

Impfungen in der Pneumologie*

Vaccinations in Pneumology

Autoren

C. Forstner^{1,2}, M. W. Pletz¹

Institute

¹ Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena

² Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien

eingereicht 10.4.2014
akzeptiert nach Revision
15.5.2014

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1377412>
Pneumologie 2014; 68: 653–661
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.

Mathias W. Pletz

Zentrum für Infektionsmedizin
und Krankenhaushygiene
Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101
07740 Jena
mathias.pletz@med.uni-jena.de

Zusammenfassung

Die effektivste Maßnahme zur Prävention von Infektionen des Respirationstrakts ist der Einsatz von Schutzimpfungen gegen wichtige respiratorische Pathogene. Aufgrund ihrer großen klinischen Relevanz wird die Vakzinierung gegenüber Pneumokokken, Influenza A/B-Virus und *Bordetella pertussis* nicht nur im Kindesalter, sondern auch im Erwachsenenalter von der Ständigen Impfkommission am Robert Koch Institut empfohlen. In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden die klinische Bedeutung und Sicherheit der entsprechenden Impfungen anhand der aktuellen Datenlage als auch die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen verfügbaren Impfstoffe diskutiert.

Einleitung

Die wichtigste Maßnahme zur Prävention von Infektionen des unteren Respirationstrakts ist der Einsatz unterschiedlicher Schutzimpfungen gegen respiratorische Pathogene. In der Pneumologie sind daher insbesondere die Vakzinierung gegenüber Pneumokokken, Influenza A/B-Virus und *Bordetella pertussis* von klinischer Relevanz. Die entsprechenden Impfungen werden als Standard- bzw. Indikationsimpfungen von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch Institut empfohlen [1]. Dem gegenüber steht allerdings die eingeschränkte Impffreudigkeit der Bevölkerung, insbesondere im Erwachsenenalter. Diese beruht unter anderem auf „mangelndem Wissen“ [2], „Angst vor Nadeln bzw. Schmerzen“, „Kosten der Impfung“, aber natürlich auch auf der „Angst vor Nebenwirkungen“ [3]. Daher werden im Folgenden die Relevanz und aktuelle Datenlage zur Pneumokokken-, Influenza- und Pertussisimpfung diskutiert.

Abstract

The best measure to prevent infections of the respiratory tract is the use of vaccines against important respiratory tract pathogens. The Standing Vaccination Committee at the Robert Koch Institute recommends not only children but also adult vaccination against pneumococci, influenza A/B and *Bordetella pertussis*, because of a high disease burden. In the present review the clinical significance and safety of those vaccinations as well as advantages and disadvantages of the currently available vaccines are discussed.

Pneumokokken

Erregersteckbrief und Krankheitslast

Streptococcus pneumoniae ist der häufigste bakterielle Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie, Sinusitis, Otitis media und ein häufiger Erreger von Meningitis, Sepsis und der akuten Exazerbation der chronisch obstruktiven Bronchitis (AE-COPD) [4,5]. Insbesondere invasive Erkrankungen, definiert durch den positiven Nachweis von Pneumokokken in Blut, Liquor oder Pleuraflüssigkeit, sind mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert [6]. Pneumokokkeninfektionen treten in erster Linie bei Kindern, Immunkompromittierten (inklusive Patienten nach Splenektomie) und älteren Personen auf. Daher sollten insbesondere diese Patientengruppen gegenüber Pneumokokken geimpft werden [1,7–9]. Aber auch Patienten mit pulmonalen Komorbiditäten profitieren von der Impfung [10,11]. Das Hauptreservoir der Pneumokokken ist der Nasopharynx gesunder Träger, insbesondere bei Kindern [12], wohingegen eine Besiedelung beim Erwachsenen mit weniger als 5% eher selten ist. Mithilfe der Polysaccharidkapsel schützen sich die Pneumokok-

* Professor Hartmut Lode zum 75. Geburtstag gewidmet.

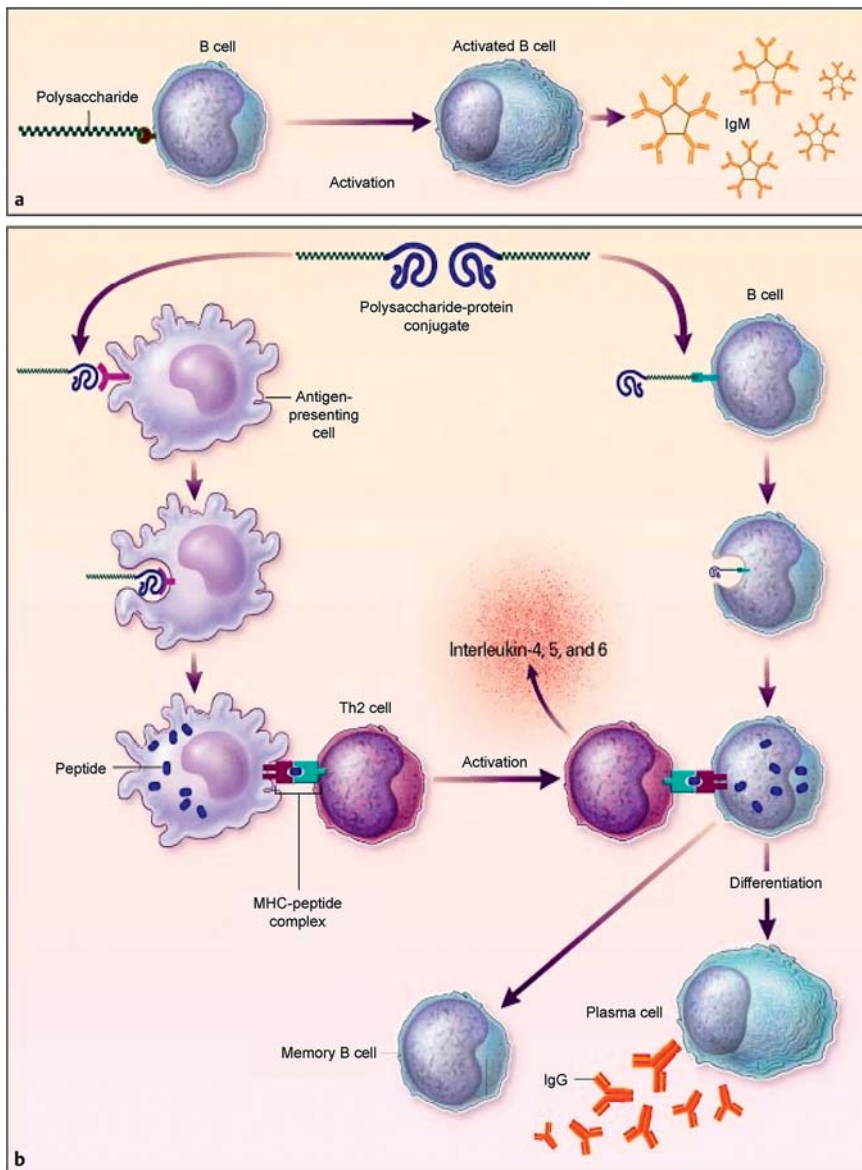


Abb. 1 Die Immunantwort nach Pneumokokkenimpfung ist abhängig vom Vakzintyp. **(a)** Die Polysaccharidvakzine aktiviert nur B-Zellen zur Sekretion von Immunglobulin M ohne Differenzierung von B-Gedächtniszellen. **(b)** Im Unterschied dazu induziert die Polysaccharid-Protein-Konjugat-Vakzine zusätzlich eine T-Zell-Antwort, die zur Ausbildung von B-Gedächtniszellen führt [19].

