und geringe systemische Dosen über kurze Zeit schwächen die Immunantwort nicht.)
- Bei *HIV-Infektion*: eine AIDS-definierende Krankheit oder eine niedrige Zahl von CD4-Lymphozyten (<750/μL im Alter 0–12 Monate, <500/μL im Alter 1–5 Jahre, <200/μL ab Alter 6 Jahre) [223].
- Bei *anderen Formen*:
  - a) angeborene T-Zell-Defekte, Malignome, zytostatische oder immunsuppressive Therapie: keine viralen und bakteriellen Lebendimpfungen;
  - b) angeborene Phagozytendefekte oder Agammaglobulinämie: keine bakteriellen Lebendimpfungen.

Inaktivierte Impfstoffe sind bei Immunschwäche unbedenklich oder angezeigt (Impfungen gegen Pneumokokken und Meningokokken bei Splenektomierten und Patienten mit partiellen Antikörpermängeln oder Komplementdefekten) (II–A) [224, 225]. Immungeschwächte sprechen schlechter auf Impfungen an als Immunkompetente [226–232]. Mit der doppelten als der üblichen HB-Impfdosis werden bei HIV-Infektion höhere Serokonversionsraten erzielt, aber die erzielten Anti-HBs-Titer sind kurzlebig (III–C) [233]. Auch die Antikörper-Halbwertszeit ist verkürzt [223, 233]. Bei immunsupprimierten Patienten muss daher der Impferfolg überprüft werden um gegebenenfalls zusätzlich notwendige Impfdosen verabreichen zu können.

Sekundär Immungeschwächte sind zu impfen (auch mit MMR), solange das Immunsystem noch nicht klinisch manifest geschwächt ist (III–B). Bei HIV-Infektion ist dies im Frühstadium oder unter HAAR-Therapie. Zu beachten ist, dass hohe initiale Viruslast (>20 000–50 000 RNA Kopien/mL) auf rasche HIV-Progression hindeutet [234–236]. Bei Immunsupprimierten sind Impfungen Monate vor Therapiebeginn oder

Tabelle 8

**Kontraindikationen (KI), Vorsichtsmassnahmen (VM) und Impfmöglichkeiten nach [32, 207, 208].**

**Allgemeine, für alle Routine-Impfungen (DTP<sub>a</sub>, IPV, Hib, MMR, HB)**

<p><b>KI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwere allergische Reaktion (z. B. Anaphylaxie) auf eine frühere Impfung</li> <li>- Schwere allergische Reaktion (z. B. Anaphylaxie) auf einen Impfstoffbestandteil</li> </ul> <p><b>VM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allergische, nicht-anaphylaktische Reaktion auf frühere Impfung</li> <li>- Akute schwerere Erkrankung mit oder ohne Fieber</li> </ul>	<p><b>Keine KI (Impfung möglich):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frühere leichte oder mässige Lokalreaktionen nach einer Impfung</li> <li>- Leichte akute Erkrankung mit oder ohne Fieber</li> <li>- Aktuelle antibiotische Behandlung</li> <li>- Rekonvaleszenzphase einer Erkrankung</li> <li>- Frühgeburt</li> <li>- Kürzliche Exposition durch eine Infektionskrankheit</li> <li>- Penicillinallergie oder andere nicht gegen Impfstoffbestandteile gerichtete Allergien, oder solche Allergien in der Familie</li> <li>- Asthma</li> <li>- Diabetes mellitus</li> <li>- Neurodermitis (Ekzeme)</li> </ul>
---	--

**Für DTP<sub>a</sub>**

<p><b>KI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unklare oder progrediente neurologische Erkrankung</li> </ul> <p><b>KI<sup>a</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzephalopathie innert 7 Tagen nach früherer DTP/DTP<sub>a</sub>-Dosis</li> </ul> <p><b>VM<sup>a</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fieber <math>\geq 40,5</math> °C innert 48 Stunden nach früherer DTP/DTP<sub>a</sub>-Dosis</li> <li>- Kollaps oder schockartiger Zustand (hypotonisch-hyproresponsive Episode) innert 48 Stunden nach früherer DTP/DTP<sub>a</sub>-Dosis</li> <li>- Krämpfe mit oder ohne Fieber innert 3 Tagen nach früherer DTP/DTP<sub>a</sub>-Dosis</li> <li>- Persistierendes unstillbares Weinen <math>\geq 3</math> Stunden innert 48 Stunden nach früherer DTP/DTP<sub>a</sub>-Dosis</li> </ul>	<p><b>Keine KI (Impfung möglich):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fieber <math>&lt; 40,5</math> °C nach früherer DTP/DT<sub>a</sub>-Dosis</li> <li>- Konvulsionen in der Familienanamnese (eventuell Paracetamol geben)</li> <li>- Plötzlicher Kindstod in der Familie</li> <li>- Nebenwirkungen nach DTP/DTP<sub>a</sub> in der Familie</li> <li>- Frühere Pertussis</li> <li>- Frühere Krämpfe mit oder ohne Fieber</li> <li>- Stabile neurologische Erkrankung</li> </ul>
--	---

**Für DT/dT**

<p><b>VM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Guillain-Barré-Syndrom innert 6 Wochen nach früherer Tetanus-Impfung</li> </ul>
--

**Für IPV**

<p><b>KI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anaphylaktische Reaktion auf Neomycin oder Streptomycin</li> </ul>
---

**Für MMR**

<p><b>KI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anaphylaktische Reaktion auf Neomycin oder Gelatine</li> <li>- Schwangerschaft</li> <li>- Bekannte schwere Immundefizienz (kongenital, langdauernde immunsuppressive Behandlung, schwere HIV-Infektion)</li> </ul> <p><b>VM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kürzliche Behandlung mit Immunglobulinen oder Blutprodukten</li> <li>- Thrombozytopenie nach früherer MMR-Impfung</li> <li>- Thrombozytopenie in der Anamnese</li> </ul>	<p><b>Keine KI (Impfung möglich):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tuberkulose oder positiver Hauttest</li> <li>- Gleichzeitige Tuberkulintestung</li> <li>- Stillen</li> <li>- Schwangerschaft der Mutter</li> <li>- Immundefiziente Person in der Familie</li> <li>- HIV-Infektion (ohne schwere Immundefizienz)</li> <li>- Nichtanaphylaktische Reaktion auf Neomycin</li> <li>- Frühere MMR-Erkrankungen</li> <li>- Hühnereiwiss-Allergie (inkl. Anaphylaxie)</li> </ul>
---	--

**Für Hib**

<p><b>Keine KI (Impfung möglich):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frühere Hib-Erkrankung (Impfung empfohlen)</li> </ul>
--

**Für Hepatitis B**

<p><b>Keine KI (Impfung möglich):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwangerschaft</li> </ul>
---

<sup>a</sup> bezüglich weiterer P/P<sub>a</sub>-Impfungen.

Monate nach Therapieende einzuplanen. Bei Transplantation von Knochenmark oder Stammzellen soll erst nach einem Jahr mit Totimpfstoffen geimpft werden, und erst nach zwei Jahren mit Lebendimpfstoffen (MMR), das heisst, wenn das neue Immunsystem aufgebaut ist (falls keine Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion vorliegt). Organtransplantierte behalten ihr Immunsystem, bleiben jedoch lange Zeit immunsupprimiert und sollen in den Wochen/Monaten vor Transplantation geimpft werden (MMR, Varizellen); nach Transplantation sind Lebendimpfstoffe definitiv kontraindiziert. Alle empfänglichen Geschwister und Haushaltkontakte von Immunkompromitierten sollen mit MMR und Varizellen geimpft werden [110].

**Immunglobuline, Blut und Blutprodukte**

Immunglobuline (Ig) können attenuierte Lebendviren inaktivieren. Nach Gabe von Ig muss mit MMR zugewartet werden, bis die verabreichten Ig abgebaut sind (Tabelle 9). Blut und Blutprodukte können mit Impfungen interferieren; nach deren Gabe soll mit Lebendimpfungen 3–11 Monate zugewartet werden (Tabelle 9) [219]. Nach Möglichkeit sind Blutprodukte in den ersten 2 Wochen nach einer Impfung zu vermeiden. Können diese Karenzfristen nicht eingehalten werden, ist die Impfung zu wiederholen, oder der Erfolg ist serologisch zu überprüfen [32].

Wöchnerinnen werden von der Lebendimpfstoff-Karenz nach Blutprodukten ausgenommen. Sie sollen, wenn angezeigt, mit MMR geimpft werden, auch wenn sie im dritten Trimenon oder unter der Geburt Blut oder Blutprodukte erhalten haben [32]. In diesem Fall ist der Impferfolg ebenfalls serologisch nachzukontrollieren.

**Besondere Situationen**

**Unterbrochene und verspätete Impfungen**

Unterbrochene Impfungen können weitergeführt werden, wie wenn kein Unterbruch stattgefunden hätte (III–A). Es muss nicht von vorne begonnen werden. Impfungen können auch jederzeit nachgeholt werden. In beiden Situationen sind die altersspezifischen Empfehlungen zu beachten: die altersabhängigen Dosierungen bei D/d (D im Alter 0–7 Jahre, d ab Alter 8 Jahre) und HB (produktespezifisch), und die Alterslimiten bei Hib (0–5 Jahre) und P<sub>a</sub> (0–7 Jahre; ≥8 Jahre: p<sub>a</sub>).

