

## Übertragbare Krankheiten

# Das neue «2+1-Impfschema» zur Basisimpfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B: eine Dosis weniger

Bundesamt für Gesundheit (BAG), Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF)

Beilage zum BAG-Bulletin 13/2019

### Das Wichtigste in Kürze

Die Impfschemata gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B für Kinder unter 2 Jahren wurden einer Neubeurteilung unterzogen. Das Bundesamt für Gesundheit und die Eidgenössische Kommission für Impffragen empfehlen für die Basisimpfung von Säuglingen neu ein sogenanntes 2+1-Impfschema. Dieses beinhaltet im ersten Lebensjahr je eine Dosis im Alter von 2 und 4 Monaten. Die bisherige 3. Dosis mit 6 Monaten entfällt und die erste Auffrischimpfung («+1») wird daher bereits im Alter von 12 Monaten verabreicht. Dieses Impfschema entspricht der minimal notwendigen Anzahl an Impfdosen für einen guten Schutz von Säuglingen und Kindern. Darüber hinaus wird der neue Impfplan für Kinder unter 2 Jahren vereinheitlicht und somit vereinfacht.

- Für die Umsetzung des 2+1-Impfschemas mit 3 Impfdosen im Alter von 2–4–12 Monaten wird bevorzugt ein hexavalenter Kombinationsimpfstoff verwendet, der zusätzlich vor Hepatitis B schützt.
- Für Säuglinge mit Risikofaktor Frühgeburtlichkeit (<32 0/7 SSW) wird weiterhin das beschleunigte 3+1-Impfschema mit 4 Impfdosen im Alter von 2–3–4–12 Monaten empfohlen.
- Gruppenbetreuten Säuglingen jünger als 5 Monate wird neu ebenfalls das 2–4–12-Monate-Impfschema empfohlen. Die Ärztin/der Arzt ist jedoch weiterhin frei in der Entscheidung, ein beschleunigtes 4-Dosen-Impfschema (mit 2–3–4–12 Monaten) je nach individuellem Risiko (z. B. Eintritt in eine Betreuungseinrichtung mit 3,5 Monaten) anzuwenden.
- Säuglinge, welche entsprechend den bisherigen Empfehlungen mit einer 3. DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib(-HBV)-Impfdosis im Alter von 6 Monaten geimpft wurden, müssen weiterhin eine 4. Dosis ab Alter 12 Monate erhalten (Mindestabstand zur 3. Dosis: 6 Monate).
- Falls ein Säugling die zweite Impfdosis bereits vor dem Alter von 4 Monaten erhalten hat, ist eine 3. Dosis einen Monat später und eine 4. Dosis im Alter von 12 Monaten zu verabreichen.



## Das neue «2+1-Impfschema» zur Basisimpfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B: eine Dosis weniger

### Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund	5
2. Aktuelle Situation der Prävention von Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, <i>H. influenzae</i> Typ b und Hepatitis B in der Schweiz	5
2.1 Bisherige Impfeempfehlungen und Durchimpfung	5
2.2 Epidemiologische Lage in der Schweiz	5
3. Internationale Erfahrungen mit verschiedenen Impfschemata	6
4. Immunogenität und Wirksamkeit des 2+1-Impfschemas	9
4.1 Diphtherie und Tetanus	9
4.2 Pertussis	9
4.3 <i>Haemophilus influenzae</i> Typ b	9
4.4 Poliomyelitis	10
4.5 Hepatitis B	10
5. Argumentation für den Wechsel zum 2+1-Impfschema (mit 2–4–12 Monaten)	11
5.1 Epidemiologische Voraussetzungen für einen Wechsel	11
5.2 Minimal notwendige Anzahl Impfdosen für einen guten Schutz bei Kindern bis ins Vorschulalter	11
5.3 Umsetzbarkeit, Akzeptanz und Auswirkung auf die Durchimpfungsraten	11
5.4 Auswirkung auf Gesundheitskosten	12
6. Neu empfohlene Impfschemata mit DTP <sub>a</sub> -IPV-Hib-HBV-Impfstoffen	12
6.1 2+1-Impfschema (Alter 2–4–12 Monate) für Säuglinge ohne Risikofaktor	12
6.2 3+1-Impfschema (Alter 2–3–4–12 Monate) für Säuglinge mit Risikofaktor	12
6.3 Auswirkungen auf empfohlene Nachholimpfschemata	13
7. Konsequenzen für die Praxis	14
7.1 Vereinheitlichter und vereinfachter Impfplan für Kinder bis zum Alter von zwei Jahren	14
7.2 Umsetzbarkeit	14
7.3 Leitfaden für die Impfung von 3 Impfstoffen im Alter von 12 Monaten	14
7.4 Akzeptanz	14
8. Referenzen	15



# Das neue «2+1-Impfschema» zur Basisimpfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B: eine Dosis weniger

## 1. Hintergrund

Die aktuell empfohlenen Impfschemata gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) und ggf. Hepatitis B (DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib (-HBV)) für Säuglinge und Kinder bis zum Alter von 2 Jahren wurden einer Neubeurteilung unterzogen. Bisher wurden 3 Dosen zur Primovakzination im ersten Lebensjahr (je nach individuellem Risiko im Alter von 2–4–6 oder 2–3–4 Monaten) sowie eine erste Auffrischimpfung («+1») im 2. Lebensjahr als sogenanntes 3+1-Impfschema empfohlen. Die Notwendigkeit der Evaluation wurde geleitet durch: 1) die zunehmende Komplexität des Impfplans für Kinder in den ersten zwei Lebensjahren, 2) die häufig verspätete oder fehlende Auffrischimpfung im 2. Lebensjahr sowie 3) die epidemiologische Lage der sechs o. g. Infektionskrankheiten in der Schweiz. Das Ziel der Neubeurteilung war, mit Blick auf die verschiedenen international empfohlenen Impfschemata (siehe Tabelle 2) zu ermitteln, welches DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib (-HBV) Impfschema durch Wirksamkeit und Akzeptanz bei Gesundheitsfachpersonen und Eltern den bestmöglichen Schutz der Schweizer Bevölkerung gewährleistet. Zusätzlich wurden die Möglichkeiten der Vereinfachung des Impfplans für die Praxis evaluiert, um dessen Umsetzung zu verbessern.

Für die Neubeurteilung wurden die aktuelle Situation der Prävention (Durchimpfung und epidemiologische Entwicklung) von Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, invasiven *Haemophilus-influenzae*-Erkrankungen (IHE) und Hepatitis B in der Schweiz, internationale Erfahrungen, Immunogenität und Wirksamkeit verschiedener Impfschemata, sowie die Akzeptanz und praktischen Vor- und Nachteile eines Wechsels berücksichtigt.

Basierend auf der Neubeurteilung empfehlen das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) jetzt grundsätzlich ein 2+1-Impfschema (zwei Dosen zur Primovakzination plus Auffrischimpfung) mit DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV-Kombinationsimpfstoffen für termingeborene Säuglinge.

## 2. Aktuelle Situation der Prävention von Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *H. influenzae* Typ b und Hepatitis B in der Schweiz

### 2.1 Bisherige Impfeempfehlungen und Durchimpfung

Seit vielen Jahrzehnten wird in der Schweiz die allgemeine Impfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis und seit 1991 zusätzlich gegen invasive *H.-influenzae*-Typ-b-Erkrankungen empfohlen; dies in Form eines 3+1-Impfschemas.

Je nach Expositions- und Komplikationsrisiko galten bisher unterschiedliche Impfschemata: für Säuglinge ohne Risikofaktoren 4 Impfdosen im Alter von 2–4–6 und 15–24 Monaten und für Frühgeborene/gruppenbetreute Säuglinge jünger als 5 Monate das beschleunigte Schema mit 4 Impfdosen im Alter von 2–3–4 und 12–15 Monaten. Diese Impfeempfehlungen wurden gut umgesetzt und

haben eine entsprechend positive Auswirkung auf die Epidemiologie der Zielkrankheiten (siehe Kapitel 2.2). Seit Beginn der Erfassung der kantonalen Durchimpfungsraten im Jahr 1999 liegen die DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-Impfraten von 2-Jährigen mit 3 Dosen bei  $\geq 91\%$  für alle fünf Impfkomponten [1]. Detailliertere Studien zur Verabreichung der einzelnen Dosen zeigen, dass die Gabe der ersten drei Dosen meist zeitgerecht erfolgt: im Alter von 12 Monaten haben 94 % der Säuglinge die empfohlenen 3 Dosen DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib erhalten [2]. Im Gegensatz dazu wird die für den Langzeitschutz notwendige Auffrischimpfung im 2. Lebensjahr häufig nicht altersgerecht geimpft: je nach Studie haben 11–23 % der 2-Jährigen diese nicht erhalten [1, 2]. Dies ist vermutlich auf das breitere Impfzeitfenster (15–24 Monate) zurückzuführen. Seit 1997 wird die allgemeine Impfung gegen Hepatitis B prioritär für Jugendliche empfohlen, auf Wunsch der Eltern war diese aber auch im Säuglingsalter möglich.