ken, ähnlich wie andere bekapselte Bakterien (Meningokokken und Haemophilus influenzae Typ B), vor der Phagozytose. Im Unterschied zu Proteinen wirkt die Polysaccharidkapsel auch viel weniger immunogen und wird von den meisten T-Zellen nicht erkannt. Insgesamt sind 94 verschiedene Serotypen bekannt, und es gibt keine oder nur begrenzte Kreuzimmunität [13]. Nicht alle Pneumokokken-Serotypen treten mit der gleichen Häufigkeit auf, und das Spektrum der Serotypen unterscheidet sich auch in unterschiedlichen geografischen Regionen [14, 15]. Änderungen in der Epidemiologie der Pneumokokken sind bereits vor der Einführung der Pneumokokken-Konjugat-Vakzine (PCV) aufgetreten und können nicht immer ausreichend erklärt werden [16]. In den meisten Studien wurden die Serotypen 6A, 6B, 19F und 23F als seltener mit invasiver Infektion (z.B. Bakteriämie) assoziiert beschrieben. Allerdings ist in einigen Studien die Mortalität für weniger invasive Serotypen ähnlich oder größer als für invasive Serotypen [17]. Das liegt wahrscheinlich daran, dass weniger invasive Serotypen vor allem Patienten mit mehr Komorbiditäten oder genetischer Prädisposition infizieren.

Pneumokokkenimpfstoffe

Derzeit sind zwei unterschiedliche Vakzintypen gegen Pneumokokken im klinischen Einsatz: die Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzine (PPSV) und die Pneumokokken-Konjugat-Vakzine (PCV) [18]. PPSV hat zwar das breitere Spektrum, da Polysaccharide von 23 Serotypen inkludiert sind, allerdings bestehen immunologische Nachteile. Die Polysaccharidvakzine versucht die schwache Immunogenität der Polysaccharide zu kompensieren, indem sie große Mengen an Antigenen inkludiert. Die durch PPSV induzierte Immunantwort ist jedoch auf die B-Zellen begrenzt. Es erfolgt keine Differenzierung in Pneumokokken-spezifische B-Gedächtniszellen, da dieser Prozess T-Zell abhängig ist (Abb. 1a) [19]. Es kommt darüber hinaus zur sogenannten Hyporesponsiveness. Darunter versteht man, dass eine frühere Impfung mit PPSV eine nachfolgende Impfung mit PPSV oder PCV abschwächt [20, 21]. Die Hyporesponsiveness ist einer der Gründe, warum die meisten Länder die initiale Empfehlung für die Wiederholung der PPSV Impfung alle 5 Jahre zurückgenommen haben [8]. Das Ausmaß der Hyporesponsiveness scheint allerdings vom Intervall zwischen den Impfungen abzuhängen und wurde bei einem Abstand von 10 Jahren zur ersten PPSV-

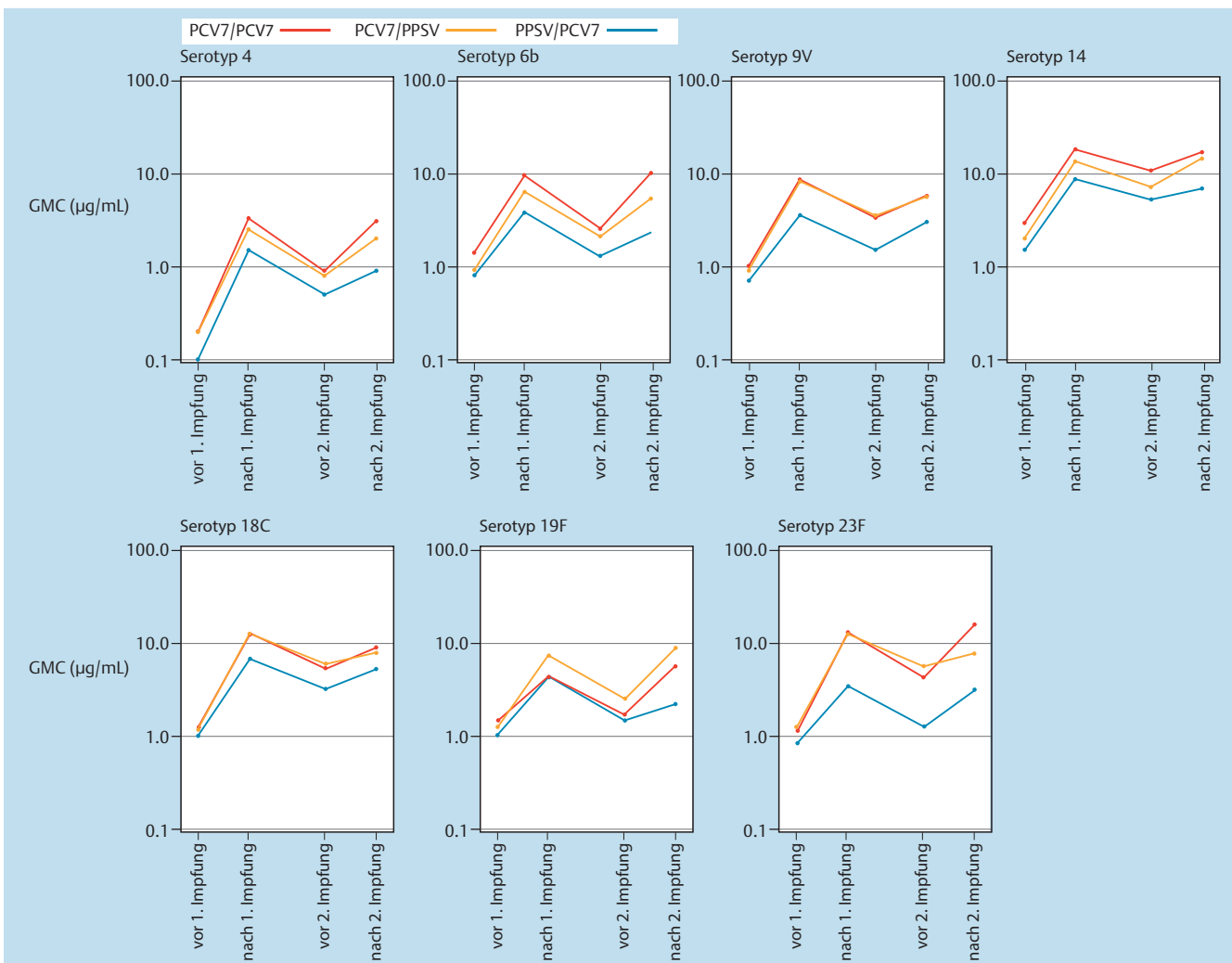


Abb. 2 Die Pneumokokken-spezifische Antikörperantwort ist bei primärer Impfung mit PCV7 und 2. Impfung mit entweder PCV7 oder PPSV23 vergleichbar mit der Antikörperbildung nach der 1. Impfung. Nach vorheriger Impfung mit PPSV23 ist die Antikörperantwort auf PCV7 im Vergleich zur Erstimpfung abgeschwächt (Hyporesponsivens) [20].