**Durchgemachte Infektionskrankheiten, Teilimmunität und Antikörper**

Mit Ausnahme der Varizellen sind die Angaben über durchgemachte Kinderkrankheiten wenig zuverlässig. Durchgemachte bakterielle Krankheiten wie Diphtherie, Hib- und Meningokokken-Meningitis, Pertussis und Tetanus hinterlassen keinen bleibenden Schutz. Alle Routineimpfungen sind deshalb auch bei Personen durchzuführen, die diese Krankheiten durchgemacht haben. Dagegen ist die HB-Impfung nicht indiziert bei Personen, die eine Hepatitis B durchgemacht haben, unabhängig ob sie davon geheilt sind oder nicht.

Der Impfschutz ist gemäss Impfplan zu komplettieren. Antikörperbestimmungen vor oder nach Routineimpfungen sind nur in besonderen Situationen angezeigt. Diese sind:

- ausgeprägte Unverträglichkeit auf frühere Impfung [208],
- Erfolgskontrolle bei Verdacht auf mangelnde Immunogenität (D-, T-,

- Hib-, HB-, HA-, Pneumokokken-, MMR-, Varizellen-Impfung),
- Erfolgskontrolle der HB-Impfung bei Medizinalpersonen (inkl. Studenten und Lehrlinge) und Hämodialysierten,
- Neugeborene HB-infizierter Mütter.

**Vorbestehende Krankheiten**

**Allergie**

Ekzem, Asthma, Heuschnupfen, Neurodermitis, Penicillinallergie und andere allergische Manifestationen sind keine Kontraindikation gegen Impfungen (Tabelle 8). Bei nicht-anaphylaktischer, schwerer Allergie (Urtikaria, Arthusreaktion, langanhaltendes Ödem) durch Impfantigene oder Hilfsstoffe ist die geplante Impfung mit einem Allergologen zu besprechen.

**Blutungsneigung**

Bei Hämophilie und Antikoagulation darf geimpft werden [237]. Die empfohlene Route ist s.c.

**Neurologische Leiden**

Krampfleiden, multiple Sklerose, andere demyelinisierende neurologische Krankheiten, antiepileptische Dauerbehandlungen oder familiäre Belastung mit Konvulsionen sind keine Kontraindikationen gegen die Routineimpfungen (Tabelle 8). Allerdings haben Kinder mit Krampfleiden in der Anamnese oder familiärer Belastung ein erhöhtes Risiko von postvazinalen (fast immer febrilen) Konvulsionen. Die Situation erfordert eine Besprechung mit dem Impfwilligen. Kinder mit Neigung zu Fieberkrämpfen und Personen mit schwer einstellbarer Epilepsie sollen prophylaktisch Antipyretika erhalten. Die antipyretische Prophylaxe beginnt nach Impfung und dauert solange, bis der erwartete Fiebergipfel vorüber ist. Bei MMR treten

Tabelle 9

**Karenzfrist für Lebendimpfstoffe nach Ig und Blutprodukten<sup>a</sup>, nach [32,110]**

Anwendung von Immunglobulinen		Mte	Anwendung von Blut(produkten)	Mte
im	Tetanus	3	Erythrozyten (Adenin-NaCl-Zusatz)	3
	Hepatitis B	3	Erythrozyten (Konzentrat)	5
	Rabies	4	Vollblut (Hämatokrit 35–50%)	6
	Varizellen	5	Plasma-, Thrombozyten-Produkte	7
iv	Cytomegalovirus (0,15 g/kg)	6		
	Idiopathische thrombopenische Purpura	8–10		
	Kawasaki Krankheit (2 g/kg)	11		

<sup>a</sup> Rhesusprophylaxe mit anti-D postpartal beeinträchtigt die Immunantwort auf MMR nicht.



die meisten hohen Fieber am 9.–10. Tag nach Impfung auf [238]. Mittel der Wahl ist Paracetamol. Aspirin ist wegen der Gefahr des Reye-Syndroms kontraindiziert. Prävention mit Antiepileptika ist nicht notwendig.

### Medikamente

In der Regel beeinflussen Medikamente den Impferfolg und das Auftreten von UIE nicht. Zu Kortikosteroiden und Zytostatika, Ig und Blutprodukten S. 13.

### Frühgeburten

Untergewichtige Säuglinge in stabilem Zustand sollen normal geimpft werden, das heisst erstmals im chronologischen Alter von 8 Wochen. Der Austritt aus dem Spital ist eine Gelegenheit das zeitgerechte Impfprogramm festzulegen [239]. Es ist die gleiche Dosis wie bei normalgewichtigen Säuglingen zu verwenden; Aufteilung der Dosis ist nicht nötig [32]. Bei Geburtsgewicht <2 kg kann die Antwort auf HB vermindert sein [195] (siehe Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung, ehem. Supplementum II). Jeder initiale Rückstand muss eingeholt werden, indem für die ersten 3 Dosen ein Intervall von 4 Wochen (anstelle von 8 Wochen) gewählt wird. Dies ist insbesondere für die Prävention des Keuch Hustens, welcher bei ehemaligen Frühgeborenen häufig schwer verläuft, wichtig.

## Gesundheitsökonomie

### Kostenübernahme durch die soziale Krankenversicherung

Artikel 12 der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) regelt die Kostenübernahme. Laut den Buchstaben f–k (Stand am 24.12.2002) sind alle Routineimpfungen grundversichert, wenn sie nach Impfplan (ehem. Supplementum VIII) appliziert werden (bei der HB-Impfung bis zum 31.12.2006). Im weiteren werden von den Krankenversicherern im Rahmen der obligatorischen Grundversicherung die Kosten für die Impfung von Risikogruppen gegen Grippe, Pneumokokken, Meningokokken und Tuberkulose entsprechend den Empfehlungen des BAG, respektive der Lungenliga Schweiz übernom-

men. Der Selbstbehalt (10%, Erwachsene) und die Franchise (Erwachsene und Kinder, die Versicherungen mit Franchise abgeschlossen haben) sind durch die Versicherten zu bezahlen.

### Spezialitätenliste (SL)

Die SL führt die Produkte mit rechtsgültiger Zulassung auf, die das Bundesamt für Sozialversicherung der Finanzierung durch die obligatorische Krankenversicherung unterstellt hat. Nur für diese Produkte müssen die Krankenkassen die Kosten übernehmen. Die SL legt auch die Publikumspreise fest.

### Wirtschaftlichkeit

Impfprogramme gehören zu den kostengünstigsten präventiven Massnahmen. In den USA betragen die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr von 500 untersuchten Interventionen im Median 42 000 \$, bei der MMR-Impfung von Kindern weniger als 1 \$ [195, 240]. In der Schweiz liegt eine Studie zum Kosten-Nutzen-Verhältnis der HB-Impfung vor [241].

## Rechtsfragen

Impfungen sind juristisch gesehen Eingriffe in die körperliche Integrität, die nur gerechtfertigt sind, wenn die betroffene Person ihre informierte Einwilligung erteilt. Dem Recht des Einzelnen steht das Recht der Kantone gegenüber, Impfungen für obligatorisch zu erklären (Epidemiengesetz, Artikel 23, Ziffer 2). Impfwillige oder ihre gesetzlichen Vertreter sind über die Impfung zu informieren, und es ist eine informierte Einwilligung einzuholen. Dazu braucht es eine urteilsfähige Person (üblicherweise ab Alter 16 Jahre, möglich ab Alter 12 Jahre). Die informierte Einwilligung ist in der Krankengeschichte zu vermerken. Für Schäden, die durch empfohlene Impfung entstanden und anderweitig nicht gedeckt sind, leisten die Kantone nach Epidemiengesetz (Artikel 23, Ziffer 3) Entschädigung.

## Impfvisite

Erinnerungssysteme (wie Reiter und elektronische), erleichtern die Einberufung.

### Einwilligung

Zur informierten Einwilligung benötigen Interessierte Informationen über:

- die Impfung: Typ, Zahl der Injektionen, Vor- und Nachteile (Verträglichkeit)
- Alternativen zur Impfung: natürliche Erkrankung, medikamentöse Behandlung
- wie bei UIE vorzugehen ist,
- die Kosten: Grundversicherung, Selbstbehalt und Franchise

Es ist die Möglichkeit anzubieten, Fragen zu stellen.

### Anamnese

Vor der Impfung sind zumindest Angaben einzuholen über:

- frühere Impfungen (Impfausweise verlangen), Typ, Zeit, Verträglichkeit,
- Kontraindikationen: Anaphylaxie, Schwangerschaft, Immunschwäche, vorbestehende Leiden,
- Medikamente (Antikoagulantien, Antiepileptika, Immunsuppressiva, Ig, Blutprodukte),
- Kinderwunsch und Kontrazeption.

### Impfung

Bei Gesunden sind prävakzinal keine körperlichen Untersuchungen oder Abklärungen erforderlich. Nach einer Impfung soll die geimpfte Person für kurze Zeit unter Beobachtung bleiben. Anzeichen von Anaphylaxie sind juckende, urtikarielle Exantheme (bei >90%), Ödeme im Gesichts-, Mund- und Schlundbereich, Dyspnoe und Hypotonie in Minuten nach Impfung. Bei drohender Anaphylaxie ist eine Ambulanz anzufordern, der Patient zu lagern, die Atemwege sind freizuhalten und es ist frühzeitig Epinephrin 1:1000 am kontralateralen Körperteil s.c. oder i.m. zu verabreichen. Die Notfall-Ausrüstung ist periodisch zu überprüfen.