### 2.2 Epidemiologische Lage in der Schweiz

*Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis, invasive H.-influenzae-Erkrankungen, Hepatitis B*

Die bisher verfolgte Impfstrategie verhindert sehr wirksam das Auftreten von Diphtherie-, Tetanus-, Poliomyelitis- und Hib-Krankheitsfällen in den geimpften Altersgruppen. Seit über 30 Jahren wurde kein Fall von autochthoner respiratorischer Diphtherie mit Toxinproduzierenden Erregern, kein Fall von Tetanus bei Kindern unter 9 Jahren und keine Ansteckung mit Wildtyp-Poliiovirus in der Schweiz gemeldet. Seit Empfehlung der Basisimpfung gegen Hib für Kinder im Alter unter 5 Jahren im Jahr 1991 sank die Zahl und Inzidenz von IHE in der geimpften Altersgruppe deutlich: Vor Einführung der Impfung (Zeitraum 1988–1990) lag die durchschnittliche jährliche Inzidenz von IHE bei 50,1 pro 100 000 Einwohner für <1-Jährige, respektive bei 37,2 pro 100 000 Einwohner für 1–4-Jährige [3]. Dabei handelte es sich, wie regionale Untersuchungen zeigten, überwiegend um Infektionen durch Kapseltyp b [4, 5]. Im Zeitraum von 2011 bis 2017 traten IHE in diesen Altersgruppen nur noch sehr selten auf (3,1 respektive 1,2 pro 100 000 Einwohner) (Quelle: obligatorische Meldedaten des BAG). Das Expositionsrisiko gegenüber Hib sowie den Diphtherie- und Poliomyelitis-Erregern ist heute sehr gering in der Schweiz. Ebenso gehört die Schweiz zu den Ländern mit niedriger Hepatitis B Endemie [6].

### *Pertussis*

Obwohl Fallzahlen, Inzidenz und Anzahl Todesfälle im Laufe der Zeit signifikant abnahmen, ist Pertussis nach wie vor eine der häufigsten durch Impfung verhütbaren Infektionskrankheiten in der Schweiz [7]. Die höchste Inzidenz betrifft Kinder unter 6 Jahren (546 Fälle pro 100 000 Einwohner). Der Anteil von jungen Säuglingen an den erfassten Pertussis-Hospitalisierungen verdeutlicht, dass diese die Altersgruppe mit den schwersten Fällen und dem höchsten Komplikationsrisiko darstellt: 64 % der durch Pertussis hospitalisierten Personen sind Säuglinge. Davon sind 90 % jünger als 6 Monate bzw. 61 % jünger als 3 Monate [8, 9]. Die Komplikationsrate von ungeimpften Säuglingen <6 Monate ist viermal höher als die von Ungeimpften im Alter von 6–12 Monaten [10].

## Das neue «2+1-Impfschema» zur Basisimpfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B: eine Dosis weniger

Dass Pertussis trotz Impfung bei Kindern nach wie vor relativ häufig vorkommt liegt an der Tatsache, dass weder die Impfung noch die Infektion mit dem Wilderreger zu einem Langzeitschutz führt und die Impfung weniger wirksam vor leichten als vor schweren Infektionsverläufen schützt. Letztere werden in den Impfaltersgruppen im ersten Lebensjahr durch die Impfung verhindert, wie die pädiatrischen Pertussis-Hospitalisierungszahlen indirekt zeigen: die Mehrheit der durch die Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU) erfassten Fälle sind jünger als 4 Monate (68 % im Zeitraum 2013–2017, siehe Tabelle 1) und entsprechend zu jung, um bereits 2 Impfdosen erhalten zu haben. Etwas mehr als die Hälfte (62 %) der hospitalisierten Fälle im Alter von 2–5 Monaten war mit einer Dosis geimpft, 28 % waren ungeimpft. Ab dem Alter von 6 Monaten waren die Fälle zumeist ungeimpft oder mit  $\geq 3$  Dosen geimpft. Drei der vier dem BAG bekannten pertussisbedingten Todesfälle in den letzten 10 Jahren waren jünger als drei Monate. Aufgrund der Tatsache, dass eine Impfdosis zwar bereits einen Teil der Geimpften schützt, jedoch zwei Impfdosen für einen zuverlässigen Schutz erforderlich sind (siehe Kapitel 4.2), können diese Fälle nicht durch geläufige Impfschemata für Säuglinge verhindert werden, da diese frühestens im Alter von 2 Monaten beginnen. Um Säuglinge in den ersten Lebensmonaten vor Pertussis zu schützen, wird deshalb unter anderem die Impfung der Mutter in jeder Schwangerschaft empfohlen [8].

### 3. Internationale Erfahrungen mit verschiedenen Impfschemata

Die in industrialisierten Ländern empfohlenen DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib(+HBV)-Impfschemata unterscheiden sich stark, sowohl betreffend Alter des Impfbeginns, der Anzahl Dosen zur Primovakzination im ersten Lebensjahr (2 oder 3), als auch ob und wann eine Auffrischimpfung («+1») im 2. Lebensjahr durchgeführt wird. Die Mehrheit der europäischen Länder (19 von 31) sowie Australien, Kanada und die USA empfehlen aktuell ein 3+1 DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib+/-HBV-Impfschema (siehe [11] und Tabelle 2).

Derzeit empfehlen 12 europäische Länder ein 2+1-Impfschema (siehe Tabelle 2). Am häufigsten wird das Schema mit Impfungen im Alter von 3–5–11/12 Monaten praktiziert. Dieses wurde 1981 in Italien und 1986 in Nord-europa für die DT-Impfung eingeführt und als Schema für neue Impfungen (gegen Hib und azellulärer Pertussisimpfstoff) übernommen [12]. Die Mehrheit der in Tabelle 2 aufgeführten Länder erreicht hohe Durchimpfungsraten mit 3 Impfdosen (> 90 % [13]). Die epidemiologische Evidenz aus diesen Ländern zeigt, dass mit einem 2+1-Impfschema die Zielkrankheiten im Säuglingsalter nicht schlechter zu kontrollieren sind als mit einer zusätzlichen Dosis (siehe [14] plus epidemiologische Daten zu Diphtherie [15], Tetanus [16], Poliomyelitis [17], *Haemophilus influenzae* [18] und Pertussis [19]).

Tabelle 1

#### Altersverteilung bei Krankheitsbeginn von hospitalisierten pädiatrischen Pertussis-Fällen (SPSU-Daten der Zeiträume 2006–2010 und 2013–2017) und Impfstatus der Fälle 2013–2017

Alter (Monate)	2006–10 N (%)	2013–2017	
		N (%)	Impfstatus der Fälle pro Altersgruppe in %
0–1	47 (37)	71 (37)	Ungeimpft 97 %, 1 Dosis 1 %, unbekannt 1 %
2–3	37 (29)	61 (31)	<b>2–5 Monate:</b> Ungeimpft 28 %, 1 Dosis 62 %, 2 Dosen 9 %
4–5	16 (13)	20 (10)	
6–11	13 (10)	14 (7)	
12–23	4 (3)	9 (5)	<b>&gt;5 Monate:</b> Ungeimpft 51 %, 2 Dosen 7 %; $\geq 3$ Dosen 39 %, unbekannt 2 %
$\geq 24$	10 (8)	18 (9)	
Total N	127	193	
% < 4 Monate	(66)	(68)	

**Das neue «2+1-Impfschema» zur Basisimpfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B: eine Dosis weniger**

Tabelle 2

**DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-Impfschemata und Anzahl empfohlener HBV-Impfdosen bei Kindern bis zum Alter von 2 Jahren von ausgewählten europäischen Ländern (adaptiert aus dem «ECDC-vaccine scheduler» [11], Stand 02/19) und nicht-europäischen Ländern.**

