

## Anlage 1:

### Klinische Studien mit azellulären Pertussiskomponenten-Impfstoffen bei Erwachsenen

Autoren, Jahr der Veröffentlichung, Studientyp	Pertussis-Impfstoff (Hersteller) <ul style="list-style-type: none"> <li>Antigene</li> <li>Dosen</li> </ul>	Studienteilnehmer	Immunogenität der Pertussis-Antigene	Reaktogenität
Granström et al; 1987 (1) <i>Nicht randomisierte, nicht geblindete klinische Studie</i>	aP (National Institute of Health, Japan): <ul style="list-style-type: none"> <li>PT (7,5 µg), FHA (7,5 µg)</li> <li>1 Dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n=47, ohne oder mit niedrigen Anti-Pertussis-Antikörpern (AK)</li> <li>Kontrollen: Placebo (n=20) (mit Aluminiumadjuvans des Impfstoffs)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>signifikanter AK-Anstieg bei 76% (FHA-IgG) und 68% (PT-IgG) der Impflinge nach 7 Tagen (ELISA) und bei 98% nach &gt; 6 Wochen (NT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reaktionen bei 85% der Impflinge vs. 40% in Placebo-Gruppe weitgehend lokal und mild; systemische Reaktionen [Fieber, Kopfschmerzen] &lt; 5 %</li> <li>verzögerte lokale Reaktionen (Tage 6-8) in 47 % der Impflinge</li> <li>Dauer ≤ 14 Tagen, Verhärtungen bis 60 Tage</li> <li>keine SAE</li> </ul>
Rutter et al; 1988 (2) <i>Klinische Studie, Probanden geblindet</i>	aP (Center of Applied Microbiology and Research, Großbritannien): <ul style="list-style-type: none"> <li>PT (10 µg), FHA (10 µg), Fimbrien (10 µg) mit Aluminiumhydroxid (PVA) oder Aluminiumphosphat (PVB)</li> <li>1 Dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n=35, mit niedrigeren Anti-Pertussis-AK: PVA (n=15), PVB (n=20)</li> <li>Kontrollen: Placebo (n=19), mit hohen Pertussis-AK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AK-Anstiege (Prozentanstiege nicht angegeben, ≥10-fach) gegen FHA und PT unabhängig vom Adjuvans, stärker gegen Fimbrien: PVA &gt; PVB</li> <li>Keine Korrelation zwischen lokalen Reaktionen und AK-Werten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>lokale Reaktionen bei 29% der Impflinge, milde (26%) oder moderate (3%) Ausprägung</li> <li>verzögerte lokale Reaktionen (ab Tag 6) bei 3% der Impflinge</li> <li>systemische Reaktionen: kein Fieber, in einem Fall Unwohlsein gefolgt von Erkältung</li> <li>Dauer der Reaktionen meist 1-2 Tage</li> <li>keine SAE</li> </ul>
Ruuskanen et al; 1991 (3) <i>Klinische Studie bei freiwilligen Probanden</i>	aP (Smith Kline Beecham, Belgien): <ul style="list-style-type: none"> <li>PT (25 µg), FHA (25 µg)</li> <li>1 Dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n=45, mit Grundimmunisierung in der Kindheit</li> <li>keine Kontrollen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>signifikante AK-Anstiege (FHA-IgG und PT-IgG) bei 100% der Impflinge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>lokale Reaktionen bei 71% der Impflinge, milde oder moderate Ausprägung, Dauer meist 2-3 Tage)</li> <li>verzögerte lokale Reaktionen (Höhepunkt am Tag 8) bei 16% der Impflinge</li> <li>systemische Reaktionen alle mild: Fieber &lt; 38,4°C bei 11%, Kopfschmerzen 18%, Müdigkeit 24%</li> <li>keine SAE</li> </ul>

Autoren, Jahr der Veröffentlichung, Studientyp	Pertussis-Impfstoff (Hersteller) • Antigene • Dosen	Studienteilnehmer	Immunogenität der Pertussis-Antigene	Reaktogenität