### Dokumentation

In der Krankengeschichte sind zu dokumentieren: die informierte Einwilligung mit dem Datum, dem Gesprächsinhalt und dem Vermerk «hat keine weiteren Fragen gestellt», ferner, wie im Impfausweis (international, kantonal, oder blauer Ausweis des BAG), das Datum der Impfung, der Impfstoff, die Dosis, der Applika-

tionsweg und die Chargen-Nummer. Der Eintrag im Impfdokument ist mit dem Namen und der Unterschrift des

Impfartzes zu versehen. Auch UIE sind in der Krankengeschichte festzuhalten. Kontraindikationen sind

dem Patienten mitzuteilen und im Impfausweis einzutragen.

## Anhang 1: Glossar

**Aktivität** bezeichnet die biologische Stärke eines immunbiologischen Produkts. Sie wird für jedes Antigen und jede Charge einzeln bestimmt. Aktivität kann im Tierversuch etabliert werden. Fehlen Tiermodelle, wird die Konzentration des aktiven Prinzips bestimmt und in **Einheiten** (E) angegeben. Die Aktivität immunbiologischer Produkte variiert leicht von Charge zu Charge. **Haltbarkeit** bezeichnet die Zeit während der ein Produkt eine definierte Aktivität behält.

**Antigene** sind Substanzen, die das Immunsystem als fremd erkennt. Oft wirken nur Teile einer Substanz (Epitope) als Antigen. **Antikörper** (= Immunglobuline) sind körpereigene, antigenbindende Proteine, die von aktivierten B-Zellen produziert werden. Antikörper werden nach Biochemie (IgG, IgM, IgA), Testverfahren (ELISA, IFA), Funktion (neutralisierend, bindend) oder andern Kriterien näher bezeichnet.

**Arzneimittel** sind laut Heilmittelgesetz (Artikel 4) chemische oder biologische Produkte (einschliesslich Blut und Derivate), die zur medizinischen Einwirkung an Mensch oder Tier bestimmt sind oder angepriesen werden.

**Immunbiologische Produkte** sind Antigene, die zur aktiven Immunisierung oder Antikörper, die zur passiven Immunisierung verwendet werden.

**Durchimpfung** bezeichnet den Anteil der Personen in einer Gruppe, die eine bestimmte Zahl von Impfungen erhalten haben. Bei der Untersuchung der Durchimpfung wird der Impfstatus üblicherweise anhand von Dokumenten festgestellt.

**Empfehlungen** sind Entscheidungshilfen [242]. Für häufige oder wichtige Fragen fassen sie die vorhandene Evidenz zusammen. Unter ungewöhnlichen oder begründeten Umständen kann der Arzt von einer Empfehlung abweichen.

**Erreger** sind Eiweisse (Prionen) oder prokaryote (Viren, Bakterien) und eukaryote (Pilze, Protozoen und Helminthen) Organismen, die Kolonisierung, Infektion und Krankheiten auslösen können. **Kolonisierung** bedeutet Anwesenheit eines Erregers, oft an einer Oberfläche, ohne dass eine Immunantwort messbar ist. **Infektion** bedeutet Anwesenheit eines Erregers, oft im Gewebe, mit einer messbaren systemischen oder lokalen Immunantwort. **Krankheit** ist die mit klinischen Zeichen verbundene Anwesenheit eines meist aktiv sich replizierenden Erregers.

**Evidenz** ist die verfügbare wissenschaftliche Grundlage. Sie wird weitgehend von Art, Qualität, Umfang und Zahl der durchgeführten und publizierten Untersuchungen bestimmt.

**Impfen** (= immunisieren = vakzinieren) ist die Anwendung von Impfstoffen an Personen. **Aktive** Immunisierung löst beim Geimpften eine von ihm aufgebaute Immunantwort aus. Dies benötigt Zeit, aber der Schutz dauert an. **Passive** Immunisierung (= Leihimmunität) ist die Übertragung von Antikörpern von Spendern auf eine empfängliche Person. Sie geschieht ohne körpereigene Reaktion. Der Schutz ist unvermittelt, aber kurzlebig. Nach aktiver Erstimpfung (**Primovakzination**) wird ein nachhaltiger Schutz (immunologisches Gedächtnis) aufgebaut. **Auffrischimpfung** (= Booster = Rappel) führt zu einem schnellen Anstieg des Antikörpertiters, durch Reaktivierung des immunologischen Gedächtnisses. **Routine-Impfungen** sind Impfungen, die generell empfohlen sind. Es handelt sich dabei um ein nach Kriterien der Evidenz, Öffentlichen Gesundheit und Wirtschaftlichkeit sorgfältig ausgewähltes Paket. **Indikationsimpfungen** richten sich an Risikogruppen, z.B. Medizinalpersonen und Reisende.

**Impfstoffe** sind immunbiologische Produkte, die das Immunsystem aktiv beeinflussen. Sie enthalten als Wirk-

stoffe abgeschwächte (= **attenuierte**) aber lebende, oder abgetötete (= **inaktivierte**) ganze Erreger, Erregerpartikel (Split-Impfstoffe), oder Antigene (Subunit-Impfstoffe). **Toxoide** sind denaturierte Toxine. **Konjugiert** sind Impfstoffe, deren (meist schwache) Antigene chemisch an ein (meist T-Lymphozyten stimulierendes) Trägerprotein gebunden sind. **Rekombinierte** Impfstoffe werden gentechnologisch in Hefe oder Säugetierzellen hergestellt. Je nach Reinigungsgrad ist der Anteil unerwünschter Fremdeweisse gering bis sehr gering. Handelsprodukte enthalten neben Wirkstoffen immer auch **Hilfsstoffe**, z.B. Konservierungsmittel.

**Impfversager** entwickeln keine messbare Immunantwort auf ein aktives und adäquat verabreichtes Produkt (**Primärversager**), oder sie erkranken, obwohl initial eine adäquate Immunantwort erfolgte (**Sekundärversager**).

**Immunantwort** bezeichnet alle körpereigenen Reaktionen auf einen in Zellen oder Gewebe eindringenden Erreger. Sie umfasst die Produktion von **Antikörpern** (Immunglobulinen) und die Aktivierung, Multiplikation, Verlagerung und Ausschüttung von **Zellen** des Immunsystems einschliesslich Gedächtniszellen (T-Lymphozyten) und antikörperbildende B-Lymphozyten.

**Serologie** ist die Wissenschaft der Antikörperbestimmung im Blutserum. **Immunologie** ist die Wissenschaft der Reaktionen auf fremde und körpereigene Eiweisse.

**Unerwünschte Impferscheinungen** (UIE) sind alle nach Impfung auftretenden, klinischen Ereignisse, ob per Zufall oder weil sie kausal mit der Impfung verknüpft sind. **Kausalität** bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Produkt und eine UIE miteinander verknüpft sind. Die WHO hat zur Beurteilung der Kausalität fünf Kriterien angegeben [243] (siehe Anhang).

## Anhang 2: Richtlinien und Empfehlungen (ehem. Supplementa) zum Thema Impfungen

Impfempfehlung zu	Stand	Impfstoff eingeführt
Auslandreisen	2000	
Diphtherie, Tetanus	–	ca. 1930
Grippe	2000	1969
Haemophilus influenzae Typ b	1991	1990
Hepatitis A	1992	1992
Hepatitis B	1997	1981
Impfplan	2001	
Keuchhusten	1996	ca. 1940
Masern, Mumps, Röteln	2003	1969
Poliomyelitis	1990	IPV 1957, OPV 1962
Postexpositionelle * passive Immunisierung		
Tollwut	1994*	1969

\* überarbeitete Version für 2003 geplant

## Anhang 3: Beiträge zum Thema Impfungen im Bulletin BAG

### Impfungen allgemein

Infektionskrankheiten in der Schweiz 2001. Bull BAG **2002** Suppl: 1–52.

Liste der registrierten immunbiologischen Erzeugnisse. Bull BAG **2001**; Nr. 50: 980–3.

Kühlkettenpflichtige Impfstoffe. Bull BAG **2001**; Nr. 25: 457.

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Bull BAG **2001**; Nr. 20: 388–391.

Masern-, Mumps-, Röteln-Durchimpfung bei Schulkindern in der Schweiz 1991–1998. Bull BAG **2001**; Nr. 4: 65–67.

Impfungen bei Erwachsenen in der Schweiz: die Meinungen der Grundversorger. Bull BAG **2000**; Nr. 11: 220–5. Defekte endogene aviäre Retroviren in auf Hühnerzellen hergestellten Lebendvirus-Impfstoffen. Bull BAG **1999**; Nr. 33: 620–1.

Repräsentative Erhebung zur Durchimpfung in der Schweiz 1998. Bull BAG **1999**; Nr. 20: 356–61.

Impfkomplikationen. Meldungen von zeitlich mit Impfungen assoziierten Symptomen. Bull BAG **1993**; Nr. 13: 236–43.

### DTP

Keuchhusten. Klinische Keuchhustenfälle und PCR-Nachweis von Bordetella pertussis im Nasopharyngealabstrich. Juli 1991 bis August **2001**. Bull

BAG 2001; Nr. 45: 855.

Tetanus – Kommentar. Bull BAG **2000**; Nr. 2: 35.

Diphtherie. Bull BAG **1995**; Nr. 22: 3–5. Diphtherie: Spezielle Manifestationen. Bull BAG **1995**; Nr. 42: 4–5.

### Hib

Haemophilus influenzae-Infektionen in der Schweiz. Bull BAG **1990**; Nr. 39: 632–6.

### Poliomyelitis

SPSU – Jahresbericht 2002 – Akute schlaffe Lähmungen. Bull BAG **2003**; Nr. 37.

Schweizerisches Referenzlabor für Poliomyelitis. Bull BAG **2000**; Nr. 14: 271.

Weltweite Eradikation der Poliomyelitis: ist auch die Schweiz frei von Polio? Bull BAG **2000**; Nr. 14: 268–70.