N Dosen bis Alter 2 Jahre	Land	Primovakzination (Alter in Monaten)	1. Auffrischimpfung (Alter in Monaten)	Anzahl HBV Dosen	Anzahl IPV Dosen bis 16 Jahre
<b>4</b> (3+1)	Belgien	2,3,4	13–18	4	4–5
	Bulgarien	2,3,4	24	4	5
	Estland	3,4-5,6	24	4	5
	Deutschland	2,3,4	11–14	3–4	4–5
	Luxemburg	2,3,4	12	3	6
	Malta	2,3,4	18	3	5
	Niederlande	2,3,4	11	4	6
	Vereinigtes Königreich	2,3,4	12 (nur Hib)	3	5
	Irland	2,4,6	13 (nur Hib)	3	4
	Litauen	2,4,6	18	3	5
	Polen	2,4,5-6	16	3	4
	Portugal	2,4,6	18	3	5
	Australien	2,4,6	12–18	4	4
	Kanada	2,4,6	18	3	6
	USA	2,4,6	15–18	3	4
<b>3</b> (2+1)	Frankreich	2,4	11	3	5
	Österreich	2,4	11	3	5
	Rumänien	2,4	11	4	4
	Slowakei	2,4	10	3	5
	Spanien	2,4	11	3–4	4
	Tschech. Repub.	3,5	11–13	3	4
	Dänemark	3,5	12	–	4
	Finnland	3,5	12	–	4
	Island	3,5	12	–	4
	Italien	3,5	11–13	3	5
	Norwegen	3,5	12	3	5
	Schweden	3,5	12	3	4

## Das neue «2+1-Impfschema» zur Basisimpfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B: eine Dosis weniger

Länder mit total vier oder fünf empfohlenen IPV-Dosen bis zum Erwachsenenalter zeigen keine Unterschiede in der Kontrolle von Poliomyelitis [17].

Invasive *H.-influenzae*-Typ-b-Erkrankungen bei Säuglingen (und 1–4-jährigen Kindern) werden in europäischen Ländern unabhängig vom Impfschema sehr selten gemeldet, was auf die Einführung der Hib-Impfprogramme ab den frühen 1990er Jahren zurückzuführen ist (analysierter Datensatz aus [20]): im Zeitraum 2012–2016 lag die durchschnittliche Hib-Melderate bei Säuglingen in europäischen Ländern, welche die involvierten Kapseltypen meldeten, bei 0,3 Fällen pro 100 000 Einwohnern (bzw. bei 0,1 Fällen pro 100 000 Einwohnern bei 1–4-Jährigen). In Ländern mit einem 2+1-Impfschema wurden im gleichen Zeitraum im jährlichen Durchschnitt 0–1,7 Fälle invasiver Hib-Erkrankungen pro 100 000 Einwohnern bei Säuglingen gemeldet. Diese Rate liegt ähnlich niedrig wie in Ländern mit einem 3+1-Impfschema (0,082–2,7 Fälle / 100 000 Einwohner), siehe Tabelle 3.

In den letzten 10 Jahren ist ein ansteigender Trend der Pertussis-Fallzahlen in vielen industrialisierten Ländern zu beobachten [19]. Diese epidemiologische Entwicklung ist jedoch unabhängig von der Anzahl empfohlener Impfdosen im ersten Lebensjahr [14].

In den letzten fünf Jahren wechselten mehrere Länder von einem 3+1- zu einem 2+1-Schema: 2013 führte Frankreich ein 2–4–11-Monate-Impfschema ein [21], gefolgt von Spanien, Rumänien, Österreich und der Slowakei.

Die Mehrheit der in Tabelle 2 aufgeführten Länder, welche Säuglinge allgemein gegen HBV impfen, empfehlen total 3 HBV-Impfdosen bis zum Alter von 2 Jahren und keine weitere Auffrischimpfung.

Tabelle 3

### Melderate von invasiven Hib-Fällen in europäischen Ländern mit einem 3+1 oder 2+1-Impfschema (Jahresdurchschnitt 2012–2016; Analysierter Datensatz aus [20]).

Schema	Land	Melderate von invasiven Hib-Erkrankungen (Fälle / 100 000 Einwohner)	
		< 1 Jährige	1–4 Jährige
<b>3+1</b>	Deutschland	0,082	0,072
	Irland	0,57	0,26
	Niederlande	2,7	1,06
	Vereinigtes Königreich	0,18	0,03
<b>2+1</b>	Dänemark	1,7	0,08
	Italien	0,32	0,038
	Norwegen	0,34	0,08
	Österreich	0,5	0
	Schweden	0	0

## Das neue «2+1-Impfschema» zur Basisimpfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B: eine Dosis weniger

### 4. Immunogenität und Wirksamkeit des 2+1-Impfschemas

#### 4.1. Diphtherie und Tetanus

Ein Monat nach einem 3–5- wie 2–4–6-Monate-Impfschema werden ähnlich hohe Raten von Geimpften mit seroprotektiven Titern (% anti IgG  $\geq 0,1$  IU/ml, [22, 23]) gegen Diphtherie und Tetanus gemessen (siehe Tabelle 4). Nach 2 Impfdosen im Alter von 2 und 4 Monaten erreichen  $\geq 97$  % der Geimpften seroprotektive Titer gegen Tetanus. Je nach Studie liegt die Rate gegen Diphtherie niedriger. Jedoch erreichen alle Säuglinge einen Monat nach einem 2–4-Monate-Impfschema anti Diphtherie IgG-Titer  $\geq 0,01$  IU/ml [24], welcher bereits mit einem gewissen Schutz gegen Diphtherie assoziiert wird [22].

Vergleichende Studien zeigen, dass ein Monat nach 2 Impfdosen im ersten Lebensjahr (3–5-Monate-Schema) die mittleren Diphtherie- und Tetanus-IgG Antitoxinkonzentrationen um die Hälfte niedriger liegen im Vergleich nach 3 Impfdosen (2–4–6-Monate-Schema) [14, 25]. Unabhängig vom genutzten Impfschema im ersten Lebensjahr sinken die DT-Antitoxinkonzentrationen über die Zeit nach der Gabe der letzten Impfdosis zur Primovakzination [14, 25]. Entsprechend ist die Auffrischimpfung im 2. Lebensjahr wichtig für die Reaktivierung des immunologischen Gedächtnisses. Unabhängig vom Schema weisen  $\geq 95$  % der Geimpften nach Abschluss eines 2+1-Impfschemas protektive Titer gegen Tetanus auf (siehe Tabelle 4). Je nach Studie werden nach einem 2–4–12-Monate-Impfschema unterschiedliche Seroprotektionsraten gegen Diphtherie erreicht. Mehrere Jahre nach Abschluss eines 2+1-Impfschemas deuten Immunogenitätsdaten nicht auf einen niedrigeren Schutz im Vergleich zu einem 3+1-Impfschema hin: Zum Zeitpunkt der Auffrischimpfung im Alter von 5–6 Jahren weisen 89–94 % von 2+1-Geimpften anti Diphtherie/Tetanus IgG Titer  $\geq 0,01$  IU/ml auf (potentieller Kurzzeitschutz) [26, 27]. Jedoch ist der Anteil von Kindern mit seroprotektiven Titern gegen Diphtherie in diesem Alter signifikant gesunken, was die Notwendigkeit der Auffrischimpfung im Alter von 4–7 Jahren aufzeigt.

Trotz geringerer Antitoxin-Titer gegen Diphtherie bei Anwendung eines 2–4–12-Monate-Impfschemas gibt es keine Hinweise für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko, weder zwischen der Primovakzination bis zur Auffrischimpfung noch nach Abschluss eines 2+1-Impfschemas [28]. In einer Fallkontrollstudie während eines Diphtherie-Ausbruchs 1990 in Russland lag die klinische Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 0–2 Jahren bereits nach einer einzigen Impfdosis bei über 90 % [29]. Ältere Kinder (Alter 3–5 Jahre) waren mit zwei oder drei Diphtherie-Impfdosen zu 91 % respektive 96 % vor einer Erkrankung geschützt.