PCV7, 7-valente Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugat-Vakzine; PPSV, 23-valente Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzine; GMC, geometrischer Mittelwert.

Impfung nicht detektiert [22]. Darüber hinaus wurde PPSV23 nicht für die Impfung von Kindern unter einem Jahr lizenziert, da das unreife Immunsystem nur eine sehr schwache Reaktion gegenüber reinen Polysaccharidantigenen zeigt. Die klinische Wirksamkeit von PPSV23 wurde vielfach kontrovers diskutiert. In einer aktuellen Chochrane Analyse zeigte sich eine Effektivität von 72% (OR 0,26, 95% CI 0,14–0,45) gegen invasive Pneumokokkeninfektionen [23]. Gegen die nicht-bakteriämische Pneumokokkenpneumonie zeigte sich eine Effektivität von 54% (OR 0,54, 95% CI 0,43–0,67) – jedoch nur in Studien aus Entwicklungsländern, die v.a. jüngere Patienten (z.B. Bergarbeiter) eingeschlossen hatten. In Studien aus Industrienationen oder in Studien mit Patienten mit Ko-Morbiditäten zeigte sich keinerlei Schutz vor der nicht-bakteriämischen Pneumonie.

Im Unterschied zu PPSV induziert PCV B-Gedächtniszellen [24, 25], und die Antikörperantwort einer 2. Impfung mit PCV oder PPSV bei PCV-Vorgeimpften ist vergleichbar mit der Antikörperbildung nach der 1. PCV-Impfung bei impfnativen Personen (Abb. 2) [20, 26]. Dazu ist bei PCV jedes Kapselpolysaccharid mit einem hoch immunogenen Protein (z.B. Diphtherietoxoid CRM197 oder Tetanustoxoid) konjugiert beziehungsweise gekop-

pelt. Nach der Impfung mit PCV binden und internalisieren B-Zellen das Polysaccharid-Protein-Konjugat und präsentieren die prozessierte Proteinkomponente an T-Helfer-Zellen, die spezifisch für die Proteinkomponente sind (siehe Abb. 1b) [19]. Die Konjugation der Polysaccharide mit dem Protein induziert somit eine zusätzliche T-Zell-Antwort, die wiederum zur Bildung von B-Gedächtniszellen und zum Antikörperklassenwechsel mit Bildung von IgG und sekretorischen IgA und zur Verstärkung der Avidität führen. Die erste PCV-Vakzine enthielt Protein-konjugierte Polysaccharide von sieben Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F (PCV7). Sie wurde erstmals 2000 in den USA für die Impfung bei Kindern ab 2 Jahren freigegeben [27]. 2009 wurde eine 10-valente PCV mit den zusätzlichen Serotypen 1, 5 und 7F für die Impfung bei Kindern eingeführt. Nur ein Jahr später kam die 13-valente Konjugatvakzine (PCV13) auf den Markt, die nach wie vor im Einsatz ist [28]. Im Vergleich zur 10-valenten Vakzine wurde das Spektrum um die Serotypen 3, 6A und 19A erweitert. Anfänglich wurden alle Pneumokokken-Konjugat-Vakzinen für den Einsatz bei Kindern im Alter zwischen 2 Monaten und 2 Jahren lizenziert. 2011 wurde PCV13 bei der European Medicines Agency für Erwachsene im Alter über 50 Jahren zugelassen [29].

2012–2013 folgte die Zulassung in zusätzlichen Altersgruppen. Jetzt ist die Impfung für alle Altersklassen über 2 Monaten zugelassen. Der weitverbreitete Einsatz der PCV-Impfung bei Kindern, die ja das Hauptreservoir der Pneumokokken darstellen, hat nicht nur die Inzidenz der invasiven Pneumokokkeninfektionen bei geimpften Kindern, sondern auch den Anteil der kolonisierenden Kinder reduziert [30]. Damit konnte die typische Infektionskette zwischen Kindern und Erwachsenen unterbrochen werden [31]. Durch diesen Herdenschutz wurde auch die Inzidenz von invasiven Pneumokokkeninfektionen bei ungeimpften Erwachsenen, zumindest für die in der PCV-Impfung enthaltenen Serotypen, signifikant reduziert [32]. Allerdings werden die verbleibenden invasiven Pneumokokkeninfektionen hauptsächlich durch Serotypen verursacht, die nicht in der PCV13-Impfung enthalten sind [33]. Man spricht daher vom sogenannten „Replacement“. Laufende Beobachtungsstudien in Deutschland zeigen, dass noch 2013 50% aller invasiven Pneumokokkeninfektion bei Erwachsenen durch PCV13-Serotypen verursacht wurden. Das PCV13-Impfprogramm wurde bei den Kindern bereits 2010 gestartet.

In der abgeschlossenen, jedoch bislang nur auf Kongressen vorgestellten CAPITA-Studie wurden 85 000 Niederländer über 65 Jahre doppelblind randomisiert mit PCV13 oder Placebo geimpft. In dieser Studie sollte untersucht werden, ob PCV13 in der Lage ist, die nicht-bakteriämische Pneumokokkenpneumonie zu verhindern. Nach einer Pressemitteilung von Pfizer wurden alle Endpunkte der Studie erreicht und die nicht-bakteriämischen Pneumokokkenpneumonien durch die 13 Vakzin-Serotypen um 45% reduziert (http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_presents_detailed_results_from_landmark_community_acquired_pneumonia_immunization_trial_in_adults_capita_evaluating_efficacy_of_prevenar_13).

Derzeit wird diskutiert, ob Patienten mit einem besonders hohen Risiko für invasive Pneumokokkenerkrankungen (insbesondere Immunsuppression, chronische Niereninsuffizienz und Asplenie) von einer sequentiellen Impfung mit beiden Impfstoffen profitieren: zuerst PCV13 und dann PPSV mit dem Ziel, die Hyporesponsiveness zu verhindern und eine hohe Protektion gegenüber den 13 PCV-Serotypen und zumindest teilweise Protektion gegenüber den zusätzlichen 11 Serotypen von PPSV23 zu erzielen [34]. Dieses Vorgehen wird seit 2013 von der US-amerikanischen Impfkommision empfohlen [35] und von der sächsischen Impfkommision als Option genannt [36]. Das optimale Impfintervall zwischen beiden Impfungen ist jedoch noch unklar.

Insgesamt wäre die Einführung einer Serotypen-unabhängigen Pneumokokkenimpfung ein großer Fortschritt. Die derzeitige Forschung an Protein-basierten Pneumokokkenvakzinen scheint vielversprechend zu sein [37,38].

Influenza

Erregersteckbrief und Krankheitslast

Die saisonale Influenza wird in erster Linie durch Influenza A-Virus, aber auch in meist milderer Form durch Influenza B-Virus ausgelöst, wohingegen Influenza C-Virus praktisch keine klinische Bedeutung hat. Influenzainfektionen treten vor allem epidemisch in den Wintermonaten auf. Allerdings kann der genaue Zeitpunkt der jährlichen Grippeepidemie deutlich variieren [39]. Influenza ist die Infektionskrankheit mit der höchsten bevölkerungsbezogenen Mortalität, wobei insbesondere Patienten mit zusätzlich bakterieller Superinfektion die höchste Letalität (ca.