Neue Empfehlungen zur Poliomyelitisimpfung. Bull BAG **1999**; Nr. 43: 809–11.

Aktuelle Stellungnahme zu den Empfehlungen zur Poliomyelitisimpfung. Bull BAG **1999**; Nr. 7: 137–8.

### MMR

Das Bundesamt für Gesundheit empfiehlt, Impfstoffe, die den Rubini-Impfstamm enthalten, wegen dessen geringer Wirksamkeit nicht mehr zu verwenden. Bull BAG **2002**; Nr. 16: 300–2.

Sentinella-Meldungen Röteln Juni 1986 bis August 2001. Bull BAG **2001**; Nr. 41: 780.

Sentinella-Meldungen Masern Juni 1986 bis Juli 2001. Bull BAG **2001**; Nr. 36: 668.

SPSU – Jahresbericht 2000 – Kongenitale Röteln. Bull BAG **2001**; Nr. 36: 660–5.

Sentinella-Meldungen Mumps Juni 1986 bis Mai 2001. Bull BAG **2001**; Nr. 27: 485.

Mumpsepidemie in der Schweiz – Klarstellung des BAG. Bull BAG **2001**; Nr. 9: 190.

Mumps. Bull BAG **2001**; Nr. 8: 173.

Erneute Zunahme der Mumpsfälle in der Schweiz. Bull BAG **2000**; Nr. 1: 4–7. Masernausbruch in Rekrutenschulen. Bull BAG **1999**; Nr. 4: 65–7.

### HB

Hepatitis-B-Impfung. Bull BAG **2000**; Nr. 44: 852.

Hepatitis-B-Impfung und Multiple Sklerose. Bull BAG **1999**; Nr. 45: 844–46.

Hepatitis-B-Impfung und Multiple Sklerose. Bull BAG **1998**; Nr. 27: 6–7. Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung. Bull BAG **1998**; Nr. 36: 4–5.

Generelle Impfung der Adoleszenten von 11 bis 15 Jahren gegen Hepatitis B. Bull BAG **1998**; Nr. 5: 4–5

Analyse der Wirtschaftlichkeit alternativer Hepatitis-B-Impfstrategien in der

Schweiz. Bull BAG **1998**; Nr. 4: 3–6.  
Ist eine Auffrischimpfung noch nötig.  
Bull BAG **1995**; Nr.20: 12–16, 21.

#### **Hepatitis A**

Empfehlungen zur kombinierten Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Impfung.  
Bull BAG **1997**; Nr. 3: 5–6.

#### **Influenza**

Die Influenza in der Schweiz. Bull BAG **2001**; Nr. 46:869–74.

Nationale Kampagne zur Grippeprävention. Bull BAG **2001**; Nr. 45: 848–8.

Empfehlungen zur Influenzaimpfung 2001/2001. Bull BAG **2001**; Nr. 40: 751–3.

#### **Meningokokken**

Prävention von invasiven Meningokokkeninfektionen. Bull BAG **2001**; Nr. 46: 893–901.

Aktive Immunisierung gegen Meningokokken der Serogruppe C. Bull BAG **2001**; Nr. 44: 838–9.

Impfung gegen Meningokokken der Gruppe C. Bull BAG **2001**; Nr. 37: 676–7.

Zeitreihenanalyse der invasiven Meningokokken-Erkrankungen in der Schweiz, 1995 bis 2001. Bull BAG **2001**; Nr. 18: 359–60.

Impfungen gegen Meningokokken-Erkrankungen? Bull BAG **2001**; Nr. 16: 312.

Epi-Notiz: Meningokokken der Serogruppe C in Greyerz, November 2000 bis Januar 2001. Bull BAG **2001**; Nr. 7:162.

Invasive Meningokokken-Erkrankungen in der Schweiz. Tendenzen 1998–2000. Bull BAG **2001**; Nr. 7: 156–61.

Vorübergehende Verfügbarkeit des Meningokokken-Impfstoffes A, C, W135, Y. Bull BAG **2000**; Nr. 22: 417.

#### **Pneumokokken**

Pneumokokkenimpfung bei Kindern unter 5 Jahren. Bull BAG **2001**; Nr. 29: 516–22.

Epidemiologische Überwachung der invasiven Infektionen mit Streptococcus pneumoniae im Jahr 2000. Bull BAG **2001**; Nr. 24 : 436–8.

Empfehlungen für die Pneumokokken-Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff. Bull BAG **2000**; Nr.42: 824–5.

Invasive Pneumokokken-Infektionen in der Schweiz. BAG **2000**; Nr. 20: 381–5.

## **Anhang 4: Evidenz und Gewichtung einer Empfehlung**

#### **Evidenz**

Fünf Grade der Evidenz, nach [242].

I Umfangreiche, randomisierte, kontrollierte Studien oder Metaanalysen. Die Gefahr falsch positiver oder falsch negativer Resultate ist gering.

II Kleine, randomisierte, kontrollierte Studien. Die Gefahr falscher Resultate ist erheblich.

III Nicht-randomisierte Studien: Fallserien, Kohorten-, Fallkontroll- oder Querschnittstudien.

IV In Guidelines oder Konsensuskonferenzen publizierte Meinung angesehener Expertengremien.

V Meinung oder Erfahrung der Verfasser der Guidelines.

#### **Gewichtung**

Fünf Stufen der Gewichtung einer Empfehlung, nach [244].

A Es gibt sehr gute Gründe dafür

B Es gibt gute Gründe dafür

C Es gibt Gründe dafür

D Es gibt gute Gründe dagegen

E Es gibt sehr gute Gründe dagegen

## **Anhang 5: Kausalität von unerwünschten Impferscheinungen**

Nicht jede postvazinale Erscheinung ist kausal mit einer Impfung verknüpft; Impfung und andere Ereignisse können zufällig aufeinandertreffen. Fünf Kriterien zur Beurteilung der Kausalität nach [243]:

– Konsistenz, d.h. Replizierbarkeit durch verschiedene Beobachter an

verschiedenen Orten;

– Stärke, d.h. epidemiologische Bedeutung und nach Möglichkeit auch Dosis-Abhängigkeit;

– Spezifität, d.h. Vorkommen möglichst eingeschränkt auf ein impliziertes Produkt;

– zeitlicher Zusammenhang;

– biologische Plausibilität, d.h. zellbiologische, tierexperimentelle oder andere Erklärbarkeit.

## Anhang 6: Adressen

### Infovac

Getragen von der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie und dem BAG. Impfpertur beantworten Fragen von Ärzten. Das jährliche Abonnement (Fr. 25.–) schliesst ein monatliches Informationsbulletin ein.  
E-Mail: [infovac@medecine.unige.ch](mailto:infovac@medecine.unige.ch)  
Fax 022 379 58 01; [www.infovac.ch](http://www.infovac.ch)

### Meldung Unerwünschter Impferscheinungen (UIE)

#### Basel

Abteilung klinische Pharmakologie und Toxikologie, Kantonsspital und Universitätskliniken, Petersgraben 4, 4031 Basel, Tel. 061 265 88 68/62, Fax 061 265 88 64,  
E-Mail: [vigilance@uhbs.ch](mailto:vigilance@uhbs.ch)

#### Bern

Institut für klinische Pharmakologie, Universität Bern, Murtenstrasse 35,

3010 Bern, Tel. 031 632 31 91, Fax 031 632 49 97,  
E-Mail: [vigilance@ikp.unibe.ch](mailto:vigilance@ikp.unibe.ch)  
*für dringliche Meldungen:* Swissmedic Pharmacovigilance-Zentrum, Erlachstrasse 8, 3000 Bern 9, Tel 031 322 03 52, Fax 031 322 04 18, E-Mail: [vigilance@swissmedic.ch](mailto:vigilance@swissmedic.ch)

#### Genf

Division de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal Universitaire, 1211 Genève 14, Tél. 022 382 99 32/36, Fax 022382 99 40, e-mail: [medvig@hcuge.ch](mailto:medvig@hcuge.ch)

#### Lausanne

Division de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital de Beaumont, 6<sup>e</sup> étage, 1011 Lausanne CHUV, Tél. 021 314 41 89, Fax 021314 42 66, e-mail [vigil@chuvhospvd.ch](mailto:vigil@chuvhospvd.ch)

#### Lugano

Centro regionale di farmacovigilanza, Ospedale regionale Lugano, sede civico, via Tesserete 46, 6903 Lugano, Tel. 091 811 60 46, Fax 091 811 60 45, e-mail: [farmacovigi-lanza@bluewin.ch](mailto:farmacovigi-lanza@bluewin.ch)

#### Zürich

Abteilung klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital, 8091 Zürich, Tel.01 255 27 70, Fax 01 255 44 11,  
E-Mail: [medi.info@dim.usz.ch](mailto:medi.info@dim.usz.ch), oder Medikamenteninformationsdienst/ Pharmacovigilance, Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, Freiestr. 16, Postfach,8028 Zürich, Tel. 01 634 10 36, Fax 01 252 8833, E-Mail: [medi.info@dim.usz.ch](mailto:medi.info@dim.usz.ch)