#### 4.2 Pertussis

Da für die Pertussis-Impfantigene (Pertussis-Toxoid, filamentöses Hämagglutinin, Pertactin) kein zuverlässiges serologisches Schutzkorrelat bekannt ist, sind ausschliesslich Aussagen über eine erfolgte Serokonversion und über das Ausmass der humoralen Immunantwort gegen jedes Antigen, sowie klinische Analysen zur Impfwirksamkeit möglich.

Antikörpertiter gegen die drei Pertussis-Impfantigene liegen nach drei Pertussis-Impfdosen höher als nach zwei

Impfdosen [30, 31], jedoch genügen zwei Dosen um bei allen Geimpften eine Serokonversion zu bewirken (siehe Tabelle 4).

Mehrere Studien zur Wirksamkeit in der Bevölkerung (zusammengefasst in [14]) zeigen, dass eine erste Impfdosis bereits 50 % der Säuglinge vor einer schwereren Erkrankung schützt. Eine zweite Dosis erhöht diesen Schutz signifikant auf Werte zwischen 83 und 87 %. Die dritte Dosis erhöht die Impfwirksamkeit je nach Studie auf 85–95 %. Die Pertussis-Antikörpertiter sinken nach der Gabe der letzten Dosis im ersten Lebensjahr mit der Zeit ab [30, 31]. Unabhängig von der Anzahl vorheriger Dosen steigen die Titer nach der Auffrischimpfung im 2. Lebensjahr stark an [25, 30–32]. Die Serokonversionsraten liegen bei 100 % für alle drei Antigene (siehe Tabelle 4).

Die Wichtigkeit der Auffrischimpfung für den Langzeitschutz vor Pertussis verdeutlicht eine randomisierte-kontrollierte Studie aus Schweden [31]. Diese verglich den klinischen Schutz gegen Pertussis nach Vollendung eines 3-Dosen-Impfschemas ohne Auffrischimpfung (ein 3+0-Schema mit 2–4–6 Monaten) mit einem 2-Dosen-Impfschema mit Auffrischimpfung (2+1-Schema mit 3–5–12 Monaten). Nach der 3. Dosis wurde ein höherer klinischer Schutz durch das 2+1- im Vergleich zum 3+0-Impfschema beobachtet.

Vier Jahre nach Abschluss eines 2+1- oder 3+1-Impfschemas wurden keine Unterschiede in den Pertussis-Antikörpertitern beobachtet. Jedoch weisen die gesunkenen Titer unabhängig vom genutzten Säuglingsimpfschema auf die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung gegen Pertussis vor Schuleintritt hin [27, 33].

#### 4.3 *Haemophilus influenzae* Typ b

Drei Impfdosen gegen Hib im ersten Lebensjahr führen einen Monat nach der letzten Dosis zu höheren PRP-IgG Titern (Polyribosylribitolphosphat) als zwei Impfdosen [30, 31]. Dieser Unterschied spiegelt sich auch in den Seroprotektionsraten wieder (siehe Tabelle 4). Unabhängig von der Anzahl Dosen sinken die Titer und Seroprotektionsraten nach Verabreichung der letzten Impfung im ersten Lebensjahr über die Zeit [24, 30, 34]. Dies unterstreicht die Bedeutung einer rechtzeitigen Hib-Auffrischimpfung, die bei Anwendung eines 2+1-Impfschemas entsprechend früher zu erfolgen hat. Ein Monat nach Abschluss eines 2+1 oder 3+1-Impfschemas erreichen alle Geimpfte seroprotektive Titer (IgG anti PRP  $\geq 0,15$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ , siehe Tabelle 4).

Die Auffrischimpfung im 2. Lebensjahr spielt für die Kontrolle von Hib eine wichtigere Rolle als die Anzahl von Impfdosen im ersten Lebensjahr, wie epidemiologische Entwicklungen in England und Irland aufzeigten: Ein Anstieg von Fällen bei im Säuglingsalter geimpften Kindern im Alter von 1–3 Jahren konnte erst nach dem Wechsel von einem 3+0- (Monat 2–3–4) zu einem 3+1-Impfschema (Monat 2–3–4–12) kontrolliert werden [35].

Nach einem 2+1-Impfschema (Monat 2–4–12) erreicht ein hoher Anteil der Geimpften Antikörpertiter (91–94 % mit anti PRP IgG  $\geq 1,0$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  [24, 32]), welche mit Langzeitschutz sowie reduzierter nasopharyngealer Kolonisation assoziiert werden [36]. Entsprechend wird bei hoher Durchimpfung mit dem 2–4–12-Monate-Impfschema der Herdenschutzeffekt nicht negativ beeinflusst und das Expositionsrisiko für Säuglinge bleibt sehr niedrig.

## Das neue «2+1-Impfschema» zur Basisimpfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B: eine Dosis weniger

Es gibt keine Hinweise, dass die sinkenden Antikörperkonzentrationen über die Monate nach der Primovakzination mit einem geringeren klinischen Schutz korrelieren. Systematische Übersichtsarbeiten über Wirksamkeitsstudien unter klinischen und Alltagsbedingungen zeigen, dass nach zwei oder drei Primovakzinationsdosen der Schutz von Säuglingen vor einer invasiven Hib-Erkrankung sich nicht unterscheidet [37].

### 4.4 Poliomyelitis

Zwei Impfdosen mit einem inaktivierten Poliovirus-Impfstoff (IPV) im ersten Lebensjahr sind sehr wirksam in der Induktion einer humoralen Immunantwort. Laut Daten aus den USA erreicht ein 2–4-Monate-Impfschema bei 95 % eine Serokonversion gegen alle drei Serotypen [38]. Daten zur Immunogenität in Tabelle 4 zeigen, dass dieses Schema zu guten Seroprotektionsraten (% mit neutralisierenden Antikörpern  $\geq 1/8$  Verdünnung [39]) gegen alle 3 Serotypen führt. Ein 2–4–6-Monate-Impfschema führt zu höheren Seroprotektionsraten. Dieser Unterschied wird nach der Boosterdosis im 2. Lebensjahr jedoch nicht mehr beobachtet: sehr hohe Seroprotektionsraten ( $\geq 97$  %) werden gegen alle 3 Serotypen unabhängig vom Impfschema erreicht (siehe Tabelle 4).

Trotz der niedrigeren Immunogenität nach zwei IPV-Impfdosen schützen diese wirksam vor einer paralytischen Poliovirus Typ 1 Erkrankung, wie dies eine Fall-Kontrollstudie während eines Poliovirus Typ 1-Ausbruchs im Senegal aufzeigt. Eine Impfdosis eines DTwP-IPV-Kombinationsimpfstoffs schützte 39 % der Geimpften, zwei Impfdosen erhöhte die Rate auf 89 % [38]. Mehrere Studien zeigen, dass nach einem 2+1-Impfschema Poliovirus neutralisierende Antikörper gegen alle 3 Serotypen bis

zum Vorschulalter in 85–100 % der Geimpften persistieren [38, 39]. Die Impfung mit total drei oder mehr IPV-Impfdosen im Kindesalter wird mit Langzeitschutz in Verbindung gebracht [38], so dass nach der Auffrischimpfung im Alter von 4–7 Jahren es keiner weiteren IPV-Impfungen bedarf solange kein Expositionsrisiko besteht. Weiterhin wird alle 10 Jahre eine IPV-Auffrischimpfung für Personen mit Kontakt zu zirkulierenden Polioviren empfohlen (z. B. Reisende, Laborpersonal).

### 4.5 Hepatitis B

Die Immunantwort von Säuglingen nach Impfung mit zwei oder drei Primovakzinations-Impfdosen eines hexavalenten Kombinationsimpfstoffes mit HBV-Komponente unterscheidet sich nicht (siehe Tabelle 4). Die Auffrischdosis eines 2+1-Schemas führt zu einer signifikanten Stimulation des Immungedächtnisses [24]. Mindestens 99 % der Geimpften erreichen schützende Antikörpertiter (anti-HBs  $\geq 10$  IU/l) (siehe Tabelle 4). Darüber hinaus werden nach einem 2–4–12-Monate-Impfschema bei 95 % der Geimpften anti-HBs-Titer  $\geq 100$  IU/l gemessen [25], welcher als Surrogatmarker für Langzeitschutz definiert wird [6]. Auch 11 Jahre nach der Impfung von Säuglingen mit einem 3–5–11-Monate-Schema induziert eine Auffrischimpfung bei 91–97 % der Geimpften eine schnelle und starke humorale Immunantwort. Bei 93 % der Geimpften werden anti-HBs-Titer  $\geq 100$  IU/l gemessen [40, 41]. Es gibt bisher keine Hinweise, dass es nach der HBV-Impfung von Säuglingen mit drei Impfdosen noch weiterer Auffrischimpfungen bedarf [42].