Edwards et al; 1993 (4) <i>Multizentrische doppelblinde RCT</i>	TdaP (Lederle/Takeda, USA): • PT (3 µg), FHA (36 µg), PRN 1,6 µg), Fimbrien 0,7 µg); 5 Lf Tetanustoxoid; 2 Lf Diphtherietoxoid • 1 Dosis (1/1, 1/2 oder 1/4 Konzentration)	• n=118, mit Grundimmunisierung in Kindheit: TdaP 1/1 n=30, TdaP 1/2 n=30, TdaP 1/4 n=28 • Kontrollen: Td (n=30)	• signifikante AK-Anstiege bei 100% gegen alle Impfantigene (unabhängig von der Dosierung)	• lokale Reaktionen bei 53% (TdaP 1/1), 53% (TdaP 1/2), 43% (TdaP 1/4) und 77% (Td) der Impflinge • systemische Reaktionen: Fieber <4%, andere bis 73,3%, insbesondere Myalgien und Kopfschmerzen, am häufigsten in TdaP-1/4- und Td-Gruppen • Dauer aller Reaktionen nur sehr selten > 5 Tage • keine verzögerten lokalen Reaktionen • keine SAE
Shefer et al; 1995 (5) <i>Retrospektive Befragung zu Nebenwirkungen nach Impfung von Krankenhausmitarbeitern</i>	DTaP (Lederle/Takeda, USA): • PT (3 µg), FHA (36 µg), PRN (1,6 µg), Fimbrien 0,7 µg); 5 Lf Tetanustoxoid, 9 Lf Diphtherietoxoid • 1/2 Dosis	• n=344/630 geimpfte Krankenhausmitarbeiter • Kontrollen: 23 nichtgeimpfte Mitarbeiter	• nicht untersucht	• lokale Reaktionen bei 34% der Impflinge (19% mild, 15% moderat, Dauer <8 Tage bei 90%) • systemische Reaktionen (Dauer 1-7 Tage) bei Geimpften: insgesamt 11%, Fieber < 1%, bei ungeimpften Mitarbeitern: insgesamt 22%, Fieber: 0% • keine verzögerten lokalen Reaktionen • keine SAE
Stehr et al; 1995 (6) <i>Offene klinische Studie</i>	aP (Lederle/Takeda, USA): • PT (3 µg), FHA (36 µg), PRN (1,6 µg), Fimbrien 0,7 µg) • 1 Dosis	• n=185, ohne Pertussis-Anamnese • ohne frühere Impfungen (n=95) • mit Grundimmunisierung in Kindheit (n=90) Pertussis-Impfungen in der Kindheit	• GMT-Anstiege (ohne bzw. mit früherer Impfung) PT-AK: 34- bzw. 29-fach; FHA-AK: 23- bzw. 26-fach; PRN: 49- bzw. 41-fach • keine Korrelation zwischen Häufigkeit und Schweregrad lokaler Reaktionen und Grad der AK-Anstiege	• lokale Reaktionen: Schmerzen an Injektionsstelle bei 62%; andere lokale Reaktionen bei 10-20% • systemische Reaktionen: Fieber: 1%, Müdigkeit: 9% • verzögerte lokale Reaktionen (Tage 3-7) bei 17 % der Impflinge

<b>Autoren, Jahr der Veröffentlichung, Studientyp</b>	<b>Pertussis-Impfstoff (Hersteller)</b> • <b>Antigene</b> • <b>Dosen</b>	<b>Studienteilnehmer</b>	<b>Immunogenität der Pertussis-Antigene</b>	<b>Reaktogenität</b>
Lin and Chiang; 1997 (7) <i>RCT, keine Angabe zur Blindung</i>	TdaP (Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute, Japan): • PT (1 µg), FHA (4 µg) - 1/1 und ½ Dosis; 5 Lf Tetanustoxoid, 2 Lf Diphtherietoxoid • 1 Dosis	• n=118, in Kindheit grundimmunisiert: TdaP 1/1: n=26, TdaP ½:n=27 • Kontrollen: Td (n=27)	• positive Korrelation zwischen PT- und FHA-AK-Werten post Impfung und Antigengehalt des Impfstoffs, durchschnittlicher PT-AK-Anstieg: 6,5-fach nach 1 Dosis, 4,2-fach nach ½ Dosis	• lokale Reaktionen bei 54% (TdaP 1/1), 48% (TdaP 1/2) und 59% (Td) der Impflinge, kein Fieber • Häufigkeit der Reaktionen unabhängig vom Antigengehalt • keine Angaben zur Dauer der Reaktionen • keine SAE
Rothstein et al; 1999 (8) <i>Placebo-kontrollierte geblindete multizentrische RCT</i>	aP (Chiron Vaccines, Italien) • PT (5µg), FHA (5µg), PRN (5µg). • 1 Dosis	• n=300 • Kontrollen: Placebo (n=100) • für Immunogenität: 102 aP, 35 Placebo	• signifikante AK-Anstiege ( $\geq 4$ -fach) bei 91-100% der aP-Impflinge, keine Änderungen bei Placebo-Gruppe	• Schmerzen an Injektionsstelle bei 45% (Placebo: 19%) der Impflinge; Erythem bei 10% (Placebo: 7%) • verzögerte lokale Reaktionen (Tage 3-13) bei 20% der Impflinge • Dauer $\leq 42$ Tagen • keine SAE