## Literatur

1. World Health Organization. Une pléthore de vaccins haute technologie – génétiques, comestibles, en sucre vitreux et autres. CVI Forum 1999; Juli: 5–24.
2. Zimmermann HP, Pfiffner D, Bourquin C, Matter H. Epidémiologie des maladies évitables par la vaccination. Rev Méd Suisse Romande 1998; 118: 301–8.
3. Anderson RM. The concept of herd immunity and the design of community-based immunization programmes. Vaccine 1992; 10: 928–35.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory surveillance for wild poliovirus and vaccine-derived poliovirus, 2000–2001. Morbidity Mortality Weekly Report 2002; 51:369–71.
5. Heininger U. Pertussis: an old disease that is still with us. Current Opinion in Infectious Diseases 2001; 14: 329–35.
6. Decker MD, Edwards KM. Acellular pertussis vaccines. Pediatric Clinics of North America 2000; 47: 309–55.
7. Weigl JA, Bock HL, Clemens R, et al. Safety and efficacy of acellular pertussis vaccines: the Mainz study and other recent studies. Ann Acad Med Singapore 1997; 26: 320–5.
8. Black SB, Shinefield HR, Bergen R, et al. Safety and immunogenicity of Chiron/Biocrine recombinant acellular pertussis-diphtheria-tetanus vaccine in infants and toddlers. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 53–8.
9. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. Pediatrics 1995; 96: 557–66.
10. Turnbull FM, Heath TC, Jalaludin BB, Burgess MA, Ramalho AC. A randomized trial of two acellular pertussis vaccines (dTp<sub>a</sub> and p<sub>a</sub>) and a licensed diphtheria-tetanus vaccine (Td) in adults. Vaccine 2001; 19: 628–36.
11. Van der Wielen M, Van Damme P, Joossens E, Francois G, Meurice F, Ramalho A. A randomised controlled trial with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis (dTpa) vaccine in adults. Vaccine 2000; 18: 2075–82.
12. Siegrist CA. Polémiques de sécurité vaccinales : fin d'une histoire, ou histoire sans fin? Médecine et Hygiène 2002; 60: 400–2.
13. Scheifele DW, Halperin SA, Ferguson AC. Assessment of injection site reactions to an acellular pertussis-based combination vaccine, including novel use of skin tests with vaccine antigens. Vaccine 2001; 19: 4720–6.
14. Frost L, Johansen P, Pedersen S, Veien N, Ostergaard PA et al. Persistent subcutaneous nodules in children hypersensitized with aluminium-containing allergen extracts. Allergy 1985; 40: 368.
15. Butler NR, Voyce MA, Burland WL, Hilton ML. Advantages of aluminium hydroxide adsorbed combined diphtheria, tetanus and pertussis vaccines for the immunization of infants. BMJ 1969; 1: 663–6.
16. Cogné M, Ballet JJ, Schmitt C, Bizzini B. Total and IgE antibody levels following booster immunization with aluminium adsorbed and non-adsorbed tetanus toxoid in humans. Ann Allergy 1986; 54: 148–51.
17. Matsuhashi T, Ikegami H. Elevation of levels of IgE antibody to tetanus toxin in individuals vaccinated with diphtheria-pertussis-tetanus vaccine. J Infect Dis 1982; 146: 290.
18. Committee on nutrition. Aluminum toxicity in infants and children. Pediatrics 1986; 78: 1150–4.



19. Bigham M, Copes R, Srour L. Exposure to thimerosal in vaccines used in Canadian infant immunization programs, with respect to risk of neurodevelopmental disorders. *Canada Communicable Disease Report* 2002; 28 : 69–80.
20. Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thiomersal use in childhood vaccines. *Pediatrics* 2001; 107: 1147–54.
21. Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J, Treanor J. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thimerosal: a descriptive study. *Lancet* 2002; 30; 360: 1737–41
22. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of the joint statement on thimerosal in vaccines. *Morbidity Mortality Weekly Report* 2000; 49: 622, 631.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations regarding the use of vaccines that contain thimerosal as a preservative. *Morbidity Mortality Weekly Report* 1999; 48: 996–8, 1007.
24. Nakayama T, Aizawa C, Kuno-Sakai H. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 321–5.
25. Strickler HD, Rosenberg PS, Devesa SS, Hertel J, Fraumeni Jr JF, al. e. Contamination of poliovirus vaccines with simian virus 40 (1955–1963) and subsequent cancer rates. *JAMA* 1998; 279: 292–5.
26. Bundesamt für Gesundheit. Defekte endogene aviäre Retroviren in auf Hühnerzellen hergestellten Lebendvirus-Impfstoffen. *Bull BAG* 1999; Nr. 33: 620–1.
27. Hussain AI, Shanmugam V, Switzer WM, et al. Lack of evidence of endogenous avian leukosis virus and endogenous avian retrovirus transmission to measles, mumps and rubella vaccine recipients. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 66–72.
28. Weiss RA. Adventitious viral genomes in vaccines but not in vaccinees. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 153–4.
29. Minor PD, Will RG, Salisbury D. Vaccines and variant CJD. *Vaccine* 2001; 19: 409–10.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Public health service recommendations for the use of vaccines manufactured with bovine-derived materials. *Morbidity Mortality Weekly Report* 2000; 49: 1137–8.
31. Halsey NA. Combination vaccines: defining and addressing current safety concerns. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 4): S312–8.
32. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *Morbidity Mortality Weekly Report* 2002; 51 (RR-2): 1–35.
33. Daum RS, Zenko CE, Given GZ, Ballanco GA, Parikh H, al. e. Magnitude of interference after diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide-tetanus vaccination is related to the number of doses administered. *J Infect Dis* 2001; 184: 1293–9.
34. Decker MD. Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: S10–8.
35. Knutsson N, Trollfors B, Taranger J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of diphtheria, tetanus and pertussis toxoids combined with inactivated polio vaccine, when administered concomitantly with or as a diluent for a Hib conjugate vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 4396–403.
36. Halperin SA, Smith B, Russell M, et al. An adult formulation of a five-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Vaccine* 2000; 18: 1312–9.
37. Weniger BG. Combination vaccines for childhood immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *Morbidity Mortality Weekly Report* 1999; 48 (suppl RR-5): 1–15.
38. Lagos R, Klotloff K, Hoffenbach A, San Martin O, Abrego P, al. e. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b conjugate antigens in two-, four- and six-month-old Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 : 294–304.
39. Vaudaux B. Vaccins combinés et combinaisons vaccinales. *Rev Med Suisse Romande* 1998; 118 : 377–93.
40. Pichichero ME, Passador S. Administration of combined diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine, hepatitis B vaccine, and Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine to infants and response to a booster dose of Hib conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1378–84.
41. Zepp F, Schmitt HJ, Kaufhold A, et al. Evidence for induction of polysaccharide specific B-cell-memory in the 1st year of life: plain Haemophilus influenzae type b-PRP (Hib) boosters children primed with a tetanus-conjugate Hib-DTP<sub>a</sub>-HBV combined vaccine. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 18–24.
42. Miller MA, Meschievitz CK, Ballanco GA, Daum RS. Safety and immunogenicity of PRP-T combined with DTP: excretion of capsular polysaccharide and antibody response in the immediate post-vaccination period. *Pediatrics* 1995; 95: 522–7.
43. Kaplan SL, Lauer BA, Ward MA, et al. Immunogenicity and safety of Haemophilus influenzae type b-tetanus protein conjugate vaccine alone or mixed with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infants. *J Pediatr* 1994; 124: 323–7.
44. Avendano A, Ferreccio C, Lagos R, et al. Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine does not depress serologic responses to diphtheria, tetanus or pertussis antigens when coadministered in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 638–43.
45. Paradiso PR, Hogerman DA, Madore DV, et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, pertussis and Haemophilus influenzae type b vaccine in young infants. *Pediatrics* 1993; 92: 827–32.
46. Giammanco G, Li Volti S, Mauro L, et al. Immune response to simultaneous administration of a recombinant DNA hepatitis B vaccine and multiple compulsory vaccines in infancy. *Vaccine* 1991; 9: 747–50.
47. Watenberg N, Dagan R, Arbelli Y, et al. Safety and immunogenicity of Haemophilus type b-tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10 : 758–63.
48. Dashefsky B, Wald E, Guerra N, Byers C. Safety, tolerability, and immunogenicity of concurrent administration of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (meningococcal protein conjugate) with either measles-mumps-rubella vaccine or diphtheria-tetanus-pertussis and oral poliovirus vaccines in 14- to 23-month-old infants. *Pediatrics* 1990; 85 : 682–9.
49. Deforest A, Long SS, Lischner HW, et al. Simultaneous administration of measles-mumps-rubella vaccine with booster doses of diphtheria-tetanus-pertussis and poliovirus vaccines. *Pediatrics* 1988; 81: 237–46.
50. Halsey NA. Safety of combination vaccines: perception versus reality. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (Suppl): S40–4.