Tabelle 4

**Zusammenfassung von Seroprotektions-/Serokonversionsraten (unterschiedlicher Studien) nach zwei oder drei DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV Impfdosen im ersten Lebensjahr und nach Auffrischimpfung (jeweils einen Monat nach letzter Impfung) (als Prozentsatz der geimpften Personen).**

Schema (Monat)	Impfung Antigen Schutzkorrelat [Serokonversion]	Diphtherie	Tetanus	Pertussis			Poliomyelitis			Hib	Hepatitis B
		Toxoid	Toxoid	PT	FHA	PRN	Typ 1	Typ 2	Typ 3	PRP	HBs Ag
		IgG $\geq 0,1$ IU/ml (%)	IgG $\geq 0,1$ IU/ml (%)	5 EL.U / ml [Serokonversion] (%)			Neutralisierende Antikörper $\geq 1/8$ Verdünnung (%)			IgG $\geq 0,15$ µg/ml (%)	Anti-HBs $\geq 10$ IU/l (%)
2–4		40–100	97–100	99–100	97–100	92–100	90–100	92–100	78–100	78–84	96–100
2–4 +12		72–100	95–100	99–100	97–100	97–100	98–100	98–100	97–100	99–100	99–100
3–5		98	100	100	100	99	99	96	99	86–92	95–98
3–5 +11/12		100	100	100	100	99	100	99	99	100	99
2–4–6		100	100	100	99	100	96–100	96–100	95–100	92–97	93–100
2–4–6 + Auffrischdosis		100	100	100	100	100	100	99	100	100	97–100
	Quellen	[24, 32, 43]		[24, 32]			[24, 32, 39]			[24, 30, 32]	[32, 44]

PT = Pertussis-Toxoid; FHA = filamentöses Hämagglutinin; PRN = Pertactin; HBsAg = Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen; Anti-HBs = Antikörper gegen HBsAg; PRP = Polyribosylribitolphosphat

## Das neue «2+1-Impfschema» zur Basisimpfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B: eine Dosis weniger

### 5. Argumentation für den Wechsel zum 2+1-Impfschema (mit 2–4–12 Monaten)

#### 5.1 Epidemiologische Voraussetzungen für einen Wechsel

Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis und invasive *Haemophilus-influenzae*-Typ-b-Infektionen sind aufgrund der langjährig hohen Durchimpfung in der Schweiz unter Kontrolle (siehe Kapitel 2). Das Expositionsrisiko gegenüber Hib und die Erreger von Diphtherie und Poliomyelitis ist für Säuglinge entsprechend gering in der Schweiz. Aus verschiedenen Gründen ist dies auch der Fall für das Hepatitis-B-Virus. Pertussis hingegen ist weiterhin eine häufige Infektionskrankheit, jedoch werden schwere Verläufe in der Impfzielgruppe wirksam verhindert. Von schwerer Pertussis sind nach wie vor insbesondere Säuglinge in den ersten 2–3 Lebensmonaten betroffen, welche nur durch zusätzliche Massnahmen (unter anderem die Impfung von Schwangeren) verhindert werden können [8].

Basierend auf der Schweizer Epidemiologie aller oben aufgeführten Infektionskrankheiten ist ein Wechsel zu einem Impfschema mit weniger Impfdosen unter der Voraussetzung möglich, dass der gute Schutz der Bevölkerung nicht gefährdet wird.

#### 5.2 Minimal notwendige Anzahl Impfdosen für einen guten Schutz bei Kindern bis ins Vorschulalter

**Wirksamkeitsstudien** (unter klinischen und/oder Alltagsbedingungen) zeigen, dass 2 Impfdosen im Säuglingsalter gefolgt von einer Auffrischimpfung die minimal notwendige Anzahl Impfdosen für einen guten Schutz im ersten Lebensjahr und darüber hinaus vor klinischen Diphtherie-, Poliomyelitis- und invasiver *Haemophilus-influenzae*-Typ-b-Erkrankungen sowie schweren Pertussis-Verläufen darstellen (siehe Kapitel 4). Daten zur Immunogenität nach zwei Impfdosen gegen Tetanus und anschliessender Auffrischimpfung weisen auf einen gleichwertigen Schutz im Vergleich zu einem 3+1-Impfschema hin.

Im Falle von Pertussis besteht bei einem 2+1-Schema kein Unterschied zum 3+1-Schema (mit zusätzlicher Dosis im Alter von 6 Monaten) mehr, sobald die Auffrischimpfung verabreicht wurde (siehe Kapitel 4.2). Von der 3. Dosis im Alter von 6 Monaten bis zur Auffrischimpfung im Alter von 12 Monaten profitieren nur wenige Säuglinge, da im Alter von 6–11 Monaten das Komplikationsrisiko einer Pertussis bereits viel niedriger ist als bei jüngeren Säuglingen (siehe Kapitel 2.2). Somit gehen das BAG und die EKIF davon aus, dass der Wechsel zum 2+1-Schema keinen nennenswerten Einfluss auf die Epidemiologie bzw. Krankheitslast haben wird.

Basierend auf den niedrigeren Seroprotektionsraten nach einem 2-4-Monate-Impfschema bis zur Auffrischimpfung könnte es ein erhöhtes Risiko weniger gut gegen Hib geschützter Säuglinge geben. Aufgrund der Metaanalysen von Wirksamkeitsstudien, die keinen grossen Unterschied

im Schutz von Säuglingen nach zwei oder drei Impfdosen zeigen und des derzeitigen geringen Hib-Expositionsrisiko, wird aber kein erhöhtes Hib-Erkrankungsrisiko in der Altersgruppe 5–12 Monate erwartet. Immunogenitätsdaten zeigen, dass durch ein 2–4–12-Monate-Impfschema der Herdenschutzeffekt bei gleichbleibend hohen Durchimpfungsraten nicht beeinflusst und das Hib-Expositionsrisiko in der Schweiz sich deshalb nicht verändern wird.

Eine **epidemiologische Evidenz für die Wirksamkeit** des 2+1-Impfschemas stellen die langjährigen internationalen Erfahrungen mit diesem Schema unter mit der Schweiz vergleichbaren epidemiologischen Bedingungen dar. Ein Impfschema mit 2 anstatt 3 Dosen im ersten Lebensjahr (Monat 3–5–12 Schema) wird in zahlreichen europäischen Ländern seit Jahrzehnten empfohlen (siehe Kapitel 3). Bei Durchimpfungsraten  $\geq 90\%$  werden in diesen Ländern Diphtherie, Tetanus-, Pertussis-, Polio, Hib- und Hepatitis B [6]-Erkrankungen bzw. -Komplikationen auf ähnlich niedrigem Niveau gehalten wie in Ländern mit einem 3+1-Impfschema. Die Anpassung des Säuglingsimpfschemas in der Schweiz steht in Übereinstimmung mit anderen Ländern: Mehrere Länder wechselten in den letzten Jahren von einem 3+1 zu einem 2+1-Impfschema mit Impfdosen im Alter von 2–4–11 Monaten (siehe Kapitel 3).

Basierend auf dem niedrigen HBV-Expositionsrisiko im Säuglingsalter in der Schweiz sowie der epidemiologischen und immunologischen Evidenz zum Langzeitschutz kann auch die Hepatitis-B-Impfung im Säuglingsalter mit einem 2+1-Impfschema erfolgen.

Bei Anwendung eines 2+1-Impfschemas ist die **rechtzeitige Verabreichung** der Auffrischimpfung bereits im Alter von 12 Monaten von hoher Wichtigkeit (siehe Kapitel 4). Immunogenitätsdaten verdeutlichen die Notwendigkeit der 2. Auffrischimpfung mit DTP<sub>a</sub>-IPV im Alter von 4–7 Jahren, jedoch unterscheidet sich die Entwicklung der Seroprotektionsraten nach Abschluss eines 2+1- oder 3+1-Impfschemas nicht. Immunogenitätsdaten und Erfahrungen aus anderen Ländern zeigen, dass die Impfung mit insgesamt 4 anstatt 5 IPV-Impfdosen im Kindesalter für einen Langzeitschutz ausreicht.