Keitel et al; 1999 (9) <i>Multizentrische doppelblinde RCT</i>	aP, 5 verschiedene aP-haltige Impfstoffe • 1-4 Pertussis-Antigene • 1 Dosis	• n=450 • Kontrollen: Placebo (n=31)	• signifikante AK-Anstiege in Korrelation mit Antigengehalt	• Schmerzen an Injektionsstelle bei $\leq 90\%$ der Impflinge, andere lokale Reaktionen bei $\leq 21\%$ ; signifikant häufiger als nach Placebo • verzögerte lokale Reaktionen (Tage 4-7) bei $\leq 28\%$ der Impflinge • keine Unterschiede im Auftreten systemischer Reaktionen in den beiden Gruppen: Kopfschmerzen: $\leq 14\%$ , andere: $\leq 3\%$ • Dauer der Reaktionen: $\leq 19$ Tage • keine SAE

<b>Autoren, Jahr der Veröffentlichung, Studientyp</b>	<b>Pertussis-Impfstoff (Hersteller)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Antigene</b></li> <li>• <b>Dosen</b></li> </ul>	<b>Studienteilnehmer</b>	<b>Immunogenität der Pertussis-Antigene</b>	<b>Reaktogenität</b>
van der Wielen et al; 2000 (10) <i>Beobachter geblindete bizenrische RCT</i>	dTpa oder pa (GlaxoSmithKline, Belgien) <ul style="list-style-type: none"> <li>• PT (8 µg), FHA (8 µg), PRN (2.5 µg); 5 Lf Tetanustoxoid, 2.5 Lf Diphtherietoxoid</li> <li>• 1 Dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dTaP (n=96), ap (n=96)</li> <li>• Kontrollen: Td (n=98)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• signifikante AK-Anstiege (<math>\geq 4</math>-fach) bei 94-99% der Impflinge; GMT-Anstieg PT-AK: 12,5-fach, FHA-AK: 17,9-fach, RPN-AK:34,0-fach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen an Injektionsstelle bei <math>\leq 89\%</math> der Impflinge; andere lokale Reaktionen bei <math>\leq 35\%</math>, Schmerzen/Rötungen seltener nach pa-Impfstoff im Vergleich zu Td-haltigen Impfstoffen</li> <li>• verzögerte lokale Reaktionen (Tag 3 und später) bei 2% der Impflinge</li> <li>• keine Angaben zur Dauer der Reaktionen</li> <li>• keine SAE</li> </ul>
Halperin et al. 2000 (11) <i>Doppelblinde RCT</i>	Tdap oder ap (Pasteur Mérieux Connaught, Kanada) <ul style="list-style-type: none"> <li>• PT (2.5 µg), FHA (5 µg), PRN (3 µg), Fimbrien 2&amp;3 (5 µg); plus 5 Lf Tetanustoxoid, 2 Lf Diphtherietoxoid,</li> <li>• 1 Dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tdap (n=449), ap (n=149)</li> <li>• Kontrollen: Td (n=151)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• signifikante AK-Anstiege (<math>\geq 4</math>-fach) in 89-90% (PT), 86-91% (FHA), 94-98 % (PRN) und 92-96% (Fim 2&amp;3) ohne signifikante Unterschiede zwischen Studiengruppen</li> <li>• Td-AK-Antworten nicht beeinträchtigt durch ap-Komponenten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen bei <math>\leq 88,7\%</math>, Schwellung bei <math>\leq 16,7\%</math>, Rötung bei <math>\leq 11,8\%</math>, weitgehend unabhängig vom Impfstoff</li> <li>• systemische Reaktionen <math>\leq 43\%</math> (Kopfschmerzen); Fieber <math>\geq 38,5^\circ\text{C} \leq 2,2\%</math></li> <li>• verzögerte lokale Reaktionen 13,7% bei aP-haltigen Impfstoff vs. 3,8% bei Td</li> </ul>