51. Lee CY, Thipphawong J, Huang LM, et al. An evaluation of the safety and immunogenicity of a five-component acellular pertussis, diphtheria, and tetanus toxoid vaccine (DTaP) when combined with a Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Taiwanese infants. *Pediatrics* 1999; 103: 25–30.
52. Eskola J, Ölander RM, Hovi T, Litmanen L, Peltola S, al. e. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Lancet* 1996; 348: 1688–92.
53. Clemens JD, Ferreccio C, Levine MM, et al. Impact of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine on responses to concurrently administered diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA* 1992; 267: 673–8.
54. Kovel A, Wald ER, Guerra N, Serdy C, Meschievitz CK, al. e. Safety and immunogenicity of acellular diphtheria-tetanus-pertussis and Haemophilus conjugate vaccines given in combination or at separate injection sites. *J Pediatr* 1992; 120: 84–7.
55. Dagan R, Eskola J, Leclerc C, Leroy O. Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants. *Infect Immun* 1998; 66: 2093–8.
56. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002; 109: 124–9.
57. Grasso M, Ripabelli G, Sammarco ML, Manfredi Selvaggi TM, Quaranta A. Vaccine storage in the community: a study in central Italy. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 352–5.
58. Jeremijenko A, Kelly H, Sibthorpe B, Attewell R. Improving vaccine storage in general practice refrigerators. *BMJ* 1996; 312: 1651–2.
59. Haworth EA, Booy R, Stirzaker L, Wilkes S, Battersby A. Is the cold chain for vaccines maintained in general practice? *BMJ* 1993; 307: 242–4.
60. Bishai DM, Bhatt S, Miller LT, Hayden GF. Vaccine storage practices in pediatric offices. *Pediatrics* 1992; 89: 193–6.
61. Jefferson T, Demicheli V, Pratt M. Evidence-based vaccinology: the work of the Cochrane Vaccines Field. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 207–8.
62. Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. Philadelphia, PA, USA: W.B. Saunders company, 1999.
63. Gardner P. Issues related to the decennial tetanus-diphtheria toxoid booster recommendations in adults. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 143–53, ix–x.
64. Koenig MA, Roy NC, McElrath T, Shahidullah M, Wojtyniak B. Duration of protective immunity conferred by maternal tetanus toxoid immunization: further evidence from Matlab, Bangladesh. *Am J Public Health* 1998; 88: 903–7.
65. Heininger U, Cherry JD, Stehr K, Schmitt-Grohé S, Überall M, al. e. Comparative efficacy of the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine and Lederle whole-cell component DTP vaccine in German children after household exposure. *Pediatrics* 1998; 102: 546–53.
66. Onorato IM, Wassilak SG, Meade B. Efficacy of whole-cell pertussis vaccine in preschool children in the United States. *JAMA* 1992; 267: 2745–49.
67. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *BMJ (Clin Res Ed)* 1988; 296: 612–4.
68. Guris D, Strebel PM, Tachdjian R, Bardenheier B, Wharton M, al. e. Effectiveness of the pertussis vaccination program as determined by use of the screening method: United States, 1992–1994. *J Infect Dis* 1997; 176: 456–63.
69. Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, Usen S, Oparaugo A, al. e. Randomised trial of Haemophilus influenzae type-b tetanus protein conjugate for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 1997; 349: 1191–97.
70. Eskola J, Kayhty H, Takala AK, Peltola H, Ronnberg PR, al. e. Arandomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive-Haemophilus influenzae type b disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1381–87.
71. Bottiger M. Polio immunity to killed vaccine: an 18-year follow-up. *Vaccine* 1990; 8: 443–5.
72. McBean AM, Thomas ML, Albrecht P, Cuthie JC, Bernier R. Serologic response to oral polio vaccine and enhanced-potency inactivated polio vaccines. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 615–28.
73. Bundesamt für Gesundheit. Prävention von Masern, Mumps und Röteln. Bern: Bundesamt für Gesundheit 2003; Richtlinien und Empfehlungen (ehem. Supplementum XII).
74. Koff RS. Hepatitis vaccines. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 83–95.
75. Williams JL, Christensen CJ, McMahon BJ, Bulkow LR, Cagle HH, al. e. Evaluation of the response to a booster dose of hepatitis B vaccine in previously immunized health care workers. *Vaccine* 2001; 19: 4081–5.
76. Andre FE. Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1990; 8 Suppl: S74–8; discussion S79–80.
77. Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, et al. The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. ESEN Project. *European Sero-Epidemiology Network. Epidemiol Infect* 2000; 125: 113–25.
78. Prospero E, Raffo M, Bagnoli M, Appignanesi R, D'Errico MM. Diphtheria: epidemiological update and review of prevention and control strategies. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 527–34.
79. Miller LE, Older JJ, Drake J, Zimmerman S. Diphtheria immunization. *Am J Dis Child* 1972; 123: 197–9.
80. Vinson DR. Immunisation does not rule out tetanus. *BMJ* 2000; 320: 383.
81. Shimon Z, Dobrousin A, Cohen J, Pitlik S. Tetanus in an immunised patient. *BMJ* 1999; 319: 1049.
82. Bowie C. Tetanus toxoid for adults – too much of a good thing. *Lancet* 1996; 348: 1185–6.
83. Wirz M, Gentili G, Rosmini F, et al. Prevalence of hyperimmunization against tetanus in a national sample of 18–26 year old immune subjects in Italy. *Vaccine* 1987; 5: 211–4.
84. Simonsen O, Badsberg JH, Kjeldsen K, Moller-Madsen B, Heron I. The fall-off in serum concentration of tetanus antitoxin after primary and booster vaccination. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1986; 94: 77–82.
85. Placebo-controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden – protective efficacy and adverse events. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet* 1988; i: 955–60.
86. Taranger J, Trollfors B, Lagergard T, Sundh V, Bryla DA, al. e. Correlation between pertussis toxin IgG antibodies in postvaccination sera and subsequent protection against pertussis. *J Infect Dis* 2000; 181: 1010–3.
87. Olin P, Hallander HO, Gustafsson L, Reizenstein E, Storsaeter J. How to make sense of pertussis immunogenicity data. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 4): S288–91.
88. Srugo I, Benilevi D, Madeb R, et al. Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 526–9.
89. Capeding MR, Nohynek H, Pascual LG, et al. The immunogenicity of three Haemophilus influenzae type B conjugate vaccines after a primary vaccination series in Philippine infants. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 516–20.
90. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, et al. Antibody concentration and clinical protection after Hib conjugate vaccina-



- tion in the United Kingdom. *JAMA* 2000; 284: 2334–40.
91. Barbour ML. Conjugate vaccines and the carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 176–82.
  92. Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1983; 147: 1100.
  93. Galil K, Singleton R, Levine OS, et al. Reemergence of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in a well-vaccinated population in remote Alaska. *J Infect Dis* 1999; 179: 101–6.
  94. Takala AK, Eskola J, Leinonen M, Kayhty H, Nissinen A, et al. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1991; 164: 982–86.
  95. Modlin JF, Halsey NA, Thomas ML, Meschivitz CK, Patriarca PA. Humoral and mucosal immunity in infants induced by three sequential inactivated poliovirus vaccine-live attenuated oral poliovirus vaccine immunization schedules. Baltimore area polio vaccine study group. *J Infect Dis* 1997; 175 (suppl 1): S228–34.
  96. Faden H, Modlin JF, Thoms ML, McBean AM, Ferdon MB, et al. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses. *J Infect Dis* 1990; 162: 1291–7.
  97. Bottiger M. A study of the sero-immunity that has protected the Swedish population against poliomyelitis for 25 years. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 595–601.
  98. Oostvogel PM, Rumke HC, Conyn-Van Spaendonck MA, vander Avoort HG, Leeuwenburg J, van Loon AM. Poliovirus circulation among schoolchildren during the early phase of the 1992–1993 poliomyelitis outbreak in The Netherlands. *J Infect Dis* 2001; 184: 1451–5.
  99. Onorato IM, Modlin JF, McBean AM, Thoms ML, Losonsky GA, Bernier RH. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. *J Infect Dis* 1991; 163: 1–6.
  100. Hovi T, Cantell K, Huovilainen A, et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis in Finland: widespread circulation of antigenically altered poliovirus type 3 in a vaccinated population. *Lancet* 1986; i: 1427–32.
  101. Lee MS, Nokes DJ, Hsu HM, Lu CF. Protective titres of measles neutralising antibody. *J Med Virol* 2000; 62: 511–7.
  102. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P, Valle M. Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. *Vaccine* 2000; 18: 3106–3112.
  103. Schweizerische Expertengruppe für virale Hepatitis (SEVHEP). Hepatitis-B-Impfung. Ist eine Auffrischimpfung noch nötig? Bulletin Bundesamt für Gesundheit 1995; Nr. 20: 12–6, 21.
  104. Alimonos K, Nafziger AN, Murray J, Bertino Jr JS. Prediction of response to hepatitis B vaccine in health care workers: whose titers of antibody to hepatitis B surface antigen should be determined after a three-dose series, and what are the implications in terms of cost-effectiveness? *Clin Infect Dis* 1998; 26: 566–71.
  105. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209–14.
  106. European consensus group on hepatitis B immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561–6.
  107. Shaw FE, Jr., Guess HA, Roets JM, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989; 7: 425–30.
  108. Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung, VAM). SR 812.212.21, 2001: 1–16.
  109. Verordnung über die Meldung übertragbarer Krankheiten des Menschen (Melde-Verordnung). 818.141.1, 1999: 1–8.
  110. American Academy of Pediatrics. 2000 Red Book. Elk Grove Village, IL 60009–0927: American Academy of Pediatrics, 2000.
  111. Niu MT, Rhodes P, Salive M, et al. Comparative safety of two recombinant hepatitis B vaccines in children: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) and Vaccine Safety Datalink (VSD). *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 503–10.
  112. Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH, et al. Vaccine Safety Datalink project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. The Vaccine Safety Datalink Team. *Pediatrics* 1997; 99: 765–73.
  113. De Serres G, Duval B, Boulianne N, et al. Importance of attributable risk in monitoring adverse events after immunization: hepatitis B vaccination in children. *Am J Public Health* 2001; 91: 313–5.
  114. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 319–26.
  115. Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. VAERS Working Group. *Vaccine* 1999; 17: 2908–17.
  116. Morales-Olivas FJ, Martinez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1076–80.
  117. Wharton M, Bisgard KM, Murphy TV. Use of diphtheria toxoid–tetanus toxoid – acellular pertussis vaccine as a five-dose series. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity Mortality Weekly Report* 2000; 49 (Supplementum RR-13): 1–8.
  118. Jacobs RL, Lowe RS, Lanier BQ. Adverse reactions to tetanustoxoid. *JAMA* 1982; 247: 40–2.
  119. Bayas JM, Vilella A, Bertran MJ, et al. Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary? *Epidemiol Infect* 2001; 127: 451–60.
  120. Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, et al. 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* 2000; 105: e11.
  121. Tozzi AE, Olin P. Common side effects in the Italian and Stockholm I trials. *Dev Biol Stand* 1997; 89: 105–8.
  122. Ciofi degli Atti ML, Salmaso S, Cotter B, et al. Reactogenicity and immunogenicity of adult versus paediatric diphtheria and tetanus booster dose at 6 years of age. *Vaccine* 2001; 20: 74–9.
  123. Christie CDC, Garrison KM, Kiely L, Gupta RK, Heubi J, Marchant CD. A trial of acellular pertussis vaccine in hospital workers during the Cincinnati pertussis epidemic of 1993. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 997–1003.
  124. Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000; 105: e12.
  125. Schmitt HJ, Beutel K, Schuind A, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of a combined diphtheria, tetanus, and tricomponent acellular pertussis vaccine at four-teen to twenty-eight months of age. *J Pediatr* 1997; 130: 616–23.