**Zusammenfassung:** Unter der Annahme einer hohen Durchimpfung mit allen 3 Dosen und bei zeitgerechter Gabe der dritten Dosis (Auffrischimpfung) im Alter von 12 Monaten schliessen das BAG und die EKIF – basierend auf der klinischen, immunologischen und epidemiologischen Evidenz – dass mit dem Wechsel zu einem 2+1-Impfschema mit Impfungen im Alter von 2–4–12 Monaten ein guter Schutz der Bevölkerung mit der minimal notwendigen Anzahl Impfdosen erreicht wird.

#### 5.3 Umsetzbarkeit, Akzeptanz und Auswirkung auf die Durchimpfungsraten

Die bereits bestehenden hohen Durchimpfungsraten sollten durch den Wechsel zum 2–4–12-Monate-Impfschema nicht negativ sondern eher positiv beeinflusst werden. Das neue Impfschema wird als gut umsetzbar eingeschätzt (siehe Kapitel 7.2). Um die Akzeptanz der Empfehlung und somit auch die Durchimpfung auf hohem Niveau bei Ärztinnen und Ärzten sowie Eltern zu

## Das neue «2+1-Impfschema» zur Basisimpfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B: eine Dosis weniger

gewährleisten bzw. zu verbessern, wurde ein Leitfaden für die Umsetzung von drei Injektionen (je 1 Dosis eines DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV-, Pneumokokken- und MMR-Impfstoffs) im Alter von 12 Monaten entworfen (siehe Kapitel 7.3). Basierend auf Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit ist die gleichzeitige Gabe der drei Impfungen möglich und ebenso empfohlen wie eine Verabreichung der 3 Injektionen während zwei Konsultationen in beliebig, kurzen Abständen zueinander.

Das neue 2+1-Impfschema empfiehlt präzise Impfzeitpunkte anstelle von Zeitfenstern. Dadurch soll die zeitgerechte Verabreichung der Auffrischimpfung verbessert werden. Der Impfplan für die DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV- und Pneumokokken-Impfung von Säuglingen wird dadurch vereinheitlicht und somit vereinfacht.

### 5.4 Auswirkung auf Gesundheitskosten

Die Reduktion der Anzahl Injektionen um eine Dosis im ersten Lebensjahr führt zu Kosteneinsparungen.

## 6. Neu empfohlene Impfschemata mit DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV-Impfstoffen

### 6.1 2+1-Impfschema (Alter 2–4–12 Monate) für Säuglinge ohne Risikofaktor

Für die Basisimpfung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, invasive Hib-Erkrankungen und Hepatitis B von Säuglingen ohne Risikofaktoren wird neu ein 3-Dosen-Impfschema mit 2 Dosen zur Primovakzination im Alter von 2 und 4 Monaten und einer vorgezogener Auffrischimpfung im Alter von 12 Monaten empfohlen, ein sogenanntes 2+1-Impfschema. Die 3. Dosis des bisherigen 3+1-Impfschemas im Alter von 6 Monaten entfällt. Dies bedingt den früheren Impfzeitpunkt für die Auffrischimpfung («+1») zu Beginn des 2. Lebensjahres, um eine rechtzeitige Auffrischung der Immunantwort und Reaktivierung des Immungedächtnisses zu gewährleisten. Aufgrund der gleichzeitigen Anpassung der Empfehlung zur HBV-Basisimpfung [45] soll zudem bevorzugt ein hexavalenter Kombinationsimpfstoff genutzt werden.

*Neues Impfschema für die empfohlene Basisimpfung von Kindern unter 2 Jahren mit DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV-Kombinationsimpfstoffen*

- 3 Dosen im Alter von 2, 4 und 12 Monaten.

Der Wechsel auf das 2+1-Schema hat keine Auswirkung auf die empfohlenen Auffrischimpfungen im Alter von 4–7 Jahren: Sie bleiben unverändert.

Säuglinge, welche mit einer 3. DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib(-HBV)-Impfdosis im Alter von 6 Monaten geimpft wurden, müssen weiterhin eine 4. Dosis ab Alter 12 Monate erhalten (Mindestabstand zur 3. Dosis: 6 Monate).

Falls ein Säugling die zweite Impfdosis bereits vor dem Alter von 4 Monaten erhalten hat, ist eine 3. Dosis einen Monat später und eine 4. Dosis im Alter von 12 Monaten zu verabreichen.

### 6.2 3+1-Impfschema (Alter 2–3–4–12 Monate) für Säuglinge mit Risikofaktor

Für Säuglinge mit erhöhtem Komplikationsrisiko (Frühgeburtlichkeit <32 0/7 SSW) bleibt das empfohlene beschleunigte Impfschema mit 4 Impfdosen im Alter von 2–3–4 und 12 Monaten unverändert empfohlen. Dies dient dem Aufbau eines möglichst frühzeitigen Schutzes durch die vorgezogene 2. und 3. Dosis. Die Auffrischimpfung im 2. Lebensjahr wird neu im Alter von 12 Monaten (anstelle des bisherigen Zeitfensters von 12–15 Monaten) empfohlen.

Gruppenbetreuten Säuglingen jünger als 5 Monate (erhöhtes Expositionsrisiko) wird neu ebenfalls das 2–4–12-Monats-Impfschema empfohlen, weil bereits nach einer und vor allem nach zwei Impfdosen eine gute Schutzwirkung gegen schwere Pertussis-Infektionen besteht und die Impfung enger Kontaktpersonen von Säuglingen empfohlen wird. Falls ein Säugling vor dem Alter von vier Monaten gruppenbetreut wird, dann kann auf individueller Basis ebenfalls eine zusätzliche Dosis eines DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV-Kombinationsimpfstoffes im Alter von 3 Monaten erwogen werden (Erhalt von 2 Impfdosen vor Eintritt in eine Betreuungseinrichtung).

*Impfschema für Säuglinge mit Risikofaktor (Frühgeborene <32 0/7 SSW) mit DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV-Kombinationsimpfstoffen*

- 4 Dosen im Alter von 2, 3, 4 und 12 Monaten.

## Das neue «2+1-Impfschema» zur Basisimpfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B: eine Dosis weniger

### 6.3 Auswirkungen auf empfohlene Nachholimpfschemata

Das neue 2+1-Impfschema hat keine Auswirkung auf die bisher empfohlenen DTP<sub>a</sub>-IPV- und Hib-Nachholimpfschemata von ungeimpften Kindern ausser dass maximal vier anstatt fünf IPV Impfdosen je nach Alter bei Impfbeginn nachzuholen sind.

*Empfohlene Impfschemata mit DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib(-HBV)- bzw. dTp<sub>a</sub>-IPV-Kombinationsimpfstoffen für ungeimpfte Kinder in Abhängigkeit vom Alter bei Beginn der Impfung*

#### Alter 4–11 Monate

- 3 Dosen zu den Zeitpunkten 0, 1 und 8 Monate (DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV); 4. Dosis mit 4–7 Jahren (DTP<sub>a</sub>-IPV oder dTp<sub>a</sub>-IPV); 5. Dosis mit 11–15 Jahren (dTp<sub>a</sub>).

#### Alter 12–14 Monate

- 3 Dosen zu den Zeitpunkten 0, 2 (DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib) und 8 Monate (DTP<sub>a</sub>-IPV); 4. Dosis mit 4–7 Jahren (DTP<sub>a</sub>-IPV oder dTp<sub>a</sub>-IPV); 5. Dosis mit 11–15 Jahren (dTp<sub>a</sub>).

#### Alter 15 Monate – 4 Jahre

- 3 Dosen zu den Zeitpunkten 0 (DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib), 2 und 8 Monate (DTP<sub>a</sub>-IPV); 4. Dosis mit 4–7 Jahren (DTP<sub>a</sub>-IPV oder dTp<sub>a</sub>-IPV) frühestens 2 Jahre nach der 3. Dosis; 5. Dosis mit 11–15 Jahren (dTp<sub>a</sub>).

#### Alter 5–7 Jahre

- 3 Dosen zu den Zeitpunkten 0, 2 und 8 Monate (DTP<sub>a</sub>-IPV oder dTp<sub>a</sub>-IPV); 4. Dosis mit 11–15 Jahren (dTp<sub>a</sub>-IPV) frühestens 2 Jahre nach der 3. Dosis.