Halperin et al; 2000 (12) <i>Doppelblinde RCT</i>	Tdap $\pm$ IPV oder ap (Pasteur Mérieux Connaught, Kanada) <ul style="list-style-type: none"> <li>• PT (2.5 µg), FHA (5 µg), PRN (3 µg), Fimbrien 2&amp;3 (5 µg); plus 5 Lf Tetanustoxoid, 2 Lf Diphtherietoxoid, Polioviren 1-3 (40, 8 u. 32 D Antigeneinheiten) für Tdap + IPV</li> <li>• 1 oder 2 Dosen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tdap <math>\pm</math> IPV (n=490, n=120 mit 2. aP-Dosis)</li> <li>• ap, n=126</li> <li>• Kontrollen: Td (n=126)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• signifikante AK-Anstiege (<math>\geq 4</math>-fach) in 80 % (PT), 82-88 % (FHA), 89-96 % (PRN) und 76-88 % (Fim 2&amp;3) ohne signifikante Unterschiede zwischen Studiengruppen</li> <li>• GMT für AK gegen TD, FHA, PRN niedriger, wenn mit IPV kombiniert geimpft</li> <li>• nur anti-PT GMT nach 2 Dosen höher (206 EU/ml) als nach 1 Dosis (120 EU/ml)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen an Injektionsstelle bei <math>\leq 88\%</math>, andere lokale Reaktionen bei <math>\leq 27\%</math> der Impflinge ohne signifikanten Anstieg bei zusätzlicher aP-Komponente;</li> <li>• systemische Reaktionen (<math>\leq 41\%</math>, Kopfschmerzen) traten ähnlich häufig in allen Gruppen auf</li> <li>• Häufigkeit lokaler und systemischer Reaktionen nicht häufiger nach 2. Dosis aP</li> <li>• keine Angaben zur Dauer der Reaktionen</li> <li>• keine SAE</li> </ul>

<b>Autoren, Jahr der Veröffentlichung, Studientyp</b>	<b>Pertussis-Impfstoff (Hersteller)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Antigene</b></li> <li>• <b>Dosen</b></li> </ul>	<b>Studienteilnehmer</b>	<b>Immunogenität der Pertussis-Antigene</b>	<b>Reaktogenität</b>
Turnbull et al; 2001 (13) <i>Randomisierte, Probanden- aber nicht Untersuchergeblindete klinische Studie</i>	dTpa (GlaxoSmithKline, Belgien) <ul style="list-style-type: none"> <li>• PT (8 µg), FHA (8 µg), PRN (2.5 µg); 5 Lf Tetanustoxoid, 2.5 Lf Diphtherietoxoid</li> <li>• 1 Dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tdap (n=438), aP (n=55)</li> <li>• Kontrollen: Td (n=54)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• signifikante AK-Anstiege (<math>\geq 4</math>-fach) bei 97-100 % der aP- und Tdap-Impflinge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit lokaler Reaktionen niedriger bei Impfung mit Pertussis-Komponenten (60-80%) vs. Td (93%), Mehrzahl milde</li> <li>• systemische Reaktion <math>\leq 47\%</math> (Kopfschmerzen), Fieber <math>\geq 38,5^\circ\text{C}</math>: 1,6-3,6%, Müdigkeit: 24-27%</li> <li>• Reaktionen von „kurzer Dauer“</li> <li>• verzögerte lokale Reaktionen (Tag 3 und später) bei <math>\leq 4\%</math> der Impflinge</li> <li>• keine SAE</li> </ul>
Schmitt et al; 2001 (14) <i>Offene klinische Studie</i>	aP (Connaught, USA) <ul style="list-style-type: none"> <li>• PT (23,4 µg), FHA (23,4 µg)</li> <li>• 1 Dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n=207, 104 früher geimpft, 103 leere Impfanamnese</li> <li>• keine Kontrollen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• signifikante AK-Anstiege (<math>\geq 4</math>-fach) bei 98% (PT) and 100% (FHA) der Impflinge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen bei <math>\leq 55,8\%</math>, Erythem (<math>&gt;1\text{cm}</math>) bei 2%, Schwellung (<math>&gt;1\text{cm}</math>) bei 4% (<math>&gt;3\text{cm}</math>: 3%) der Impflinge, unabhängig von Impfanamnese. Nur ein Patient mit Fieber <math>&gt;38,5^\circ\text{C}</math>.</li> <li>• keine verzögerten lokalen Reaktionen nach Tag 5</li> <li>• keine Angaben zur Dauer der Reaktionen</li> <li>• keine SAE</li> </ul>