9%) aufweisen [40,41]. Influenzaviren sind umhüllte, einzelsträngige RNA-Viren. Typischerweise bilden sie immer neue Varianten mit charakteristischer Genstruktur aus [42]. Influenza A-Virus wird in Subtypen unterteilt, anhand der 2 in die Virushülle eingebauten Glykoproteine: Hämagglutinin (H1–H16) und Neuraminidase (N1–N9).

Impfempfehlungen

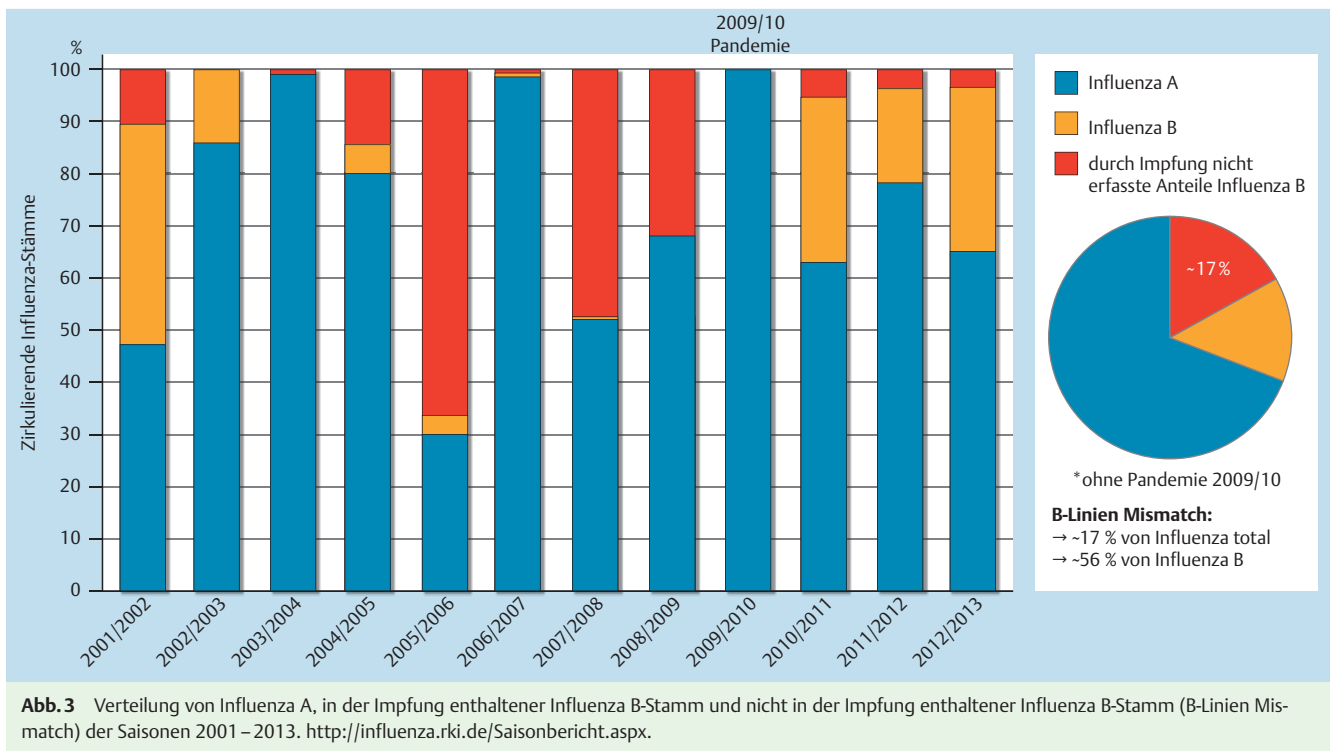
Ähnlich wie bei der Pneumokokkenerkrankung haben Kleinkinder, ältere Menschen, immunkompromitierte Patienten und Patienten mit Komorbiditäten (chronische Erkrankungen der Atemwege, Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten, neurologische Krankheiten) die höchste Influenza-assoziierte Morbidität und Mortalität. Die STIKO empfiehlt daher die einmal jährliche Impfung als Standardimpfung für alle Personen ab 60 Jahren und die Indikationsimpfung für die genannten Risikogruppen mit Ausnahme von Kleinkindern ohne Grundleiden [1]. Eine weitere wichtige Risikogruppe sind schwangere Frauen. In einer rezenten Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass insbesondere Schwangere im letzten Trimenon bis zu 4 Wochen nach der Geburt eine signifikant erhöhte Gesamt-Mortalität hatten, wenn sie an Influenza erkrankten [43]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO), das Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und die STIKO empfehlen daher die Impfung für alle schwangeren Frauen [1,44]. Darüber hinaus sollten nicht das medizinische Personal bzw. Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr vergessen werden [45], da diese natürlich als Infektionsquelle für Risikopersonen dienen können [1].

Ähnlich wie bei den Pneumokokken kann der weitverbreitete Einsatz der Impfung bei Kleinkindern zur Herdenimmunität beitragen, da diese am effektivsten das Influenzavirus übertragen können [46]. Seit der Influenzasaison 2010–2011 empfiehlt das CDC daher alle Personen ab dem Alter von 6 Monaten einmal jährlich Grippe zu impfen. Die sächsische Impfkommision hat sich dieser Empfehlung ebenfalls angeschlossen [36]. Die Grippeimpfung spielt eine entscheidende Rolle zur Kontrolle einer Pandemie. Darüber hinaus konnte rezent publiziert werden, dass die Influenzaimpfung bei amerikanischen Kindern mit schwerer Atemwegserkrankung in den beiden Saisonen 2010/11 und 2011/12 mit einer Risikoreduktion von ca. 75% für das Auftreten einer lebensbedrohlichen Influenzaerkrankung mit Aufnahme auf einer Intensivstation assoziiert war [47]. Auch die Daten der multizentrischen Deutschen Kohortenstudie für die ambulant erworbene Pneumonie (CAPNETZ) an über 5000 erwachsenen Patienten haben gezeigt, dass in der Grippeperiode bei Influenza-geimpften Patienten nicht nur der Schweregrad der Pneumonie signifikant geringer war (erniedrigter CURB-Score), sondern auch das Gesamtüberleben innerhalb der Follow-up-Periode von 6 Monaten signifikant besser war (HR 0,63, 95% Konfidenzintervall 0,45–0,89) als in der ungeimpften Population [48].

Influenzaimpfstoffe

Es sind drei verschiedene Arten von saisonalen Influenzavakzinen verfügbar: eine inaktivierte Totvakzine (z.B. die trivalente inaktivierte Influenzavakzine), eine attenuierte Lebendvakzine und die rekombinante Hühnerprotein-freie Vakzine.

Die attenuierte Lebendvakzine wird intranasal verabreicht. Die enthaltenen Viren sind an Kälte angepasst. Dies erlaubt die Replikation bei leicht kühleren Temperaturen der Schleimhaut des Nasopharynx, aber verhindert eine Virämie und Infektion des



unteren Respirationstrakts. Studien haben eine im Vergleich zur Spaltvakzine bessere Effektivität bei Kindern, aber eine eingeschränkte Wirksamkeit bei Erwachsenen gezeigt [49–51].