#### Alter 8–10 Jahre

- 3 Dosen zu den Zeitpunkten 0, 2 (dTp<sub>a</sub>-IPV) und 8 Monate (dT-IPV ohne Pertussis); 4. Dosis im Alter von 11–15 Jahren (dTp<sub>a</sub>-IPV) frühestens 2 Jahre nach der 3. Dosis.

#### Alter 11–15 Jahre

- 3 Dosen zu den Zeitpunkten 0 (dTp<sub>a</sub>-IPV), 2 und 8 Monate (dT-IPV).

## Das neue «2+1-Impfschema» zur Basisimpfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B: eine Dosis weniger

### 7. Konsequenzen für die Praxis

#### 7.1 Vereinheitlichter und vereinfachter Impfplan für Kinder bis zum Alter von zwei Jahren

Der Wechsel zum 2+1-Impfschema (mit 2–4–12-Monaten) vereinfacht den Impfplan für Säuglinge und Kleinkinder. Dies zum einen durch den Wegfall des Impfzeitpunkts mit 6 Monaten und zum anderen durch die Empfehlung eines präzisen Impfzeitpunkts für die Auffrischimpfung im Alter von 12 Monaten (Elimination des Impfensters, auch für das Risikogruppen-Impfschema). So wird neu ein einheitliches Impfschema für die Pneumokokken- und DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV-Impfung für alle Säuglinge ohne Risikofaktor empfohlen. Im Alter zwischen 13 und 23 Monaten sieht der neue Impfplan regulär keine Impfungen mehr vor. Dieser reduzierte und stringenterere Impfplan soll die Umsetzung der Impfeempfehlungen für impfende Ärztinnen und Ärzte in Absprache mit den Eltern vereinfachen und in der Summe zu einer zeitgerechteren Verabreichung der Auffrischimpfung im 2. Lebensjahr führen.

#### 7.2 Umsetzbarkeit

Das 2+1-Impfschema im Alter von 2–4–12 Monaten wurde in der Schweiz temporär während einer Phase der Impfstoffknappheit von DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib(-HBV)-Impfstoffen im Jahr 2016 empfohlen und wird in anderen Ländern bereits praktiziert [46]. Das neue Impfschema respektiert die Koordinierbarkeit mit von der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP) empfohlenen pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen.

*Zugelassene pädiatrische DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib(-HBV) Impfstoffe*  
Derzeit stehen für die Impfung von Säuglingen in der Schweiz ein hexavalenter (DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV) und zwei pentavalente (DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib) Kombinationsimpfstoffe, sowie jeweils ein monovalenter Impfstoff gegen HBV und Hib zur Verfügung. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat sowohl das 3+1 wie auch das 2+1-Impfschema für die Basisimpfung zugelassen, den Mitgliedsstaaten aber die Umsetzung entsprechend nationalen Empfehlungen freigestellt. Inzwischen haben 12 europäische Länder (davon 10 in der EU) das 2+1 Impfschema eingeführt. In der Schweiz ist das 2+1-Impfschema für die aktuell zugelassenen Kombinationsimpfstoffe ausserhalb der Swissmedic Zulassung. Da es sich um den 'Verzicht' auf eine Dosis von zugelassenen Impfstoffen unter Beibehaltung eines guten Schutzes der Bevölkerung handelt, hat dieses keine Auswirkung auf die Vergütung durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung und wird von EKIF und BAG ausdrücklich empfohlen. Ein 3-Dosen-Impfschema gegen HBV entspricht dem zugelassenen Standardimpfschema des pädiatrischen, monovalenten HBV-Impfstoffs. Der monovalente Hib-Impfstoff ist ebenfalls für ein 2+1-Impfschema im Säuglingsalter zugelassen.

#### 7.3 Leitfaden für die Impfung von 3 Impfstoffen im Alter von 12 Monaten

Ein hexavalenter Kombinationsimpfstoff (DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV) kann gleichzeitig zusammen mit der Impfung gegen Pneumokokken (PCV13) und gegen Masern-Mumps-Röteln (MMR) verabreicht werden [32, 44, 47–49]. Klinische Studien haben gezeigt, dass dadurch die Immunantwort und das Sicherheitsprofil der verabreichten Impfstoffe nicht beeinflusst werden.

Entsprechend wird im Alter von 12 Monaten die Verabreichung aller drei Injektionen (je 1 Dosis eines DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV-, Pneumokokken- und MMR-Impfstoffs) während einer Konsultation empfohlen. Die Injektionen können aber auch aufgeteilt auf zwei Konsultationen in beliebig, kurzen Abständen zueinander verabreicht werden. Folgende Altersgrenzen sind dabei zu berücksichtigen: Die DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV- und Pneumokokken-Impfung sollen vor dem Alter von 13 Monaten abgeschlossen sein. Die Auffrischimpfung mit DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV kann vor dem Alter von 12 Monaten verabreicht werden, jedoch aus Gründen der Immunreife nicht vor dem Alter von 11 Monaten. Je nach Einschätzung des individuellen Masern-Expositionsrisikos ist die Gabe der zweiten MMR-Dosis im Alter zwischen 12 und 15 Monaten möglich.

#### 7.4 Akzeptanz

Das BAG und die EKIF erwarten, dass das neue 2+1 Säuglingsimpfschema mit weniger Injektionen einen positiven Einfluss auf die Akzeptanz bei Eltern und impfenden Ärztinnen und Ärzten haben wird. Dem zufolge sind die hohen Durchimpfungsraten nicht gefährdet bzw. diese werden sich eher noch verbessern (siehe Kapitel 7.1).

Als potentielles Risiko für die Akzeptanz und Umsetzbarkeit des neuen Impfschemas wurde der Impfzeitpunkt im Alter von 12 Monaten identifiziert, da zusätzlich zur Pneumokokken- und 2. MMR-Impfung neu auch die Auffrischimpfung mit DTP<sub>a</sub>-IPV-Hib-HBV in diesem Alter empfohlen wird. Obwohl gegen eine gleichzeitige Gabe aller drei Injektionen kein medizinischer oder immunologischer Grund spricht (siehe Kapitel 7.3), verabreicht derzeit, gemäss einer Online-Umfrage aus dem Jahr 2015 durch das BAG und die EKIF, die Mehrheit der impfenden Ärztinnen und Ärzte maximal zwei Injektionen pro Konsultation. Dies ist weiterhin durch einen zusätzlichen Impftermin möglich (siehe Kapitel 7.3). Eine ähnliche Einstellung wird von den Eltern erwartet.