Bartels et al; 2001 (15) <i>Offene klinische Vergleichsstudie</i>	DTaP (Wyeth Lederle, USA): <ul style="list-style-type: none"> <li>• PT (3 µg), FHA (36 µg), PRN (1,6 µg), Fimbrien (0,7 µg); 5 Lf Tetanustoxoid, 9 Lf Diphtherietoxoid</li> <li>• 1 Dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n=100</li> <li>• Kontrollen: Td (n=42), d (n=38)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• signifikante AK-Anstiege bei PT (7.6-fach), FHA (22.5-fach), Fimbrien (5.6-fach); keine Prozente angegeben</li> <li>• keine Korrelation zwischen Häufigkeit und Schweregrad lokaler Reaktionen und AK-Anstiegen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lokale Reaktionen Schmerzen: <math>\leq 50\%</math>; Schwellung <math>\leq 34\%</math>, andere lokale Reaktionen: <math>\leq 34</math>-37%</li> <li>• systemische Reaktionen 13% DTaP, 11% Td, 1% d, am häufigsten Kopfschmerzen (22,5% in Td-Gruppe)</li> <li>• durchschnittliche Dauer <math>\leq 3</math> Tage in allen Gruppen</li> <li>• Häufigkeit, Schweregrad, Dauer ähnlich bei DTaP- und Td-Geimpften</li> <li>• keine verzögerten lokalen Reaktionen</li> <li>• keine SAE</li> </ul>

<b>Autoren, Jahr der Veröffentlichung, Studientyp</b>	<b>Pertussis-Impfstoff (Hersteller)</b> • <b>Antigene</b> • <b>Dosen</b>	<b>Studienteilnehmer</b>	<b>Immunogenität der Pertussis-Antigene</b>	<b>Reaktogenität</b>
Christie et al;2001 (16) <i>Doppelblinde RCT</i>	aP (Massachusetts Public Health Biologic Laboratories, USA) • PT (25 µg), FHA (3 µg) • 1 Dosis	• n=102 • Kontrollen: Meningokokken-Impfstoff (n=97)	• signifikante PT- ( $\geq 2$ -fach in 85 % und $\geq 4$ -fach in 73%) und FHA-(92% bzw. 63%) AK-Anstiege	• lokale ( $\leq 82\%$ ) und systemische ( $\leq 24\%$ ) Reaktionen generell milde und ähnlich häufig in beiden Gruppen; nur während 3 Tagen nach Impfung erfasst
Abarca et al., 2002 (17) <i>Offene klinische Studie</i>	aP (GlaxoSmithKline Biologicals) • PT (8 µg), FHA (8µg), PRN (2.5 µg); 5 Lf Tetanustoxoid; 2.5 Lf Diphtherietoxoid • 1 Dosis	• n=60 erwachsene Personen • keine Kontrollen	• AK-Antworten PT: 98,3%, FHA: 100%, PRN: 100% (GMT-Anstieg bei PT 5,6-81,1 EU/ml, bei FHA 38,8-746 EU/ml, bei PRN 14,1-621,5 EU/ml)	• lokale Reaktionen: Schmerzen: 88,3%; Schwellung: 31,7%; Rötung: 18,3% • systemische Reaktionen: Kopfschmerzen: 53%, Fieber: 3,3% ; Müdigkeit: 35%, gastrointestinale Symptome: 25% • Dauer $\leq 14$ Tage • keine SAE
Van Damme und Burgess 2004* (18) <i>RCT, keine Angaben zur Blindung</i>	Tdap (GlaxoSmithKline Biologicals) • PT (8 µg), FHA (8µg), PRN (2.5 µg); 5 Lf Tetanustoxoid; 2.5 Lf Diphtherietoxoid 1 Dosis	• n=525 Erwachsene • n=205 (Td-Impfung)	• keine Beeinträchtigung der AK-Antworten auf Td durch Pertussis-Komponenten • Seroprotektion (AK-Konzentration $\geq 5$ EU/ml) anti-PT: 98,7%, anti-PRN: 99,4%, anti-FHA: 100%	• keine Sicherheitsdaten