Beide Impfungen, die trivalente inaktivierte Totvakzine und die Lebendvakzine, enthalten zwei Influenza A- und einen Influenza B-Stamm. Die spezifische Zusammensetzung wird jährlich von der WHO empfohlen [52]. Das Influenza B-Virus mutiert zwei- bis dreimal langsamer als das Influenza A-Virus. Auch ein „Antigen Shift“, definiert als ein Reassortment, also ein Austausch von RNA-Segmenten zwischen genetisch verwandten Viren, wird nur bei Influenza A beobachtet. Daher ist Influenza B genetisch weniger unterschiedlich mit nur einem Influenza B-Serotyp. Durch eine Häufung von Punktmutationen haben sich aus dem einen B-Serotyp vor ca. 35 Jahren 2 verschiedene Stämme entwickelt (Yamagata und Victoria). Zwischen diesen Linien gibt es keine relevante Kreuzprotektion. Zirkuliert die nicht in der Vakzine enthaltene B-Linie, resultiert dies – je nach Anteil – in einer deutlich reduzierten Coverage (Abb. 3).

Kürzlich wurden bereits quadrivalente inaktivierte Influenza-Totimpfstoffe [53] und attenuierte Lebendimpfstoffe bewilligt und auch von der WHO empfohlen, falls sie verfügbar sind. Studien haben bereits höhere Immunogenität für den zusätzlich enthaltenen Influenza B-Stamm ohne Beeinträchtigung der Immunantwort gegenüber den anderen Stämmen bei Erwachsenen und Kindern gezeigt [54, 55].

Für Personen mit einer Hühnereiweiß-Allergie wurde 2013 auch eine Influenzavakzine ohne Verwendung von Eiern, Konservierungsstoffen wie Thiomersal sowie ohne Antibiotika lizenziert und vom CDC empfohlen [56, 57]. Diese Impfung enthält rekombinantes Hämagglutinin von drei empfohlenen Influenzastämmen.

Um die Immunantwort bei älteren Personen bzw. immunkompromitierten Patienten zu verstärken, wurden unterschiedliche Strategien untersucht: 1. Hinzufügen eines Adjuvans (z.B. MF59) [58, 59], 2. Erhöhen der Dosis (60 anstatt 15 µg) [60] oder Einsatz

mehrerer Dosen und 3. eine intradermale Injektion mit einem speziellen Mikroinjektor. Die Rationale für den Mikroinjektor beruht auf der Tatsache, dass die Dermis mehr Antigen-präsentierende dendritische Zellen enthält als die Subkutis oder das Muskelgewebe. Klinische Studien haben vergleichbare oder höhere Antigentiter nach intradermaler Injektion gezeigt [61]. In einer großen italienischen Beobachtungsstudie, an der über 100 000 Patienten im Alter über 65 Jahren eingeschlossen wurden, konnte auch bei Anwendung von MF59-adjuvanter trivalent inaktiverter Vakzine eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungsrate bzw. der Pneumonierate von ca. 25% im Vergleich zur nicht-adjuvanter Vakzine erzielt werden [62]. Allerdings hat eine frühere Studie mit ebenfalls MF59-adjuvanter Influenzavakzine bei älteren Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung einen kompletten Rückgang der Antikörpertiter zum Ausgangswert gegenüber H1N1 und H3N2 bereits 6 Monate nach erfolgter Impfung gezeigt [63]. Daraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass nicht zu früh vor der Grippezeit geimpft werden sollte, da in den letzten Jahren die höchste Influenzaaktivität im Februar oder März beobachtet wurde. Auch bei immunsupprimierten Patienten z.B. nach einer Transplantation ist die Immunantwort auf die Influenzaimpfung deutlich herabgesetzt. In einer rezenten Metaanalyse bei Organtransplantierten konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob multiple gegenüber einfachen Impfdosen einen Vorteil bringen können [64].

Sicherheit der Influenzaimpfung

Leider steht ein Großteil der Bevölkerung der Grippeimpfung nach wie vor skeptisch gegenüber. Dies beruht vor allem auf der „Angst vor Nebenwirkungen“ im Anschluss an die Impfung. Eine rezente Cochrane Analyse, bei der insgesamt 90 Studien (davon 48 randomisiert kontrollierte Studien) mit über 70 000 Patienten eingeschlossen wurden, konnte keine Assoziation zwischen der Influenzaimpfung und schweren Nebenwirkungen aufdecken [65]. Dennoch wurden in der Vergangenheit insbesondere Impf-

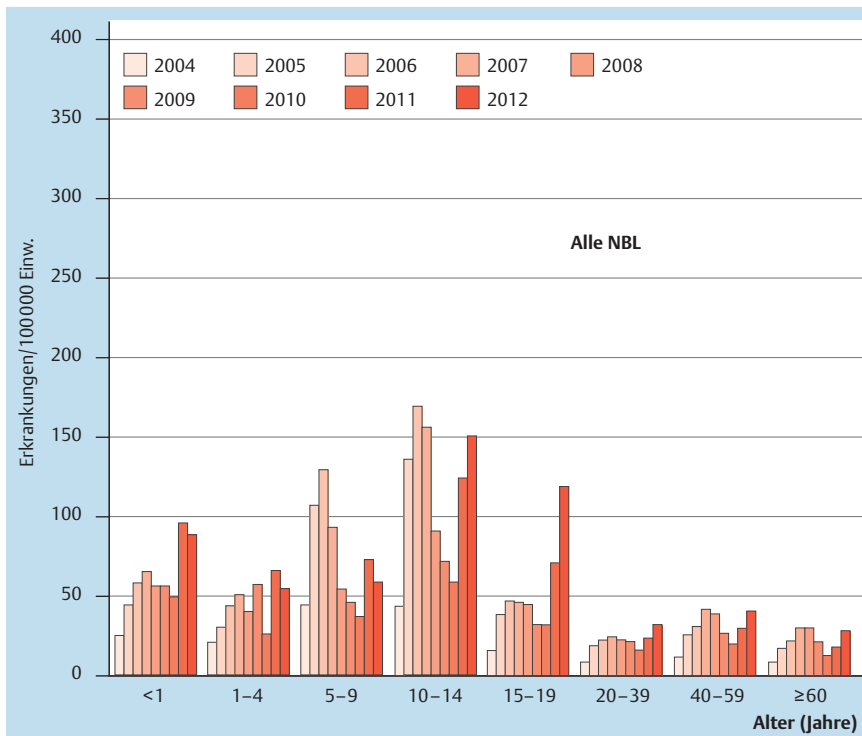


Abb. 4 Altersspezifische Inzidenz der an das Robert Koch Institut gemeldeten Pertussiserkrankungsfälle in den neuen Bundesländern (alle NBL), 2004–2012 [77].