# Das neue «2+1-Impfschema» zur Basisimpfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B: eine Dosis weniger

## 8. Referenzen

- Bundesamt für Gesundheit (BAG). Durchimpfung von 2-, 8- und 16-jährigen Kindern in der Schweiz, 2014–2016. Bull BAG 2018(24): 13–8.
- Hug S, Weibel D, Delaporte E, Gervaix A, Heininger U. Comparative coverage of supplementary and universally recommended immunizations in children at 24 months of age. The Pediatric infectious disease journal 2012;31(3): 217–20.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). Invasive *H. influenzae* Erkrankungen 1988–2011. Bull BAG 2013(37): 635–9.
- Gervaix A, Suter S. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in Geneva, Switzerland, 1976 to 1989. The Pediatric infectious disease journal 1991;10(5): 370–4.
- Desgrandchamps D, Schmid R, Zimmermann HP, Imahorn P, Kabus K, Schubiger G. Effect of conjugated PRP vaccines on the incidence of invasive diseases caused by *Haemophilus influenzae* Type B in childhood: Article in German. Schweiz Med Wochenschr 1994(124 (14)): 575–82.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Empfehlungen zur Prävention von Hepatitis B. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: BAG, 2019.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). Pertussis – Sentinella Meldungen Juni 1991 bis August 2015. Bull BAG 2016(8):137–9.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). Empfehlungen zur Prävention von Keuchhusten. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: BAG, 2017.
- Heininger U, Weibel D, Richard J-L. Prospective nationwide surveillance of hospitalizations due to pertussis in children, 2006–2010. The Pediatric infectious disease journal 2014;33(2): 147–51.
- Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in Bordetella pertussis infections: results of a prospective multicenter surveillance study. Pediatrics 1997; 100(6): E10.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Vaccine scheduler: Vaccine schedules in all countries of the European Union [2019 Feb 10]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>.
- European Center for Disease Control (ECDC). Scientific panel on childhood immunisation schedule: Diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination. Stockholm; 2009. Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911\\_GUI\\_Scientific\\_Panel\\_on\\_Childhood\\_Immunisation\\_DTP.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immunisation_DTP.pdf).
- World Health Organisation. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2018 global summary; 2018 [updated 2018 Oct 22; cited 2018 Dec 20]. Available from: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary).
- WHO SAGE pertussis working group. Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines 26–27. August 2014 meeting. Geneva, Switzerland; 2014. Available from: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1\\_Pertussis\\_report\\_final.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf?ua=1).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm; 2018. Available from: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2016-diphtheria.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-diphtheria.pdf).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Tetanus. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm; 2018. Available from: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2016-tetanus-rev.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-tetanus-rev.pdf).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Poliomyelitis. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm; 2018. Available from: <http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER-for-2016-poliomyelitis.pdf>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Haemophilus influenzae* – Annual Epidemiological Report for 2016. Stockholm; 2018. Available from: <http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/haemophilus-influenzae-annual-epidemiological-report-2016.pdf>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm; 2018. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER-for-2016-pertussis.pdf>.
- ECDC. Disease data for Invasive *Haemophilus influenzae* disease: Dataset provided by ECDC based on data provided by WHO and Ministries of Health from the affected countries [2018 Dec 20]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/invasive-haemophilus-influenzae-disease/atlas>.
- Haut Conseil de la santé publique. Simplification du calendrier vaccinal: Rapport 21 décembre 2012; 2012. Available from: [https://www.google.ch/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKWjjeo7Kbl\\_PaAhWkAcAKHVpmD9k-QFggvMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.hcsp.fr%2Fexplorer.cgi%2Ftelecharger%2Fhcspr20121221\\_simplificationcalendriervaccinal.pdf&usq=AOvVaw2EnA5lJrptlyShhcQPwJJ](https://www.google.ch/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKWjjeo7Kbl_PaAhWkAcAKHVpmD9k-QFggvMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.hcsp.fr%2Fexplorer.cgi%2Ftelecharger%2Fhcspr20121221_simplificationcalendriervaccinal.pdf&usq=AOvVaw2EnA5lJrptlyShhcQPwJJ).
- Tiwari TSP, Wharton M (2013). Diphtheria toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Hrsg.): Vaccines 6<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 153–66.
- Roper MH, Wassilak S, Tiwari T, Orenstein WA (2013): Tetanus toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Hrsg.): Vaccines 6<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 746–72.
- Silfverdal S-A, Icardi G, Vesikari T, Flores SA, Pagnoni MF, Xu J et al. A Phase III random-ized, double-blind, clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2, 4, and 11–12 months. Vaccine 2016;34(33): 3810–6.
- Judith Mueller. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunisation against pertussis, diphtheria and tetanus: Systematic review and meta-analysis. Geneva, Switzerland: EHESP for WHO SAGE pertussis working group; 2014. Available from: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5\\_Report\\_D\\_T\\_140812.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Report_D_T_140812.pdf?ua=1).
- Swartz TA, Saliou P, Catznelson E, Blondeau C, Gil I, Peled T et al. Immune response to a diphtheria and tetanus toxoid administration in a three-dose diphtheria tetanus whole-cell pertussis/enhanced inactivated poliovirus vaccination schedule: a 7-year follow up. Euro-pean journal of epidemiology 2003;18(8): 827–33.
- Carlsson R-M, Claesson BA, Fagerlund E, Knutsson N, Lundin C. Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent vaccine in infancy. The Pediatric infectious disease journal 2002;21(6): 535–41.
- World Health Organisation. Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017. Weekly epidemiological record 2017(31): 417–436.
- Bigard KM, Rhodes P, Hardy IR, Litkina IL, Filatov NN, Monisov AA et al. Diphtheria tox-oid vaccine effectiveness: A case-control study in Russia. J Infect Dis 2000; S184–7.
- Carlsson RM, Claesson BA, Selstam U, Fagerlund E, Granström M, Blondeau C et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio vaccine-*Haemophilus influenzae* type b vaccine administered at 2–4–6–13 or 3–5–12 months of age. The Pediatric infectious disease journal 1998;17(11): 1026–33.
- Olin P, Hallander HO, Gustafsson L, Barreto L, Podda A. Measuring protection; a case study of pertussis vaccines-Swedish Trial II: secondary non-randomized comparisons between two schedules of infant vaccination. Developments in biological standardization 1998; 95: 211–20.
- European Medicines Agency. Infanrix Hexa: EPAR Product information. Annex I: Summary of product characteristics; 2008 [updated 2018 May 29]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/infanrix-hexa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/infanrix-hexa-epar-product-information_en.pdf).
- Silfverdal SA, Assudani D, Kuriyakose S, van der Meer O. Immunological persistence in 5 y olds previously vaccinated with hexavalent DTP<sub>a</sub>-HBV-IPV/Hib at 3, 5, and 11 months of age. Human vaccines & immunotherapeutics 2014; 10(10): 2795–8.
- Vesikari T, Silfverdal S-A, Jordanov E, Feroldi E. A Randomized, Controlled Study of DT<sub>a</sub>P-IPV-HB-PRP-T, a Fully Liquid Hexavalent Vaccine, Administered in a 3-, 5- and 11- to 12-month Schedule. The Pediatric infectious disease journal 2017;36(1): 87–93.
- Ladhani S, Slack MP, Heys M, White J, Ramsay ME. Fall in *Haemophilus influenzae* sero-type b (Hib) disease following implementation of a booster campaign. Archives of disease in childhood 2008; 93(8): 665–9.
- World Health Organisation (WHO). Immunological basis for immunization *Haemophilus influenzae* type b vaccines. Geneva; 2007 [2019 Feb 10]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43799/9789241596138\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43799/9789241596138_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
- World Health Organisation. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper – September 2013. Weekly epidemiological record 2013(39): 413–428.
- World Health Organisation. Polio vaccines: WHO position paper – March, 2016. Weekly epidemiological record 2016(12): 145–168.
- Vidor E, Plotkin SA (2013): Poliovirus vaccine – inactivated. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Hrsg.): Vaccines 6<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 573–97.
- Gabbuti A, Romanò L, Blanc P, Meacci F, Amendola A, Mele A et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents. Vaccines, Immunisation and ImmunotherapyBased on the Fifth World Congress on Vaccines, Immunisation and Immunotherapy 2007;25(16): 3129–32.
- Avdicova M, Crasta PD, Hardt K, Kovac M. Lasting immune memory against hepatitis B following challenge 10–11 years after primary vaccination with either three doses of hexa-valent DTP<sub>a</sub>-HBV-IPV/Hib or monoavalent hepatitis B vaccine at 3, 5 and 11–12 months of age. Vaccine 2015; 33(23): 2727–33.
- World Health Organisation. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. Weekly epidemiological record 2017(27): 369–392.
- van der Meer O, Kuriyakose S, Kolhe D, Hardt K. Immunogenicity of Infanrix<sup>TM</sup> hexa administered at 3, 5 and 11 months of age. Vaccine 2012; 30(17): 2710–4.
- Zepp F, Schmitt H-J, Cleerhout J, Verstraeten T, Schuerman L, Jacquet J-M. Review of 8 years of experience with Infanrix hexa (DTP<sub>a</sub>-HBV-IPV/Hib hexavalent vaccine). Expert review of vaccines 2009; 8(6): 663–78.
- Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Anpassungen der Empfehlungen zur Prävention von Hepatitis B. Bull BAG 2019 (13): 24–27.
- Heininger U. Impfungen im ersten Lebensjahr. Monatsschr Kinderheilkd 2017(165): 308–15.
- Deichmann KA, Ferrera G, Tran C, Thomas S, Eymen C, Baudin M. Immunogenicity and safety of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad<sup>®</sup>) administered concomitantly with a booster dose of a hexavalent vaccine in 12–23-month-old infants. Vaccine 2015; 33(20): 2379–86.
- Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vac-cines in healthy infants and toddlers. Clinical and vaccine immunology CVI 2010;17(6): 1017–26.
- Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. Vaccine 2010;28(25): 4192–203.