Pichichero et al; 2005 (19) <i>Multizentrische, modifizierte doppelblinde RCT</i>	Tdap (Sanofi Pasteur, Kanada) • PT (2.5 µg), FHA (5 µg), PRN (3 µg), Fimbrien 2&3 (5 µg); 5 Lf Tetanustoxoid, 2 Lf Diphtherietoxoid • 1 Dosis	• n=1752 (Sicherheit) n=743 (Immunogenität) • Kontrollen: Td (n=573, Sicherheit; n=510, Immunogenität)	• signifikante AK Anstiege ( $\geq 2$ -4-fach) bei 84% (PT), 83% (FHA), 94% (PRN), und 86% (Fim 2&3) der Impflinge; GMT-Anstieg nach Impfung 2,0-4,8-fach als nach 3 Dosen Infanrix® bei Säuglingen/Kleinkindern	• lokale ( $\leq 64\%$ ) und systemische ( $\leq 23\%$ ) Reaktionen generell mild und ähnlich häufig in beiden Gruppen • keine Angaben zur Dauer der Reaktionen • SAE: In Tdap-Gruppe 1 Fall Migräne mit vorübergehender Gesichtsparese und 1 Fall Nervenkompression (1-2 Tage Dauer) mit möglichem Zusammenhang zur Impfung
Ward et al; 2005 (20) <i>Multizentrische doppelblinde RCT</i>	aP (GlaxoSmithKline, Belgien) • PT (8 µg), FHA (8 µg), PRN (2.5 µg) • 1 Dosis	• n=1391 (Pa) • Kontrollen (n=1390): Hepatitis A-Impfstoff	• Effektivitätsstudie: Effektivität: 92 % (95% Konfidenzintervall: 32-99%)	• keine SAE, ansonsten keine Angaben

Autoren, Jahr der Veröffentlichung, Studientyp	Pertussis-Impfstoff (Hersteller) <ul style="list-style-type: none"> <li>Antigene</li> <li>Dosen</li> </ul>	Studienteilnehmer	Immunogenität der Pertussis-Antigene	Reaktogenität
Chan et al. 2006 (21) <i>Offene klinische Studie</i>	Tdap (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgien) <ul style="list-style-type: none"> <li>PT (8 µg), FHA (8µg), PRN (2.5 µg); 5 Lf Tetanustoxoid; 2.5 Lf diphteria toxoid</li> <li>1 Dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n=150, Erwachsene aus Singapur, 15 ausgeschieden</li> <li>keine Kontrollen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AK-Anstiege: PT: &gt;11-fach, FHA: &gt;25-fach, PRN: &gt;31-fach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>lokale Schmerzen, Rötungen, Schwellungen: 14,1%, 8,1%, bzw. 10,4%</li> <li>systemische Reaktionen: ≤ 27% (Müdigkeit); Fieber: 8,2%</li> <li>Dauer ≤ 15 Tage</li> <li>keine SAE</li> </ul>
Theeten et al. 2007 (22) <i>Doppelblinde RCT</i>	dTpa (Boostrix, GlaxoSmithKline Biologicals, Belgien) oder dTpa-IPV <ul style="list-style-type: none"> <li>PT (8 µg), FHA (8µg), PRN (2,5 µg); 5 Lf Tetanustoxoid; 2,5 Lf diphteria toxoid, Polioviren 1-3 (40, 8 u. 32 D Antigeneinheiten) für Tdap+IPV</li> <li>3 Dosen Tdap 0-1-6 Monate ODER</li> <li>dTpa-IPV (Boostrix® Polio, Glaxo-SmithKline gefolgt von Td nach 1 und 6 Monaten ODER</li> <li>3 Dosen Td</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n=139 (3x Tdap)</li> <li>n=140 (1x Tdap-IPV + 2x Td)</li> <li>n=142 (3x Td)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≤2-fache AK-Anstiege bei 95-98% der Teilnehmer für PT, PRN und FHA nach erster ap-haltiger Impfdosis (Tdap oder Tdap-IPV); kein weiterer Anstieg mit sukzessiven Dosen</li> <li>AK-GMT vor Impfung – nach 1. Tdap – nach Tdap-IPV– nach 2. Tdap – nach 3. Tdap: <ul style="list-style-type: none"> <li>PT: 9,5 - 76,8 - 75,2– 97,2-101,0</li> <li>PRN: 8,0 - 206,3 – 169,7 - 949,6 - 736,8</li> <li>FHA: 55,3 - 939,6 - 512,2 - 949,6 - 736,8</li> </ul> </li> <li>GMT nach 1. Tdap-IPV: 75,2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>lokale Schmerzen bei ca. 80%, Rötungen und Schwellungen bis ca. 35%, starke Schwellung in 2%, keine Folgeschäden, keine Unterschiede zwischen Gruppen</li> <li>systemische Reaktionen: Kopfschmerzen: ≤ 45%, Fieber: ≤ 10%, gastrointestinal: ≤ 25%, Müdigkeit: ≤ 35%; keine Unterschiede zwischen Gruppen</li> <li>keine Angaben zur Dauer</li> <li>kein Anstieg der Reaktionen mit sukzessiven ap-Dosen</li> <li>keine SAE</li> </ul>