stoffe mit zusätzlichem Adjuvans angeschuldigt, Autoimmunerkrankungen bzw. Exazerbationen z.B. bei multipler Sklerose und Abstoßungsreaktionen bei Organtransplantierten zu induzieren [66]. Nach Einsatz des pandemischen H1N1-Impfstoffs Pandemrix, der das Adjuvans AS03 – bestehend aus Squalen, α -Tocopherol und Polysorbat 80 – enthält und in der Influenzasaison 2009/2010 eingesetzt wurde, erfolgten insgesamt 45 Meldungen von Narkolepsie-Verdachtsfällen aus Deutschland an das Paul Ehrlich Institut bis Januar 2014. Betroffen waren Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene. Europäische Studienergebnisse, insbesondere Daten aus Schweden und Finnland [67,68], bestätigen eine Assoziation zwischen der Pandemrix-Gabe und der seltenen Schlaf-Wach-Störung Narkolepsie, die durch Tages schläfrigkeit und plötzlichen Verlust des Muskeltonus gekennzeichnet ist. Bereits im Juli 2011 empfahl die Europäische Arzneimittelagentur, Pandemrix nur noch dann bei Personen unter 20 Jahren einzusetzen, wenn ein trivalenter saisonaler Impfstoff nicht zur Verfügung steht. In Deutschland wird Pandemrix daher nicht mehr eingesetzt. Für andere pandemische H1N1-Impfstoffe, die das Adjuvans MF59 enthalten, wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Assoziation mit Narkolepsie festgestellt [69].

Darüber hinaus scheint die tatsächliche Influenzainfektion, deutlich mehr als die Impfung, ein erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen oder eine Autoimmunerkrankung zu haben [70]. Rezente Studien belegen, dass sogar die adjuvantierte pandemische Influenzavakzine keinen klinisch relevanten Effekt auf die Produktion von Autoantikörpern bei Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises hat [70]. Ebenso konnte in einer Metaanalyse von Farez et al. demonstriert werden, dass die Influenzaimpfung keinen Einfluss auf die Inzidenz oder Exazerbationsrate bei multipler Sklerose hat [71]. Jedenfalls empfehlen aktuelle Guidelines die jährliche Influenzaimpfung bereits 3 Monate nach der Organtransplantation [72].

Darüber hinaus geht man von einem synergistischen Effekt bei gleichzeitigem Einsatz der Pneumokokken- und der Influenzavakzine aus [73]. Diese Annahme beruht auf der Tatsache, dass

in Gegenwart von Pneumokokken die Freisetzung von Influenzavirus von infizierten Zellen verstärkt ist, die Anzahl der Bakterien durch die Beeinträchtigung der Alveolarmakrophagen ansteigt und Reparaturmechanismen der Lunge bei Koinfektion zunehmend gestört sind [73,74].

Pertussis



Erregersteckbrief und Krankheitslast

Das gram-negative Stäbchenbakterium *Bordetella pertussis* ist der Haupterreger des Keuchhustens, einer akuten Atemwegsinfektion, die weltweit endemisch ist. Obwohl Pertussis zu den „Kinderkrankheiten“ gezählt wird, wird die Erkrankung in zunehmendem Maße auch bei in der Kindheit immunisierten Jugendlichen und Erwachsenen neu diagnostiziert [75,76]. Aktuelle Daten des Robert Koch Instituts aus den neuen Bundesländern zeigen einen Anstieg der Inzidenz der Pertussiserkrankungen für fast alle Altersgruppen seit dem Jahr 2010 (siehe auch [Abb. 4](#)) [77]. Die Gründe dafür sind der fehlende Langzeitschutz nach Impfung und Krankheit, die mangelhafte Herdenimmunität und die unzureichende Durchimpfungsrate in der Bevölkerung. Die hochansteckende Infektionserkrankung ist gekennzeichnet durch einen langen Verlauf über Wochen bis Monate. Sie beginnt mit einem Grippe-ähnlichen, uncharakteristischen Vorstadium. Hier besteht allerdings auch die größte Ansteckungsgefahr. Das Prodromalstadium geht in ein mehrere Wochen andauerndes Stadium convulsivum mit akut auftretenden, häufig nachts einsetzenden, heftigen Hustenattacken und anschließendem inspiratorischen Ziehen („Keuchen“) und Schleimerbrechen über. Nach einer variablen Dauer von einigen Wochen kommt es zum Nachlassen der Symptome, wobei der Husten noch über Monate fortbestehen kann (Stadium decrementi). Allerdings durchlaufen Erwachsene nicht die klassischen drei Krankheitsstadien, und die Komplikationsrate ist insbesondere bei älteren Patienten über 65 Jahren deutlich erhöht [78]. Mögliche Komplikationen, die in

jedem Alter auftreten können, sind Pneumonien und Otitis media durch bakterielle Sekundärinfektionen, zerebrale Krampfanfälle/Enzephalopathie sowie Rippenfrakturen und Leistenhernien infolge der Hustenattacken. Für (noch) ungeimpfte Säuglinge ist die Pertussiserkrankung besonders gefährlich. Hier kommen statt des Hustens oft lebensbedrohliche Apnoeattacken vor. Eine antimikrobielle Therapie mit Makroliden für 2 Wochen zeigte die beste Wirksamkeit im Grippe-ähnlichen Vorstadium, im späteren Stadium convulsivum wird allerdings keine klinische Besserung mehr erzielt. Trotzdem kann die antibiotische Therapie die Erregerausscheidung beenden und dadurch die Infektionskette unterbrechen [78].

Pertussisimpfstoffe

Der beste Schutz vor Pertussis ist die Impfung. Zur Primärprophylaxe stehen seit den 1990er Jahren nur azelluläre Impfstoffe zur Verfügung. Aufgrund der besseren Verträglichkeit wurde damals vom Ganzzellimpfstoff auf den azellulären Impfstoff gewechselt. Dieser wird nur im Kombination mit anderen Antigenen (Diphtherie- und Tetanustoxoiden und gegebenenfalls weiteren Toxoiden) eingesetzt. Die azelluläre Vakzine beinhaltet 3 bzw. 5 hochgereinigte Komponenten des Erregers, wie das Pertussistoxoid, filamentöses Hämagglutinin, Pertaktin und gegebenenfalls 2 Fimbrien-Agglutinine. Die bisher einzige Wirksamkeitsstudie für eine Pertussisimpfung bei Erwachsenen betrifft Jugendliche und Erwachsene im Alter von 15 bis 65 Jahren [79]. Sie erhielten doppelblind-randomisiert eine azelluläre Pertussisvakzine oder einen Hepatitis-A-Impfstoff. Bei den 2784 Studienteilnehmern traten im Beobachtungszeitraum über 2 Jahre 3171 Hustenepidemien auf. Allerdings konnte nur ein geringer Anteil auf Pertussis zurückgeführt werden. Die meisten Pertussisfälle traten bei den nicht gegen Pertussis geimpften Studienteilnehmern auf, sodass eine Wirksamkeit der Impfung von 92 Prozent berechnet wurde.