126. Blennow M, Granstrom M. Adverse reactions and serologic response to a booster dose of acellular pertussis vaccine in children immunized with acellular or whole-cell vaccine as infants. *Pediatrics* 1989; 84: 62–7.
127. Froehlich H, Verma R. Arthus reaction to recombinant hepatitis B virus vaccine. *Clin Infect Dis* 2001; 15: 906–8.
128. Allerberger F. An outbreak of suppurative lymphadenitis connected with BCG vaccination in Austria, 1990/1991. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 469.
129. Niederman LG, Marcinak JF. Haemophilus influenzae type B abscess after diphtheria-tetanus toxoids- pertussis immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 597–8.
130. Church JA, Richards W. Recurrent abscess formation following DTP immunizations: association with hypersensitivity to tetanus toxoid. *Pediatrics* 1985; 75: 899–900.
131. Ciofi degli Atti ML, Olin P. Severe adverse events in the Italian and Stockholm I pertussis vaccine clinical trials. *Dev Biol Stand* 1997; 89: 77–81.
132. Heininger U, Richter M. Rezidivierende hypoton-hyporesponsive Episoden nach DTaP-Hib-Impfung. Kasuistik und Literaturübersicht. *Monatsschr Kinderheilkd* 1998; 146: 972–5.
133. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001; 345: 656–61.
134. Gale JL, Thapa PB, Wassilak SG, Bobo JK, Mendelman PM, Foy HM. Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. A population-based case-control study. *JAMA* 1994; 271: 37–41.
135. Stratton KR, Johnson HC, Johnston RB. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA* 1994; 271: 1602–5.
136. Miller D, Madge N, Diamond J, Wadsworth J, Ross E. Pertussis immunisation and serious acute neurological illnesses in children. *BMJ* 1993; 307: 1171–6.
137. Howson CP, Fineberg HV. Adverse events following pertussis and rubella vaccines. Summary of a report of the Institute of Medicine. *JAMA* 1992; 267: 392–6.
138. Miller DC, Wadsworth MJ, Ross EM. Pertussis vaccine and severe acute neurological illnesses. Response to a recent review by members of the NCES team. *Vaccine* 1989; 7: 487–9.
139. Centers for Disease Control and Prevention. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity Mortality Weekly Report* 1996; 45 (RR-12): 1–35.
140. Cherry JD. Pertussis: the trials and tribulations of old and new pertussis vaccines. *Vaccine* 1992; 10: 1033–8.
141. Griffith AH. Permanent brain damage and pertussis vaccination: is the end of the saga in sight? *Vaccine* 1989; 7: 199–210.
142. Fenichel GM. Assessment: neurologic risk of immunization. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 52: 1546–52.
143. Shelley WB, Talanin N, Shelley ED. Polysorbate 80 hypersensitivity. *Lancet* 1995; 345: 1312–3. 144. Bastyr EJ. Latex allergen allergic reactions. *Diabetes Care* 1996; 19: 546.
145. MacCracken J, Stenger P, Jackson T. Latex allergy in diabetic patients: a call for latex-free insulin tops. *Diabetes Care* 1996; 19: 184.
146. Patja A, Paunio M, Kinnunen E, Junttila O, Hovi T, Peltola H. Risk of Guillain-Barré syndrome after measles-mumps-rubella vaccination. *J Pediatr* 2001; 138: 250–4.
147. Kinnunen E, Junttila O, Haukka J, Hovi T. Nationwide oral poliovirus vaccination campaign and the incidence of Guillain-Barré syndrome. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 69–73.
148. Tuttle J, Chen R, Rantala H, Cherry JD, Rhodes PH, et al. The risk of Guillain-Barré syndrome after tetanus-toxoid-containing vaccines in adults and children in the United States. *Am J Public Health* 1997; 87: 2045–8.
149. Bundesamt für Gesundheit. Hepatitis-B-Impfung und Multiple Sklerose (MS). *Bull BAG* 1998; Nr. 27: 6–7.
150. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 327–32.
151. Zipp F, Weil JG, Einhäupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nature Medicine* 1999; 5: 964–5.
152. Marshall E. A shadow falls on hepatitis B vaccination effort. *Science* 1998; 281: 630–1.
153. Eaton L. New research on autism and measles «proves nothing». *BMJ* 2002; 324: 315.
154. Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, et al. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 354–9.
155. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, et al. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002; 324: 393–6.
156. Farrington CP, Miller E, Taylor B. MMR and autism: further evidence against a causal association. *Vaccine* 2001; 19: 3632–5.
157. Halsey NA, Hyman SL. Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12–13, 2000. *Pediatrics* 2001; 107: E84.
158. Kaye JA, del Mar Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 2001; 322: 460–3.
159. Taylor B, Miller E, Farrington CP, et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999; 353: 2026–9.
160. Kuehni CE, Brooke AM, Davis A, Silverman M. Vaccination as risk factors for wheezing disorders. *Lancet* 2001; 358: 1186.
161. Kramarz P, Destefano F, Gargiullo PM, et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001; 138: 306–10.
162. Nilsson L, Kjellman NI, Björkstén B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 734–8.
163. Park CL, Frank A. Does influenza vaccination exacerbate asthma? *Drug Saf* 1998; 19: 83–8.
164. Mühlemann K, Alexander ER, Weiss NS, Pepe M, Schopfer K. Risk factors for invasive Haemophilus influenzae disease among children 2–16 years of age in the vaccine era, Switzerland 1991–1993. The Swiss H. influenzae study group. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 1280–5.
165. Gardner SG, Bingley PJ, Sawtell PA, Weeks S, Gale EA. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis. The Bart's-Oxford study group. *BMJ* 1997; 315: 713–7.
166. Dokheel TM. An epidemic of childhood diabetes in the United States? Evidence from Allegheny county, Pennsylvania. Pittsburgh diabetes epidemiology research group. *Diabetes Care* 1993; 16: 1606–11.
167. Benoist C, Mathis D. Autoimmunity provoked by infection: how good is