Blatter et al. 2009 (23) <i>Beobachter geblindete RCT</i>	Tdap3v (Boostrix® GlaxoSmithKline, Belgien) oder Tdap5v (Adacel® Sanofi-Pasteur, USA) <ul style="list-style-type: none"> <li>PT (8 µg), FHA (8µg), PRN (2,5 µg); 5 Lf Tetanustoxoid; 2,5 Lf diphteria toxoid</li> <li>1 Dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n=1448 (Tdap3v)</li> <li>n=728 (Tdap5v)</li> </ul> Erwachsene im Alter von 19-64 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>signifikante AK-Anstiege (≥ 2-4-fach) bei ≥80% für PRN und 77,2% für PT, höher als nach Tdap5v. GMT-Anstiege nach Impfung deutlich höher als nach 3 Dosen Infanrix® bei Säuglingen/Kleinkindern</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>lokal: Schmerzen (61,0%), Rötung (21,1%), Schwellung (17,6%); generell mild, signifikant häufiger als nach Tdap5v</li> <li>systemisch: Müdigkeit (28,1%), Fieber &gt;37,5°C (5,5%) (&gt;39,0°C: 0,1%), gastrointestinal (15,9%), Kopfschmerzen (30,1%)</li> <li>keine Angaben zur Dauer der Reaktionen</li> </ul> 1 SAE nach Tdap3v: Bauchschmerzen, Hypokalämie präsynkopale, nach 2 Tagen genesen

AK = Antikörper; aP/ Pa = azelluläre Pertussis-Komponente; ap = reduzierte azelluläre Pertussis-Komponente; ap3v = azelluläre Pertussis-Komponente mit 3 Pertussis-Antigenen; ap5v = azelluläre Pertussis-Komponente mit 5 Antigenen; D = Diphtherietoxoid; d = reduziertes Diphtherietoxoid; FIM2&3: Fimbrien 2 und 3FHA = filamentöses Hämagglutinin; IPV = inaktiviertes Poliovirus; Lf = limits of flocculation; NT = Neutralisationstest; PT = Pertussistoxin; PRN = Pertaktin; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SAE = „serious adverse event“ als impfbedingt eingestuft; T = Tetanus

\*enthält Daten aus Turnbull et al.(13)

## Literatur

1. Granström M, Thorén M, Blennow M, Tiru M, Sato Y: Acellular pertussis vaccine in adults: Adverse reactions and immune response. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1987; 6 (1): 18-21
2. Rutter DA, Ashworth LAE, Day A, Funnell S, Lovell F, Robinson A: Trial of a new acellular pertussis vaccine in healthy adult volunteers. *Vaccine* 1988; 6 (1): 29-32
3. Ruuskanen O, Noel A, Putto-Laurila A, Pêtre J, Capiou C, Delem A et al.: Development of an acellular pertussis vaccine and its administration as a booster in healthy adults. *Vaccine* 1991; 9 (2): 117-121
4. Edwards KM, Decker MD, Graham BS, Mezzatesta J, Scott J, Hackell J: Adult immunization with acellular pertussis vaccine. *J Am Med Assoc* 1993; 269 (1): 53-56
5. Shefer A, Dales L, Nelson M, Werner B, Baron R, Jackson R: Use and safety of acellular pertussis vaccine among adult hospital staff during an outbreak of pertussis. *JID* 1995; 171 (4): 1053-1056
6. Stehr K, Lugauer S, Heining U, Uhlenbusch R, Cherry JD: Verträglichkeit und Immunogenität der Keuchhustenimpfung mit einem azellulären, monovalenten, 4-Komponenten-Impfstoff (Lederle/Takeda) bei 185 Erwachsenen. *Pädiatrische Grenzgebiete* 1995; 34: 219-223
7. Lin TY, Chiang BL: Specific immune response in adult medical personnel immunized with acellular pertussis vaccine with special emphasis on T helper cell response. *Vaccine* 1997; 15 (17-18): 1917-1921
8. Rothstein EP: An acellular pertussis vaccine in healthy adults: safety and immunogenicity. *Vaccine* 1999; 17 (23-24): 2999-3006