Allerdings scheint die Schutzwirkung der azellulären Vakzine im Vergleich zur Ganzzellvakzine deutlich kürzer zu sein [80, 81]. Jedenfalls sollte die Grundimmunisierung der Säuglinge und Kleinkinder zum frühestmöglichen Zeitpunkt durchgeführt werden. In Deutschland empfohlen werden je eine Impfung mit einem Impfstoff, der Pertussis-Antigen enthält, im Alter von 2, 3, und 4 Monaten, eine weitere Impfung im Alter zwischen 11 und 14 Monaten sowie eine erste Auffrischung mit 5 bis 6 Jahren und eine weitere Dosis zwischen 9 und 17 Jahren [1]. Um die Krankheitslast primär bei Erwachsenen, insbesondere aber auch bei den ungeimpften Säuglingen, zu reduzieren, empfiehlt die STIKO seit 2009, Erwachsene zusätzlich einmalig gegen Pertussis zu impfen und zwar als Kombinationsimpfung im Rahmen der nächstfälligen Auffrischungsimpfung gegen Diphtherie und Tetanus und gegebenenfalls gegen Poliomyelitis. Die Sächsische Impfkommision empfiehlt für Erwachsene die Wiederimpfung alle 10 Jahre mit der nächsten Auffrischung gegen Tetanus [36]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass auch bei einem nicht geimpften Jugendlichen nur eine Dosis ausreichend ist [82]. Eine Grundimmunisierung ist in diesem Fall nicht mehr notwendig. Auch Schwangere, die innerhalb der letzten 10 Jahre nicht geimpft wurden oder eine mikrobiologisch bestätigte Infektion durchgemacht haben, sollten sich in den ersten Tagen nach der Geburt ihres Kindes nachimpfen lassen. Eine Impfung während der Schwangerschaft wird im Unterschied zur Influenzaimpfung nicht empfohlen. Auch enge Kontaktpersonen bzw. Betreuer eines Neugeborenen sollten sich rechtzeitig vor der Geburt eines

Kindes impfen lassen [1]. Ein Mindestabstand zur letzten Tetanusimpfung muss dabei nicht eingehalten werden.

Derzeit kann jedenfalls weltweit von keiner Kontrolle der Pertussisfälle gesprochen werden [83]. Eine mögliche Strategie, um den ansteigenden Pertussisraten entgegenzuwirken, wäre ein Wechsel von der azellulären Vakzine zurück auf eine Ganzzellvakzine, die dann jedoch besser verträglich sein müsste. Andere Möglichkeiten bei Belassen der azellulären Vakzine könnten eine Steigerung der Dosis, Einschluss zusätzlicher Virulenzfaktoren in die Impfung oder die Ergänzung eines stärkeren Adjuvans umfassen [75]. Darüber hinaus wird ein attenuierter Lebendimpfstoff entwickelt, der intranasal verabreicht werden kann [84].

Interessenkonflikt



M. Pletz hat innerhalb der letzten 3 Jahre an Beratungsgremien von Pfizer, Novartis und GSK teilgenommen, Forschungsunterstützung von Pfizer und Vortragshonorare von Pfizer, GSK und Novartis erhalten.

C. Forstner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Robert Koch Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid Bull* 2013; 34: 313–334
- 2 Lode H, Ludwig E, Kassianos G. Pneumococcal infection – low awareness as a potential barrier to vaccination: results of a European study. *Adv Ther* 2013; 30: 387–405
- 3 Beel ER, Rench MA, Montesinos DP et al. Acceptability of immunization in adult contacts of infants: Possibility of expanding platforms to increase adult vaccine uptake. *Vaccine* 2014; 32: 2540–2545
- 4 Lode H. Bacterial community-acquired pneumonia: risk factors for mortality and supportive therapies. *Intensive Care Med* 2009; 35: 391–393
- 5 Pletz MW, Rohde G, Schutte H et al. Epidemiology and Aetiology of Community-acquired Pneumonia (CAP). *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 775–780
- 6 Varon E, Mainardi JL, Gutmann L. Streptococcus pneumoniae: still a major pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 401
- 7 Schmidt-Ioannas M, Lode H. Treatment of pneumonia in elderly patients. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 499–507
- 8 Aliberti S, Mantero M, Mirsaedi M et al. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 05): 52–58
- 9 Forstner C, Plefka S, Tobudic S et al. Effectiveness and immunogenicity of pneumococcal vaccination in splenectomized and functionally asplenic patients. *Vaccine* 2012; 30: 5449–5452
- 10 Rose M, Lode H, de Roux A et al. Pneumococcal vaccination in obstructive lung diseases – what can we expect? *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 461–465
- 11 Lee H, Kim J, Tagmazyan K. Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: the GOLD guidelines. *Am Fam Physician* 2013; 88: 655–663, 663B-F
- 12 Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 144–154
- 13 Rodrigo C, Lim WS. The relevance of pneumococcal serotypes. *Curr Infect Dis Rep* 2014; 16: 403
- 14 Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med* 2010; 7: e1000348
- 15 Grabenstein JD, Weber DJ. Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries, influenced by pediatric pneumococcal vaccination uptake. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 854–864
- 16 Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 329–337