- the case for T cell epitope mimicry? *Nat Immunol* 2001; 2: 797–801.
168. Robles DT, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes induced by infection and immunization. *J Autoimmun* 2001; 16: 355–62.
  169. Infections and vaccinations as risk factors for childhood type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multi-centre case-control investigation. EU-RODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 2000; 43: 47–53.
  170. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, Chen RT, Marcy SM, al.e. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001; 108: E112.
  171. Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. *BMJ* 1999; 318: 1169–72.
  172. Lindberg B, Ahlfors K, Carlsson A, Ericsson UB, Landin-Olsson M, al. e. Previous exposure to measles, mumps and rubella – but not vaccination during adolescence – correlates to the prevalence of pancreatic and thyroid autoantibodies. *Pediatrics* 1999; 104: E12.
  173. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-‘vaccinosis’: a dangerous liaison? *J Autoimmun* 2000; 14: 1–10.
  174. Older SA, Battafarano DF, Enzenauer RJ, Krieg AM. Can immunization precipitate connective tissue disease? Report of five cases of systemic lupus erythematosus and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 131–9.
  175. Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith IJ, Golding J. The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. *BMJ* 2001; 322: 822.
  176. Campos J. Haemophilus influenzae: from the post-vaccination era to antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 287–90.
  177. Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from Haemophilus influenzae and prospects for Streptococcus pneumoniae. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 336–45.
  178. Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, Greenwood BM. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. *Lancet* 1996; 348: 271–2.
  179. van Boven M, de Melker HE, Schellekens JF, Kretzschmar M. A model based evaluation of the 1996–7 pertussis epidemic in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 73–85.
  180. de Melker HE, Conyn-van Spaendonck MA, Rumke HC, van Wijngaarden JK, Mooi FR, Schellekens JF. Pertussis in The Netherlands: an outbreak despite high levels of immunization with whole-cell vaccine. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 175–8.
  181. Hausman SZ, Burris D. Use of pertussis toxin encoded by ptx genes from Bordetella bronchiseptica to model the effects of antigenic drift of pertussis toxin on antibody neutralization. *Infect Immun* 2000; 68: 3763–7.
  182. Zuckerman AJ. Effect of hepatitis B virus mutants on efficacy of vaccination. *Lancet* 2000; 355: 1382–4.
  183. Waters JA, Kennedy M, Voet P, al. e. Loss of the common «A» determinant of hepatitis B surface antigen by a vaccine-induced escape mutant. *J Clin Invest* 1992; 90.
  184. Purcell RH. Hepatitis B virus mutants and efficacy of vaccination. *Lancet* 2000; 356: 769.
  185. Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS, Heptonstall J, Teo CG. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 100–6.
  186. Bundesamt für Gesundheit. Hepatitis-B-Impfung. *Bull BAG* 2000; Nr.44: 852.
  187. Feikema SM, Klevens RM, Washington ML, Barker L. Extraimmunization among US children. *JAMA* 2000; 283: 1311–7.
  188. Peebles TC, Levine L, Eldred MC, Edsall G. Tetanus-toxoid emergency boosters: a reappraisal. *N Engl J Med* 1969; 280: 575–81.
  189. Edsall G, Elliott MW, Peebles TC, Eldred MC. Excessive use of tetanus toxoid boosters. *JAMA* 1967; 202: 111–3.
  190. Sormunen H, Stenvik M, Eskola J, Hovi T. Age- and dose-interval-dependent antibody responses to inactivated poliovirus vaccine. *J Med Virol* 2001; 63: 305–10.
  191. De Serres G, Sciberras J, Naus M, Boulianne N, Duval B, Rochette L. Protection after two doses of measles vaccine is independent of interval between doses. *J Infect Dis* 1999; 180: 187–90.
  192. Cohen-Abbo A, Culley BS, Reed GW, et al. Seroreponse to trivalent oral poliovirus vaccine as a function of dosage interval. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 100–6.
  193. Wilkins J, Chan LS, Wehrle PF. Age and dose interval as factors in agglutinin formation to pertussis vaccine. *Vaccine* 1987; 5: 49–54.
  194. Baraff LJ, Leake RD, Burstyn DG, et al. Immunologic response to early and routine DTP immunization in infants. *Pediatrics* 1984; 73: 37–42.
  195. Laboratory Centre for Disease Control. Canadian Immunization Guide. Fifth Edition. Ottawa: Minister of Health, 1998.
  196. Koblin BA, Townsend TR, Munoz A, Onorato I, Wilson M, Polk BF. Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 704–11.
  197. Lau YL, Tam AY, Ng KW, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992; 121: 962–5.
  198. Groswasser J, Kahn A, Bouche B, Hanquinet S, Perlmutter N, Hessel L. Needle length and injection technique for efficient intramuscular vaccine delivery in infants and children evaluated through an ultrasonographic determination of subcutaneous and muscle layer thickness. *Pediatrics* 1997; 100: 400–3.
  199. Herbert M, Butler AV, Roome AP, Caul EO. Comparison of intradermal and intramuscular hepatitis B vaccination in university students. *Vaccine* 1989; 7: 395–6.
  200. Fessard C, Riche O, Cohen JH. Intramuscular versus subcutaneous injection for hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1988; 6: 469.
  201. Zuckerman JN. The importance of injecting vaccines into muscle. Different patients need different needle sizes. *BMJ* 2000; 321: 1237–8.
  202. Michaels L, Poole RW. Injection granuloma of the buttock. *Can Med Assoc J* 1970; 102: 626–8.
  203. Ipp MM, Gold R, Goldbach M, et al. Adverse reactions to diphtheria, tetanus, pertussis-polio vaccination at 18 months of age: effect of injection site and needle length. *Pediatrics* 1989; 83: 679–82.
  204. Poland GA, Borrud A, Jacobson RM, et al. Determination of deltoid fat pad thickness. Implications for needle length in adult immunization. *JAMA* 1997; 277: 1709–11.
  205. Feldman S. Interchangeability of vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (suppl): S 23–9.
  206. Bush LM, Moonsammy GI, Boscia JA. Evaluation of initiating a hepatitis B vaccination schedule with one vaccine and completing it with another. *Vaccine* 1991; 9: 807–9.
  207. Centers for Disease Control and Prevention. Measles, mumps, and rubella – vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella, and control of mumps – recommendations of the Advisory Committee in Immunization Practices (ACIP). *Morbidity Mortality Weekly Report* 1998; 47 (No. RR-8): 1–57.
  208. Siegrist CA. Vaccination des sujets présentant un problème médical: précautions, contre-indications. *Rev Méd Suisse Romande* 1998; 118: 357–61.
  209. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 1996; 14: 131–4.

210. Freigang B, Jadavji TP, Freigang DW. Lack of adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine in egg-allergic children. *Ann Allergy* 1994; 73: 486–8.
211. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995; 332: 1262–6.
212. Elliman D, Dhanraj B. Safe MMR vaccination despite neomycin allergy. *Lancet* 1991; 337: 365.
213. Ball TM, Serwint JR. Missed opportunities for vaccination and the delivery of preventive care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 858–61.
214. King GE, Markowitz LE, Heath J, et al. Antibody response to measles-mumps-rubella vaccine of children with mild illness at the time of vaccination. *JAMA* 1996; 275: 704–7.
215. Dennehy PH, Saracen CL, Peter G. Seroconversion rates to combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine of children with upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 1994; 94: 514–6.
216. Ramsay M. Time to review policy on contraindications to vaccination. *Lancet* 2000; 356: 1459–60.
217. Gold M, Goodwin H, Botham S, Burgess M, Nash M, Kempe A. Re-vaccination of 421 children with a past history of an adverse vaccine reaction in a special immunisation service. *Arch Dis Child* 2000; 83: 128–31.
218. Harjulehto T, Aro T, Hovi T, Saxén L. Congenital malformations and oral poliovirus vaccination during pregnancy. *Lancet* 1989; i: 771–2.
219. World Health Organization. Rubella vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiologic Record* 2000; 75: 161–9.
220. Munoz FM, Englund JA. Vaccines in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 253–71.
221. Englund JA, Mbawuie I, Hammill H, et al. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis* 1993; 168: 647–56.
222. Zinkernagel RM. Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345: 1331–5.
223. McFarland E. Immunizations for the immunocompromised child. *Pediatr Ann* 1999; 28: 487–96.
224. Henning KJ, White MH, Sepkowitz KA, Armstrong D. A national survey of immunization practices following allogeneic bone marrow transplantation. *JAMA* 1997; 277: 1148–51.
225. Ljungman P, Cordonnier C, de Bock R, et al. Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 455–60.
226. De Maria N, Idilman R, Colantoni A, Van Thiel DH. Increased effective immunogenicity to high-dose and short-interval hepatitis B virus vaccination in individuals with chronic hepatitis without cirrhosis. *J Viral Hepat* 2001; 8: 372–6.
227. Chan CY, Molrine DC, Antin JH, et al. Antibody responses to tetanus toxoid and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines following autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 33–8.
228. Mastroeni I, Vescia N, Pompa MG, Cattaruzza MS, Marini GP, Fara GM. Immune response of the elderly to rabies vaccines. *Vaccine* 1994; 12: 518–20.
229. Linnemann CC, Jr., First MR, Schiffman G. Revaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1554–6.
230. Rytel MW, Dailey MP, Schiffman G, Hoffmann RG, Piering WF. Pneumococcal vaccine immunization of patients with renal impairment. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 182: 468–73.
231. Cosio FG, Giebink GS, Le CT, Schiffman G. Pneumococcal vaccination in patients with chronic renal disease and renal allograft recipients. *Kidney Int* 1981; 20: 254–8.
232. Phair J, Kauffman CA, Bjornson A, Adams L, Linnemann C, Jr. Failure to respond to influenza vaccine in the aged: correlation with B- cell number and function. *J Lab Clin Med* 1978; 92: 822–8.
233. Zuin G, Principi N, Tornaghi R, et al. Impaired response to hepatitis B vaccine in HIV infected children. *Vaccine* 1992; 10: 857–60.
234. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, et al. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med* 2001; 344: 720–25.
235. Lyles RH, Muñoz A, Yamashita TE, Bazmi H, Detels R, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000; 181: 872–80.
236. Lefrère JJ, Roudot-Thoraval F, Mariotti M, Thauvin M, Lerable J, et al. The risk of disease progression is determined during the first year of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1998; 177: 1541–48.
237. Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990; 300: 1694–5.
238. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet* 1986; i: 939–42.
239. Tillmann BU, Tillmann HC, Nars PW, Weber P. Vaccination rate and age of premature infants weighing <1500g: a pilot study in north-western Switzerland. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1421–6.
240. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Saffran DG, Siegel JE, et al. Five hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Analysis* 1995; 15: 369–390.
241. Zurn P, Danthine JP. Ökonomische Evaluation verschiedener Hepatitis-B Impfstrategien in der Schweiz. *Soz Präventivmed* 1998; 43 (suppl 1): S6 1–4.
242. FMH. Guideline für Guidelines. *Schweizerische Ärztezeitung* 1999; 80: 581–3.
243. World Health Organization. Causality assessment of adverse events following immunization. *Weekly Epidemiologic Record* 2001; 76: 85–92.
244. US Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. Alexandria, Virginia: International Medical Publishing, 1996.
245. McCarthy M. Unclear whether monkey virus in old polio vaccines caused cancer, says IOM. *Lancet* 2002; 360: 1307.
246. Stratton K, Almarino DA, McCormick MC, eds. Immunization safety review: SV40 contamination of polio vaccine and cancer. The National Academies Press, Washington, D.C. 2002. (<http://www.iom.edu/imsafety>)
247. Anders JF, Jacobson RM, Poland GA, Jacobsen SJ, Wollan PC. Secondary failure rates of measles vaccines: a meta analysis of published studies. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 62–6.
248. Poland GA, Jacobson RM, Thampy AM, et al. Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization. *JAMA* 1997; 277: 1156–8.
249. Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000; 105: 1–6.
250. Mäkelä A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2002; 110: 957–63.
251. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *NEJM* 2002; 347: 1477–82.