9. Keitel WA, Muenz LR, Decker MD, Englund JA, Mink CM, Blumberg DA et al.: A randomized clinical trial of acellular pertussis vaccines in healthy adults: Dose-response comparisons of 5 vaccines and implications for booster immunization. *J Infect Dis* 1999; 180: 397-403
10. 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(20): 2075-2082
11. Halperin SA, Smith B, Russell M, Hasselback P, Guasparini R 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 (14): 1312-1319
12. Halperin SA, Smith B, Russel MS, Mills E, Hasselback P, Pim C et al.: Adult formulation of a five component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 276-283



13. Turnbull FM, Heath TC, Jalaludin BB, Burgess MA, Ramalho AC: A randomized trial of two acellular pertussis vaccines (dTpa and pa) and a licensed diphtheria-tetanus vaccine (Td) in adults. *Vaccine* 2000; 19 (6): 628-636
14. Schmitt HJ, Mohnike K, Zepp F, Herden P, Hosbach P: Immunogenicity and reactogenicity of the Biken acellular pertussis vaccine in young adults. *Vaccine* 2001; 19(4-5): 403-408
15. Bartels I, Jüngert J, Lugauer S, Stehr K, Heininger U: Immunogenicity and reactogenicity of a single dose of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis component vaccine (DTaP) compared to a diphtheria-tetanus toxoid (Td) and a diphtheria toxoid vaccine (d) in adults. *Vaccine* 2001; 19 (23-24): 3137-3145
16. Christie CD, Garrison K, Kiely L, Gupta R, Heubi J, Marchant C: A trial of acellular pertussis vaccine in hospital workers during the Cincinnati pertussis epidemic of 1993. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (7): 997-1003
17. Abarca K, Valdivieso F, Potin M, Ibáñez I, Vial P: Immunogenicidad y reactogenicidad de una vacuna de difteria, tétanos, pertussis acelular de contenido antigénico reducido (dTpa) en niños de 10 a 11 años de edad y en adultos [Immunogenicity and reactogenicity of a reduced antigen content diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine dTpa) in 10 to 11 years old children and in adults]. *Revista médica de Chile* 2002; 130 (5): 502-510
18. Van Damme P, Burgess M: Immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in adults. *Vaccine* 2004; 22 (3-4): 305-308
19. Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, Blatter MM, Marshall GS, Bologna M et al.: Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *J Am Med Assoc* 2005; 293 (24): 3003-3011
20. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J et al.: Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *NEJM* 2005; 353 (15): 1555-1563
21. Chan SH, Tan PT, Han HH, Bock HL: Immunogenicity and reactogenicity of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine as a single-dose booster in Singaporean adults. *Singapore Med J* 2006; 47 (4): 286-290
22. Theeten H, Rümke HC, Hoppener FJP, Vilatimó R, Narejos S, Van Damme P et al.: Primary vaccination of adults with reduced antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis or dTpa-inactivated poliovirus vaccines compared to diphtheria-tetanus-toxoid vaccines. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (11): 2729-2739
23. Blatter M, Friedland LR, Weston WM, Li P, Howe B: Immunogenicity and safety of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and three-component acellular pertussis vaccine in adults 19-64 years of age. *Vaccine* 2009; 27 (5): 765-772