- 17 Pletz MW, Welte T, Klugman KP. The paradox in pneumococcal serotypes: highly invasive does not mean highly lethal. *Eur Respir J* 2010; 36: 712–713
- 18 de Roux A, Lode H. Pneumococcal vaccination. *Eur Respir J* 2005; 26: 982–983
- 19 Pletz MW, Maus U, Krug N et al. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaptation of the species. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 199–206
- 20 de Roux A, Schmöle-Thoma B, Silber GR et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1015–1023
- 21 Sigurdardottir ST, Center KJ, Davidsdottir K et al. Decreased immune response to pneumococcal conjugate vaccine after 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in children. *Vaccine* 2014; 32: 417–424
- 22 Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Hum Vaccin* 2011; 7: 919–928
- 23 Moberley S, Holden J, Tatham DP et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD000422
- 24 Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 213–220
- 25 Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect* 2012; 205: 1408–1416
- 26 Lazarus R, Clutterbuck E, Yu LM et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 736–742
- 27 Weil Olivier C. Ten years of experience with the pneumococcal conjugate 7-valent vaccine in children. *Med Mal Infect* 2013; 43: 309–321
- 28 Azzari C, Martinon-Torres F, Schmitt HJ et al. Evolving role of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in clinical practice. *Pediatr Infect Dis* 2014; 33: 858–864
- 29 Ludwig E, Unal S, Bogdan M et al. Regional advisory board position statement on optimal pneumococcal vaccination in adults. Update to 2011 consensus on adult pneumococcal disease: update on optimal pneumococcal vaccination in adults. *Cent Eur J Public Health* 2013; 21: 233–236
- 30 Roca A, Bottomley C, Hill PC et al. Effect of age and vaccination with a pneumococcal conjugate vaccine on the density of pneumococcal nasopharyngeal carriage. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 816–824
- 31 Pletz MW, Maus U, Hohlfeld JM et al. Pneumococcal vaccination: conjugated vaccine induces herd immunity and reduces antibiotic resistance. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 358–362
- 32 Pilišvili T, Lexau C, Farley MM et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 32–41
- 33 Link-Gelles R, Taylor T, Moore MR et al. Forecasting invasive pneumococcal disease trends after the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the United States, 2010–2020. *Vaccine* 2013; 31: 2572–2577
- 34 Pletz MW, Ewig S, Lange C et al. Update Pneumonie 2012. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 2265–2284
- 35 Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 816–819
- 36 Sächsische Impfkommision. Empfehlungen der Sächsischen Impfkommision zur Durchführung von Schutzimpfungen im Freistaat Sachsen. Im Internet: http://www.gesunde.sachsen.de/download/LUA/LUA_HM_Impfempfehlungen_E1.pdf Stand: 01.01.2014
- 37 Leroux-Roels G, Maes C, De Boever F et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a novel pneumococcal protein-based vaccine in adults: A phase I/II randomized clinical study. *Vaccine*. DOI 10.1016/j.vaccine.2014.02.052
- 38 Mann B, Thornton J, Heath R et al. Broadly protective protein-based pneumococcal vaccine comprised of pneumolysin-toxoid-CbpA peptide recombinant fusion protein. *J Infect Dis* 2014; 209: 1116–1125
- 39 Bresee J, Hayden FG. Epidemic Influenza - Responding to the expected but unpredictable. *New Engl J Med* 2013; 368: 589–592
- 40 Metersky ML, Masterton RG, Lode H et al. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e321–e331
- 41 Rothberg MB, Haessler DS. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010; 38 (Suppl. 04): e91–e97
- 42 Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4171–4175
- 43 Mertz D, Kim TH, Johnstone J et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5061
- 44 Centers for Disease Control and Prevention. Persons at risk for medical complications due to influenza. Im Internet: www.cdc.gov/flu/professionals/acip/2013-summary-recommendations.htm#at-risk [Stand: 20.08.2013]
- 45 Naleway AL, Henkle EM, Ball S et al. Barriers and facilitator to influenza vaccination and vaccine coverage in a cohort of health care personnel. *Am J Infect Control* 2014; 42: 371–375
- 46 White LF, Archer B, Pagano M. Determining the dynamics of influenza transmission by age. *Emerg Themes Epidemiol* 2014; 11: 4
- 47 Ferdinands JM, Olsho LE, Agan AA et al. Effectiveness on influenza vaccine against life-threatening RT-PCR-confirmed influenza illness in US children, 2010–2012. *J Infect Dis* 2014; 210: 674–683
- 48 Tessmer A, Welte T, Schmidt-Ott R et al. Influenza vaccination is associated with reduced severity of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 38: 147–153
- 49 Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine* 2009; 27: 1101–1110
- 50 Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG et al. Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med* 2009; 361: 1260–1267
- 51 Prutsky GJ, Domecq JP, Elrariah T et al. Assessing the evidence: live attenuated influenza vaccine in children younger than 2 years. A systematic review. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: e106–e115
- 52 Barr IG, Russell C, Besselaar TG et al. Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Northern Hemisphere Influenza Vaccine Composition for 2013–2014. WHO recommendations for the viruses used in the 2013–2014 Northern Hemisphere influenza vaccine: Epidemiology, antigenic and genetic characteristics of influenza A (H1N1)pdm09, A(H3N2) and B influenza viruses collected from October 2012 to January 2013. *Vaccine* 2014; 32: 4713–4725
- 53 Jain VK, Rivera L, Zaman K et al. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med* 2013; 369: 2481–2491
- 54 Kieninger D, Sheldon E, Lin WY et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥18 years. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 343
- 55 Domachowske JB, Pankow-Culot H, Bautista M et al. A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3–17 years. *J Infect Dis* 2013; 207: 1878–1887
- 56 Centers for Disease Control and Prevention. CDC advisory committee recommends an influenza vaccine option for persons with egg allergy. Im Internet: www.cdc.gov/media/releases/2013/a0620-FluBlok.html ; Stand: 21.06.2013
- 57 Jin J. 2014 adult immunization schedule: recombinant flu vaccine expands options for people with egg allergies. *JAMA* 2014; 311: 893
- 58 Baldo V, Baldovin T, Pellegrini M et al. Immunogenicity of three different influenza vaccines against homologous and heterologous strains in nursing home elderly residents. *Clin Dev Immunol* 2010; 2010: 517198
- 59 Tsai TF. Fludax®-MF59®-Adjuvanted Influenza Vaccine in Older Adults. *Infect Chemother* 2013; 42: 159–174
- 60 Zimmermann RK, Lin CJ, Ross T et al. Randomized clinical trial of high-dose influenza vaccine in nursing home residents (Abstract). *IDWeek* 2013; 576b Im Internet: <https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/Paper43076.html> [Stand: 03.10.2013]
- 61 Young F, Marra R. A systematic review of intradermal influenza vaccines. *Vaccine* 2011; 29: 8788–8801
- 62 Mannino S, Villa M, Apolone G et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 527–533

- 63 De Roux A, Marx A, Burkhardt O et al. Impact of corticosteroids on the immune response to a MF59-adjuvanted influenza vaccine in elderly COPD-patients. *Vaccine* 2006; 24: 1537–1542
- 64 Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M et al. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8: e56974
- 65 Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD001269
- 66 Avery RK. Influenza vaccines in the setting of solid-organ transplantation: are they safe? *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 464–468
- 67 Persson I, Granath F, Askling J et al. Risk of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. *J Intern Med* 2014; 275: 172–190
- 68 Nohynek H, Jokinen J, Partinen M et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One* 2012; 7: e33536
- 69 Ahmed SS, Schur PH, Macdonald NE et al. Narcolepsy, 2009 A (H1N1) pandemic influenza vaccinations: What is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity and vaccine adjuvants. *J Autoimmun* 2014; 50C: 1–11
- 70 Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB. Vaccination and auto-immune rheumatic diseases: lessons learnt from the 2009 H1N1 influenza virus vaccination campaign. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 164–170
- 71 Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2011; 258: 1197–1206
- 72 Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant* 2011; 11: 2020–2030
- 73 Smith AM, Adler FR, Ribeiro RM et al. Kinetics of coinfection with influenza A virus and *Streptococcus pneumoniae*. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003238
- 74 Kash JC, Walters KA, Davis AS et al. Lethal synergism of 2009 pandemic H1N1 influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* coinfection is associated with loss of murine lung repair responses. *MBio* 2011; 2: e00172–11
- 75 Plotkin SA. The pertussis problem. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 830–833
- 76 Chiappini E, Stival A, Galli L et al. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 151
- 77 Hellenbrand W. Keuchhusten-Erkrankungen in den neuen Bundesländern, 2002 bis 2012. *Epid Bull* 2014; 1: 1–11 http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/01/Art_01.html
- 78 Robert Koch Institut. Pertussis (Keuchhusten) RKI-Ratgeber für Ärzte. Im Internet: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Pertussis.html [Stand: 26.06.2013]
- 79 Ward JI, Cherry JD, Chang SJ et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 1555–1563
- 80 Witt MA, Arias L, Katz PH et al. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1248–1254
- 81 Klein NP, Bartlett J, Fireman B et al. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics* 2013; 131: e1716–e1722
- 82 Knuf M, Zepp F, Meyer C et al. Immunogenicity of a single dose of reduced-antigen acellular pertussis vaccine in a non-vaccinated adolescent population. *Vaccine* 2006; 24: 2043–2048
- 83 Clark TA, Messonnier NE, Hadler SC. Pertussis control: time for something new? *Trend Microbiol* 2012; 20: 211–213
- 84 Thorstensson R, Trollfors B, Al-Tawil N et al. A phase I clinical study of a live attenuated Bordetella pertussis vaccine – BPZE1; a single centre, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating study of BPZE1 given intranasally to healthy adult male volunteers. *PLoS One* 2014; 9: e83449